

Strategie SMART v léčbě astmatu

Budesonid/formoterol (SMART) versus vysoká dávka kombinace salmeterol/fluticason u pacientů s nedostatečně kontrolovaným astmatem

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm, Praha

Hlavním cílem léčby astmatu je kontrola zánětu dýchacích cest s minimálním výskytem příznaků/exacerbací a se zlepšením kvality života pacientů. Základem léčby částečně kontrolovaného nebo nedostatečně kontrolovaného astmatu (dříve označovaného jako perzistující) jsou inhalační kortikosteroidy (IKS). Pokud není dostatečně účinná monoterapie nízkými dávkami IKS, doporučuje se jejich podávání v kombinaci s dlouhodobě působícími β_2 -sympatomimetiky (LABA – long-acting β_2 -agonists).

V současnosti se standardně podávají IKS i LABA ve fixní kombinaci z jediného inhalátoru. V České republice jsou k dispozici dva typy kombinovaných přípravků: budesonid/formoterol (Symbicort, AstraZeneca) a salmeterol/fluticason (Seretide, GlaxoSmithKline). Podávání kombinace IKS/LABA umožňuje dlouhodobou kontrolu nemoci. Přesto v mnoha případech dochází k akutním exacerbacím s dušností, při kterých pacienti užívají záchranou léčbu krátkodobě působícími β_2 -sympatomimetiky (SABA – short-acting β_2 -agonists). Při nedostatečné kontrole astmatu je možno postupovat dvojným způsobem: zvýšit udržovací dávku kombinace IKS/LABA a snížit tak spotřebu SABA jako úlevové medikace, nebo použít kombinaci budesonid/formoterol zároveň jako udržovací i úlevovou terapii (SMART – Symbicort Maintenance and Reliever Therapy). Tento přístup je umožněn rychlým nástupem bronchodilatačního účinku formoterolu (přípravky s obsahem salmeterolu tento úlevový účinek neumožňují). Léčebný režim SMART je určen pacientům od 18 let, pro děti a adolescenty zatím nebyl institucionálně schválen.

Strategie SMART

Režim SMART umožňuje pacientovi pružně (ve stanovených mezích) upravovat dávku IKS/LABA podle obtíží a tím nejen včas bránit rozvoji zánětlivého poškození dýchacích cest, ale zároveň působit rychlou bronchodilataci. Snižuje výskyt závažných exacerbací ve větší míře než fixní dávkování IKS/LABA v kombinaci se SABA. Proto je SMART v současné době v doporučeních Globální iniciativy pro astma (GINA) uveden jako efektivní strategie pro předcházení akutních exacerbací a zlepšení kontroly astmatu.

Účinnost strategie SMART byla ověřena v řadě klinických studií. Ve srovnání s fixním dávkováním kombinací budesonid/formoterol a salmeterol/fluticason + SABA snižoval tento režim výskyt těžkých exacerbací o 28–39 %. V další studii byl režim SMART účinnější než titrování dávky kombinace salmeterol/fluticason – snižoval o 22 % více výskyt těžkých exacerbací; pouze u 40 % pacientů však byla využita možnost zvýšení dávky kombinace salmeterol/fluticason na nejvyšší povolenou hodnotu.

Dosud chybělo srovnání dlouhodobého podávání nejvyšších dávek kombinace salmeterol/fluticason (50/500 μg 2 \times denně) + SABA podle potřeby se strategií SMART (budesonid/formoterol – 2 inhalace 160/4,5 μg 2 \times denně + dávky dle potřeby). Právě toto srovnání bylo předmětem nové studie, publikované v časopise *Respiratory Medicine* (2007;101:2437–2446).

Uspořádání studie

Studie byla šestiměsíční, randomizovaná, dvojitě zaslepená a multicentrická. V zabíhací dvoutýdenní fázi pacienti užívali IKS v udržovací dávce, popřípadě v kombinaci s LABA, a terbutalin podle potřeby. Poté byli randomizováni na skupinu léčenou režimem budesonid/formoterol (SMART, 2 inhalace 160/4,5 μg dvakrát denně + dávky podle potřeby), nebo salmeterol/fluticason (50/500 μg 2krát denně) + terbutalin 0,4 mg/inhalace podle potřeby. Do studie byli zařazeni pacienti od věku 12 let s nedostatečně kontrolovaným astmatem. Primárním sledovaným kritériem byla doba do první exacerbace, k sekundárním kritériím patřily výskyt závažných exacerbací, doba do první hospitalizace a počet hospitalizací pro astma. Dále byla sledována řada dalších parametrů, včetně FEV₁, a byl vyplňován dotazník kontroly astmatu (ACQ-5), jenž reprezentuje pohled pacienta na kontrolu příznaků.

Výsledky a diskuse

Pokud jde o dobu do první exacerbace, FEV₁, ACQ-5 a výskyt nežádoucích účinků, nebyl pozorován významný rozdíl mezi oběma léčebnými strategiemi. Strategie SMART se však jevila jako signifikantně účinnější v počtu exacerbací (o 21 % nižší počet oproti vysokým dávkám kombinace salmeterol/fluticason + SABA) a hospitalizací pro astma (u režimu SMART o 31 % nižší). Průměrná denní spotřeba IKS byla u strategie SMART podstatně

nižší než u srovnávané kombinace, rozdíl byl statisticky vysoce významný. Ve prospěch režimu SMART svědčil i nižší počet dní, v kterých bylo třeba při exacerbaci podat kortikosteroidy perorálně (7,6 % u SMART, 9,4 % u srovnávané kombinace).

Studie ukázala, že strategie SMART představuje v obdobích nestabilního astmatu účinnou intervenci a poskytuje pacientům větší ochranu před závažnými exacerbacemi, protože umožňuje pružné zvýšení protizánětlivě působícího kortikosteroidu podle aktivity nemoci, a tím včas dokáže snížit intenzitu zánětlivého procesu dýchacích cest. Zároveň se ukázalo, že čím větší je riziko exacerbace, tím vyšší je přínos strategie SMART.

Mechanismus účinku kombinace budesonid/formoterol při strategii SMART má řadu složek. Kromě potlačení eozinofilního zánětu budesonidem (za synergického působení LABA) je ve hře pravděpodobně i non-genomický účinek budesonidu – zvýšení vazokonstrikce v dýchacích cestách, která vede ke snížení jejich edému a tím i ke zlepšení průchodnosti dýchacích cest. Kombinace budesonid/formoterol zvyšuje i ochranu před bronchokonstrikcí jako součásti pozdní fáze reakce na alergen.

Tato studie, v níž byla kombinace salmeterol/fluticason použita dlouhodobě v maximální povolené denní dávce, potvrzuje výsledky předchozích studií porovnávajících obě léčebné strategie. Kombinace budesonid/formoterol aplikovaná strategií SMART snižuje počet závažných exacerbací a hospitalizací pro astma a poskytuje významnou ochranu pacientům s epizodami zhoršení astmatu, navíc spotřeba kortikosteroidů je u této strategie menší. V řadě parametrů však mezi oběma typy léčby nebyly významné rozdíly (např. symptomové skóre v dotazníku ACQ-5 či snášenlivost léčby). Obě strategie mají své místo v léčbě astmatu. Je na lékaři, aby posoudil, i vzhledem k výsledkům této studie, jaká léčba je pro konkrétního pacienta vhodná.

Literatura

Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007;101:2437–2446.

Další literatura u autora.