

Symbicort SMART gydymo būdas: ką atskleidė klinikiniai tyrimai

Deimantė Karaliūtė, Edita Gasiūnienė, Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

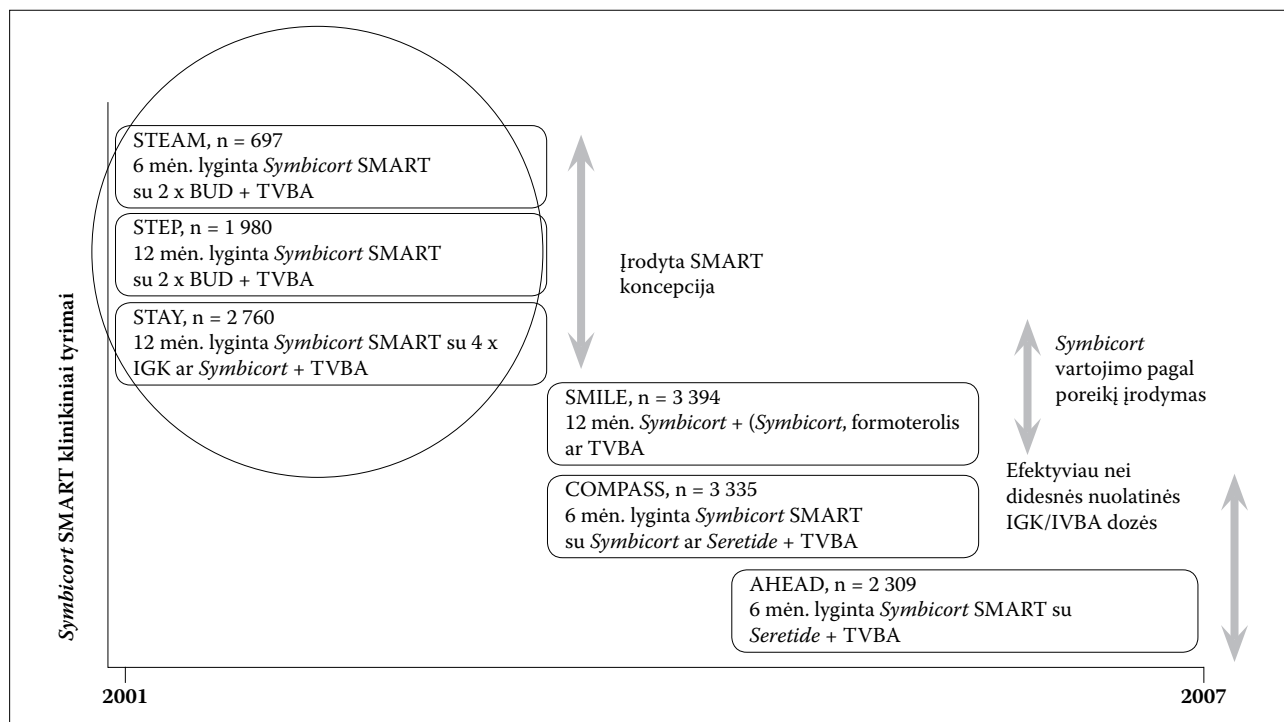
Reikšminiai žodžiai: astma, astmos kontrolė, *Symbicort* SMART metodas, inhaliuojamieji gliukokortikoidai, ilgai veikiantys beta 2 agonistai, sudėtinis gydymas.

Santrauka. Pasaulyje astma serga maždaug 300 mln. žmonių. Pagrindinis astmos gydymo tikslas – pašalinti ar sumažinti astmos simptomus bei apsaugoti pacientą nuo astmos paūmėjimų. *Symbicort* SMART – gydymo metodas, kai inhaliatorius *Symbicort* (inhaliuojamojo gliukokortikoido budezonido ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto formoterolio derinys) vartojamas ir nuolatiniam palaikomajam astmos gydymui, ir simptomams šalinti paūmėjimo metu. Tai vienintelis sudėtinis preparatas, patvirtintas nuolatiniam suaugusiųjų palaikomajam astmos gydymui ir simptomams malšinti. *Symbicort* SMART padeda sumažinti sunkių astmos paūmėjimų dažnumą ir pagerinti astmos kontrolę.

Pasaulyje astma serga maždaug 300 mln. įvairaus amžiaus visų etninių grupių žmonių. Apskaičiuota, kad iki 2025 m. sergančių astma padaugės 100 mln. [1, 3]. Nekontroliuojama ši lėtinė kvėpavimo takų liga gali ženkliai apriboti kasdienį paciento gyvenimą ar net tapti mirties priežastimi [1]. Pagrindinis patofiziologinis astmos mechanizmas – lėtinis kvėpavimo takų uždegimas, kuris sąlygoja padidėjusį bronchų reaktyvumą bei bronchų obstrukciją. Astmos gydymo rekomendacijose [1, 2, 16] pateikiami šie astmos gydymo tikslai: sumažinti ar pašalinti astmos simptomus; pasiekti ir išlaikyti kuo artimesnius normaliems plaučių funkcijos rodiklius; apsaugoti pacientą nuo astmos paūmėjimų; šių tikslų siekti gydant mažiausiomis efektyviomis vaistų dozėmis; sumažinti šalutinį vartojamų vaistų poveikį; mokyti pacientą ir jo artimuosius, supažindinant su astmos gydymo tikslais.

Inhaliuojamieji gliukokortikoidai (IGK) – veiksmingiausi vaistai astmai gydyti. Jei gydant mažomis ar vidutinėmis IGK dozėmis astmos kontroliuoti nepavyksta, rekomenduojama taikyti palaikomąjį gydymą IGK ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto (IVBA) deriniu. Deriniai yra veiksmingesni už gydymą vien tik IGK. Be astmos palaikomojo gydymo, pacientui skiriama ir simptomus šalinančių vaistų – trumpai veikiančių beta 2 agonistų (TVBA) [1–3, 16].

Didelės apimties klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų yra atlikta su budezonido ir formoterolio deriniu *Symbicort*, vartojamu SMART būdu (angl. *Symbicort Maintenance And Reliever Therapy*). Pacientai, gydomi *Symbicort* SMART metodu, gauna nuolatinį palaikomąjį gydymą astmos kontrolei pasiekti, o, atsiradus simptomams, gali papildomai vartoti *Symbicort* pagal poreikį. Klinikiniuose tyrimuose, atliktuose nuo 2001 m. iki 2009 m., dalyvavo daugiau nei 20 tūkst. pacientų, sergančių lengva, vidutinio sunkumo ir sunkia astma (STEAM klinikinis tyrimas – 697, STAY – 2 760, STEP – 1 890, SMILE – 3 394, COMPASS – 3 335, AHEAD – 2 300, COSMOS – 2 143, CHAMPION – 1 530, EUROSMART – 8 424 pacientai) (1 pav.). Tyrimų duomenimis, gydant astmą *Symbicort* SMART metodu, liga kontroliuojama taip pat ar net geriau nei taikant kitą įprastinį astmos gydymą [5–11]. Tyrimai rodo, kad *Symbicort* SMART metodu gydomiems pacientams astmos simptomai suretėja, sumažėja naktinių simptomų skaičius, rečiau pasireiškia sunkūs bei grėsmingi astmos paūmėjimai, palyginti su gydymu palaikomosiomis IGK/IVBA vaistų dozėmis, kai pagal poreikį papildomai pridedama TVBA [6, 8]. Šiuo metu *Symbicort* yra vienintelis IGK/IVBA preparatas, patvirtintas nuolatiniam suaugusiųjų palaikomajam astmos gydymui ir simptomams malšinti.



1 pav. 2001–2007 m. tyrimai, atlikti su *Symbicort* SMART

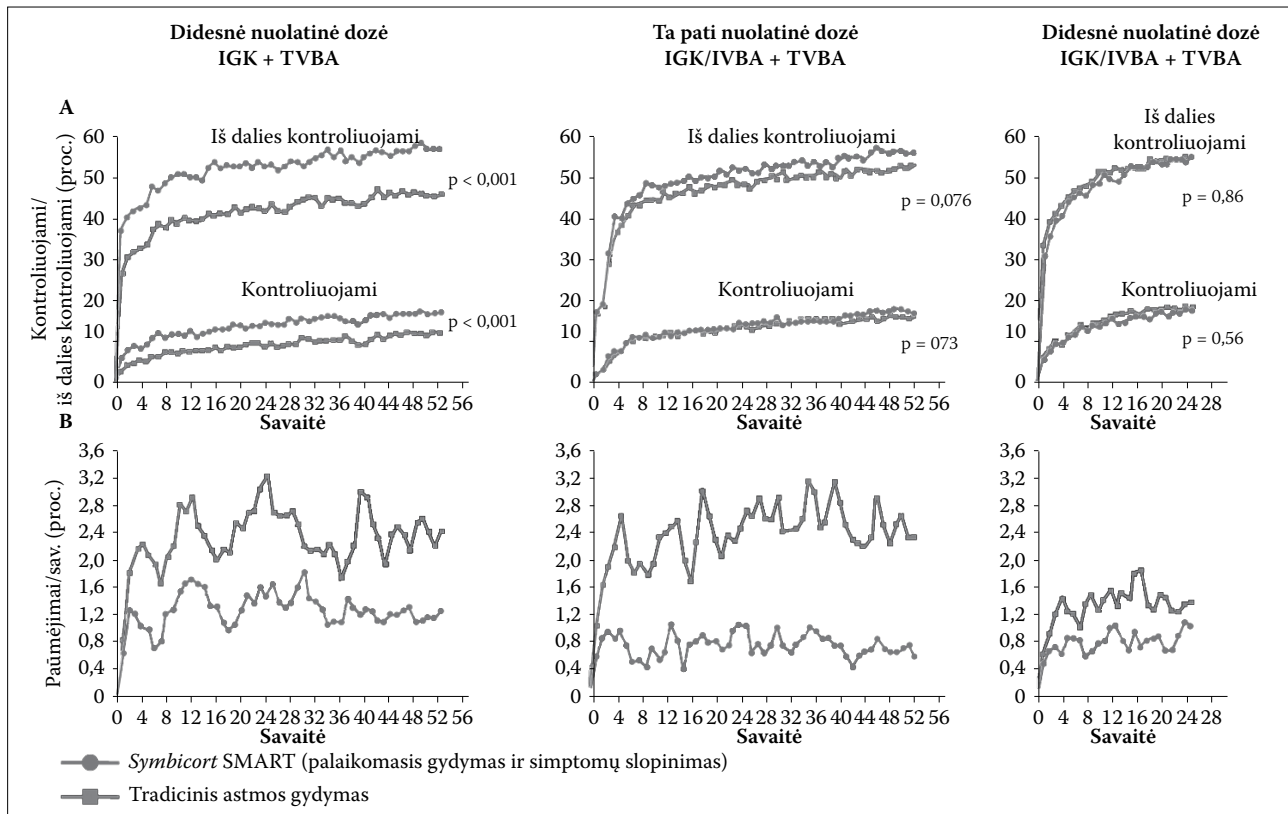
Nors gydymo *Symbicort* SMART efektyvumas įrodytas septyniais dideliais klinikiniais tyrimais [5–11], o 2006 metais *Symbicort* SMART įtrauktas į GINA astmos gydymo rekomendacijas kaip A lygmens įrodymais pagrįstas gydymo metodas [16], iki šiol netyla diskusijos apie vaisto veiksmingumą gydant astmą. Pradiniai *Symbicort* SMART tyrimai, kuriuose lygintas šio metodo efektyvumas su 2–4 kartus didesne doze IGK, vartojamų kartu su TVBA, pagrindė *Symbicort* SMART metodo veiksmingumą: sumažėjo paūmėjimų dažnumas ir pagerėjo plaučių funkcija bei simptomų kontrolė [5–7]. Penkių dvigubai aklų tyrimų retrospektyvioji metaanalizė parodė, kad *Symbicort* SMART efektyviau sumažina paūmėjimų dažnumą ir garantuoja tokią pačią astmos kontrolę kaip ir tradicinis astmos gydymas (2 pav.), įskaitant ir didesnėmis IGK dozėmis [9, 12, 18].

Skiriant budesonido ir formoterolio sudėtinį preparatą *Symbicort* SMART būdu nuolatiniam gydymui ir simptomams slopinti pasiekama geresnė astmos klinikos bei kvėpavimo takų uždegimo kontrolė, lyginant su du kartus didesne sudėtinio preparato palaikomąja doze [4, 9, 10], ar keturis kartus didesne vieno budesonido doze [5, 7]. Kanadoje atliktame tyrime abiejose grupėse nustatytas sumažėjęs eozinofilų skaičius skrepliuose, nepaisant 26 proc. mažesnės IGK dozės gydant *Symbicort* SMART [4].

I. D. Pavord ir bendr. atliko tyrimą, kuriame *Symbicort* SMART gydymo metodas buvo lygintas su tradiciniu astmos gydymu vartojant keturis kartus didesnę budesonido dozę vienerius metus. Tai buvo

kraštutinis *Symbicort* SMART gydymo metodo išbandymas, nes visus metus pacientai gydyti tik mažesniaja bazine doze, skiriant po 1 inhaliaciją *Symbicort* 200/6 μg (išmatuotos dozės) 2 kartus per dieną ir pagal poreikį, nedidinant bazinės dozės. Tyrime dalyvavo 127 astma sergantys ir simptomus patiriantys pacientai. *Symbicort* SMART grupėje po vienerių metų eozinofilų skaičius skrepliuose nebuvo statistiškai reikšmingai padidėjęs ir neviršijo klinikinės normos ribų. Tiriant biopsinę medžiagą eozinofilų pagausėjimas pastebėtas tik bronchų poepiteliniame sluoksnyje, tačiau tai neturėjo įtakos bendram uždegimo intensyvumui (įskaitant TH ląsteles), plaučių funkcijai, paūmėjimų dažnumui ir remodeliacijai (vertinant bazinės membranos storį), palyginti su keturis kartus didesnę budesonido dozę gavusių pacientų grupe. Tyrimo autoriai padarė išvadą, kad tokie rezultatai leidžia suabejoti gliukokortikoidų didelių dozių nauda nuolatiniam astmos gydymui [17].

2009 m. paskelbti neatsitiktinių imčių tyrimo *EuroSMART*, atlikto realios praktikos sąlygomis, duomenys. Tyrime šešis mėnesius stebėti 8 424 pacientai, kurių astma įtraukimo metu buvo nekontroliuojama. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes ir gydyti 160/4,5 μg *Symbicort Turbuhaler* dviem arba viena inhaliacija du kartus per parą bei papildomomis inhaliacijomis pagal poreikį. Prieš tyrimą 61 proc. tyrime dalyvaujančių pacientų astma buvo nekontroliuojama. Grupėje pacientų, kuriems skirtos dvi palaikomios *Symbicort* inhaliacijos du kartus per dieną, nekontroliuojamos astmos atvejų sumažėjo nuo 60 proc. iki 27 proc., o



2 pav. *Symbicort* SMART efektyviau sumažina paūmėjimų dažnumą ir garantuoja tokią pačią astmos kontrolę kaip tradicinis astmos gydymas (penkių dvigubai aklių tyrimų retrospektyvioji metaanalizė)

grupėje pacientų, kuriems skirta viena palaikomoji *Symbicort* inhaliacija du kartus per dieną, – nuo 60 proc. iki 30 proc. Tyrimas rodo, jog daugumai pacientų astma buvo gerai kontroliuojama gydant palaikomąją 160/4,5 µg *Symbicort* SMART dozę du kartus per dieną. Geresnis terapinis atsakas pasireiškė tiems dvi palaikomąsias *Symbicort* inhaliacijas du kartus per dieną gavusiems pacientams, kurių PEF po bronchus plečiančio vaisto inhaliacijos buvo < 80 proc. būtinojo dydžio [11].

Atlikta *EuroSMART* tyrimo pogrupių analizė, skirta palyginti *Symbicort* SMART dviejų bazinių dozių (viena *Symbicort* 160/4,5 µg inhaliacija du kartus per dieną ir dvi *Symbicort* 160/4,5 µg inhaliacijos du kartus per dieną) efektyvumą ir saugumą pacientams, kurie prieš tyrimą buvo gydomi didelėmis IGK dozėmis, bet astma nebuvo gerai kontroliuojama. Iš viso išanalizuoti duomenys 8 040 pacientų, 6 705 gydytų < 1600 µg/d. beklometazono dipropionato (BDP) ekvivalentine IGK doze ir 1 335 gydytų ≥ 1600 µg/d. BDP ekvivalentine IGK doze. Astmos kontrolės klausimyno (ACQ-5) balas daugiau pakito pacientams, kurie iki tyrimo vartojo dideles IGK dozes, palyginti su pacientais, vartojusiais mažesnes IGK dozes. Metanalizė parodė, kad astmos kontrolė ir paūmėjimų dažnumas abiejų bazinių dozių *Symbicort* SMART grupėse nesiskyrė. Taigi nesvarbu, kokio dydžio IGK dozės vartotos, pagrindiniam astmos

gydymui gali būti skiriama viena *Symbicort* 160/4,5 µg inhaliacija du kartus per dieną.

Klinikinių tyrimų, skirtų įvertinti IGK ir IVBA derinio efektyvumą gydant vyresnių žmonių astmą, yra mažai. Atlikta *EuroSMART* tyrimo pogrupių analizė, kuria lygintas *Symbicort* SMART dviejų bazinių dozių (viena *Symbicort* 160/4,5 µg inhaliacija du kartus per dieną ir dvi *Symbicort* 160/4,5 µg inhaliacijos du kartus per dieną) efektyvumas ir saugumas jaunesniems nei 65 metų bei vyresniems nei 65 metų pacientams, kuriems astma nebuvo gerai kontroliuojama. Iš 8 053 pacientų 1 234 ligoniai buvo 65 metų ir vyresni, 6 819 – jaunesni nei 65 metų. Abiejose amžiaus grupėse plaučių funkcija būtinojo dydžio procentais prieš tyrimą nesiskyrė: prieš dilataciją – 85 proc. < 65 metų amžiaus grupėje ir 84 proc. ≥ 65 metų grupėje ($p = 0,1070$), po dilatacijos – 91 proc. < 65 metų amžiaus grupėje ir 90 proc. ≥ 65 metų amžiaus grupėje ($p = 0,2958$). Vertinti sunkūs astmos paūmėjimai ir ACQ-5 balo pokytis. Nustatyta, kad gydant *Symbicort* SMART būdu sunkių astmos paūmėjimų dažnumas ≥ 65 metų amžiaus grupėje reikšmingai nesiskyrė nuo jaunesnių pacientų grupės. Rezultatai nesiskyrė ir abiejose gydymo grupėse (viena *Symbicort* 160/4,5 µg inhaliacija du kartus per dieną ir dvi *Symbicort* 160/4,5 µg inhaliacijos du kartus per dieną). Abiejose amžiaus grupėse ACQ-5 balas pagerėjo panašiai, panašūs buvo ir šalutiniai reiškiniai.

Ar rūkantys pacientai, kuriems pasireiškia astmos simptomai, turėtų būti gydomi didesne *Symbicort* SMART doze nei nerūkantys? Paprastai rūkantys pacientai retai įtraukiami į astmos tyrimus, o gerą astmos kontrolę jiems pasiekti yra sunkiau. Neseniai atlikta EuroSMART tyrimo pogrupių analizė, skirta palyginti *Symbicort* SMART dviejų bazinių dozių (viena *Symbicort* 160/4,5 µg inhaliacija du kartus per dieną ir dvi *Symbicort* 160/4,5 µg inhaliacijos du kartus per dieną) efektyvumą bei saugumą rūkantiems ir nerūkantiems pacientams. Tyrime dalyvavo 3 603 jaunesni nei 45 metų pacientai, 639 (18 proc.) iš jų buvo rūkaliai. Į analizę neįtraukti vyresni nei 45 metų pacientai dėl lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) rizikos. Duomenys rodo, jog gydymas *Symbicort* SMART metodu sumažina sunkių astmos paūmėjimų dažnumą ir pagerina ACQ-5 balo pokytį tiek rūkantiems, tiek nerūkantiems astmos ligoniams. ACQ-5 balas daugiau pakito pacientams, kurie buvo gydomi dviem 160/4,5 µg *Symbicort* inhaliacijomis du kartus per dieną.

APIBENDRINIMAS

Symbicort SMART sunkių astmos paūmėjimų dažnumą sumažina ir astmos kontrolę pagerina labiau nei didesnės IGK ar panašiomis IGK/IVBA + TVBA dozės

[6, 9]. *Symbicort* SMART sumažina sunkių paūmėjimų bei hospitalizavimo dažnumą [9, 10]. Retesni buvo ir gydymo intensyviosios terapijos skyriuje atvejai, palyginti su gydymu IGK/IVBA + TVBA didesnėmis dozėmis, kad būtų užtikrinta tokia pati simptomų kontrolė [10, 11]. *Symbicort* SMART astmos simptomų kontrolę pagerina labiau nei tradicinis iki tol taikytas astmos gydymas. Gydymas *Symbicort* SMART būdu įtrauktas į GINA rekomendacijas ir yra pagrįstas A lygmens įrodymais [16].

SYMBICORT SMART: WHAT IS A NEW CLINICAL TRIALS APPROACH?

DEIMANTĖ KARALIŪTĖ, EDITA GASIŪNIENĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS

Keywords: asthma, asthma control, Symbicort SMART, inhaled corticosteroid, long-acting beta(2)-agonist, combination therapy.

Summary. It is estimated that 300 million people suffer from Asthma. The primary goal of national and international asthma management guidelines is to achieve and maintain overall asthma control and to prevent asthma patients from exacerbations. Symbicort SMART is a combination of inhaled corticosteroid – ICS - (budesonide) and long-acting beta(2)-agonist – LABA - (formoterol) which is the only combined asthma medication approved for maintenance and reliever therapy in adult population. Symbicort SMART provides rapid symptom relief and increases asthma control.

LITERATŪRA

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31:143-178.
- Dougherty D, Sander N, Schatz M, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(suppl): S94-S138.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma, executive summary of the GINA Dissemination Committee Report // *Allergy* 2004; 59:469-478.
- Sears MR, Boulet LP, Laviolette M, et al. Budesonide/ formoterol maintenance and reliever therapy: Impact on airway inflammation in asthma. *Eur Respir J* 2008; 31:982-989.
- Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomised, double-blind trial. *Chest* 2006; 129(2): 246-256.
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(2): 129-236.
- Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1403-1418.
- Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368:744-753.
- Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007; 61:725-736.
- Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma versus high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007; 101:2437-2446.
- Aubier M, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy at two different maintenance doses. Abstract presented during the European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, 12-16 September 2009.
- Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Mar;125(3):600-8, 608.e1-608.e6. Epub 2010 Feb 11.
- Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1715-1721.
- Qiu Y, Zhu J, Bandi V, et al. Bronchial mucosal inflammation and upregulation of CXC chemoattractants and receptors in severe exacerbations of asthma. *Thorax* 2007; 62:475-482.
- Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007; 62:1043-1049.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention - updated December 2009. Available at: www.ginasthma.com
- Pavord ID, Jeffery PK, Qiu Y, Zhu J, Parker D, Carlsheimer A, et al. Airway inflammation in patients with asthma with high-fixed or low-fixed plus as-needed budesonide/formoterol. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1083-9.
- Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26:819-828.

Publikaciją remia farmacijos kompanija UAB „AstraZeneca Lietuva“.

1103/17