

Astma viena, fenotipų daug. Kaip parinkti tinkamiausią gydymą?

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Astmos gydymo tikslai ilgus dešimtmečius išlieka tie patys, tačiau gydymo parinkimo taktika atsirandant vis naujiems klinikinių tyrimų duomenims kinta. Pastaruoju metu pagrindinis rodiklis, lemiantis gydymo efektyvumo vertinimą ir jo korekcijų poreikį, yra astmos simptomų kontrolė. Nors vaistų astmai gydyti yra labai daug, vis dar nemažai sergančiųjų patiria nekontroliuojamos astmos simptomus. Kaip vienas pagrindinių sunkumų, kodėl nepavyksta valdyti ligos eigos, įvardijama pati astmos patogenezė – tai kompleksinė ir heterogeninė liga, turinti gausybę skirtingų fenotipų, pasižyminčių ir patogeneziniais ypatumais, skirtingais klinikiniais simptomais, jų sunkumu ir nevienodu atsaku į skiriamą gydymą. Siekiant maksimaliai efektyviai gydyti konkretaus paciento astmą, svarbu suprasti egzistuojančią skirtingų ligos fenotipų įvairovę, išmanyti patogenezinius jų mechanizmus ir skirtumus.

SMULKIŪJŲ KVĖPAVIMO TAKŲ SVARBA

Astma patogeneziskai apibūdinama nuolatinio kvėpavimo takų uždegimu ir nuolat vykstančia pastarųjų remodeliacija. Pats terminas *astma* apibūdina klinikinį sindromą, apimančią įvairius astmos fenotipus ir endotipus, kuriems būdingi skirtingi klinikiniai požymiai ar mechanizmai, nevienoda reakcija į gydymą. Todėl siekiama, kad kiekvienam ligoniui būtų skiriamas būtent jam seniai nustatė, kad, sergant astma, pažeidžiami ne vien stambieji, bet ir smulkieji kvėpavimo takai, apie kurių pažeidimo svarbą aktyviai diskutuoti pradėta tik visai neseniai dėl ribotų galimybių juos pasiekti ir ištirti, standartizuotų smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių vertinimo kriterijų stokos. Pritaikius įvairias fiziologines technikas priemonės, tik pastarąjį dešimtmetį pavyko įvertinti periferinių kvėpavimo takų būklę sergant astma ir spręsti apie skiriamų vaistų poveikį jiems.

Smulkiaisiais įprasta vadinti siauresnius nei 2 mm vidinio skersmens kvėpavimo takus. Dabar pripažįstama, kad sergant astma būtent smulkieji kvėpavimo takai ir yra pagrindinė vieta, kur fiziologiškai ribojamas oro srautas. Pastarųjų disfunkcija sergant sunkia astma yra akivaizdi, daugėja įrodymų ir lengvesnės ligos eigos atvejais. Apatinių kvėpavimo takų uždegimas ir fiziologinė disfunkcija (apimant ir smulkiuosius kvėpavimo takus) įrodyti esant ir skirtingiems astmos fenotipams, kaip an-

gai: naktį pasireiškiančiai astmai, fizinio krūvio sukeltai astmai, alerginei astmai. Neseniai atlikta apžvalga parodė, kad smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimas gali būti ypač svarbus ir kitiems ligos fenotipams, pavyzdžiui, pacientams, sergantiems sunkia astma, turintiems didelę ligos „stažą“, senyvo amžiaus asmenims ir rūkantiesiems. Iškelta hipotezė, kad tik itin smulkios inhaliuojamųjų vaistų dalelės gali užtikrinti adekvatų vaisto pasiskirstymą visame bronchų medyje ir taip pagerinti ventiliacinę kvėpavimo funkciją, suteikiant ir papildomą klinikinę naudą – geresnę astmos simptomų kontrolę palyginti su vaistų formulėmis, kurios į kvėpavimo takus įkvepiamos stambesnių dalelių pavidalu.

REALAUS GYVENIMO TYRIMAS ITIN SMULKIŪJŲ DALELIŲ BEKLOMETAZONO DIPROPIONATO IR FORMOTEROLIO DERINIO (BDP/F) VEIKSMINGUMUI ĮVERTINTI

Išties geras astmos gydymo inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais (IGK) ir ilgai veikiančiais β -2 agonistais (IVBA) veiksmingumas įrodytas tiek klinikiniais tyrimais, tiek klinikinėje praktikoje. Gydymas šių vaistų deriniu sumažina stacionarinio gydymo dažnumą ir mirštamumą nuo astmos.

Šiais metais publikuoti realaus gyvenimo perspektyviojo neintervencinio daugiacentrio (55 tyrimo centrai) stebėjimo tyrimo rezultatai. Tyrimo ypatingas dėmesys skirtas suaugusiųjų, suskirstytų į pogrupius pa-

gal fenotipus dominuojant smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimui astmai gydyti itin smulkiais BDP/F dalelėmis (pvz.: atkreipiant dėmesį į rūkymo įpročius, ligos trukmę, oro spąstus). Šio tyrimo tikslas buvo gauti detalesnių duomenų apie vaisto toleravimą, veiksmingumą gydant astmos simptomus ir kontroliuojant ligos eigą, vertinant galimą papildomą BDP/F klinikinę naudą skiriant vaistą itin smulkių įkvepiamųjų dalelių pavidale. Tyrimo pacientams buvo skiriama fiksuota BDP/F derinio dozė (100/6 μ g), įkvepiant po 1–2 inhaliacijas 2 kartus per dieną 12 savaičių. Vertintas maksimalus iškvėpimo srovės greitis (PEF, angl. *peak expiratory flow*), forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV1, angl. *forced expiratory volume in one second*), forsuota gyvybinė plaučių talpa (FVC, angl. *forced vital capacity*), dieniniai astmos simptomai, astmos kontrolė ir astmos simptomų sunkumas (balais) bendroje populiacijoje ir skirtinguose pogrupiuose. Vertinimas atliktas trimis etapais – pradinio vizito metu, 4–8 ir 12-tą gydymo savaitę.

Į tyrimą įtraukta 213 pacientų, kurie sirgo astma ir turėjo indikacijų būti gydomi IGK/IVBA deriniais. Įtraukimo į tyrimą kriterijai buvo pasirinkti atsižvelgiant į vaistinio preparato charakteristikų santraukoje esančias indikacijas, kontraindikacijas, specialias atsargumo priemones. Tyrimo galėjo dalyvauti tik iki tol BDP/F deriniu negydyti asmenys. Stebėtas apytiksliai vienodas tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį

(49,1 proc. moterys). Nerūkantys asmenys sudarė didžiąją dalį (53,1 proc.), buvę (23 proc.) ar esami rūkoriai (23,9 proc.) sudarė po ketvirtadalį bendro tiriamųjų skaičiaus. 53,2 proc. rūkančiųjų turėjo ne mažesnę kaip 20 metų rūkymo stažą. Apie 40 proc. tiriamųjų įvardijo ligos trukmę ilgesnę nei 10 metų. Daugiau nei 60 proc. tiriamųjų maksimali įkvėpimo srovė (angl. *peak inspiratory flow* – PIF) buvo mažesnė kaip 60 l/min.

Gauti tyrimo rezultatai svarbūs dviem aspektais:

Bendrosios populiacijos pacientų gydymas itin smulkiais BDP/F dalelėmis lėmė ženkliai geresnę astmos kontrolę (gerai kontroliuojamos astmos padaugėjo nuo 6,1 proc. iki 66,3 proc.; $p < 0,001$; ženkliai sumažėjo nekontroliuojamos astmos atvejų – 70,3 proc., palyginti su 10,0 proc.; $p < 0,001$), plaučių funkciją, simptomų sumažėjimą, mažesnę greito veikimo simptominių vaistų poreikį. Gydymas BDP/F deriniu taip pat buvo susijęs su retesniais astmos priepuoliais ir lengvesniais ligos simptomais.

Akivaizdūs teigiami gydymo BDP/F rezultatai stebėti ir *pacientų pogrupiuose*, priskiriamuose ryškių pokyčių smulkiuosiuose kvėpavimo takuose fenotipui (rūkantiems, astma sergantiems >10 metų ir pacientams su oro spąstais, kai FVC <80 proc.). Pastebėtas astmos simptomų susilpnėjimas visuose pogrupiuose, gydant BDP/F deriniu ir reikšmingai nepriklausantis nuo fenotipo yra tarsi įrodymas apie vaisto teigiamą poveikį sergančiųjų gyvenimo kokybei.

Norint užkirsti kelią astmos eigos sunkėjimui ilgai, gyvybiškai svarbu skirti kaip įmanoma efektyvesnį ir konkrečiam pacientui labiausiai tinkamą gydymą. Fiksuotų dozių beklometazono dipropionato ir formoterolio (BDP/F, *Foster*) 100/6 µg derinys dėl itin smulkių įkvepiamo vaisto dalelių pasižymi gera vaisto dalelių depozicija ir nuoseklesniu gydomuoju poveikiu visame bronchų medyje, klinikinio aspekto – geresne astmos simptomų kontrole ir gyvenimo kokybe, lyginant su kitais IGK/IVBA deriniais, įkvepiamais per dideles vaistų daleles formuojančius inhaliatorius. Neseniai įrodytas ir itin smulkių dalelių BDP/F derinio, skiriamo tiek palaikomajam gydymui, tiek simptomams slopinti (MART metodika) efektyvumas nutolinant pirmą sunkų astmos paūmėjimą sergant nekontroliuojama astma. Nustatyta, kad skiriant BDP/F MART metodika taip

pat ženkliai sumažėjo ir bendras metinis sunkių astmos paūmėjimų dažnis, suretėjo sisteminių gliukokortikoidų bei stacionarinio gydymo, skubios pagalbos poreikio atvejų.

RŪKYMAS IR ASTMA

Yra žinoma, kad cigarečių dūmai sukelia periferinių kvėpavimo takų anomalijas, astma sergantiems ir rūkantiems asmenims sparčiau blogėja plaučių funkcija, dažnesni ligos paūmėjimai, didesnė nekontroliuojamos astmos tikimybė net tada, kai gydoma pagal rekomendacijas, didesnis stacionarinio gydymo poreikis. Kokie konkretūs patofiziologiniai mechanizmai atsakingi už sutrikusį atsaką į skiriamą gydymą astma sergantiems ir rūkantiems asmenims dar nėra aiškūs. Manoma, kad skiriamo gydymo efektyvumą ribojantis veiksnys yra nepakankamas inhaliuojamųjų vaistų kiekis periferiniuose smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Plačiai diskutuojama apie kelis mechanizmus, galinčius turėti įtakos rūkančių ir astma sergančių pacientų gydymui, – dėl rūkymo pakitę kvėpavimo takų uždegimo procesai, ypač smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, sutrikęs receptorių jautrumas IGK. Paskelbti duomenys, kad IGK veiksmingumas aktyviai rūkantiems asmenims statistiškai reikšmingai rečiau lemia plaučių funkcijos pagerėjimą, lyginant su nerūkančiais astma sergančiais pacientais (išvada suformuluota vertinant 3 savaičių trukmės gydymo inhaliuojamuoju flutikazonu duomenis). Sutrikęs rūkalių, sergančių astma, atsakas į gydymą IGK gali būti aiškinamas dominuojančiu neutrofiliniu kvėpavimo takų uždegimu ar sutrikusia genų, atsakingų už steroidinių receptorių atsaką, veikla.

Realaus gyvenimo tyrimo su itin smulkiais BDP/F įkvepiamosiomis dalelėmis rezultatai parodė, kad astmos gydymo BDP/F atsakas buvo panašus tiek mažesnę (<20 pakmečių), tiek didesnę (≥20 pakmečių) rūkymo stažą turintiems rūkoriais. Nors pradinio vizito metu plaučių funkciją apibūdinantys rodikliai buvo kiek prasčiau buvusius rūkoriais, tačiau skirtas gydymas BDP/F deriniu buvo vienodai veiksmingas lyginant su kitų grupių tiriamaisiais. Nerūkiusiems asmenims stebėtas ženklesnis astmos simptomų kontrolės pagerėjimas (75,2 proc. palyginti su 58,0 proc. rūkalių ir 54,2 proc. rūkusių anksčiau); ~ 30 proc. dabar rūkančių ir anksčiau rūkusių asmenų gydymo BDP/F deriniu pabaigoje pasiekė dalinę astmos simptomų kontro-

lę. Po 12 gydymo savaičių, lyginant su pradiniu vizitu, pastebėtas reikšmingas plaučių funkcijos parametru pagerėjimas ir rūkantiems asmenims (1 lentelė; $p < 0,01$ visiems kintamiesiems). Taip pat tyrime nustatyta, kad rūkantiems ir BDP/F deriniu gydomiems asmenims ženkliai pagerėja astmos simptomai, kaip antai kosulys, spaudimas krūtinėje, švokštimas ir dusulys (pav.). Kosulys, vertinant balais, sumažėjo nuo 1,6 gydymo pradžioje iki 0,4 12-tą gydymo BDP/F savaitę, krūtinės spaudimas – nuo 1,8 iki 0,6, švokštimas – nuo 1,4 iki 0,3, dusulys – nuo 1,3 iki 0,2 balo ($p < 0,01$ visiems palyginimams).

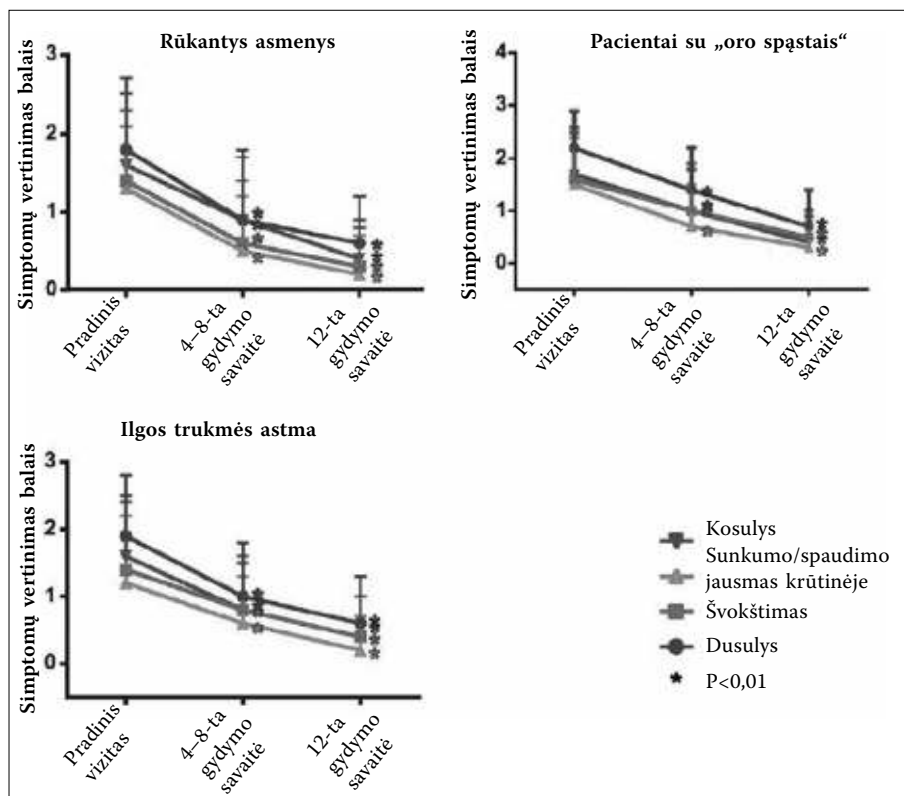
Taigi realaus gyvenimo tyrimo su itin smulkiais BDP/F įkvepiamosiomis dalelėmis rezultatai parodė, kad astmos kontrolė, ženklus simptomų pagerėjimas stebėtas tiek rūkantiems, tiek nerūkantiems pacientams. Kadangi į tyrimą įtraukti pacientai iki tol buvo gydyti vaistais, inhaliuojamais per dideles daleles formuojančius inhaliatorius, galima galvoti, kad gydymas itin smulkiais vaistų dalelėmis tikslingai veikia ir smulkiuosius kvėpavimo takus, taip padidindamas vaisto veiksmingumą ir rūkantiems astma sergantiems, kuriems gydymas didelėmis vaistų dalelėmis buvo mažiau veiksmingas.

Neseniai paskelbti ir dar vieno stebėjimo tyrimo rezultatai. Vertintas gydymo veiksmingumas skiriant inhaliuojamuosius vaistus smulkias daleles suformuojančiais inhaliatoriais, lyginant su didelių dalelių įkvepiamųjų vaistų formomis, atskirai vertinant klininius rezultatus ir rūkančių astma sergančiųjų pogrupyje. Pirmoji vertinama baigtis buvo rūkančių ir astma sergančių asmenų smulkiųjų kvėpavimo takų sutrikusios funkcijos įvertinimas, taip pat papildomai vertinant klinikinį efektą pakeitus standartinį astmos gydymą į vaistus, kurie įkvepiami per itin smulkias vaisto daleles formuojančius inhaliatorius. Vaistų keitimai atlikti paskiriant adekvačias iki tol vartotiems vaistams dozes (pacientams, kurie iki prasidedant tyrimui įkvėpdavo didelio dydžio IGK daleles, gydymas buvo keičiamas į itin smulkių dalelių beklometazono dipropionatą, o vartojusiems IGK/IVBA derinį – į itin smulkių dalelių BDP/F). Pirminė vertinama baigtis buvo išskiriamo azoto (dN2) matavimas iškvepiamame ore pradinio vizito metu ir gydymo eigoje. Reikšmingai didesnis dN2 buvo randamas rūkantiems, palyginti su nerūkančiais asmenimis, nurodant sutrikusią ventilaciją smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. 3 mėnesių trukmės astmos

1 lentelė. Demografiniai duomenys ir klinikiniai rezultatai praėjus 12 savaičių nuo gydymo beklometazono dipropionato ir formoterolio deriniu pradžios (pagal rūkymo įpročius)

1. Demografiniai duomenys	Rūkantys (n = 50)		Buvę rūkoriai [n=48]		Nerūkę (n = 111)	
Amžiaus vidurkis, metai ± SN	44,3 ± 12,8		54,9 ± 14,4		49,2 ± 17,8	
Moterys/vyrai, proc.	48/52		40/60		57/43	
Rūkoriai (≥20 pakmečių), proc.	53,2		-		-	
2. Rezultatai	Pradinis vizitas	Po 12 savaičių*	Pradinis vizitas	Po 12 savaičių*	Pradinis vizitas	Po 12 savaičių*
Astmos kontrolės lygis, proc. pacientų ^a						
Gerai kontroliuojama	10,0	58,0	4,3	54,2	4,5	75,2
Iš dalies kontroliuojama	18,0	32,0	17,0	33,3	29,7	16,5
Nekontroliuojama	72,0	10,0	78,7	12,5	65,8	8,3
Simptomų sustiprėjimas dienos metu/sav.; vidurkis ± SN	2,1 ± 3,3	0,1 ± 0,5	1,5 ± 1,9	0,2 ± 0,5	1,7 ± 2,7	0,2 ± 1,0
Naktinių simptomų sustiprėjimas/sav.; vidurkis ± SN	1,3 ± 2,0	0,1 ± 0,3	1,5 ± 2,1	0,1 ± 0,3	1,1 ± 1,5	0,1 ± 0,5
Astmos simptomų sunkumas, balų vidurkis ± SN	1,5 ± 0,7	0,4 ± 0,4	1,7 ± 0,7	0,4 ± 0,4	1,5 ± 0,7	0,3 ± 0,4
Pacientai, kurie kiekvieną savaitę patiria astmos paūmėjimą, proc.	18,2	2,4	15,4	0,0	13,3	1,2
Pacientai, vartojantys greitos pagalbos simptomus slopinančius vaistus >2 k./sav., proc.	67,7	7,9	70,3	27,5	71,9	10,8
Dieniniai simptomai >2 k./sav., proc.	77,8	13,5	77,8	7,9	75,0	11,4
Pacientai, kuriems dėl astmos buvo apribotas fizinis aktyvumas, proc.	73,7	23,8	75,0	16,7	76,9	7,1
Naktiniai simptomai, proc.	61,1	2,4	66,7	2,5	66,7	4,8
Pacientai, kurių FEV1 <80 proc. b. d.	81,3	37,1	92,1	36,1	85,5	15,5
FEV1, l (proc. b. d. ± SN)	2,5 ± 1,0 (80,5 ± 35,8)	3,4 ± 2,2 (107,7 ± 79,1)	2,2 ± 1,0 (73,6 ± 29,1)	2,9 ± 1,0 (96,4 ± 38,4)	2,7 ± 2,1 (92,1 ± 72,5)	3,1 ± 1,6 (103,1 ± 54,8)
PEF, l/min. (± SN)	323 ± 126	393 ± 135	287 ± 124	357 ± 138	321 ± 133	376 ± 130
FVC l ± SN (proc. b. d. ± SN)	3,3 ± 1,3 (89,0 ± 39,2)	3,9 ± 1,3 (104,6 ± 40,96)	3,0 ± 1,1 (80,6 ± 28,2)	3,5 ± 1,0 (94,3 ± 22,6)	3,4 ± 1,5 (91,5 ± 34,8)	3,9 ± 1,9

SN – standartinis nuokrypis; FEV1 – forsuotas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa; PEF – maksimalus iškvėpimo srovės greitis; b. d. – būtinio dydžio; * Pagal GINA (angl. *Global Initiative for Asthma Guidelines*); *p<0.01 lyginant su pradiniu vizitu (porinis Studento t kriterijus).



Pav. Astmos simptomų sunkumo vertinimas balais, esant skirtingiems ligos fenotipams. Simptomai vertinti 4 balų skalėje, kur 0 – nėra simptomų, o 3 – sunkūs, labai ryškūs simptomai. Rezultatai pateikiami kaip simptomų įvertinimo balais vidurkis ± standartinis nuokrypis vartojant BDP/F derinį skirtingais laiko etapais, lyginant su vertinimu pradinio vizito metu

gydymas smulkias įkvėpimo vaisto daleles formuojančiu inhaliatoriumi ženkliai sumažino dN2 ir kvėpavimo takų pasipriešinimą (rezistentiškumą) astma sergantiems rūkaliams.

IGK/IVBA DERINIO VEIKSMINGUMAS SKIRTINGOS ASTMOS TRUKMĖS ATVEJ AIS

Labai svarbu užkirsti kelią astmos paūmėjimams bei užtikrinti veiksmingą ilgą trukmės astmos gydymą ilgai. Tik keliuose klinikinuose tyrimuose vertintas galimas ryšys tarp astmos nustatymo trukmės ir skiriamo gydymo efektyvumo, pateikiant išvadas, kad ventiliacinės plaučių funkcijos pagerėjimą atspindintys rodikliai gerokai didesni trumpiau sergantiems astma asmenims. Patofiziologiniai mechanizmai, galintys lemti tokį skirtingą gydymo atsaką, vis dar nėra iki galo žinomi; spėjama, kad jie yra susiję su nuolat vykstančiu nekontroliuojamu uždegimu ir kvėpavimo takų remodeliacija. Į minėto realaus gyvenimo tyrimo tiriamųjų kohortą įtraukti skirtingą laiko tarpą astma sergantys asmenys. Pacientai su ilgesniu astmos „stažu“ (>10 metų)

Mano gyvenimo medis



ASTMOS GYDYMUI



FOSTER[®]

Beklometazonas + Formoterolis
Pasiekia. Gydo. Suteikia naudą^{1,3}

Foster 100/6 mikrogramai/išpurškime suslėgtas inhaliacinis tirpalas

Farmakoterapinė grupė – adrenerginiai ir kitokie vaistiniai preparatai nuo obstrukcinių plaučių ligų, ATC kodas – R03 AK07. **Kokybinė ir kiekybinė sudėtis.** Vienoje išpurškiamoje (per vožtuvą praeinančioje) dozėje yra 100 mikrogramų beklometazono dipropionato ir 6 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato. Vienoje inhaliuojamojoje (per kandiklį išsiskiriančioje) dozėje yra 84,6 mikrogramo beklometazono dipropionato ir 5,0 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato. **Farmacinė forma.** Suslėgtas inhaliacinis tirpalas. **Terapinės indikacijos.** Astma. Reguliarus astmos gydymas, kai tikslinga vartoti sudėtinį vaistinį preparatą, jei: astma tinkamai nekontroliuojama inhaliuojamuoju kortikosteroidu ir pagal poreikį vartojamu greitai veikiančiu beta₂ adrenoreceptorių agonistu; arba astma jau yra tinkamai kontroliuojama inhaliuojamuoju kortikosteroidu ir ilgai veikiančiu beta₂ adrenoreceptorių agonistu. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** **ASTMA.** Foster negalima vartoti pradedant gydyti astmą. Foster sudėtyje esantis beklometazono dipropionatas išskiriamas labai mažomis dalelėmis, todėl šio vaistinio preparato poveikis būna stipresnis nei beklometazono dipropionato, kurio dalelės nėra tokios mažos: 100 mikrogramų Foster sudėtyje esančio beklometazono dipropionato, kurio dalelės yra ypač smulkios, poveikis atitinka 250 mikro-

gramų beklometazono dipropionato, kurio dalelės ne tokios smulkios. Taikomos dvi gydymo schemos. **A. Palaikomasis gydymas.** Du kartus per parą atliekamos viena arba dvi inhaliacijos. Maksimali paros dozė yra 4 inhaliacijos. Pacientui būtina patarti, kad jis visada turėtų savo atskirą greitą poveikio bronchus plečiantį vaistinį preparatą, kurį galėtų pavartoti prireikus ūminiams simptomams palengvinti. **B. Palaikomasis gydymas ir ūminiams simptomams palengvinti.** Rekomenduojama palaikomoji dozė yra po 1 inhaliaciją du kartus per parą. Jei atsiranda simptomų, pacientas pagal poreikį turi atlikti 1 papildomą inhaliaciją. Jei po kelių minučių simptomai išlieka, reikia atlikti papildomą inhaliaciją. **Didžiausia paros dozė yra 8 inhaliacijos. LOPL.** Dvi inhaliacijos du kartus per parą. Tyrimų su paaugliais nuo 12 iki 17 metų atlikta nepakankamai. Todėl, kol nebus gauta daugiau duomenų, vaikams ir paaugliams iki 18 metų Foster vartoti nerekomenduojama. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas beklometazono dipropionatui, formoterolio fumarato dihidratui ir (arba) bet kuriai nurodytai pagalbinei medžiagai. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Foster būtina atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies ritmo sutrikimų, idiopatinė pavožtūvinė aortos stenozė, hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatija, kitokia sunki širdies liga, ypač ūminis miokardo infarktas, išeminė širdies liga, stazinis širdies nepakankamumas, okluzinė kraujagyslių liga, arterinė hipertenzija ir aneurizma. Atsargiai Foster reikia vartoti ligoniams, sergantiems tirotoksikoze, cukriniu diabetu, feochromocitoma ir nekoreguota hipokalemija. Foster būtina vartoti atsargiai ligoniams, kuriems yra aktyvi (atvira) ar neaktyvi plaučių tuberkuliozė bei grybelinė ar virusinė kvėpavimo takų

infekcija. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika.** Pacientams nerekomenduojama vartoti beta adrenoblokatorių, įskaitant akių lašus. Kartu vartojant kitokių beta adrenerginių preparatų, gali pasireikšti adityvus poveikis, todėl teofilino ar kitokių beta adrenerginių preparatų kartu su formoteroliu būtina vartoti atsargiai. Kartu vartojami kvinidinas, dizopiramidas, prokainamidas, fenotiazinai, antihistamininiai preparatai, monoamino oksidazės inhibitoriai ir tricikliai antidepresantai gali pailginti QTc intervalą ir padidinti šilvelinės aritmijos riziką. **Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis.** Reikiamų klinikinių duomenų apie Foster vartojimą nėštumo metu nėra. Kadangi beta₂ adrenoreceptorių veikiantys simpatikomimetikai sukelia tokolitinį poveikį, ypatinga priežiūra turi būti skiriama artėjant gimdymo terminui. Nėščioms moterims Foster galima vartoti tik tuo atveju, jei manoma, kad nauda bus didesnė už galimą riziką. Reikiamų klinikinių duomenų apie Foster vartojimą maitinimo krūtimi metu nėra. **Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.** Mažai tikėtinas. **Nepageidaujamas poveikis.** Foster sudėtyje yra beklometazono ir formoterolio, todėl tikėtina, kad nepageidaujamą reakciją pobūdis ir sunkumas bus susijęs su kiekviena veikliąja medžiaga. Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$): faringitas, burnos kandidozė, galvos skausmas, disfonija. Kaip ir vartojant bet kokių inhaliuojamųjų preparatų, gali prasidėti paradoksinis bronchų spazmas. **Pakuotė ir jos turinys.** 1 slėginėje talpyklėje yra 180 išpurškimų. **Receptinis vaistinis preparatas. Rinkodaros teisės turėtojas.** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Austrija. **Atstovas Lietuvoje.** UAB Norameda. **Teksto peržiūros data.** 2014-07-11.

2 lentelė. Demografiniai duomenys ir klinikiniai rezultatai praėjus 12 savaitių nuo gydymo beklometazono dipropionato ir formoterolio deriniu pradžios (pagal ligos trukmę)

1. Demografiniai duomenys	Trumpa astmos trukmė (≤10 metų) (n = 128)	Ilga astmos trukmė (>10 metų) (n = 83)		
Amžiaus vidurkis, metai ± SN	44,8 ± 16,0	54,7 ± 15,0		
Moterys/vyrai, proc.	47/53	58/42		
Naujai nustatyta liga per 1–5 metus/per 5–10 metų /per >10 metų, proc.	25/45/30/-	-/-/100		
Rūkantys/buvę rūkoriai/nerūkę, proc.	26/20/54	21/28/51		
2. Rezultatai	Pradinis vizitas	Po 12 savaitių*	Pradinis vizitas	Po 12 savaitių*
Astmos kontrolės lygis, proc. pacientų				
Gerai kontroliuojama	6,3	72,7	4,8	55,6
Iš dalies kontroliuojama	25,2	21,1	20,5	28,4
Nekontroliuojama	68,5	6,3	74,7	16,0
Simptomų sustiprėjimas dieną/sav.; vidurkis ± SN	1,5 ± 2,2	0,1 ± 0,5	2,2 ± 3,3	0,3 ± 1,1
Naktinių simptomų sustiprėjimas/sav.; vidurkis ± SN	1,0 ± 1,5	0,1 ± 0,3	1,6 ± 2,2	0,1 ± 0,5
Astmos simptomų sunkumas, balų vidurkis ± SN	1,6 ± 0,7	0,3 ± 0,4	1,5 ± 0,7	0,4 ± 0,4
Pacientai, kurie kiekvieną savaitę patiria astmos paūmėjimą, proc.	16,0	1,9	14,3	0,0
Pacientai, vartojantys greitos pagalbos simptomus slopinančius vaistus >2 k./sav.; proc.	63,8	9,2	80,4	22,1
Dieniniai simptomai >2 k./sav.; proc.	73,5	10,2	81,5	11,8
Pacientai, kuriems dėl astmos buvo apribotas fizinis aktyvumas, proc.	75,0	10,3	76,2	18,1
Naktiniai simptomai; proc.	64,2	3,2	66,1	4,1
Pacientai, kurių FEV1<80 proc. b. d.	88,1	21,3	83,9	31,7
FEV1, l (proc. b. d. ± SN)	2,9 ± 1,9 (90,3 ± 67,1)	3,4 ± 1,9 (106,7 ± 63,7)	2,1 ± 1,0 (70,6 ± 69,3)	2,6 ± 1,1 (88,7 ± 81,3)
PEF, l/min. (± SN)	327 ± 117	396 ± 121	294 ± 145	344 ± 146
FVC l ± SN (proc. b. d. ± SN)	3,6 ± 1,4 (93,8 ± 35,6)	4,2 ± 1,7 (107,8 ± 42,1)	2,8 ± 1,2 (81,2 ± 31,5)	3,3 ± 1,2 (95,1 ± 35,4)

SN – standartinis nuokrypis; FEV1 – forsuotas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa; PEF – maksimalus iškvėpimo srovės greitis; b. d. – būtiną dydžio; * – Pagal GINA (angl. *Global Initiative for Asthma Guidelines*); *p <0,01 lyginant su pradiniu vizitu (porinis Studento t kriterijus).

įprastai turi prastesnę plaučių funkciją, stebimos didesnio simptomams malšinti skirtų vaistų suvartojimo bei dažnesnių dieninių astmos simptomų tendencijos. Realus gyvenimo tyrime nustatyta, kad skiriant BDP/F visi minėti klinikiniai rodikliai (ventiliacinė plaučių funkcija, suvartojamų simptominių vaistų ir dieninių astmos simptomų kiekis) pagerėjo tiek trumpiau, tiek ilgiau sergantiesiems astma. Abiejose minėtose grupėse stebėtas astmos simptomų kontrolės pagerėjimas atitinkamai 72,7 ir 55,6 proc. (p <0,01 lyginant su pradiniu vizitu prieš paskiriant minėtą IGK/IVBA derinį). Gydant BDP/F deriniu net ir ilgai astma sergantiems tiriamiesiems stebėtas ventiliacinės plaučių funkcijos pagerėjimas lyginant su pradiniu vizitu (2 lentelė, p <0,01 visiems kintamiesiems). Simptomų intensyvumą žymintys balai pakito taip: kosulio balas sumažėjo nuo 1,6 pradinio vizito metu iki 0,4 12-tą gydymo BDP/F savaitę; krūtinės spaudimo pojūtis atitinkamai nuo 1,9 iki 0,6 balo; švokštimas – nuo 1,4 iki 0,4 balų; dusulys – nuo 1,2 iki 0,2 b. (p <0,01 visiems palyginimams) (pav.). Nustatyta,

kad po skirto gydymo itin smulkių dalelių BDP/F deriniu daugiau kaip pusei ilgai astma sergančių tiriamųjų astmos simptomai tapo kontroliuojami vos per 12 savaitių gydymo BDP/F, palyginti su mažiau nei 5 proc. pradinio vizito metu.

ASTMA IR „ORO SPĀSTAI“

Smulkiųjų kvėpavimo takų uždegimo ir remodeliacijos pokyčiai gali lemti kliniškai reikšmingą pastarųjų susiaurėjimą ar net užsidarymą, o tai sukelia oro spąstus periferiniuose kvėpavimo takuose. Siekiant įvertinti smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimą realaus gyvenimo sąlygomis naudotas FVC rodiklis. Pacientai, turintys oro spąstus (tyrime tai įvardyta kaip FVC <80 proc. b. d.), paprastai pasiekia blogesnę astmos kontrolę. Tyrimo rezultatai parodė, kad gydymas itin smulkiomis BDP/F dalelėmis mažina oro spąstus: gydant BDP/F deriniu FVC vertė susinormalizavo 83 proc. atvejų. Tyrimo duomenimis, su smulkiuosiais kvėpavimo takais susiję ligos komponentai (pvz.: naktiniai simptomai, oro spąstai) gydant BDP/F

per itin smulkias daleles formuojanti inhaliatorių kliniškai reikšmingai pagerėjo. Nustatytas ir kliniškai reikšmingas astmos simptomų intensyvumo sumažėjimas lyginant su pradiniu vizitu (p<0,01 visiems palyginimams) (pav.). Po skirto gydymo BDP/F procentinė dalis pacientų, turinčių oro spąstus ir nekontroliuojamą astmą, sumažėjo nuo 83 iki 14 proc. Tai gali būti susiję su geresne vaisto dalelių depozicija periferiniuose kvėpavimo takuose, efektyvesniu uždegimo gydymu net ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose.

APIBENDRINIMAS

Pacientams, sergantiems astma, pagrindiniai gydymo tikslai yra kontroliuoti ligos simptomus, užkirsti kelią paūmėjimams, išlaikyti plaučių funkciją, neribojant pacientui gyventi normalų aktyvų gyvenimą. Ilgus metus astmos gydymo rekomendacijos rėmėsi atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų rezultatais, tačiau pastaruoju metu vis labiau telkiamas dėmesys į realaus gyvenimo tyrimus, kadangi atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų duomenys paprastai gaunami iš specialiai atrinktų „vienodų“ pacientų populiacijos ir neatsižvelgiama į atskirų pogrupių ypatumus, pvz., rūkančiuosius, vyresnio amžiaus pacientus, pacientus, sergančius įvairiomis gretutinėmis ligomis.

Neabejojama, kad persistuojantis uždegimo procesas sergantiesiems astma paliečia tiek stambiuosius, tiek smulkiuosius kvėpavimo takus. Labiausiai nutolusius smulkiuosius kvėpavimo takus pavyksta gydyti tik skiriant vaistus, galinčius dėl savo itin smulkių dalelių formos juos pasiekti. Atliktas realaus gyvenimo stebimasis tyrimas parodė, kad BDP/F derinys ir inhaliatoriaus formuojamos itin smulkios veikliųjų medžiagų dalelės labai pagerina astmos kontrolę, palengvina astmos simptomus tiek bendroje populiacijoje, tiek konkrečiuose pacientų pogrupiuose (vyresniems pacientams, turintiems „oro spąstus“, rūkančioms, ilgus metus sergantiems astma).

LITERATŪRA

1. Marth K, Spinola M, Kisiel J et al. Treatment response according to small airway phenotypes: a real-life observational study. *Ther Adv Respir Dis*, 2016, 10(3): 200–210.
2. Contoli M, Bellini F, Morandi L et al. Assessing small airway impairment in mild-to-moderate smoking asthmatic patients. *European Respiratory Journal* 2016; DOI: 10.1183/13993003.01708-2015. Internetinė prieiga <http://erj.ersjournals.com/content/early/2016/02/11/13993003.01708-2015>.