

ŠIUOLAIKINIS ASTMOS GYDYMAS: NUO KO PRIKLAUSO SĖKMĖ



Doc. Audra Blažienė

VUL Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Sergant astma, uždegimas lemia tiek klinikinius simptomus, tiek ir struktūrinius kvėpavimo takų pokyčius (remodeliaciją). Paprastai ligos simptomai esti ilgalaikiai, tačiau tinkamai kontroliuojami vaistais neturėtų labai pakeisti įprastinio astma sergančio žmogaus gyvenimo. Šiuolaikinis astmos gydymo pagrindą sudaro sudėtiniai inhaliuojamieji vaistai – gliukokortikoidų ir ilgo poveikio bronchus plečiančių vaistų derinys viename inhaliatoriuje. Tačiau reikia nepamiršti, kad gydymo sėkmė priklauso ne tik nuo vaistų derinio, bet ir nuo kitų veiksnių: įkvėpimo vaisto formos, pasirinkto inhaliatoriaus, paties paciento taisyklingo inhaliuojamųjų vaistų vartojimo.

Inhaliuojamųjų vaistų nauda

Inhaliuojamieji vaistai geriamuosius pranoksta dviem esminiais bruožais: veikia vietiskai, todėl stipriausias poveikis pasireiškia gydant mažiausiomis optimaliomis dozėmis ir maksimaliai saugiai. Pastaraisiais metais atlikti klinikiniai tyrimai rodo, kad astmą galima gerai kontroliuoti daugeliui ligonių. Deja, epidemiologinių tyrimų duomenimis, klinikinėje praktikoje gera astmos kontrolė daug retesnis reiškinys, t. y. daugelis astmos ligonių gydomi nepakankamai veiksmingai, liga kontroliuojama blogai.

Inhaliuojamųjų vaistų veiksmingumas priklauso nuo daugelio aplinkybių, taip pat ir nuo paciento pastangų: paskirto gydymo režimo laikymosi, gebėjimo taisyklingai vartoti (įkvėpti) paskirtus vaistus ir kt. Tyrimai rodo, kad netaisyklingai įkvėpiant ar naudojant netinkamą inhaliatorių norimo klinikinio efekto nebūna, netgi galima prarasti ligos simptomų kontrolę. 2005 m. Dolovich su bendradarbiais apžvelgė klinikinius kontroliuojamuosius tyrimus, kuriuose lygintas tos pačios veikliosios medžiagos, įkvėpiamos skirtingais inhaliatoriais, efektyvumas. Tyrėjai padarė išvadą, kad inhaliuojamojo gliukokortikoido efektyvumas nepriklauso nuo inhaliatoriaus tipo, bet priklauso nuo paciento gebėjimo taisyklingai įkvėpti vaistą.

Svarbiausias gydymo inhaliuojamaisiais vaistais tikslas – efektyviai pristatyti veikliąją vaistinę medžiagą į ligos židinį, paveikti ir koreguoti struktūrinius bei funkcinis kvėpavimo

takų pažeidimus. Reikia prisiminti, kad uždegimas ir remodeliacija sergant astma vyksta visame bronchų medyje, todėl ir gydymas turėtų būti kreipiamas tiek į stambiuosius, tiek ir į smulkiuosius kvėpavimo takus. Daugumos inhaliuojamųjų vaistų dalelės nusėda stambiuosiuose kvėpavimo takuose. Kad inhaliuojamojo vaisto dalelės pasiektų smulkiuosius kvėpavimo takus, jų dydis pagal MMAD (mass median aerodynamic diameter) turi būti 1,5–3 µm.

Ar visi vaistai vienodi

Šiuolaikiniam inhaliuojamajam vaistui keliami šie esminiai reikalavimai:

- veikliosios medžiagos dalelės turi gerai prasiskverbti į kvėpavimo takus;
- vaisto dalelės turi nusėsti per visą kvėpavimo takų ilgį (nuo stambiųjų iki smulkiųjų bronchų);
- nusėdusios vaisto dalelės turi sukelti naudingą funkcinį ir klinikinį poveikį.

Veikliosios medžiagos kaupimasis kvėpavimo takuose priklauso nuo trijų tarpusavyje sąveikaujančių veiksnių: inhaliatoriaus savybių, inhaliuojamojo vaisto dalelių dydžio ir paciento gebėjimo taisyklingai įkvėpti vaistą.

Klinikinėje praktikoje naudojami inhaliatoriai skiriasi techninėmis savybėmis, įkvėpimo srovės intensyvumu, sudėtimi, įkvėpiama doze, patogumu konkrečiam pacientui.

Dozuoti aerozoliniai inhaliatoriai (DAI)

DAI dažniausiai naudojamų inhaliatorių tipas. Jie buvo sukurti 1956 metais ir greitai išpopuliarėjo. DAI yra kompaktiški, juos paprasta naudoti, reikalinga įkvėpimo srovė nedidelė, jie iškart paruošti naudoti. Didžiausias šio tipo inhaliatorių trūkumas – per stipri aerozolio srovė, dėl kurios didelė veikliosios medžiagos dalis panaudojama neracionaliai, nusėda burnoje ir gerklėje ir gali sukelti šalutinių reiškinių, kaip antai disfoniją, kandidozę.

Visi DAI turi veikliosios medžiagos nešiklį – propelentą, jie yra pripildyti veikliosios medžiagos tirpalo arba suspensijos. Nuo to priklauso vaisto patekimo į kvėpavimo takus parametrai: aerozolio dalelių dydis, „debesėlio“ greitis ir vaisto išpurškimo trukmė. Suspensijos naudojamos tada, kai veiklioji medžiaga yra netirpi propelente. Prieš inhaliaciją toks inhaliatorius visada turi būti supurtomas, kad veiklioji medžiaga gerai susimaišytų su propelentu ir taptų homogeniška. Kaip rodo tyrimai, 14–25 proc. pacientų prieš įkvėpdami inhaliatoriaus gerai nesupurto, todėl kaskart gali būti įkvėpiamas skirtingas kiekis veikliosios medžiagos ir gaunamas nevienodas kliniškinis efektas. Suspensijos pripildytas inhaliatorius privalo turėti platesnę išpurškimo angą, nes siauresnę gali užkimšti tirštoka medžiaga. Pro platesnę išpurškimo angą veiklioji medžiaga išpurškiama per greitai, todėl daugiau suspensijos nusėda burnoje bei gerklėje. Be to, išpurškiamos suspensijos dalelės yra didelės ir daugiausia patenka tik į stambiuosius kvėpavimo takus. Tokių inhaliatorių naudojantis pacientas turi išmokti suderinti įkvėpimą su inhaliatoriaus paspaudimu, o tai ne visada pavyksta. Šių trūkumų neturi dozuoti aerozoliniai inhaliatoriai, kuriuose vaistas yra tirpalo pavidalo.

Dozuoti milteliniai inhaliatoriai (DMI)

DMI klinikinėje praktikoje pradėti naudoti praėjusio amžiaus šeštąjį dešimtmetį. Gaminami trijų tipų DMI: pavienių dozių (pvz., *Handihaler*), daugiadoziai (pvz., *Discus*), rezervuariniai (pvz., *Turbuhaler*). Naudojant DMI, pacientui nereikia derinti įkvėpimo su inhaliatoriaus paspaudimu, nes veiklioji medžiaga į kvėpavimo takus patenka ne propelento nešama, o paciento pastangomis. Vaisto įkvėpimo iš dozuoto aerozolinio ir miltelinio inhaliatoriaus technika yra skirtinga: iš DAI įkvėpiama lėtai ir giliai, o iš DMI – greitai, forsuotai ir giliai.

Kai kurie DMI veikia tik esant stipriai įkvėpimo srovei. Naudojant DMI, įkvėpimų dalelių dydis ir kiekis priklauso nuo įkvėpimo srovės stiprumo – kuo įkvėpimo srovė stipresnė, tuo įkvėpimų dalelių dydis yra mažesnis. Naujausi tyrimai rodo, kad vyresnio amžiaus asmenys, netgi nesant kvėpavimo takų obstrukcijos, nepajėgia įkvėpdami sukurti stiprios įkvėpimo srovės. Nustatyta, kad DMI naudojimo klaidų daro nuo 9,1 iki 53,1 proc. pacientų, klaidų tuo daugiau, kuo ligonis senesnis, liga sunkesnė ir kvėpavimo takų obstrukcija didesnė. Visų DAI naudojimo technika yra vienoda (kaip ir įprastinių pirmos pagalbos vaistų ištikus

astmos priepuolio), tuo tarpu kiekvienas DMI veikia savitai, todėl pacientas turi specialiai mokytis juo naudotis. Keičiant vieną inhaliatorių kitu, didėja klaidų tikimybė, jų gali daryti 29–39 proc. suaugusiųjų.

2002 m. Monrealio protokolas uždraudė inhaliatorių gamybai naudoti atmosferos ozono sluoksnį ardančius propelentus. Buvo sukurti ozono neardantys („ozonui draugiški“) propelentai – hidrofluoroalkanai (HFA). HFA inhaliatoriai yra netoksiški, saugūs ir veiksmingi. Dabartiniu metu gaminami skirtingų formų inhaliatoriai: aerozoliniai HFA suspensijų ir HFA tirpalų inhaliatoriai.

Pažangi Modulite® technologija

Ši technologija buvo sukurta Italijos farmacinės kompanijos „Chiesi“. Mokslininkai siekė pakeisti propelentą CFC (chlorofluorokarboną) turinčius inhaliatorius naujais, turinčiais aplinkai nekenksmingą propelentą HFA. Šis propelentas vaistą paverčia tinkamą įkvėpti dalelių aerozoliniu debesėliu. Debesėlio dalelių dydis ir greitis, kuriuo jos išpurškiamos, lemia vaisto patekimo į kvėpavimo takus gylį, taip pat daro įtaką klinikiniam vaisto veiksmingumui ir toleravimui.

Pateikta daugybė įrodymų, kad, sergant astma, uždegimas bei remodeliacijos procesas vyksta visose kvėpavimo takų dalyse, taip pat ir smulkiausiose periferinėse bronchiolėse. Taigi idealu, kad vaisto patektų į stambiuosius ir į smulkiuosius (periferinius) kvėpavimo takus. *Modulite®* technologija puikiai padeda itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato (BDP) ir formoterolio (F) aerozoliui pasiekti šį tikslą – taip sumažinamas reikalingas vaisto kiekis, mažėja ir šalutinio poveikio tikimybė.

Svarbi *Modulite®* technologijos savybė yra ta, kad su propelentu norfuranu (HFA134a) sujungiant tinkamą tirpiklį įmanoma suformuoti tirpalą, o ne suspensiją – taip sukuriamas tolygus sudėtinio vaisto dviejų sudedamųjų dalių pasiskirstymas bei kiekvieną kartą yra išpurškiama tolygi vaisto dozė.

Įdomu tai, kad inhaliacijos metu BDP ir F dalelės yra panašaus dydžio. Daroma prielaida, jog dėl to BDP ir F kartu nusėda bronchų medyje ir sąveika tarp šių dviejų vaistų būna potencialiai geresnė.

Sinerginis BDP ir F poveikis slopinant uždegimą ir remodeliaciją buvo ištirtas in vitro. Nustatyta, kad vaistas slopina žmogaus plaučių audinio fibroblastų proliferaciją, uždegimą (rodo poveikis skreplių eozinofilams) ir remodeliaciją. Naujausi tyrimai, naudojant gama scintigrafijos technologijas, parodė, kad itin smulkių dalelių patekimas į plaučius nepriklauso nuo kvėpavimo takų funkcinės būklės ir yra panašus sveikų ir obstrukcinėmis plaučių ligomis sergančių asmenų (atitinkamai 34 ir 31 proc. nominalios dozės).

Pagal *Modulite®* technologiją pagamintuose BDP/F 100/6 µg HFA dozuoto aerozolinio tipo inhaliatoriuose BDP dozė yra 2,5 karto mažesnė negu įprastiniuose BDP CFA inhaliatoriuose (atitinkamai 100 ir 250 µg beklometazono). Naudojantis *Modulite®* technologijos inhaliatoriais

Lentelė.

Veikliosios medžiagos sankaupa plaučiuose naudojant įvairių tipų inhaliatorius (apibendrinti klinikinių tyrimų duomenys)

Sankaupa plaučiuose (proc.)	
BDP/F DAI (Mariotti ir bendr., 2007)	31 proc.
Įprastiniai DAI (Selroos ir bendr., 1996)	10–20 proc.
Įprastiniai DAI + tarpinė (Selroos ir bendr., 1996)	20–30 proc.
DMI (Anderson, 2001)	15–25 proc.

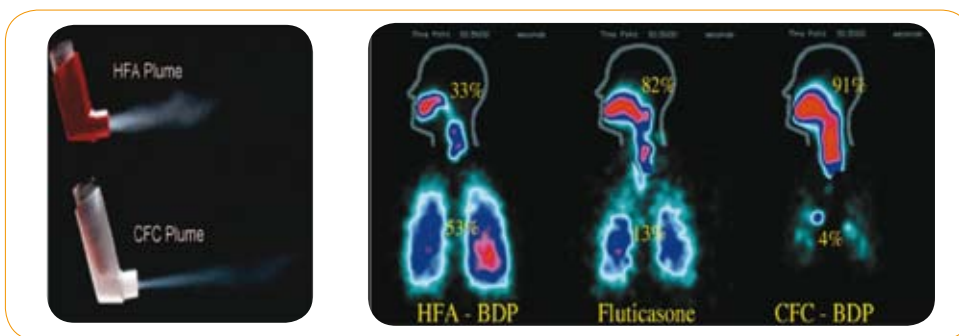
Įkvepiama veikliosios medžiagos dozė pasiekia stambiusius ir smulkiuosius kvėpavimo takus, mažiau veikliosios medžiagos nusėda viršutiniuose kvėpavimo takuose, todėl pagerėja gydymo efektyvumo ir saugumo santykis: klinikinis efektas gaunamas mažesne nominalia BDP dozė, o inhaliatoriuje esančio F nominali dozė nesikeičia.

Suissa su kolegomis 2000 m. klinikiniu tyrimu įrodė, kad gydant inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais galima sumažinti mirštamumo nuo astmos rodiklį. Net 93 proc. šiame tyrime dalyvavusių pacientų vartojo inhaliuojamąjį BDP mažomis dozėmis.

F yra vienintelis bronchus plečiantis beta 2 agonistas, pasižymintis greita veikimo pradžia ir ilga veikimo trukme. F poveikis priklauso nuo vaisto dozės. Klinikiniai tyrimai įrodė F veiksmingumą ir saugumą gydant kvėpavimo takų obstrukcija pasireiškiančias ligas. F galima vartoti tiek ilgalaikiam palaikomajam astmos gydymui, tiek ir greitam obstrukcijos epizodui (dusulio priepuoliui) pašalinti.

Neefektyvaus gydymo priežastys

Gydytojams gerai žinomas posakis, kad „blogiausiai veikia tie vaistai, kurių pacientas nevartoja“. Netvarkingas ir netaisyklingas vaistų vartojimas iš anksto lemia gydymo nesėkmę. Neefektyvaus gydymo priežasčių yra daug, kai kurios jų susijusios su paciento elgesiu, požiūriu ir išankstinėmis nuostatomis. Nepakankamą inhaliuojamųjų vaistų efektyvumą galima paaiškinti įvairiomis priežastimis, ne visos jos susijusios su vaisto savybėmis. Pastebėta, kad pacientai blogiau vartoja tuos vaistus, kurie nesukelia greito juntamo būklės pagerėjimo.



Pav.

Leach CL et al. Am J Respir Crit Care Med 2000; 16 (3): A34

Ypač tai pasakytina apie inhaliuojamuosius gliukokortikoidus, nes šie vaistai ne iš karto palengvina paciento būklę. Greitai simptomus slopina ir kvėpavimą palengvina beta 2 agonistai, todėl pacientai linkę šiuos vaistus perdozuoti siekdami „dar geresnio“ efekto. BDP/F derinį pacientai vartoja dažniausia gerai, nes formoterolis sukelia greitą ir juntamą būklės palengvėjimą. Kartu su formoteroliu pacientas gauna ir inhaliuojamąjį gliukokortikoidą BDP, kuris slopina kvėpavimo takų uždegimą, nulemiantį bronchokonstrikciją ir kitų astmos simptomų atsiradimą. BDP/F derinys daro kompleksinį poveikį: simptominių bronchodilataciją ir uždegimą slopinantį.

Foster® – paprastesnis ir veiksmingesnis gydymas

Tyrimai rodo, kad HFA pagrindu sukurtam BDP/F inhaliatoriui pacientai teikia pirmenybę, lyginant su įprastiniais CFC inhaliatoriais. Praktinio vartojimo požiūriu HFA BDP/F inhaliatoriai turi svarbių pranašumų:

- lėtesnė vaisto išpurškimo srovė;
- ilgesnis įkvėpimas;
- lengvesnė inhaliatoriaus ir kvėpavimo judesių koordinacija;
- prieš įkvepiant inhaliatoriaus nereikia supurtyti (kitaip nei naudojant suspensinį inhaliatorių).
- galima inhaliuoti per tarpinę;
- daugiau veikliosios medžiagos susikaupia plaučiuose.

Moksliskai įrodyta, kad naujos formulės BDP/F sudėtinis inhaliuojamasis vaistas pranoksta atskirai inhaliuojamus vaistus. Vartojant BDP/F sudėtinį vaistą, astmos simptomams kontroliuoti pakanka mažesnės gliukokortikoido dozės, to-

dėl gydymas yra saugesnis. Kaip rodo tyrimai, mažesnės inhaliuojamojo gliukokortikoido dozės palankiai vertinamos pacientų (hormonų baimė!), ir tai prisideda prie geresnio vaistų vartojimo. Nauja formulė suteikia BDP/F sudėtiniam vaistui svarbių klinikinių ypatumų:

- mažiau veikliosios medžiagos nusėda burnoje ir gerklėje bei viršutiniuose kvėpavimo takuose, rečiau atsiranda disfonija, kandidozė;
- mažesnio skersmens veikliosios medžiagos dalelės geriau pasiekia smulkiuosius kvėpavimo takus, veikiamas visas bronchų medis;
- gydant naujos formulės BDP/F sudėtiniais vaistais geriau kontroliuojami astmos simptomai, labiau pagerėja pacientų gyvenimo kokybė.

Apibendrinimas

Pagal tarptautines astmos gydymo rekomendacijas (GINA, 2007) gydyti inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo beta 2 agonisto deriniu pradedama trečioje astmos gydymo pakopoje. Siekiant kontroliuoti ligą pirmenybė teikiama inhaliuojamojo gliukokortikoido mažos dozės deriniui su ilgo veikimo beta 2 agonistu. Itin smulkių dalelių BDP/F sudėtinis vaistas atitinka GINA keliamus reikalavimus – kai astma nekontroliuojama vartojant mažas inhaliuojamojo gliukokortikoido dozes, gydymą galima koreguoti nedidinant jo dozės, o pridėdant ilgo veikimo beta 2 agonistą. Klinikiniai tyrimai ir praktika įrodė, kad Foster® yra veiksmingas ir saugus vaistas astma sergantiems asmenims gydyti.



Literatūros šaltiniai (iš viso 7) redakcijoje.