

„Symbicort“ – nuolatiniam astmos gydymui ir simptomų slopinimui

Audra Blažienė

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Pulmonologijos ir radiologijos klinika

Bronchų astma – viena dažniausių lėtinių plaučių ligų, ja serga apie 300 milijonų pasaulio gyventojų. Laimei, per pastaruosius du dešimtmečius astmos diagnozė tapo ne tokia baisi, nors žmogaus, sergančio astma, dar iki šiol išgydyti nepavyksta. Ligą daugumai pacientų galima kontroliuoti taip, kad nevargintų astmos simptomai, nereikėtų, ar tik retkarčiais prireiktų vaistų simptomams pašalinti, plaučių funkcija išliktų normali, nesikartotų sunkūs priepuoliai ir ligos paūmėjimai, o gyvenimas būtų fiziškai aktyvus ir nesiskirtų nuo sveikų žmonių. Astma nebekelia baimės ar apmaudo, ja sergant galima ne tik įprastai gyventi, bet ir pasiekti karjeros aukštumų, ar net didžiausių sporto laimėjimų [4].

Pakopinis astmos gydymas tapo visiems gerai suprantamas ir įprastas, jo svarba neabejojama, nes taikymas klinikinėje praktikoje buvo naudingas. Tai gydymas, kurio intensyvumas priklausė nuo ligos sunkumo – kuo sunkesnė liga, tuo intensyviau ji turi būti gydoma. Svarbiausias tikslas – pasiekti ir užtikrinti ilgalaikę ligos kontrolę. Tačiau, siekiant kuo geresnės ligos kontrolės, svarbu nepamiršti galimo vaistų nepageidaujamo poveikio, taip pat gydymo kainos. Nors astmos simptomai (priepuoliai) ar net paūmėjimai yra epizodiniai, bronchų uždegimas nuolatinis. Taigi savaime suprantama, kad nuolatine astma sergantys ligoniai turi būti gydomi nepertraukiamai, keisti galima tik gydymo intensyvumą.

Norint, kad astma būtų gydoma sėkmingai, svarbu gera paciento ir gydytojo partnerystė (bendradarbiavimas), turėtų būti išsiaiškinti ir pašalinti ligą skatinantys veiksniai, gerai parinktas gydymas, nuolat stebima astmos ligonio sveikatos būklė bei veiksmingai gydomi paūmėjimai.

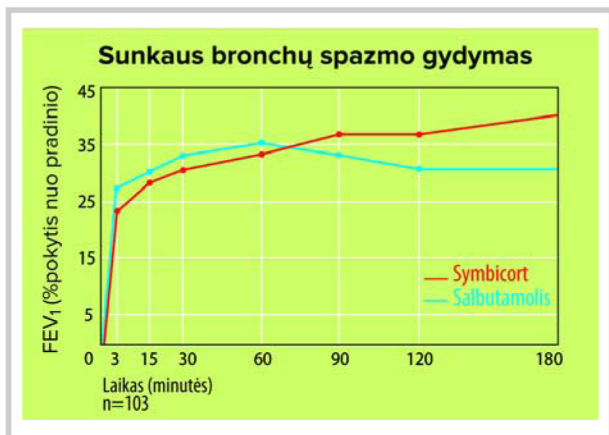
Vienas svarbiausių sėkmingo astmos gydymo tikslų – ligos kontrolė. Neseniai paskelbti rezultatai *INSPIRE* (angl. *International Asthma Patient Insight Research*) tyrimo, kuriuo siekta įvertinti, kaip kontroliuojama liga gydant pacientus pagal astmos gydymo rekomendacijas, nuolat vartojant vaistus bei prižiūrint gydytojui. Tiriamieji (3047 asmenų, dalyvavusių apklausoje) sirgo vidutinio sunkumo ir sunkia astma, kuriai gydyti vartojo inhaliacinius gliukokortikosteroidus (IKS), vienus ar kartu su ilgalaikio poveikio beta agonistais (IPBA). Tyrimo duomenimis, nepaisant gydymo, 89 proc. pacientų buvo astmos pablogėjimų per paskutinius metus (vidutiniškai 11,8 per metus). Net tie ligoniai, kurių liga laikyta gerai kontroliuojama (pagal Astmos kontrolės klausimyną, 6 klausimų versiją (Juniper ir bendr., 1999, 2005), patyrė vidutiniškai 6,3 pablogėjimų per metus. 27 proc. šių paūmėjimų buvo sunkūs: teko gydyti ligoninėje [10].

Daugelis pacientų, kartojantis ligos simptomams ar ligai paūmėjus, patys stengiasi keisti gydymą, t. y. vartoti didesnes vaistų dozes, deja, be gydytojų patarimo dažnai pokyčiai būna netinkami. Paprastai padidina mos tik trumpalaikio poveikio β_2 agonistų dozės, bet nekeičiamos nuolatiniam gydymui skirtų vaistų. Apklausa rodo, kad pirmuosius ryškėjančio astmos paūmėjimo požymius pacientai pajunta prieš 5 dienas iki pasireiškiant aiškiai astmos paūmėjimo klinikai, kai jis nustatomas ir skubiai gydomas, dažniausiai kortikosteroidų tabletėmis [10]. Panašūs duomenys jau prieš aštuonetą metų, 1999 m., Tattersfield ir bendradarbių paskelbto tyrimo [13].

Nors visi supranta, kad astmos paūmėjimas – tai bronchų uždegimo suaktyvėjimas, vaistai nuo jo pradami vartoti pavėluotai, o inhaliuojamųjų kortikosteroidų dozė, net stipriausio uždegimo metu padidinama tik du kartus, tuo tarpu trumpalaikio poveikio β_2 agonistų dozė – net keturis kartus [14]. Taigi gebėjimas anksti atpažinti astmos paūmėjimo požymius ir mokėjimas anksti pakoreguoti gydymą galėtų apsaugoti astmos ligonius nuo sunkaus astmos paūmėjimo. Atlikto tyrimo duomenys rodo, kad laiko gydymui pakęsti pakanka, o tai galėtų užkirsti kelią tolesniam paūmėjimo progresavimui [10].

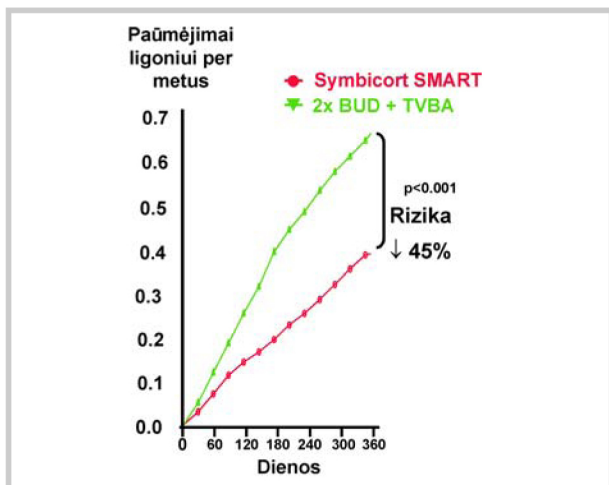
Apie 90 proc. pacientų nori, kad astmos gydymas pašalintų ligos simptomus greitai ir veiksmingai, bet daugiau nei pusė apklaustųjų (54 proc.) baiminasi ir vengia vartoti didesnes vaistų dozes, kai jie gerai jaučiasi [10]. Kiekvienas yra linkęs sumažinti nuolat vartojamų vaistų dozes iki mažiausios, garantuojančios gerą ligos kontrolę.

Šiuolaikinis astmos gydymas pakeitė daugumos astmos ligonių gyvenimą, bet *INSPIRE* tyrimas parodė, kad toks gydymas, net esant gerai ligos kontrolei, nepašalina ligos paūmėjimų tikimybės. Tačiau tai, kad ligoniai patys geba atpažinti astmos simptomus, beprasidedantį ligos paūmėjimą, nori ir gali keisti gy-



1 pav. „Symbicort“ slopina simptomus taip pat greitai ir veiksmingai, kaip salbutamolis [17]

„Symbicort“ pacientai toleravo gerai; jį vartojant nepažeidžiamų reiškinių, palyginti su salbutamoliu, nepadaugėjo



2 pav. Budezonidas ir formoterolis viename inhaliatoriuje, vartojamas nuolatiniam astmos gydymui ir simptomams slopinti, sumažina paūmėjimų riziką [8]

dymą, suteikia vilčių, kad ligos kontrolė bus dar geresnė [10].

Budezonido ir formoterolio derinys viename inhaliatoriuje yra efektyvus ir gerai toleruojamas vaistas nuolatinėi bronchų astmai gydyti [16,2]. Klinikiniai tyrimai įrodytas formoterolio efektyvumas ir saugumas gydant astmos priepuolius [11]. Jo poveikis ne tik greitas, bet ir priklausomas nuo dozės – kuo didesnė dozė, tuo stipresnis bronchus plečiantis formoterolio poveikis [9]. Gydant sunkių priepuolių, saugu vartoti net ir dideles preparato dozes (iki 120 µg iš dozuoto inhaliatoriaus per dieną).

Budezonidas pasižymi nuo vaisto dozės priklausomu poveikiu kvėpavimo funkcijai (padidina FEV1). Labai svarbu, kad padidinus budezonido dozę keturis kartus prasidedant astmos paūmėjimui galima apsaugoti pacientą nuo sunkaus paūmėjimo, kurį reikia gydyti sisteminiais kortikosteroidais [3].

Formoterolio greitas bronchus plečiantis poveikis kaip salbutamolio (1 pav.) [17] bei ilgalaikis kaip sal-

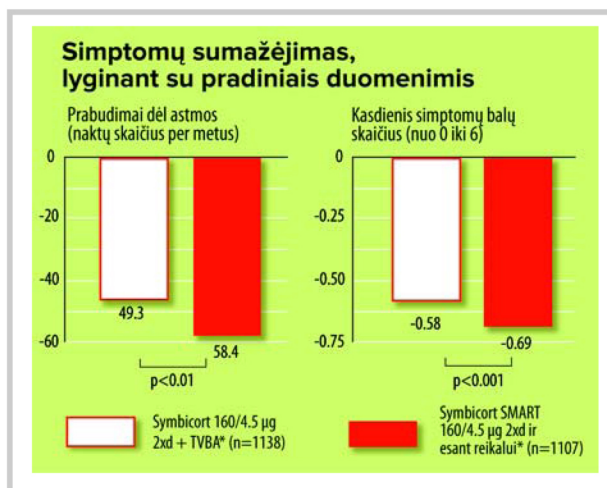
meterolio ir kartu su juo vartojamas budezonidas, kuris per 6 valandas gali pagerinti kvėpavimo funkciją (sumažinti bronchų obstrukciją), sudarė sąlygas vartoti „Symbicort“ ne tik nuolatiniam astmos gydymui, bet ir simptomų slopinimui (*SMART, Symbicort maintenance and reliever therapy*). Tuo tikslu buvo atlikta klininių tyrimų, kuriais lygintas gydymo vienu „Symbicort“ inhaliatoriumi (nuolatiniam gydymui ir simptomams slopinti) veiksmingumas, saugumas ir kaina su gydymu:

- dvigubai ir keturis kartus didesne budezonido doze, kai simptomams pašalinti buvo skiriama trumpo veikimo β_2 agonisto (TPBA) (terbutalino);
- nuolatinė fiksuota „Symbicort“ doze, kai simptomams pašalinti buvo skiriama TPBA (terbutalino);
- nuolatinė fiksuota „Symbicort“ doze, kai simptomams pašalinti buvo skiriama formoterolio;
- nuolatinis gydymas skirtingomis salmeterolio/flu-tikazono dozėmis, kai simptomams pašalinti buvo skiriama TPBA – salbutamolio [18,15,12,8,7,5].

Tyrimuose, trukusiųose nuo 6 iki 12 mėnesių, dalyvavo 12 076 asmenų, sergančių bronchų astma, apie penkis tūkstančius jų vartojo „Symbicort“ nuolatiniam gydymui ir simptomų slopinimui. Visiems į tyrimus įtrauktiems pacientams gera ligos kontrolė nuolat gydant vien tik inhaliaciniais kortikosteroidais nebuvo pasiekta.

Nuolatiniam gydymui ir simptomams palengvinti vartotas „Symbicort“ statistiškai reikšmingai suretino sunkius bronchų astmos paūmėjimus (2 pav.) [8,12], pacientams mažiau reikėjo vartoti sisteminio poveikio KS. „Symbicort“ gydomiems pacientams mažiau reikėjo vaistų inhaliacijų simptomams slopinti ($p < 0001$). Tokie tyrimų rezultatai gauti ištyrus suaugusiuosius, paauglius ir vaikus [8]. Rabe su bendradarbiais atlikto tyrimo rezultatai rodo, kad paūmėjimų skaičius sumažėja, nepriklausomai nuo astmos sunkumo (pacientai sirgo lengva ir vidutinio sunkumo astma) gydant „Symbicort“ vienu inhaliatoriumi, palyginti su dvigubai didesne budezonido doze [12].

Kito Rabe ir bendradarbių tyrimo duomenimis, „Symbicort“ vartojant nuolatiniam gydymui ir simptomams palengvinti, palyginti su „Symbicort“ fiksuota doze ir TPBA (simptomams palengvinti), sunkių paūmėjimų rizika buvo mažesnė net 45 procentais, o palyginti su „Symbicort“ ir formoteroliu (simptomams palengvinti), sunkių paūmėjimų rizika buvo mažesnė 27 procentais [18]. Tiriamosios grupės pacientų, vartojusių „Symbicort“ 160/4,5 µg 2 kartus per parą ir pagal poreikį, palyginti su kontrolinių grupių pacientais, vartojusiais tą pačią „Symbicort“ dozę nuolatiniam gydymui, o pagal poreikį terbutaliną ar formoterolį, plaučių funkcija buvo geresnė [18]. Ne mažiau svarbu, kad „Symbicort“ vartojamas nuolatiniam gydymui ir simptomams slopinti, palyginti



3 pav. „Symbicort“, vartojamas nuolatiniam astmos gydymui ir simptomams slopinti, palyginti su „Symbicort“ ir TVBA, pagerina kasdienę ligos kontrolę

su „Symbicort“ ir TPBA, pagerina ir kasdienę astmos kontrolę (3 pav.) [18]

Klinikiniai tyrimai, kuriais buvo lyginamas gydymo veiksmingumas vartojant budesonidą/formoterolį nuolat ir pagal poreikį su budesonidu/formoteroliu ir dvigubai didesne budesonido doze bei TPBA simptomams slopinti, rodo, kad toks gydymo režimas yra gerai toleruojamas, nepageidaujamų reiškinių visose tiriamųjų grupėse buvo vienodai mažai [15,12,8].

„Symbicort“ vartojant nuolat ir simptomams slopinti gydymo efektas buvo geresnis nei nuolatinio gydymo grupėse su mažesnėmis ar tokiomis pat gydymo sąnaudomis [7,5].

Taigi vartojant „Symbicort“ nuolatiniam gydymui ir simptomams slopinti, užtikrinamas bronchų gleivinės uždegimo gydymas su kiekviena įkvėpta vaisto doze, išvengiama gydymo per maža IKS doze, nes vaisto dozė padidinama atsiradus pirmiesiems astmos simptomams; sumažėja astmos paūmėjimų ir pagerėja ligos kontrolė; sumažėja kortikosteroidų suvartojimas (sisteminių ir inhaliuojamųjų); sumažėja vaistų suvartojimas; pacientai naudojami tik vienu inhaliatoriumi, todėl astmos gydymas tampa patogesnis ir paprastesnis.

Literatūra

1. Ankerst J. Combination inhalers containing inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists: improved clinical efficacy and dosing options in patients with asthma. *J Asthma* 2005;42(9):715–24.
2. Bateman ED, Bantje TA, Joao Gomes M, Toumbis MG, Huber RM, Naya I, et al. Combination therapy with single inhaler budesonide/formoterol compared with high dose of fluticasone propionate alone in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Med* 2003;2(3):275–81.
3. Foresi A, Morelli MC, Catena E, on behalf of the Italian Study Group. Low-dose budesonide with addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. *Chest* 2000;117(2):440–6.
4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2006.
5. Johansson G, Andersson EB, Larson E, Vogelmeier CF. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *Pharmacoeconomics* 2006;24(7):695–708.
6. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie DR, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14(4):902–7.
7. Lundborg M, Wille S, Bjerner L, Tilling B, Lundgren M, Telg G, et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. *Curr Med Res Opin* 2006;22(5):809–21.
8. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):129–36.
9. Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lotvall J. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration on effect and potency. *Eur Respir J* 1997;10(11):2484–9.
10. Partridge MR, Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006;6:13.
11. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, Villasante C, Huang S, Lindh A, Petermann W, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003;22(5):787–94.
12. Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, Romero S, Balanag AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129(2):246–56.
13. Tattersfield AE, Postam DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):594–9.
14. Van der Molen T, Partridge R, Myrseth E, Busse W. Asthma patients adjust their maintenance treatment late in response to worsening asthma symptoms. *Eur Respir J* 2005;26(Suppl. 49):7S.
15. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26(5):819–26.
16. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, Perpina M, Hedman J, O'Neill S, et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001;18(2):262–8.
17. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19(2):139–47.
18. Rabe KF, Atienza T, Magyard P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368(9537):744–53.