

Įkvepiamojo budesonido vaidmuo gydant astmą: farmakologinių tyrimų pamokos

Laimutė Vaidelienė

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: nuolatinė astma, įkvepiamieji gliukokortikoidai, budesonidas, sudėtinis gydymas, gydymo saugumas.

Santrauka. Įkvepiamieji gliukokortikoidai (ĮGK) yra pirmaeiliai ilgalaikio astmos gydymo vaistai. Naujos ilgalaikio astmos gydymo budesonidu studijos suteikė daug įdomios informacijos, papildančios astmos gydymo rekomendacijas. Trejų metų trukmės dvigubai aklo START (angl. *inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy*) tyrimo rezultatai parodė, kad anksti pradėtas gydymas įkvepiamuoju budesonidu sumažina kvėpavimo sutrikimus ir būsimų sunkių paūmėjimų tikimybę 44 proc. suaugusiųjų ir vaikų, sergančių naujai diagnozuota bei ĮGK iki tol negydyta astma. Deja, ankstyvo gydymo ĮGK teigiama įtaka ilgalaikiams kvėpavimo funkcijos pokyčiams nebuvo įrodyta. Panašūs duomenys gauti ir CAMP (angl. *Childhood Asthma Management Program*) studijoje, kuri patvirtino, kad gydymas ĮGK neveikia natūralios astmos eigos. Vis dėlto CAMP studijos indėlis į astmos gydymo rekomendacijas labai svarbus, nes joje patvirtinta nuolatinio gydymo ĮGK būtinybė, ne norint paveikti natūralią ligos eigą, o siekiant pagerinti astmos kontrolę.

Dažnas astma sergantis pacientas vengia vartoti ĮGK ilgą laiką. Svarbiausia priežastis – nepageidaujamo poveikio baimė. Todėl siekiama minimizuoti nepageidaujamus reiškinius ir padaryti astmos gydymą dar patogesnį. START studija patvirtino budesonido efektyvumą ir saugumą vartojant jį vieną kartą per parą, o OPTIMA (angl. *Oxis and Pulmicort Turbuhaler in the Management of Asthma*) ir FACET (angl. *Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy*) studijos įrodė sudėtinio gydymo efektyvumą bei saugumą gydant vidutinio sunkumo ir sunkią astmą.

Visi kartu šie tyrimai pagrindžia kasdienės ĮGK terapijos efektyvumą ir saugumą gydant nuolatinės eigos lengvą ar vidutinio sunkumo astmą, palaiko ankstyvo gydymo ĮGK naudą ir pateikia sudėtinio gydymo indikacijas.

Nepaisant daugybės sutarimų ir rekomendacijų, astma kontroliuojama vis dar nepakankamai, o pacientai dažnai vengia vartoti vaistus ilgą laiką. Visų pirma dėl to, kad prastai išmano ligos patogenezę ir vaistų veikimo mechanizmus, baimindamiesi nepageidaujamų reiškinių, mažina vaistų kiekį, dozes ar gydymo trukmę. Todėl gydymo schemas, vaistų efektyvumo vertinimo kriterijai nuolat tobulinami, ieškoma saugesnių gydymo metodų.

Pirmosiose tarptautinėse astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijose pagrindinis gydymo parinkimo kriterijus buvo ligos sunkumas. Nors astmos sunkumas išlieka svarbiausias ligos intensyvumo rodiklis, naujausios GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) ir Naciona-

linės astmos mokymo ir profilaktikos programos (angl. *National Asthma Education and Prevention Program*) rekomendacijos akcentuoja, kad astma yra kintama liga ir jos gydymas priklauso ne tik nuo ligos sunkumo, bet ir nuo jos kontrolės bei atsako į vaistus [1, 2]. Gydant astmą, remtis tik ligos sunkumu yra neracionalu, mat dažni bei sunkūs paūmėjimai galimi ir sergant lengva astma. Taigi nekontroliuojama gali būti bet kokio sunkumo astma. Tyrimai rodo, kad pusė visų nekontroliuojamos ligos atvejų nustatoma pacientams, sergantiems epizodine (35 proc.) ir lengva nuolatine (26 proc.) astma [3].

Keičiantis požiūriui, įvardijamas ir naujas gydymo tikslas – mažinant kvėpavimo sutrikimus ir riziką, pa-

siekti ir išlaikyti ligos kontrolę. Į kvėpavimo sutrikimų sąvoką įeina ligos simptomų dažnumas bei intensyvumas ir kvėpavimo funkcijos pokyčiai. Rizika apima paūmėjimų tikimybę, vaistų nepageidaujamą poveikį bei negrįžtamus organizmo pokyčius: plaučių funkcijos blogėjimą, vaikų plaučių augimo sutrikimą.

Akivaizdu, kad šiuos tikslus galima pasiekti tik kontroliuojant kvėpavimo takų uždegimą. Įkvepiamieji gliukokortikoidai (ĮGK) vieninteliai slopina daugybę uždegimo grandžių, todėl yra pirmaeiliai vaistai nuolatinėi astmai gydyti. Jie gali būti vartojami vieni arba derinami su ilgo veikimo beta 2 agonistais (IVBA). Budezonidas (BUD) – vienas dažniausiai astmai gydyti vartojamų ĮGK. Atlikta nemažai budezonido studijų, kurios padeda įvertinti ĮGK vietą gydant astmą ir prisideda prie bendro supratimo apie astmos kontrolę [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

ANKSTYVAS ASTMOS GYDYMAS ĮKVEPIAMAISIAIS GLIUKOKORTIKOIDAIS

Keletas seniau atliktų studijų parodė, kad anksti pradėjus astmą gydyti ĮGK, galima tikėtis geresnių rezultatų [13, 14]. Tačiau minėtose studijose daugiausia dalyvavo pacientai, kurių astma jau seniai diagnozuota. START (angl. *Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy*) buvo pirmoji ilgalaikė atsitiktinių imčių dvigubai akla studija, kurioje ankstyvas gydymas ĮGK skirtas per pirmuosius 2 metus nuo astmos diagnozės nustatymo [6, 7]. Tyrime dalyvavo 7 240 5–66 metų amžiaus pacientų, kurių astma iki tol nebuvo gydyta ĮGK. Kartu su įprastiniu astmos gydymu tiriamiesiems skirta budezonido viena kartą per parą arba placebo.

START trejų metų dvigubai aklos gydymo fazės duomenys rodo, kad anksti pradėtas astmos gydymas budezonidu statistiškai reikšmingai sumažina paūmėjimų riziką iki tol ĮGK negydytiems pacientams. 3 metus budezonidu gydytiems suaugusiems ligoniams rečiau prireikė sisteminių gliukokortikoidų (GK), o laikotarpis iki pirmojo sisteminių GK kurso buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis nei placebo grupėje ($p < 0,0001$). BUD grupėje buvo daugiau dienų be astmos simptomų, rečiau reikėjo gydytojo pagalbos, pacientai mažiau dienų praleido stacionare ($p < 0,001$).

5–10 metų vaikų grupėje nustatyti tokie pat rezultatai kaip ir suaugusiųjų: gydymas budezonidu, lyginant su placebo, statistiškai reikšmingai padidino dienų be astmos simptomų skaičių, 50 proc. sumažino stacionare praleistų dienų skaičių, 34 proc. sumažino skubiosios pagalbos vizitų. Kvėpavimo funkcija BUD grupėje po 3 metų gydymo buvo statistiškai reikšmingai geresnė, o FEV₁ blogėjimas statistiškai reikšmingai mažesnis nei placebo grupėje ($p < 0,0001$).

Po pradinio 3 metų dvigubai aklo gydymo periodo ėjo 2 metų atviras gydymo periodas: placebo grupės tiriamiesiems taip pat skirta budezonido, tik jau praėjus 3–5 metams nuo ligos nustatymo, t. y. vėlesniu astmos gydymo etapu.

Bendri 5 metų STRAT studijos duomenys rodo,

kad anksti budezonidu pradėtų gydyti pacientų grupėje astmos simptomų bei sunkių astmos paūmėjimų buvo mažiau, bet BUD skyrus po 3 metų placebo grupės tiriamiesiems statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių išnyko. Kvėpavimo funkcija (FEV₁) po 5 metų taip pat patikimai nesiskyrė. Vaikų ir paauglių grupėje ankstyvas BUD vartojimas nesumažino ir bronchų išplėtimo mėginio įtakos FEV₁ kitimams. Taip START tyrimas įrodė, kad ankstyvas gydymas ĮGK neabejotinai pagerina astmos kontrolę, bet neturi įtakos kvėpavimo funkcijos pokyčiams bei natūraliai ligos eigai.

ILGALAIKIO ASTMOS GYDYMO ĮGK REZULTATAI

Astmą gydantiems specialistams jau nereikia aiškinti, kad gydymas ĮGK turi būti nuolatinis, tačiau pacientai neretai „patobulina“ paskirtą gydymą ir visus vaistus (taip pat ir ĮGK) vartoja tik būklei pablogėjus.

2000–2003 metais atlikto IMPACT (angl. *IMProving Asthma Control Trial*) budezonido tyrimo, kuriame dalyvavo 225 suaugę pacientai, rezultatai aiškiai įrodo nuolatinio gydymo ĮGK naudą gerinant astmos kontrolę, mažinant uždegimą ir bronchų hiperreaktyvumą [4, 23].

2000 metais publikuoti CAMP (angl. *the Childhood Asthma Management Program*) tyrimo duomenys taip pat puikiai atskleidžia ilgalaikio gydymo ĮGK efektyvumą ir naudą 5–12 metų vaikams [15]. Nuolatinė astma sergantys pacientai buvo gydomi mažomis/vidutinėmis dozėmis budezonido arba nedokromiliu du kartus per dieną, arba placebo. Gydymas truko 4–6 metus. BUD gydytų vaikų grupėje, lyginant su placebo, astmos simptomų, skubių gydytojo iškviatimų, stacionare praleistų dienų nustatyta daug mažiau, mažesnis buvo ir salbutamolio bei geriamojo prednizolono poreikis ($p < 0,001$). Kaip ir START studijoje, budezonidas neturėjo reikšmingos įtakos kvėpavimo funkcijos (FEV₁) pokyčiams bronchų išplėtimo mėginio metu. Tačiau spirometrijos rodikliai (FEV₁) BUD gydytų vaikų grupėje pagerėjo jau po 2 mėn. nuo gydymo pradžios ir gydymo periodo pabaigoje buvo statistiškai reikšmingai geresni nei placebo grupėje ($p = 0,02$). Tokių skirtumų nenustatyta nedokromiliu gydytų vaikų grupėje. Bronchų reaktyvumas gydant BUD nuolat mažėjo viso gydymo metu ir išliko mažesnis nei placebo grupėje dar vidutiniškai 2–3 mėnesius po gydymo nutraukimo.

CAMP studija neparemia teiginio, kad gydymas ĮGK gali paveikti natūralų ligos progresavimą, tačiau neabejotinai įrodo ilgalaikio gydymo ĮGK efektyvumą kontroliuojant astmą ir gerinant gyvenimo kokybę. Studija patvirtina nuolatinio gydymo ĮGK būtinybę ne norint keisti natūralią ligos eigą, o siekiant pagerinti astmos kontrolę.

PATOGAUS IR SAUGAUS ĮGK VARTOJIMO PAIEŠKOS

Nepaisant daugybės įrodymų, kad ilgalaikiu astmos gydymu ĮGK kvėpavimo takų uždegimas kontroliuojamas

efektyviausiai, dažnas pacientas vengia vartoti ĮGK ilgą laiką. Dažniausios priežastys: nepageidaujamų reiškinių baimė bei lėtesnis, ne toks kaip bronchus plečiančių vaistų, ĮGK poveikis [16]. Abi šios priežastys verčia ieškoti saugesnių bei patogesnių gydymo metodų.

Gydymas ĮGK vieną kartą per parą daro astmos gydymą patogesnę ir didina tikimybę, kad pacientai tvarkingiau vartos vaistus. Pastarųjų 10 metų tyrimai rodo, kad dėl savo savybių budesonidas gali būti vartojamas 1 kartą per parą, mat jis kvėpavimo takų audinių ląstelėse sudaro laikinus riebalų rūgščių esterius, formuoja neaktyvaus vaisto sankaupas ląstelėje, iš kurių vaistas gali išsiskirti palengva [18].

Vienas iš START tyrimo tikslų buvo įvertinti budesonido, vartojamo vieną kartą per parą, efektyvumą ir saugumą [6]. 5 metų tyrimas parodė, kad vieną kartą per parą vartojamas BUD (< 11 m. vaikams – 200 µg, vyresniems ir suaugusiesiems – 400 µg) buvo gana efektyvus gydant lengvą nuolatinę astmą. Toks gydymo metodas ne tik pagerino ligos kontrolę, lyginant su placebo grupe, bet ir sumažino papildomų vaistų poreikį.

Šie rezultatai patvirtina 2004 metais atliktų 10-ties studijų, lyginusių du kartus ir vieną kartą per parą vartojamo BUD efektyvumą, metaanalizės duomenis [16]. Lengva ar vidutinio sunkumo nuolatinė astma sergantys 1 922 vaikai ir suaugusieji buvo gydomi vieną arba du kartus per parą ta pačia BUD paros doze (pagal poreikį nuo 200 iki 800 µg). Vieną ar du kartus per parą vartojusių BUD pacientų grupėse nebuvo nustatyta jokių statistiškai reikšmingų astmos kontrolės skirtumų: nesiskyrė klinikinių simptomų dažnumas, paūmėjimų skaičius, sunkių astmos paūmėjimų, dėl kurių negalima tęsti studijos, skaičius. Dvi metaanalizėje vertintos studijos tyrė bronchų reaktyvumo kitimus, vartojant BUD vieną ar du kartus per parą. Jų duomenimis, bronchų hiperreaktyvumo sumažėjimas gydant abiem metodais buvo vienodas. Visi šie duomenys pagrindžia galimybę budesonidą vartoti ta pačia paros doze, bet mažesniu dažnumu sergant lengva ar vidutinio sunkumo nuolatinė astma. Šių rekomendacijų nereikėtų aklaik taikyti sunkia astma sergantiems pacientams, su kuriais tyrimų nebuvo atlikta. Vis dėlto apie 80 proc. astmos ligonių, kurių liga yra lengvos ar vidutinio sunkumo eigos, galima gerai kontroliuoti astmą vieną kartą per parą vartojamu BUD.

Tačiau buvo būtina išsiaiškinti, ar 1 k./d. vartojama dvigubai didesnė BUD dozė yra tokia pat saugi, kaip ir mažesnės dozės, vartojamos 2 k./d.

2000 metais švedai L. Thorsson ir A. Kallen lygino įkvėpamojo budesonido poveikį hipotalamo (pogumburio)-hipofizės-antinksčių (angl. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA) sistemai skiriant jo po 400 µg 2 k./d. arba 800 µg 1 k./d. [19]. Be to, buvo žiūrėta, ar skiriasi sisteminis BUD poveikis skiriant jį įvairiu paros metu: 1 k./d. tik ryte arba tik vakare. Tyrėjai nustatė, kad visose BUD gydytų pacientų grupėse kortizolio kiekis kraujo serume gydymo laikotarpiu buvo patikimai mažesnis, lyginant su placebo grupe. Tačiau jis vertintas, kaip

kliniškai nereikšmingas. Tokia išvada padaryta remiantis ankstesnių studijų su BUD duomenimis. Nustatyta, kad 3 200 µg BUD paros dozė slopina antinksčių kortizolio gamybą taip pat kaip 10 dienų geriamojo prednizolono kursas, o ši prednizolono dozė laikoma saugia, nesukelianti kliniškai reikšmingo nepageidaujamo poveikio.

Pastebėta ryškesnė antinksčių slopinimo tendencija vartojant BUD 1 k./d. vakare, tačiau skirtumai nebuvo reikšmingi nei statistiškai, nei kliniškai. Todėl daroma išvada, kad vakarinis BUD vartojimas gali būti rekomenduojamas tiems pacientams, kurių astmos simptomai ryškesni nakties metu ar anksti ryte [19].

Studijose, kuriose dalyvauja vaikai, vertinant ĮGK saugumą, dėmesys ypač kreipiamas į dažniausiai nurodomą ĮGK nepageidaujamą poveikį – sulėtėjusį augimą [4, 6, 7].

START tyrime BUD gydytų 5–10 metų vaikų ūgis nesiskyrė nuo placebo grupės vaikų [4, 20]. Vyresnių nei 11 metų vaikų, gydytų BUD, ūgis nuo placebo grupės atsiliko 1,34 cm, ir šis atsilikimas ryškiausias buvo pirmaisiais gydymo ĮGK metais (-0,58 cm). CAMP tyrimo pabaigoje (po 4–6 metų gydymo) vaikų ūgio prieaugis taip pat buvo patikimai mažesnis BUD grupėje (22,7 cm), lyginant su placebo grupe (23,8 cm). Skirtumas buvo ryškiausias pirmaisiais gydymo BUD metais, o vėliau visose grupėse augimo sparta buvo vienoda. Perspektyviosios studijos rodo, kad, nepaisant augimo sulėtėjimo pirmuosius 3 gydymo ĮGK metus, galutinis suaugusiųjų ūgis (vidutiniškai po 9,2 metų) yra toks pat kaip ir placebo grupės [21].

Taigi, siekiant minimizuoti nepageidaujamus reiškinius ir padaryti gydymą dar patogesnę, START, CAMP ir kitos studijos patvirtino budesonido efektyvumą ir saugumą vartojant jį vieną kartą per parą.

SUDĖTINIO GYDymo VAIDMUO KONTROLIUOJANT ASTMĄ

Nors daugumos pacientų astma gali būti kontroliuojama vartojant mažas ar vidutines ĮGK dozes, kai kuriems, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkios eigos astma, tokio gydymo nepakaks. Tokiais atvejais, siekiant išvengti nepageidaujamo ĮGK poveikio, rekomenduojama ne didinti ĮGK dozę, o derinti juos su ilgo veikimo beta 2 agonistais (IVBA), leukotrienų receptorių antagonistais ar teofiliniais. Nuo 1994 metų vykdomos studijos aiškiai rodo, kad ĮGK ir IVBA derinys parnoksta didelėmis dozėmis vartojamą ĮGK [5, 22].

OPTIMA (*Oxis and Pulmicort Turbuhaler in the Management of Asthma*) studija įvertino formoterolio (FT), pridėdamo prie mažos budesonido dozės, efektyvumą vyresniems nei 12 metų pacientams. Metus trukęs tyrimas parodė, kad pacientams, iki tol negydytiems ĮGK, 100 µg BUD ir 4,5 µg FT derinys 2 k./d. nėra efektyvesnis už 100 µg BUD 2 k./d. Tuo tarpu pacientams, kurių astmos kontrolė buvo nepakankama gydant maža BUD doze, sudėtinis gydymas sąlygojo geresnę ligos kontrolę. Taigi OPTIMA studija reko-

menduoja pacientams, kurių astma iki tol negydyta ĮGK, gydymą pradėti nuo monoterapijos ĮGK, o jei liga blogai kontroliuojama mažomis ĮGK dozėmis, taikyti sudėtinį gydymą pridėdant IVBA.

Kitoje sudėtinio gydymo BUD ir FT studijoje FACET (angl. *Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy*) dalyvavo 852 suaugusieji, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkia astma [4]. Įrodyta, kad sudėtinis gydymas BUD ir FT bei didesnė BUD dozė (400 µg 2 k./d.) apsaugo nuo sunkių ligos paūmėjimų geriau nei monoterapija maža BUD doze (100 µg 2 k./d.).

OPTIMA ir FACET studijos apibrėžė nuolatinę astma sergančių pacientų populiaciją, kuriai sudėtinis gydymas ĮGK ir IVBA galėtų būti naudingas. Pacientams, iki tol negydytiems ĮGK, reikėtų pradėti gydymą nuo monoterapijos ĮGK ir tik tada, kai astmai kontroliuoti jos nepakanka, rekomenduojama didinti ĮGK dozę arba skirti sudėtinį gydymą ĮGK ir IVBA.

Naujausios farmakologinės budesonido studijos papildė mūsų supratimą apie ĮGK vaidmenį gydant astmą. Visos kartu (START, CAMP, OPTIMA ir FACET) šios studijos pagrindžia astmos gydymo rekomendacijas, paremtas pakopinio gydymo principu. Patvirtintas nuolatinio gydymo ĮGK poreikis, ne norint paveikti natūralią ligos eigą, o siekiant pagerinti astmos kontrolę. Įrodytas kasdienės ĮGK terapijos efektyvumas ir saugumas, ankstyvo gydymo ĮGK nauda gydant nuolatinės eigos lengvą ar vidutinio sunkumo astmą. Tyrimais pagrįstos sudėtinio gydymo indikacijos. Taigi, budesonido tyrimai suteikia GINA ir kitoms astmos gydymo rekomendacijoms mokslinį pagrindą ir įrodo jų praktinę vertę.

LITERATŪRA

- National Heart, Lung, Blood Institute (NHLBI). National Asthma Education and Prevention Program expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full Report 2007, NHLBI publication no. 08-4051, www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2007, www.ginasthma.com.
- Desfougeres JL, Sohler B, Freedman D, et al. Perception of asthma control by patients: Results of a survey in 5 European countries. *Eur Respir J*, 30 (suppl):1590, 2007.
- Bradley E, Chipps, Inhaled corticosteroid therapy for patients with persistent asthma: Learnings from studies of inhaled budesonide. *Allergy Asthma Proc*, 30: 217–228, 2009;
- Humbert M., The right tools at the right time, *Chest*, 130/1, July 2006, suppl.29S.
- Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, et al. The inhaled steroids treatment as regular therapy in early asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:1167–1174.
- Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: A randomised, double-blind trial. *Lancet* 361:1071–1076, 2003.
- The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 343:1054–1063, 2000.
- Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 354:1998–2005, 2006.
- Boushey HA, Sorkness CA, King TS, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 352:1519–1528, 2005.
- O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: The OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1392–1397, 2001.
- Pauwels RA, Lofdahl C-G, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 337:1405–1411, 1997.
- Agertoft L, and Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 88:373–381, 1994.
- Selroos O, Pietinalho A, Lofroos A-B, and Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 108:1228–1234, 1995.
- The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 343:1054–1063, 2000.
- Masoli M, Whatherall M, Holt S et al. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis; *Respirology* 2004, 9: 528–534.
- T.H.Self, R.M.Sameri, Efficacy of inhaled corticosteroids administered once daily for asthma, *Am J Manag Care* 2002; 9:91–99.
- R.Brattsand, A.Miller-Larsson, The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity, *Clinical therapeutics*, 2003, Vol 25, suppl.C: C28–C41.
- L.Thorsson, A.Kallen. A randomized controlled assessment of the systemic activity of budesonide when given once or twice daily via turbuhaler, *Eur J Clin Pharmacol*, 2000, 56: 207–210.
- Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003, 361:1071–1076.
- Agertoft L, and Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 343:1064–1069, 2000.
- T. H. Self, and R. M. Sameri. Efficacy of Inhaled Corticosteroids Administered Once Daily for Asthma; *Am J Manag Care* 2002;9:91–99.
- Boushey HA, Sorkness CA, King TS et al. Regular vs. intermittent controller therapy for mild persistent asthma. *New England Journal of Medicine* 2005; 352:1519–1528.

INHALED BUDESONIDE IN THE TREATMENT OF ASTHMA: LESSONS OF PHARMACOLOGICAL STUDIES

LAIMUTĖ VAIDELIENĖ

DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES LUHS MA

Keywords: persistent asthma, inhaled corticosteroids, budesonide, combination therapy, safety of treatment.

Summary. Inhaled corticosteroids (ICS) are the preferred medications for long-term asthma therapy. The new studies with ICS budesonide provide interesting information, which supplement current asthma guidelines. The data of 3-year double-blind START (inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy) study showed, that early treatment with inhaled budesonide improves airway impairment and reduces the future risk of severe exacerbations in adults and children with newly diagnosed and previously untreated bronchial asthma. Unfortunately, the impact of early ICS treatment on long-term changes in lung function has not been proven. CAMP study (Childhood Asthma Management Program) also confirmed that ICS treatment does not affect the progression of asthma. Nevertheless, the contribution of the CAMP study into asthma treatment guidelines is important, because it confirms the need for continuous treatment with ICS in order to improve asthma control even with no influence on natural course of the disease.

Asthmatic patients often avoid taking ICS for a long time. The most common reason – the worry of side effects. That's why researches are looking for ways to minimize side effects and make treatment more comfortable. The START study confirmed the efficacy and safety of using budesonide once daily. The OPTIMA (Oxis and Pulmicort Turbuhaler in the Management of Asthma) and FACET (Formoterol Corticosteroids and Establishing Therapy) study showed the efficacy and safety of combined therapy for moderate to severe asthma treatment. Taken together, these studies have supported the daily ICS treatment for mild to moderate asthma, recommend the early ICS treatment and introduce the indications of combined therapy.