

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
MEDICĪNAS FAKULTĀTE  
FARMĀCIJAS MAĢISTRA  
STUDIJU PROGRAMMA

**BRONHIĀLĀS ASTMAS ĀRSTĒŠANAI  
IZMANTOJAMO MEDIKAMENTU APRITE  
„BENU APTIEKĀ 2” 2015. GADĀ**

MAĢISTRA DARBS

Autore: **Antra Kraukle**

Studenta apliecības Nr.: ak09895

Darba vadītāja: Dr. pharm. Kristīne Saleniece

RĪGA 2016

## ANOTĀCIJA

Astma ir izplatīta hroniska elpceļu iekaisuma slimība, kas skar gan bērnus, gan pieaugušos. To raksturo mainīgi un atkārtoti simptomi, atgriezeniska elpceļu obstrukcija un bronhu spazmas. Astmas ārstēšanas mērķis ir iegūt klīnisko kontroli un samazināt nākotnes risku pacientam.

Šī darba mērķis ir izpētīt bronhiālās astmas ārstēšanai izmantojamo medikamentu apriti Benu aptiekā 2 Rīgā 2015. gadā un to atbilstību Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. gada vadlīnijām.

Astmas terapijā ārsti visbiežāk izraksta astmas kontrolējošos medikamentus. Pieprasītākais astmu kontrolējošais medikaments ir inhalējama glikokortikoīda un ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonista kombinētais medikaments flutikazons/ salmeterols, bet vispieprasītākais stāvokli atvieglojošais medikaments ir īsas darbības  $\beta_2$  agonists salbutamols.

ATSLĒGVĀRDI: astma, aptieka, medikamenti, aprite

## ANNOTATION

Asthma is a common chronic inflammatory disease of the airways affecting both children and adults. It is characterized by variable and recurring symptoms, reversible airflow obstruction and bronchospasm. The goal of asthma treatment is to obtain clinical control and reduce future risks to the patient.

The aim of this work is to research the turnover of medications used for treatment of asthma in Benu 2 pharmacy at Rīga in 2015, and their compliance with Global Initiative for Asthma (GINA) 2016 guidelines.

This research showed that doctors most prescribed medications are asthma controller medications. The most demanded asthma controlling medications were combination of an inhaled long-acting  $\beta_2$ -agonist and an inhaled corticosteroid - fluticasone / salmeterol, but the most demanded asthma rescue medications were short-acting  $\beta_2$ -agonist - salbutamol.

**KEYWORDS:** asthma, pharmacy, medications, turnover

# SATURS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS .....	5
IEVADS .....	6
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	8
1.1. Astmas etiopatogēnēze un klasifikācija .....	8
1.1.1. Astmas fenotipi.....	8
1.1.2. Astmas attīstības riska faktori .....	9
1.1.3. Izvairīšanās no riska faktoriem.....	11
1.1.4. Astmas patofizioloģija.....	12
1.1.5. Astmas diagnostika.....	13
1.1.6. Bronhiālās astmas klasifikācija .....	15
1.2. Bronhiālās astmas terapija un tās kontrole .....	15
1.2.1. Uzturošā (kontrolējošā) astmas pamatterapija.....	15
1.2.2. Stāvokli atvieglojošie (glābjošie) medikamenti .....	20
1.2.3. Bronhiālās astmas kontrole.....	22
2. MATERIĀLI UN METODEDES .....	25
3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA.....	26
SECINĀJUMI .....	38
PATEICĪBAS .....	39
IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI.....	40
PIELIKUMI.....	47

## APZĪMĒJUMU SARAKSTS

AKE – Angiotenzīna konvertējošais enzīms

BA – Bronhiālā astma

FEV<sub>1</sub> – Piespiedu izelpas tilpums vienā sekundē

FVC – Forsēta vitālā kapacitāte

GINA - Global Initiative for Asthma

HEPA – Augstas efektivitātes daļiņu absorbcijas filtrs

HOPS – Hroniski obstruktīva plaušu slimība

IgE – Imūnglobulīns E

IGK – Inhalējamie glikokortikoīdi

NO – Slāpekļa oksīds

PEF – Maksimālā izelpas plūsma

RAST – Radioalergosorbenta tests

SGK – Sistēmiskie glikokortikoīdi

T<sub>H</sub>2 – T helperu 2 šūnas

## IEVADS

Bronhiāla astma (BA) ir hroniska elpceļu iekaisuma slimība. Astmai raksturīgs elpceļu iekaisums, spontāna vai medikamentu izraisīta atgriezeniska elpceļu obstrukcija, pastiprināta gļotu sekrēcija un elpceļu hiperreaktivitāte, kas mijiedarbojoties nosaka klīniskās izpausmes un astmas smaguma pakāpi (Nakagome, et al., 2011; Caramori, et al., 2003). Atkārtotas epizodes ar sēkšanu, elpas trūkumu, smaguma sajūtu krūtīs un klepu, īpaši naktī vai agri no rīta, ir galvenie elpceļu hiperreaktivitātes simptomi (Pijnenburg, et al., 2015). Raksturīga pārmērīga elpceļu sašaurināšanās un hiperreaktivitāte kā atbilde stimulam, kam ir maza vai nav ietekmes uz citādi veselu cilvēku (Hassan, et al., 2015). Astmas hroniska elpceļu iekaisuma procesā iesaistītas dažādas šūnas un elementi. Elpceļu epitēlijs izdala vairākus iekaisuma mediatorus un augšanas faktorus, lai novērstu iekaisuma radītos šūnu bojājumus. Vairāk kā 100 iekaisuma mediatoru regulē iekaisuma procesus astmā. Pagaidām pilnībā nav skaidrs astmas hroniska iekaisuma rašanās ceļš. Sākotnēji iekaisuma rašanos izraisa alergēns, bet vēlāk iekaisums kļūst autonomš, padarot astmu būtībā neārstējamu (Prasad, et al., 2015).

Eiropā gandrīz 10 miljardiem cilvēku vecumā līdz 45 gadiem ir astma. Astmas izplatība Eiropas Savienībā (ES) ir 8,2 % starp pieaugušajiem un 9,4 % starp bērniem un tās izplatība pieaug. Astma ir visizplatītākā neinfekciozā slimība bērniem. Vairumā gadījumu astma ir viegla, bet 10-20 % pacientu astmas pakāpe ir smaga (Selroos, et al., 2015).

Astmas etioloģijā ir svarīgi vairāki faktori gan ģenētiski, gan vides faktori. Saskarsme ar dažādiem alergēniem (piemēram, ziedputekšņi, mājas putekļu ērcītes), mikroorganismiem, ķīmikālijām, tvaikiem, dūmiem un putekļiem var palielināt astmas iespējamību, bet nevar būt kā vienīgais astmas izraisītājs. Tomēr astma nav tikai ģenētiska saslimšana. Tā rodas *de novo* lielam skaitam pacientu, kam ģimenē nav astmas slimnieku. Jādomā, ka astma rodas vides alergēniem iedarbojoties uz ģenētiski uzņēmīgiem indivīdiem (Jindal, 2015).

Astmas terapijas mērķis ir sasniegt un uzturēt klīnisko kontroli, samazināt iespējamos riskus nākotnē un ļaut pacientam dzīvot bez ierobežojumiem slimības dēļ. Jēdziens astmas kontrole ir būtisks astmas vadlīnijās un kontroles līmenis tiek definēts kā apmērs, kādā astmas izpausmes tiek kontrolētas ikdienas terapijā, piemēram, slodzes laikā, nakts pamošanās laikā, ar stāvokli atvieglojošajiem medikamentiem un spēju veikt ikdienas aktivitātes (Pijnenburg, et al., 2015).

Astmas kontroli var viegli novērtēt klīniski ar vienkāršiem pārbaudes paņēmieniem, piemēram, izmantojot noteiktu anketu, atbildes reakciju ārstēšanai un spirometriju (Bostantzoglou, et al., 2015).

**Darba mērķis** ir izpētīt bronhiālās astmas ārstēšanai izmantojamo medikamentu apriti Benu aptiekā 2 Rīgā 2015. gadā un to atbilstību Global Initiative for Asthma (GINA) 2016. gada vadlīnijām.

Lai sasniegtu darba mērķi, tika izvirzīti sekojoši **darba uzdevumi**:

- 1) Izvērtēt astmas ārstēšanai izmantojamo medikamentu apriti.
- 2) Noskaidrot ārstu specialitāti, kuri uzstāda diagnozi – astma.
- 3) Noskaidrot pieprasītākos stāvokli atvieglojošos (glābjošos) medikamentus.
- 4) Noskaidrot pieprasītākos astmu kontrolējošos medikamentus.
- 5) Noskaidrot pieprasītāko kombinēto astmu kontrolējošo medikamentu.

Maģistra darba apjoms - 46 lappuses. Darbā izmantoti 94 bibliogrāfiskie nosaukumi, 3 tabulas un 10 grafiskie attēli.

Maģistra darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Farmācijas maģistra studiju programmā.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. Astmas etiopatogēze un klasifikācija

### 1.1.1. Astmas fenotipi

Astma ir heterogēna slimība ar daudziem fenotipiem un vecums, kad attīstās astma, ir svarīgs faktors, kas atdala fenotipus. Ģenētiskie faktori, atopija un agri pārciestas elpceļu infekcijas ir labi atzīti faktori, kas rada nolieci uz astmas attīstību bērnībā. Pieaugušo vecumā astmas attīstība saistīta ar aptaukošanos, smēķēšanu, depresiju vai citiem dzīves stila vai vides faktoriem, lai gan ģenētiskie faktori un elpceļu infekcijas var būt nozīmīgas arī astmas attīstībai pieaugušo vecumā (Ilmarien, et al., 2015). Apakštipu iedalījums astmas attīstībai pieaugušo vecumā galvenokārt balstās uz eksogēnā vai endogēnā ietekmējošā faktora veidu (Bel, 2004).

Agri sākusies alerģiska T helpera 2 ( $T_H2$ ) astma ir saistīta ar atopiskiem un alerģiskiem komponentiem. Šis fenotips raksturīgs lielākajai daļai pieaugušo, kuriem astma attīstījies agri bērnībā (Wenzel, 2012). Agrīna astmas attīstība parasti ir saistīta ar citām atopiskām slimībām, ieskaitot alerģisku rinītu un atopisko dermatītu, bronhiālo hiperreaktivitāti un samazinātu plaušu funkciju (Bel, 2004; Wenzel, 2012). Agrīni sākušos astmu raksturo lielāks alerģēnu specifiskā imūnglobulīna E (IgE) daudzums, salīdzinot ar pieaugušo vecumā sākušos astmu. Agri attīstījies astma var būt gan vieglas, gan smagas pakāpes (Wenzel, 2012). Galvenie riska faktori ir ģenētiskie faktori (atopija, astmas esamība vecākiem) un agrā alerģiska sensibilizācija (mājas putekļu ērcītes, prusaki).

Epidemioloģiskajos pētījumos aprakstīti arī citi astmas fenotipi bērniem, kas nav saistīti ar  $T_H2$ . Pārejoša zīdaiņu sēkšana (sēkšana līdz 3 gadiem, bet ne pēc), bērniem ģimenes anamnēzē nav astma, bet raksturo pavājinātu plaušu funkciju pēc piedzimšanas. Neatopiska sēkšana bērniem, kad sāk staigāt un agros skolas gados, bieži raksturīga, ja bijusi dziļo elpceļu vīrusu infekcija. Aprakstīts arī fenotips, kur astma sākas vēlu bērna gados pubertātes laikā vai pēc, galvenokārt skar sievietes un ilgas pubertātes gadījumā (Bel, 2004).

Vēlu attīstījies patstāvīga eozinofilā astma raksturojas ar paaugstinātu eozinofilu daudzumu kā parasti, kas noteikts krēpu, bronhoskopiskās vai asins analīzēs. Vairākus gadus var saglabāties augsts eozinofilu daudzums par spīti ārstēšanai ar inhalējamiem vai perorāliem glikokortikoidiem. Šāda veida astma bieži saistīta ar sinusītu, deguna polīpiem (Wenzel, 2012; Fajt, et al., 2015).

Slodzes izraisīta astma attiecas uz astmu, kuras simptomi izpaužas galvenokārt pēc fiziskām aktivitātēm. Kaut arī šis fenotips ir aprakstīts jau gadiem, tomēr ir maz zināms par tā imunoloģisko un iekaisuma pamatojumu. Slodzes izraisīta astma bieži ir vieglas pakāpes, un

pieredzēto bronhokonstrikciju skaits samazinās, reaģējot uz ilgstošāku slodzi, un šis samazinājums ir biežāks aukstos, sausos apstākļos (Wenzel, 2012).

Ar aptaukošanos saistīta astma bieži tiek izdalīta kā atsevišķs fenotips. Aptaukošanās ir būtiska nozīme astmas attīstībai, kontroles un smaguma pakāpei. Tomēr, vai aptaukošanās pati par sevi izraisa astmu, vēl joprojām tiek pētīts (Wenzel, 2012; Ray, et al., 2015). Aptaukošanās ir saistīta ar lielāku enerģijas patēriņu elpojot, elpas trūkumu un lielāku varbūtību par gastroezofageālo refluksu un saistītu klepu un smaguma sajūtu krūtīs, kas var novest pie nepareizas diagnozes cilvēkiem ar aptaukošanos (Wenzel, 2012).

Astma saistīta ar jutību pret aspirīnu, saukta arī par aspirīna izraisītu astmu, dažreiz tiek izdalīta atsevišķi. Raksturīgs hronisks hiperplastisks rinosinusīts, deguna polipi un astmas lēkmes pēc aspirīna vai citu nesteroīdo pretiekaisuma zāļu lietošanas. Slimība parasti sākas trešajā vai ceturtajā dzīves dekādē (Bel, 2004; Ozyigit, et al., 2015).

Astmai, saistītai ar imunoloģisku vai neimunoloģisku iedarbību darbavietā, ir augsta izplatība. Tā tiek dēvēta arī par „ar darbu saistīta astma”. Izšķir imunoloģisku (IgE vai ne-IgE saistīta) un neimunoloģisku (kairinātāja izraisīta astma vai reaktīvais elpceļu disfunkcijas sindroms) darba vides izraisītu astmu. Šim astmas fenotipam var pieskaitīt cigarešu dūmus/smēķēšanu, ko citi autori izdala kā atsevišķu astmas fenotipu (Bel, 2004; Moual, et al., 2004).

### **1.1.2. Astmas attīstības riska faktori**

Astmas fenotipi savā starpā atšķiras ar izpausmēm, etioloģiju un patofizioloģiju. Katram atpazītajam astmas fenotipam ir atšķirīgi riska faktori, kas iekļauj ģenētiskos, vides un individuālos riska faktoros. Lai gan astma ģimenes vēsturē ir bieži izplatīta, tā nav nedz pietiekama, nedz nepieciešama astmas attīstībai (Subbarao, et al., 2009). Astmas attīstība ir multifaktoriāla, tās pamatā ir agresīvu, kairinošu alergēnu un vides faktoru iedarbība uz ģenētiski predisponētiem indivīdiem (Cirstea, et al., 2014). Daži riska faktori tagad ir skaidri un konsekventi identificēti, piemēram, mātes smēķēšana grūtniecības laikā un agrīnajā pēcdzemdību periodā, palielina astmas attīstību bērnam agrā vecumā (Subbarao, et al., 2009). Tomēr ir nepieciešami papildus pētījumi, lai noteiktu citu faktoru saistību ar astmas attīstību (Ding, et al., 2015).

#### Individuālie riska faktori:

- Ģenētiska predispozīcija.
- Vecums.
- Dzimums.
- Atopija.
- Priekšlaicīga dzimšana (<37 nedēļas).
- Zems dzimšanas svars (<2,5 kg) vai ātra jaundzimušā pieņemšanās svarā (>600 g/mēnesī).

#### Ārējās vides, dzīvesveida faktori:

- Urbanizācija.
- Stress.
- Aptaukošanās, mazkustīgs dzīvesveids.
- Infekcijas:
  - Respiratori sincitiālais vīruss;
  - Rinovīruss;
  - Garais klepus.
- Medikamenti:
  - Paracetamols;
  - $\beta$  blokatori.
- Pārtika:
  - Ātrā ēdināšana;
  - Transtaukskābes;
  - Sāls.
- Smēķēšana:
  - Aktīvā smēķēšana;
  - Pasīvā smēķēšana.
- Iekštelpu gaisa piesārņojums.
- Vides gaisa piesārņojums.
- Darba vides alergēni.
- Mājas putekļu ērcītes.
- Mājdzīvnieki.
- Pelējuma sēnīte (Ding, et al., 2015; Beasley, et al., 2015).

### 1.1.3. Izvairšanās no riska faktoriem

Lai gan alergēnu iedarbība izteikti var pasliktināt stāvokli predisponētiem astmas pacientiem, nav skaidri noteikts, no kādiem alergēniem vajadzētu izvairīties pacientiem ar astmu. Viena alergēna ietekmes samazināšana var nedot vēlamo klīnisko efektu, ir nepieciešama kompleksa vairāku iespējamo alergēnu ierobežošana.

Ierobežojot mājas putekļu ērcītes, izmantojot alergēnus necaur laidīgus matraču un spilvenu pārklājus, neizglītojot pacientus par citiem vides alergēnu kontroles pasākumiem un mājdzīvnieku un tabakas dūmu iedarbību, kopējais ieguvums astmas kontrolē ir neliels (O'Connor, 2005). Pacientiem, kas jau cieš no mājas putekļu ērcītes izraisītas alerģijas vai astmas, ierobežojot alergēnu, klīniskais ieguvums ir mazs. Tomēr zīdaiņiem un bērniem ar ģenētisku noslieci uz astmu izvairīšanās no mājas putekļu ērcītes var potenciāli novērst astmas progresiju un attīstību (Calderon, et al., 2015).

Ieguvumu astmas kontrolē var iegūt mājās izmantojot augstas efektivitātes daļiņu absorbcijas filtrus (HEPA). HEPA filtri var samazināt mājdzīvnieku (kaķu, suņu), putekļu ērcīšu un prusaku izcelsmes alergēnus iekštelpās. HEPA gaisa filtrācija samazina pelējuma sēnītes koncentrāciju gaisā un meža ugunsgrēku un malkas apkures rezultātā radušos gaisa piesārņojumu (Sublett, et al., 2010).

Aktīvā un pasīvā smēķēšana ir pārliecinoši saistīta ar lielāku slimības smaguma pakāpi bērniem un pieaugušajiem ar astmu. Pasīvā smēķēšana ir saistīta ar sliktāku plaušu funkciju un lielāku elpceļu iekaisumu, dienas un nakts simptomiem, paasinājumiem (Diette, et al., 2008). Smēķēšana grūtniecības laikā un pēc bērna piedzimšanas palielina astmas attīstību bērnam agrā vecumā. Visiem astmas pacientiem tiek rekomendēts pārtraukt aktīvu smēķēšanu, kā arī izvairīties no tabakas dūmu ietekmes (Ding, et al., 2015).

Aptaukošanās bieži ir novērojama apvienojumā ar astmu un ir saistīta ne tikai ar astmas attīstību, bet arī ar sliktāku astmas kontroli un biežāku hospitalizāciju. Pētījumi apstiprina, ka palielināta ķermeņa masa ir riska faktors astmas attīstībai. Tomēr nav pilnībā noskaidrots, vai aptaukošanās tieši palielina astmas attīstības risku, vai pacientam, piedzīvojot astmas simptomus, palielinās svars un aptaukošanās sakarā ar elpošanas ierobežojumiem un samazinātu fizisko aktivitāti (Stukus, 2014).

Teritorijās, kur ir zema mājas putekļu ērcīšu izplatība, galvenais alergēns bērniem ar astmu ir suns un kaķis. Galvenie kaķu un suņu alergēni atrodas to spalvās, uz ādas un siekalās. Šo alergēnu daļiņu lielums ir mazs un viegli izplatās lielās teritorijās. Šie alergēni daudz atrodami sabiedriskās vietās, arī mājās, kur nav šo mājdzīvnieku. Labākais veids, kā samazināt šo alergēnu iedarbību, ir neturēt mājdzīvniekus, tomēr pēc tam tā pat būs

nepieciešama intensīva mājas tīrīšana. Gadījumos, kad tiek nolemts mājdzīvnieku saglabāt, ieteicams kaķi vai suni izolēt no guļamistabas, atbrīvoties no paklājiem un mīkstajām mēbelēm guļamistabā, kas var saturēt mājdzīvnieku alergēnus. Kaķu un suņu mazgāšanai ir īslaicīgs efekts, lai nodrošinātu ilgstošāku alergēnu samazinājumu, mājdzīvnieks būtu jāmazgā divreiz nedēļā (Baxi, et al., 2014). Dažos pētījumos iegūtie rezultāti rāda, ka saskare ar mājdzīvniekiem un mājlopiem agrā bērnībā tiek saistīta ar samazinātu astmas attīstības risku (Subbarao, et al., 2009; Henriksen, et al., 2001; Huss, et al., 2001).

Izvairīšanās no noteiktiem medikamentiem varētu uzlabot astmas kontroli. Vecākiem astmas pacientiem, lai ārstētu sirds slimības, būtu vēlām izvairīties no  $\beta$  blokatoru lietošanas, ja iespējama aizvietošana.  $\beta$  blokatori var izraisīt bronhu spazmas un pavājināt bronhodilatatoru darbību. Angiotenzīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem raksturīga blakusparādība ir sauss klepus, to lietošana astmas pacientiem būtu jāizvērtē (Rance, et al., 2014).

Lai izvairītos no alergēniem darbā, ir nepieciešams pielāgot īpašu aprīkojumu katram darbiniekam. Darbinieks ar tikko diagnosticētu darba izraisītu astmu būtu jāpārvieta uz citu darbavietu tālāk no specifiskā alergēna, lai novērstu tālāku astmas progresiju. Rūpniecībā tiek ieteikts pāriet uz mehānizētu darbu, piemēram, krāsošanā, lai samazinātu darbinieka pakļaušanu astmu izraisošiem alergēniem. Ideālais variants būtu, ja darba vidē varētu noteikt un nodrošināt alergēnu daudzumu tādā līmenī, lai astmas attīstība būtu maz ticama (Smith, et al., 2009).

#### **1.1.4. Astmas patofizioloģija**

Astma var ietekmēt trahejas, bronhus un bronhiolas. Atbildes reakcijā uz dažādiem stimuliem (alergēniem un kairinātājiem) notiek elpceļu sašaurināšanās ar sekojošiem gaisa plūsmas ierobežojumiem, kas izpaužas kā galvenie astmas klīniskie simptomi. Astmas paasinājumos rodas bronhu gludās muskulatūras kontrakcijas (bronhospazmas) vai patoloģiska elpceļu sašaurināšanās, kas rada epitēlija bojājumus, pastiprinātu gļotu izdalīšanos, tūsku un muskuļu bojājumus (Kaufman, 2011). Astma rodas no hroniska elpceļu iekaisuma, kas tālāk noved pie palielinātas apkārtējo gludo muskuļu kontraktilitātes un elpceļu hiperreaktivitātes. Tas kopā ar citiem faktoriem izraisa lēkmi ar elpceļu sašaurināšanos un sēkšanu. Elpceļu sašaurināšanās parasti ir atgriezeniska ar vai bez ārstēšanas (Patil, et al., 2014). Astmas gadījumā elpceļu epitēlijs var tikt bojāts un nolobīties. Epitēlija atsegšana var veicināt elpceļu hiperreaktivitāti vairākos veidos: barjeras funkciju

zudums, kas alergēniem ļauj iekļūt elpceļos, fermentu zudums, kas izraisa iekaisuma mediatoru sabrukšanu, iedarbība uz maņu nerviem, kas var novest pie neironu refleksa elpceļos (Kaufman, 2014). Reizēm mainās paši elpceļi. Pastāvīgas strukturālas izmaiņas elpceļos ir saistītas ar pakāpenisku plaušu funkciju zudumu. Tipiskās izmaiņas elpceļos ietver palielinātu eozinofilu skaitu un retikulāro šķiedru sabiezēšanu, asinsvadu palielināšanos, kas palielina elpceļu obstrukciju un reaktivitāti, samazinot terapijas efektivitāti (Patil, et al., 2014; Dougherty, et al., 2016). Hroniski elpceļu gludā muskulatūra var palielināties izmēros kopā ar gļotu dziedzeru skaita pieaugumu, izraisot pastiprinātu gļotu sekrēciju, kas var nosprostot elpceļus (Kaufman, 2011; Patil, et al., 2014). Astmas patofizioloģijas pamatā ir elpceļu iekaisums, kas pastāv neatkarīgi no astmas fenotipa. Procesā iesaistīti ir T limfocīti ( $T_H1$ ,  $T_H2$ ), tuklās šūnas, eozinofili, neitrofili, dendrītiskās šūnas un makrofāgi. Arī imūnās sistēmas komponenti var tikt iesaistīti: citokīni, hemokīni, histamīns, leukotriēni un slāpekļa oksīds (NO) (Patil, et al., 2014; Dougherty, et al., 2016). IgE ir atbildīgs par alergisko reakciju aktivizēšanu un alergisko reakciju attīstības patoģenēzi un iekaisuma noturību. IgE saistās pie šūnu virsmas ar augstas afinitātes receptoriem. Uz tuklo šūnu virsmas ir liels daudzums IgE receptoru, aktivizējot šos receptorus, izdalās dažādi mediatori, kas ierosina akūtas bronhospazmas un atbrīvo pro-iekaisuma citokīnus (Dougherty, et al., 2016).

### 1.1.5. Astmas diagnostika

Astmas diagnoze ir balstīta uz klīnisko izvērtējumu, jo nav specifiska astmas noteikšanas testa. Diagnoze ietver detalizētu vēstures izpēti un fizikālo pārbaudi ar spirometriju, lai apstiprinātu diagnozi (Al-Moamary, et al., 2016). Kā alternatīva var būt iekaisuma biomarķieru noteikšana, bet šai metodei nepieciešams vairāk laika un resursu (Bostantzoglou, et al., 2015). Klīniski astma tiek klasificēta atbilstoši simptomu frekvencei, piespiedu izelpas tilpumam vienā sekundē (FEV1) un maksimālās izelpas plūsmas ātrumam (Patil, et al., 2014).

Vēstures izpēte. Šķaudīšana, sēkšana, klepus, elpas trūkums un spiediena sajūta krūtīs nav specifiski simptomi astmai un var būt saistīti ar citu elpceļu slimību. Tomēr šo simptomu kombinācija palielina astmas iespējamību. Simptomu izpausmes modelis parasti ir mainīgs laika gaitā, pacients var būt pilnīgi asimptomātisks starp astmas paasinājumiem (Al-Moamary, et al., 2016; Reddel, et al., 2015). Simptomi parasti ir izteiktāki naktīs, jo īpaši bērniem, un tos var izraisīt slodze vai citi kairinoši faktori.

### **Vēstures izpētei tiek uzdoti šādi jautājumi astmas diagnostikai:**

Vai pacientam vai viņa/viņas ģimenes locekļiem ir astma vai citas atopiskas slimības, piemēram, ekzēma vai alerģiskais rinīts?

Vai pacientam ir atkārtoti sēkšanas saasinājumi?

Vai pacientam ir traucējošs klepus naktīs?

Vai pacientam ir sēkšana vai klepus pēc fiziskām aktivitātēm?

Vai pacientam ir sēkšana, spiedoša sajūta krūtīs vai klepus pēc saskares ar ziedputekšņiem, putekļiem, spalvainiem vai kažokzvēriem, pēc fiziskas slodzes, pēc vīrusu infekcijas, saskares ar dūmiem vidē (cigarešu dūmi, vīraks, dūmi no malkas vai kokogļu sadegšanas)?

Vai pacients piedzīvo simptomu pasliktināšanos lietojot aspirīnu/ nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus vai  $\beta$  blokatorus?

Vai pacientam saaukstēšanās „ieiet krūtīs” vai izārstēšanās prasa vairāk nekā desmit dienas?

Vai simptomi samazinās ar astmai atbilstošu ārstēšanu?

Vai ir pazīmes, kas liecina par darba vides izraisītu astmu?

Fizikālā izmeklēšana. Ir svarīgi atzīmēt, ka plaušu pārbaude var būt normāla, bet sēkšana, īpaši izelpas laikā, liecina par diagnozi – astma. Izmeklējot augšējos elpceļus, nepieciešams meklēt alerģiska rinīta pazīmes, piemēram, gļotādas pietūkumu, deguna polipus, aizdegunes pilēšanu. Citas alerģiskas izpausmes, piemēram, atopiskais dermatīts, un/vai ekzēma arī atbalsta diagnozi – astma. Lokalizētas sēkšanas, krakšķu, stridora vai sirds trokšņu gadījumā vajadzētu apsvērt alternatīvas diagnozes. Pirms astmas terapijas sākšanas jāapsver jebkura iespējama alternatīva diagnoze (Al-Moamary, et al., 2016).

Pamata izmeklēšana. Spirometrija ir nepieciešama, lai apstiprinātu elpceļu obstrukciju. Tā var palīdzēt identificēt arī citas diagnozes, piemēram, augšējo elpceļu obstrukciju. Taču arī normāla spirometrija neizslēdz diagnozi astma. Maksimālās izelpas plūsmas (PEF) ātruma mērījumi var būt noderīgi astmas diagnostikā, nodrošinot lielāku precizitāti elpceļu obstrukcijas identificēšanai (Wong, et al., 2016). Elpceļu obstrukcija tiek definēta kā forsētas izelpas tilpums 1 sekundē pret forsētu vitālo kapacitāti ( $FEV_1/ FVC$ ) ar rezultātu  $<0,7$  (Halder, et al., 2012). Ja spirometrijā noteikta elpceļu obstrukcija, ieteicams veikt atgriezeniskuma testu ar bronhodilatatoriem, lai apstiprinātu mainīgu elpceļu obstrukciju un izslēgtu citas obstruktīvas plaušu slimības, piemēram, hroniski obstruktīvu plaušu slimību (HOPS). Eozinofilu skaita mērījumi krēpās ir laikietilpīga un tehniski sarežģīta metode, turklāt palielināts eozinofilu skaits nav specifisks tikai astmai (Wong, et al., 2016). Ādas testēšana un radioalergosorbenta tests (RAST) ļauj noteikt alergēnus, uz ko ir jutīgs pacients, izstrādāt stratēģiju, lai izvairītos no alergēnu iedarbības (Gallmeier, et al., 2014).

## 1.1.6. Bronhiālās astmas klasifikācija

1.1. tabula

### Astmas klasifikācija pēc smaguma pakāpes

Pakāpe	Simptomi	Nakts simptomi	Plaušu funkcija
Viegla intermitējoša	Simptomi $\leq 2$ /nedēļā Asimptomātiski starp paasinājumiem Paasinājumi īslaicīgi	$\leq 2$ /mēnesī	FEV <sub>1</sub> /PEF $\geq 80\%$ PEF svārstības $< 20\%$
Viegla persistējoša	Simptomi $> 2$ /nedēļā, bet $< 1$ /dienā Paasinājumi var ietekmēt aktivitāti	$> 2$ /mēnesī	FEV <sub>1</sub> /PEF $\geq 80\%$ PEF svārstības 20% līdz 30%
Vidēji smaga persistējoša	Simptomi katru dienu Katru dienu lieto īsas darbības $\beta$ -agonistus Paasinājumi ietekmē aktivitāti Paasinājumi $\geq 2$ nedēļā	$> 1$ /nedēļā	FEV <sub>1</sub> /PEF $> 60\%$ , bet $< 80\%$ PEF svārstības $> 30\%$
Smagi persistējoša	Ilgstoši simptomi Ierobežota fiziskā aktivitāte Bieži paasinājumi	Bieži	FEV <sub>1</sub> /PEF $\leq 60\%$ PEF svārstības $> 30\%$

FEV<sub>1</sub>: forsētas izelpas tilpums 1 sekundē

PEF: maksimālā izelpas plūsma (Colice, 2004).

## 1.2. Bronhiālās astmas terapija un tās kontrole

### 1.2.1. Uzturošā (kontrolējošā) astmas pamatterapija

**Inhalējamie glikokortikoīdi (IGK)** šobrīd ir visefektīvākie pretiekaisuma medikamenti astmas ārstēšanā un ir pirmās izvēles medikamenti pacientiem ar pastāvīgu astmu (Agaewal, et al., 2015). Tie samazina simptomus, uzlabo dzīves kvalitāti, uzlabo plaušu funkcijas, samazina elpceļu hiperreaktivitāti, kontrolē elpceļu iekaisumu, samazina astmas paasinājumu smagumu un biežumu un samazina mirstību astmas dēļ.

IGK potenciāls un biopieejamība atšķiras starp pacientiem. Lielākajā daļā gadījumu ārstēšanas rezultāti tiek sasniegti ar zemām IGK devām gan pieaugušajiem, gan bērniem. Tabakas dūmi gan aktīviem, gan pasīviem smēķētājiem samazina elpceļu reaktivitāti uz IGK

(Al-Moamary, et al., 2016). Lai uzlabotu astmas kontroli, ir ieteicams pievienot papildus terapiju nevis palielināt IGK devu (Koshak, 2010). Lielākajai daļai pacientu, lietojot adekvātās devās IGK, īpaši kombinācijā ar ilgstošas darbības bronhodilatatoriem, ir iespēja samazināt vai atcelt sistēmisko glikokortikoīdu lietošanu (Caramori, et al., 2003).

Glikokortikoīdi samazina elpceļu hiperreaktivitāti. Ilgstoša ārstēšana ar glikokortikoīdiem samazina elpceļu reaktivitāti uz histamīnu, holīnerģiskajiem agonistiem, alergēniem, slodzi, miglu, aukstu gaisu, bradikinīnu, adenoziņu (Van der Berge, et al., 2001). Glikokortikoīdu terapija ne tikai padara elpceļus mazāk jutīgus pret kairinātājiem, bet arī ierobežo maksimālo elpceļu sašaurināšanos, reaģējot uz kairinātājiem (Caramori, et al., 2003). Pārtraucot terapiju, elpceļu reaktivitāte parasti atgriežas līmenī, kāds bija pirms terapijas uzsākšanas (Hahtela, et al., 1994).

Inhalējamiem glikokortikoīdiem ir pretiekaisuma iedarbība uz elpceļu iekaisumu astmā. Inhalējamie glikokortikoīdi ievērojami samazina tuklo šūnu, makrofāgu un T limfocītu skaitu, kā arī eozinofilu skaitu krēpās, alveolu un bronhu sienīnās (Ricciardolo, et al., 2015).

Lokālie blakus efekti ir kandidoze, aizsmakums un disfonija, bet šos riskus var samazināt, lietojot dozētos inhalatorus ar krājtelpu (Ricciardolo, et al., 2015; Rossi, et al., 2007). Mutes kandidozi var samazināt mutes skalošana pēc inhalatora lietošanas. Sistēmiskas blakusparādības var izpausties pie augstām devām ilgtermiņa lietošanā (Ricciardolo, et al., 2015).

Sistēmiskās blakusparādības ir saistītas ar IGK absorbciju caur plaušu gļotādu zemākajos elpceļos, bieži atkarīgs no inhalācijas ierīces. Galvenās blakusparādības ir samazināta hipotalāma-hipofīzes-virsnieru funkcija, samazināts kaulu minerālu blīvums un lēnāka bērnu augšana, glaukoma un katarakta. Ievērojot noteiktās standarta devas astmas ārstēšanā bērniem, nav ziņots par ietekmi uz kaulu veidošanos un noārdīšanos. Ilgstoša ārstēšana ar IGK bērniem var potenciāli ietekmēt bērna augšanu, taču efekts ir īslaicīgs un neietekmē bērna augumu pieaugot (Brand, 2011; Ricciardolo, 2007).

IGK, kombinējot ar garas darbības  $\beta_2$  agonistiem, palielina  $\beta_2$  receptoru skaitu un aktivitāti gan *in vitro*, gan *in vivo*, tādējādi potencējot garas darbības  $\beta_2$  agonistu darbību (Nabil, et al., 2014).

**Inhalējamo glikokortikoīdu devas pieaugušajiem ( $\mu\text{g}$ )(Agaewal, et al., 2015)**

Aktīvā viela	Zemākā diennakts deva	Vidējā diennakts deva	Augstākā diennakts deva
Beklametazons	100-250	>250-500	>500-1000
Flutikazons	100-250	>250-500	>500-1000
Budezonīds	200-400	>400-800	>800-1600
Mometazons	200-400	>400-800	>800-1600
Ciklezonīds	80-160	>160-320	>320-1280

**Sistēmiskie glikokortikoīdi (SGK):** hidrokortizons, prednizons, prednizolons, metilprednizolons, deksametazons (Alangari, 2014). Sistēmiskie glikokortikoīdi tiek lietoti astmas paasinājumu gadījumos vidēji smagas un smagas astmas gadījumā un to mērķis ir samazināt elpceļu iekaisumu (Montuschi, et al., 2010; Bayes, et al., 2012). Tomēr ilgstoša sistēmisko glikokortikoīdu lietošana ir saistīta ar lielāku blakusefektu attīstības risku, piemēram, sirds un asinsvadu sistēmas komplikācijas, infekcijas, kuņģa–zarnu trakta komplikācijas (Lefebvre, et al., 2015). Laicīga sistēmisko glikokortikoīdu lietošana samazina mirstību, hospitalizācijas nepieciešamību un recidīvus.

Sākotnējā prednizolona deva ir 40 līdz 50 mg, tā lietošana jāturpina vismaz 5 dienas līdz atlabšanai. Var būt nepieciešams līdz pat 4 stundām, lai novērotu klīnisku uzlabojumu. Nav novērojams papildus ieguvums starp intravenozu un perorālu lietošanu, bet hidrokortizons intravenozi (100 mg katras 6 stundas) var tikt izmantots, ja perorāla lietošana nav iespējama (Alangari, 2014; Bayes, et al., 2012). Sistēmisko glikokortikoīdu lietošanas kursa laikā, nedrīkst pārtraukt inhalējamo glikokortikoīdu lietošanu (Bayes, et al., 2012).

**Leikotriēnu receptoru antagonisti:** montelukasts, zafirlukasts un pranlukasts. Leikotriēni ir ķīmiski mediatoru, kas izdalās no tuklajām šūnām, eozinofiliem un bazofiliem (Heaton, 2006). Aktivizējot leikotriēnu receptorus, palielinās elpceļu gludās muskulatūras aktivitāte, mikrovaskulārā caurlaidība un elpceļu gļotu sekrēcija. Leikotriēni ir iesaistīti smagas astmas attīstībā, astmas paasinājumos un elpceļu hiperreaktivitātes attīstībā (Montuschi, et al., 2010). Leikotriēni ir spēcīgi bronhu gludās muskulatūras konstriktori un ir līdz pat 1000 reizi spēcīgāki nekā histamīns (Janson, et al., 2002). Leikotriēnu receptoru antagonistus var lietot perorāli pacientiem ar vieglu persistējošu astmu, taču tie ir mazāk efektīvi nekā IGK. Leikotriēnu receptoru antagonistu kombinācija ar IGK pacientiem ar

smagu astmu var uzlabot astmas kontroli un samazināt nepieciešamo IGK devu, saglabājot līdzvērtīgu efektivitāti (Montuschi, et al., 2010).

Motelukastu var lietot bērni no 2 gadu vecuma, zafirukastu no 7 gadu vecuma. Montelukasts (5 mg košļājamā tablete dienā) bērniem uzrāda strauju un ievērojamu plaušu funkciju uzlabojumu. Montelukasts samazina simptomus un lietojamo  $\beta_2$  agonistu devu. Leikotriēnu receptoru antagaonisti ir efektīvi slodzes izraisītas astmas un alergēnu izraisītas astmas ārstēšanā kā arī alergiskā rinīta ārstēšanās ar vai bez astmas (Janson, et al., 2002).

**Ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonisti.** Salmeterols un formeterols ir ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonisti, kas nodrošina 12 stundu bronhodilatāciju (Szeffler, et al., 2012; Weinberger, 2008). Ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonisti tiek izmantoti fiziskas slodzes izraisītas astmas akūto simptomu novēršanai. Salmeterolu var lietot bērni vecumā no 4 gadiem, bet formeterolu no 6 gadiem (Weinberger, 2008). Sakarā ar ziņojumiem par smagām blakusparādībām, tajā skaitā par nāves gadījumiem, ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonistu lietošanās jāievēro zināma piesardzība un nepieciešama tālāka izpēte (Rodrigo, et al., 2009; Miraglia del Giudice, et al., 2013). Ilgstošas darbības inhalējamie  $\beta_2$  agonisti ir ieteicami lietot tikai kopā ar ilgtermiņa astmas kontroles medikamentiem, piemēram, glikokortikoīdiem. Bērniem un pusaudžiem, kuriem ir nepieciešams IGK terapijai pievienot ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonistus, jālieto fiksētas devas kombinācijas, lai nodrošinātu abu medikamentu lietošanu. Ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonisti nav ieteicami pacientiem, kuru astma tiek kontrolēta vai lietoti zemas vai vidējas devas inhalējamie glikokortikoīdi. Kad tiek sasniegta un uzturēta astmas kontrole, ieteicams solis lejup astmas terapijā, piemēram, pārtraucot ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonistu lietošanu, ja tiek saglabāta astmas kontrole, saglabājot ilgtermiņa astmas kontroles medikamentu lietošanu (Kaplan, et al., 2012).

**Ilgstošas darbības perorāli  $\beta_2$  agonisti** ir salbutamols (albuterols), terbutalīns un bambuterols, vienreiz dienā lietojamas terbutalīna priekšzāles (Newnham, 2001). Perorālie ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonisti plaši tika izmantoti pirms inhalējamo  $\beta_2$  agonistu ieviešanas. Tagad iesaka lietot tikai kā alternatīvu ārstēšanas metodi bērniem zem 5 gadu vecuma, ja nav iespējams lietot inhalējamās zāļu formas. Perorālām zāļu formām raksturīgs lēnāks darbības sākums un biežāki sistēmiskie blakusefekti (Bonner, et al., 2006). Sistēmiskie blakus efekti ir devas atkarīgi, kas ietver hipokaliēmiju, elektrokardiogrammas komplikācijas, pirkstu trīci un hronotropu un inotropu iedarbību, bezmiegu, sliktu dūšu un galvassāpes (Newnham, 2001; Bonner, et al., 2006). Bērniem biežāk kā pieaugušajiem izpaužas palielināta nervozitāte un uztraukums (Bonner, et al., 2006).

**Metilksantīna atvasinājumi.** Teofilīns un doksofilīns ir metilksantīna atvasinājumi (Margay, et al., 2015). Teofilīna maisījums ar etilēndiamīnu ir aminofilīns, tomēr etilēndiamīns var izraisīt alergiskas reakcijas, piem., nātrēni un aizdusu. Intravenozs teofilīns tika izstrādāts 2000. gadā (Yamauchi, et al., 2005). Teofilīns astmas ārstēšanā tiek izmantots jau vairākas desmitgades, un joprojām ir viens no biežāk lietotajiem medikamentiem. Teofilīnam un doksofilīnam ir bronhodilatējoša darbība un nedaudz pretiekaisuma darbība, kā arī izraisa elpceļu un gludās muskulatūras relaksāciju (Onatibia-Astibia, et al., 2016). Metilksantīniem ir ierobežotas izmantošanas iespējas astmas paasinājumu ārstēšanā, bet iespējamo blakusparādību dēļ nepieciešama koncentrācijas kontrole asinīs šaurā terapeitiskā loga dēļ. Teofilīnu kā pretiekaisuma vielu lieto koncentrācijā no 5-20 µg/mL (Margay, et al., 2015). Iespējamās blakusparādības ir sāpes vēderā, slikta dūša, caureja, galvassāpes, aizkaitināmība, grūtības koncentrēties, neregulāra sirdsdarbība un sirdsklauves (Onatibia-Astibia, et al., 2016). Jaunākais metilksantīna atvasinājums doksofilīns ir ar līdzīgu efektu, bet ievērojami mazāk blakusparādībām (Margay, et al., 2015). Teofilīns tiek lietots kā papildterapija, ja netiek sasniegta astmas kontrole ar IGK, kombinācijā vai bez ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonistu lietošanas (Onatibia-Astibia, et al., 2016).

**Kromoni.** Kromolīns (nātrija kromoglikāts) un nedokromils tiek izmantoti slodzes izraisītu bronhokonstrikciju novēršanai un tiek inhalēti īsi pirms fiziskām aktivitātēm. Kromolīna spēja novērst bronhokonstrikcijas ir devas atkarīga, devas ir robežās no 2-40 mg. 2 mg nedokromila ir pietiekami lielākajai daļai pacientu, bet astmatiskiem atlētiem ieteicama 6 mg deva. Kromonu galvenais ierobežojums terapijā ir to īsā darbība, mazāk par divām stundām. Nav izteiktu blakusparādību. Kromolīns dažiem pacientiem var izraisīt klepu (Vidal, et al., 2002). Nav rekomendējami lietošanai bērniem (Al-Moamary, et al., 2016).

**Anti-imūnglobulīna E terapija.** Omalizumabs ir humanizētas monoklonālās anti-IgE antivielas. Omalizumabs saista brīvi cirkulējošo IgE, samazinot tā saistīšanos ar augstas un zemas afinitātes receptoriem uz tuklo šūnu, bazofilu un dendrītisko šūnu virsmas. Kopumā tas inhibē IgE izraisītu iekaisuma mediatoru izdalīšanos, tādējādi apturot alergisko reakciju kaskādi (Anderson, et al., 2015; Odajima, et al., 2015).

Omalizumabs ir apstiprināts, lai ārstētu vidēji smagu un smagu alergisku astmu pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem astmas kontrole netiek sasniegta ar kombinētiem augstas devas inhalējamiem glikokortikoīdiem ar ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonistiem 1 gada laikā vai sistēmiskajiem glikokortikoīdiem 6 mēnešu laikā (Chiner, et al., 2016).

Omalizumabs samazina astmas paasinājumu biežumu, hospitalizāciju un nepieciešamo glikokortikoīdu devu (Anderson, et al., 2015; Odajima, et al., 2015). Šīs zāles ir dārgas, nepieciešama rūpīga uzraudzība, to drīkst ordinēt tikai speciālists (Chiner, et al., 2016). Iespējamās blakusparādības ir sāpes un zilums injekcijas vietā, augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, un ļoti reti anafilakse (Al-Moamary, et al., 2016). Omalizumabs tiek ievadīts subkutāni ik pēc 2 vai četrām nedēļām atbilstoši sākotnējam IgE līmenim (IU/mL) un ķermeņa svaram (kg) (Odajima, et al., 2015).

### 1.2.2. Stāvokli atvieglojošie (glābjošie) medikamenti

**Īsas darbības inhalējamie  $\beta_2$  agonisti** ar augstu afinitāti saistās pie  $\beta_2$  adrenergiskajiem receptoriem uz elpceļu endotēlija un epitēlija, elpceļu gludās muskulatūras šūnām, kā arī imūnām šūnām, piemēram, T limfocītiem un eozinofiliem, atvieglojot bronhu spazmas. Visi  $\beta_2$  agonisti ir strukturālie agonisti cilvēka epinefrīnam un izraisa elpceļu muskulatūras relaksāciju, bronhodilatāciju un veicina gļotu izvadīšanu (Fitzgerald, 2006).

Pie īsas darbības  $\beta_2$  agonistiem pieder, piemēram, salbutamols (albuterols), levalbuterols un pirbuterols. Darbības sākums 5 minūšu laikā, maksimālais efekts 1 stundas laikā, darbības ilgums 4-6 stundas. Pacienti ar sliktu inhalācijas tehniku vajadzētu lietot krājpalpu. Paredzētas lietot tikai īslaicīgi simptomu atvieglošanai vai pirms saskares ar zināmiem bronhu spazmu izsaucējiem, piemēram, pirms fiziskām aktivitātēm (Woods, et al., 2009).

Salbutamols ir visbiežāk lietotais inhalējamais  $\beta_2$  agonists, kas bronhu spazmu gadījumā ātri atvieglo elpošanu (Fitzgerald, 2006). Tomēr pārmērīga īsas darbības  $\beta_2$  agonistu lietošana tiek uzskatīta par rādītāju sliktai astmas kontrolei un ir saistīta ar nepietiekamu astmas kontrolējošo medikamentu lietošanu, palielinātu veselības aprūpes nepieciešamību un fatāliem vai gandrīz letāliem astmas paasinājumiem (Dombkowski, et al., 2009). Salbutamols ir racēmisks maisījums, kas satur stereoizomērus (R)- salbutamolu un (S)- salbutamolu. (R)-salbutamola izomērs ar  $\beta_2$  receptoriem saistās ar 100 reizes lielāku afinitāti nekā (S)- izomērs un nodrošina racēmiskā salbutamola izraisīto bronhodilatāciju. Pretēji tam, dažos pētījumos (S) salbutamols dzīvnieku modeļos izraisa palielinātu elpceļu hiperreaktivitāti un gludās muskulatūras kontrakcijas. Ir pieejams arī viena izomēra, (R) –salbutamola preparāts (*Xopenex*), bronhu spazmu ārstēšanai un novēršanai pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma (Fitzgerald, 2006). (R) –salbutamols nodrošina lielāku bronhodilatāciju, nekā tādā

pašā devā racēmsikais salbutamola maisījums, tomēr šie dati ir pretrunīgi un ne visos pētījumos tiek pierādīta atšķirīga klīniskā efektivitāte (Fitzgerald, 2006; Barnes, 2006).

Akūta astmas paasinājuma gadījumā vēlamais izvēles medikaments ir salbutamols. Nepieciešamības gadījumā atkārtotas devas ieteicams lietot ar 15-20 minūšu intervālu. Alternatīvi, nepārtraukta inhalācija (salbutamols 5-10 mg/h) 1 stundu, ja ir neadekvāta reakcija uz sākotnējo ārstēšanu. Pacientiem, kas ir spējīgi izmantot inhalatoru ierīces, 6-12 inhalācijas ar dozētas devas inhalatoru ar starplaiku atbilst 5 mg salbutamola, ko veic ar inhalatoru (nebulaizeru). Inhalācijām ir ātrāks darbības sākums un mazāk blakus efektu, tāpēc intravenoza  $\beta_2$  agonistu ievadīšana parasti nav ieteicama sākotnējā ārstēšanā. Intravenoza ievadīšana nevar tikt uzskatīta par regulāri lietojamu, un jāizmanto tikai tad, ja pacients nepanes inhalācijas vai nav klīniskā efekta (Al-Moamary, et al., 2016). Blakusparādības, piemēram, trīce, trauksme, sirdsklauves un tahikardija var rasties, bet nav novērojama, lietojot standarta noteiktās devas (Woods, et al., 2009).

**Antiholīnērgiskie līdzekļi**, piemēram, ipatropija bromīds, oksitropija bromīds vai atropīna sulfāts arī tiek lietots astmas paasinājumu kontrolei, bet tiem ir lēnāks darbības sākums un vājāks bronhodilatējošais efekts, bet var samazināt gļotādas tūsku un sekrēciju salīdzinot ar īsas darbības  $\beta_2$  agonistiem. Kombinācijā ar inhalējamiem īsas darbības  $\beta_2$  agonistiem ir uzlabotāka un ilgstošāka bronhodilatācija un sniedz efektīvāku ārstēšanu akūtu bronhiālās astmas paasinājumu gadījumā (Griffiths, et al., 2013).

Ipatropija bromīds ir pieejams dozētas devas inhalatora veidā un lietošanai ar inhalatoru. Bronhodilatācijas sākums ir salīdzinoši lēns un parasti maksimālā darbība tiek sasniegta 30-60 minūšu laikā pēc inhalācijas, darbības ilgums var saglabāties 6-8 stundas (Bonini, et al., 2016). Parasti tiek lietotas 3 devas pa 250  $\mu\text{g}$  vai divas devas pa 500  $\mu\text{g}$  (Griffiths, et al., 2013). Oksitropija bromīds pieejams lielākās devās, tāpēc var nodrošināt ilgstošāku efektu, lietderīgi pacientiem ar nakts astmu.

Inhalējamie antiholīnērgiskie līdzekļi ir labi panesami. Var radīt sausu muti un nepatīkamu rūgtu garšu, urīna aizturi (Bonini, et al., 2016).

**Intravenozi metilksantīni** var tikt izmantoti astmas lēkmes ārstēšanai. Tomēr tam ir ierobežotas izmantošanas iespējas šaurā terapeitiskā loga dēļ un iespējamajām blakusparādībām (Ohta, et al., 2006). Blakusparādības parasti attīstās, ja plazmas koncentrācija ir  $>15$  mg/L. Visbiežāk novērojamas galvassāpes, slikta dūša, vemšana (Bonini, et al., 2016).

**Intravenozs magnija sulfāts** var tikt lietots kā papildterapija smagu astmas paasinājumu ārstēšanā, ja sākotnējā terapija nepalīdz. Magnijs gludajā muskulatūrā samazina intracelulārā kalcija koncentrāciju, bloķējot tā iekļūšanu un atbrīvošanu no endoplazmatiskā retikula un nātrija – kalcija kanālu aktivāciju. Samazinoties kalcija un miozīna mijiedarbībai, rodas muskuļu šūnu relaksācija. Magnijs arī stabilizē T šūnas un inhibē tuklo šūnu degranulāciju, kā rezultātā samazinās iekaisuma mediatoru izdalīšanās (Shan, et al., 2013).

### 1.2.3. Bronhiālās astmas kontrole

Lai sasniegtu optimālu slimības kontroli un novērstu akūtus paasinājumus, ir izveidota pakāpeniska medikamentu lietošanas shēma astmas terapijā. Medikamenti tiek iedalīti: stāvokli atvieglojošie (glābjošie) medikamenti, kas ātri samazina elpceļu obstrukciju un uzturošie (kontrolējošie) medikamenti, kas nomāc astmas patofizioloģiskos procesus un nodrošina ilgtermiņa simptomu kontroli (Bonini, et al., 2016).

1.3.tabula

**Pakāpienu metode astmas terapijā (Al-Moamary, et al., 2016)**

1. pakāpiens	2. pakāpiens	3. pakāpiens	4. pakāpiens	5. pakāpiens
<p><b>Ieteicams:</b> Īsas darbības <math>\beta_2</math> agonists pēc nepieciešamības</p>	<p><b>Ieteicams:</b> Zema IGK deva</p> <p><b>Alternatīva:</b> Leikotriēnu antagonisti</p>	<p><b>Ieteicams:</b> Zema vai vidēja IGK deva + Ilgstošas darbības <math>\beta_2</math> agonisti</p> <p><b>Alternatīva:</b> Zema vai vidēja IGK deva + leikotriēnu antagonisti vai Vidēja vai augsta IGK deva vai Zema vai vidēja IGK deva + Teofilīns</p>	<p><b>Ieteicams:</b> Augsta IGK deva + Ilgstošas darbības <math>\beta_2</math> agonisti</p> <p><b>Un</b> Leikotriēnu antagonisti vai teofilīns</p> <p><b>Apsvērt:</b> Omalizumabs, ja alerģiska astma</p>	<p><b>Ieteicams:</b> 4. Pakāpiens + Omalizumabs, ja alerģiska astma</p> <p><b>Un/ vai</b> Ilgstošas darbības perorāli glikokortikoīdi</p>
		Konsultēties ar speciālistu		
	Īsas darbības $\beta_2$ agonists pēc nepieciešamības visiem pacientiem			

Pirms soļa augšup astmas terapijā, ir nepieciešams izvērtēt, vai tiek nodrošināta pareiza inhalācijas tehnika, atbilstoši izmantotajai ierīcei, un pacients ierobežo sensitīvos alergēnus (Agaewal, et al., 2015). Ja 1. pakāpienā īsas darbības  $\beta_2$  agonists tiek izmantots biežāk kā divas dienas nedēļā (neskaitot ar fizisku slodzi saistīto izmantošanu), jāizvērtē astmas kontrole un nepieciešamību veikt pakāpienu augšup astmas terapijā.

Pakāpienu lejup var veikt, ja astma tiek labi kontrolēta 3 mēnešus. Ja astma ir ļoti stabila, astmas kontroles izvērtēšana jāveic ik pēc 3-6 mēnešiem (Dougherty, et al., 2016).

Papildus ārstu aprūpei ir nepieciešama pacientu terapijas paškontrolē, lai uzlabotu astmas pazīmes un simptomus un samazinātu saistītās saslimšanas un mirstību. Pacientu apmācība ir svarīga sastāvdaļa astmas kontrolē un pārvaldībā. Tā nodrošina pacientus ar astmu un to aprūpētājus ar zināšanām un prasmēm par astmu un tās ārstēšanu. Apmācības sniedz prasmi pareizi lietot medikamentus, atpazīt astmas paasinājumu agrīnās pazīmes un simptomus, vajadzības gadījumā vērsties pēc palīdzības, identificēt un novērst astmu izraisošo vides alergēnu un kairinātāju iedarbību. Astmas paškontrolē ļauj samazināt nepieciešamību pēc steidzamas ārsta aprūpes un hospitalizācijas, kā arī samazināt ar astmu saistītus veselības aprūpes izdevumus (Zahran, et al., 2012).

#### **Mērķi stabilas astmas pārvaldībā:**

Panākt un saglabāt kontroli pār dienas un nakts simptomiem;

Uzturēt normālu aktivitātes līmeni, arī fizisku slodzi;

Uzturēt normālu vai gandrīz normālu plaušu funkciju;

Minimizēt astmas medikamentu izraisītos blakusefektus;

Novērst astmas paasinājumus un mirstību no astmas (Agaewal, et al., 2015).

Astmas smaguma pakāpe vēsturiski tikusi izmantota, lai noteiktu astmas terapijas stratēģiju. Šobrīd tiek novērtēta astmas kontrole. Astmas kontrole atspoguļo terapijas pietiekamību un klīnisko stāvokli. Astma var būt kontrolēta, daļēji kontrolēta vai nekontrolēta. Astmas kontrole var mainīties ļoti īsā laikā, tāpēc ieteicams regulāri izvērtēt astmas kontroli un terapijas pietiekamību (Al-Moamary, et al., 2016).

Astmas kontroles tests (skat. pielikumu Nr.1) tiek izmantots astmas kontroles noteikšanai. Tas sastāv no piecām daļām, novērtējot aktivitātes ierobežojumus, elpas trūkumu, nakts simptomu biežumu, stāvokli atvieglotā medikamentu lietošanu un astmas kontroli pēdējo 4 nedēļu laikā. Astmas kontroles testa rezultāts ir punktu summa no pieciem jautājumiem, kur atbilde tiek novērtēta no 1 (vissliktākais) līdz 5 (vislabākais), maksimālais punktu skaits 25 (Uchmanowich, et al., 2016). Klīniski nozīmīgas izmaiņas astmas kontrolē

ir, ja astmas kontroles testa rezultāts atšķiras par 3 punktiem no iepriekš veiktā testa rezultātiem (Al-Moamary, et al., 2016).

Astmas kontroles līmeni iedala:

- Kontrolēta: astmas kontroles testa rezultāts  $\geq 20$ ;
- Daļēji kontrolēta: astmas kontroles testa rezultāts no 16-19;
- Nekontrolēta: astmas kontroles testa rezultāts  $< 16$  (Uchmanowich, et al., 2016).

## 2. MATERIĀLI UN METODEDES

Maģistra darba mērķu un uzdevumu izpildei tika izvēlēta viena aptieka: Benu Aptieka Latvija, Benu aptieka 2 Rīgā, kurā tika apkopoti dati par astmas ārstēšanai izmantojamo kompensējamo medikamentu apriti, izmantojot *Nacionālā Veselības Dienesta* kompensējamo recepšu ievades sistēmu. Tika analizētas 816 kompensējamās receptes ar diagnozes kodiem J45,0, J45,1, J45,8 un J45,9 laika posmā no 2015. gada 1. janvāra līdz 2015. gada 31. decembrim. Kopumā 2015. gadā Benu aptiekā 2 Rīgā tika izsniegti 1142,2 medikamentu oriģināli un 6 medicīniskās ierīces astmas ārstēšanai.

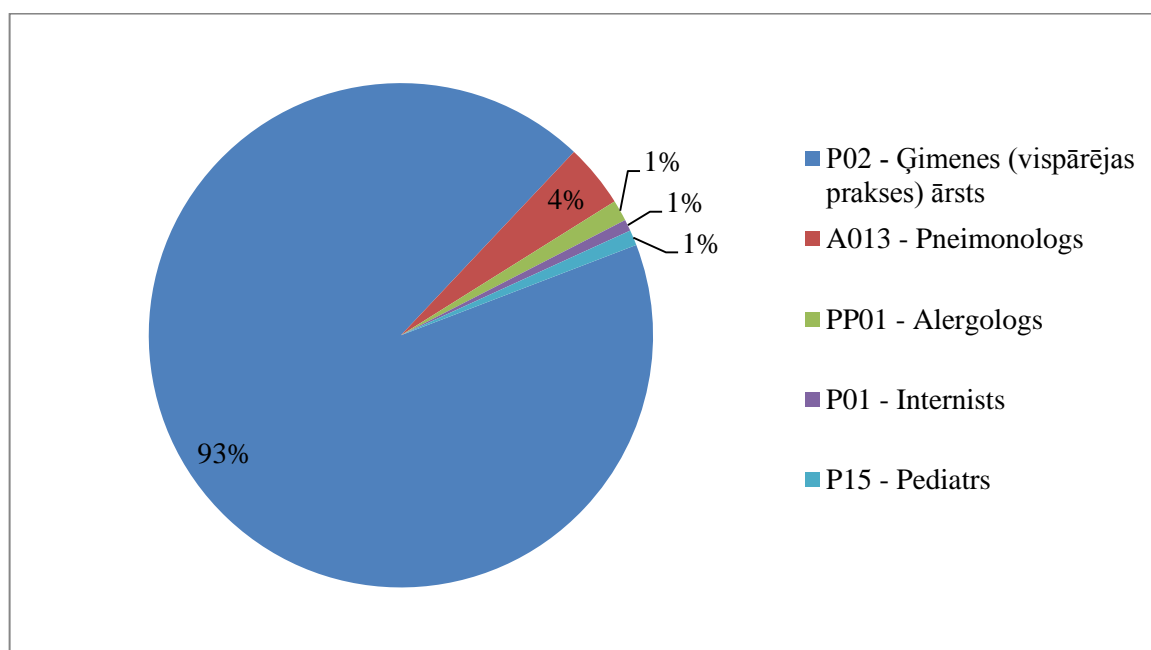
Datu apkopošanai, apstrādei un analīzei tika izmantota datorprogramma Microsoft Office Excel 2007.

### 3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

Pilsonības un migrācijas lietu pārvaldes iedzīvotāju reģistra statistikā uz 01.01.2016. minēts, ka Rīgā dzīvo 698 529 iedzīvotāji (Iedzīvotāju reģistrs, 2016). Atvērta tipa aptieku skaits Rīgā – 280, tātad uz vienu atvērta tipa aptieku Rīgā ir 2494 iedzīvotāji (Licencēto aptieku saraksts, 2016).

Darba izpildei izvēlēta Benu aptieka 2 Rīgā, kas atrodas Rīgas mikrorajonā – Bolderājā. Tā bija vidēja izmēra aptieka, blakus atrodās vēl divas citas aptiekas. Aptieku pārsvarā apmeklēja patstāvīgie klienti, tātad visus sev nepieciešamos medikamentus iegādājās vienā aptiekā. Tas ļauj pilnībā izvērtēt astmas ārstēšanas terapijai izvēlētos medikamentus un noskaidrot, kuri medikamenti ir visbiežāk lietotie astmas paasinājumu kupēšanai un astmas kontrolējošai terapijai.

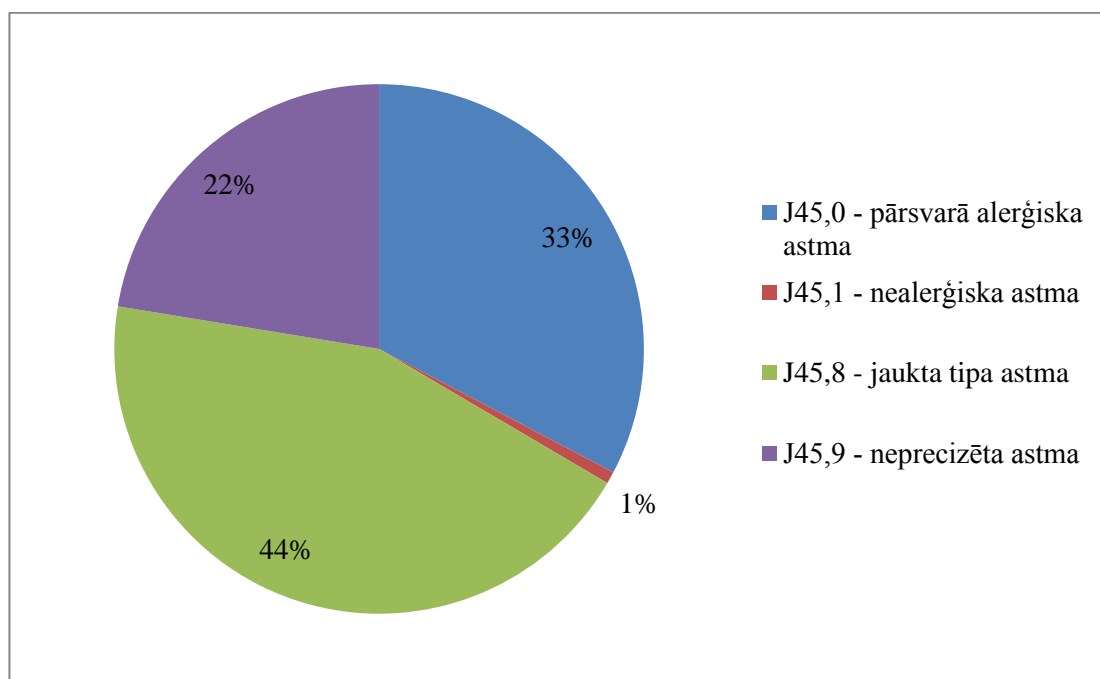
Lai labāk izprastu astmas ārstēšanai paredzēto medikamentu apriti un izvēlēto terapiju, tika izvērtēta ārstu specialitāte, kuri izrakstījuši medikamentus astmas ārstēšanai, un ārstu uzstādītā diagnoze.



3.1. att. Ārstu specialitātes (procentuāli), kuri izrakstījuši medikamentus astmas ārstēšanai Benu aptiekā 2

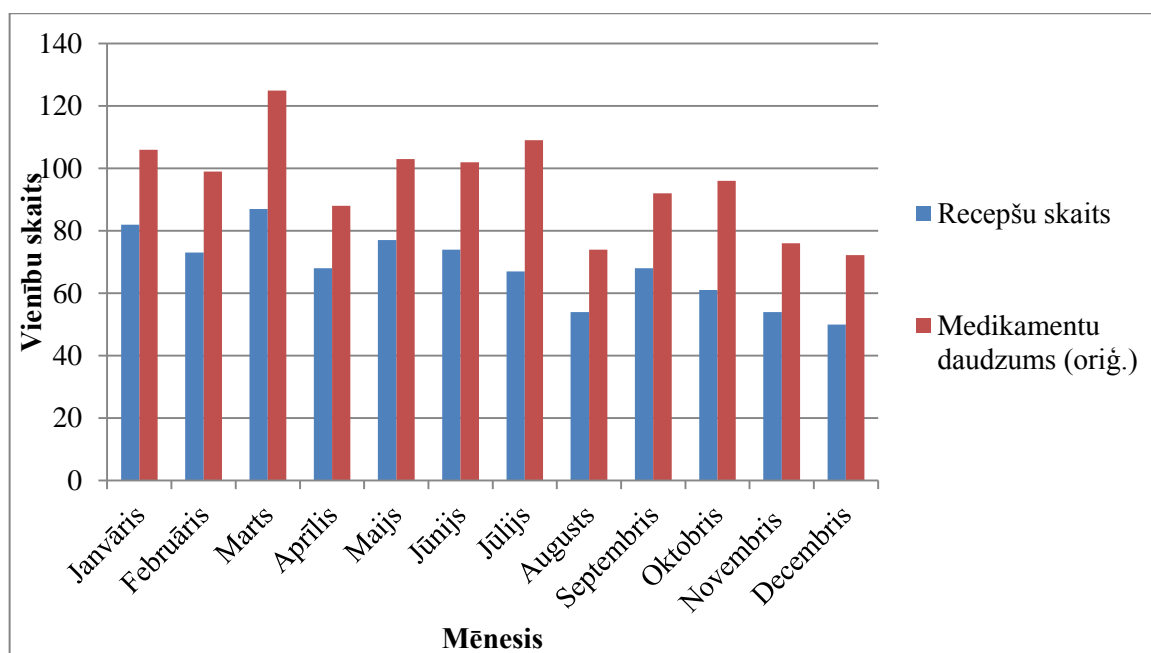
Procentuāli lielāko daļu recepšu ir izrakstījis ģimenes ārsts, kopumā 93 % recepšu no kopējā skaita secinot, ka lielākā daļa pacientu savu astmu kontrolē ģimenes ārsta pakļautībā un ar nepieciešamību pēc astmas kontrolējamiem medikamentiem vēršas pie sava ģimenes

ārsta. Ārsts pneimonologs ir izrakstījis 4 % recepšu, kas norāda uz grūti diagnosticējamu astmu un nepieciešamību veikt papildus izmeklējumus, lai apstiprinātu diagnozi. Piemēram, pacientiem pēc 40 gadu vecuma ar elpceļu saslimšanu ir jāveic papildus diferenciāldiagnostika, lai izslēgtu HOPS iespējamību (Al-Moamary, et al., 2016). 1 % recepšu ir izrakstījis ārsts alergologs (t.sk. bērnu alergologs (P1510)), kas liecina par alergisko reakciju nozīmīgumu astmas attīstībā. Medikamentus astmas ārstēšanai izrakstījis arī pediatrs un internists.



3.2. att. Kompensējamo recepšu sadalījums procentos pēc diagnozes koda

Kompensējamo zāļu sarakstā diagnoze – astma ietver četrus diagnožu kodus (skatīt 3.2. attēlu). 44 % recepšu tika izrakstītas pēc diagnozes koda - jaukta tipa astma un 33 % recepšu noteiktā diagnoze bija pārsvarā alerģiska astma, tātad lielākajai daļai pacientu astmas attīstība ir saistīta ar alerģisku sensibilizāciju un papildus medikamentozajai terapijai būs nepieciešama individuālo riska faktoru ierobežošana, lai uzlabotu astmas kontroli. Tikai 1 % recepšu noteiktā diagnoze bija nealerģiska astma. Salīdzinoši lielā daļā recepšu, 22 % norādīta diagnoze - neprecizēta astma, kas norāda uz nepieciešamību veikt papildus izmeklējumus, lai noteiktu precīzāku diagnozi un, iespējams, uzlabotu astmas terapiju.



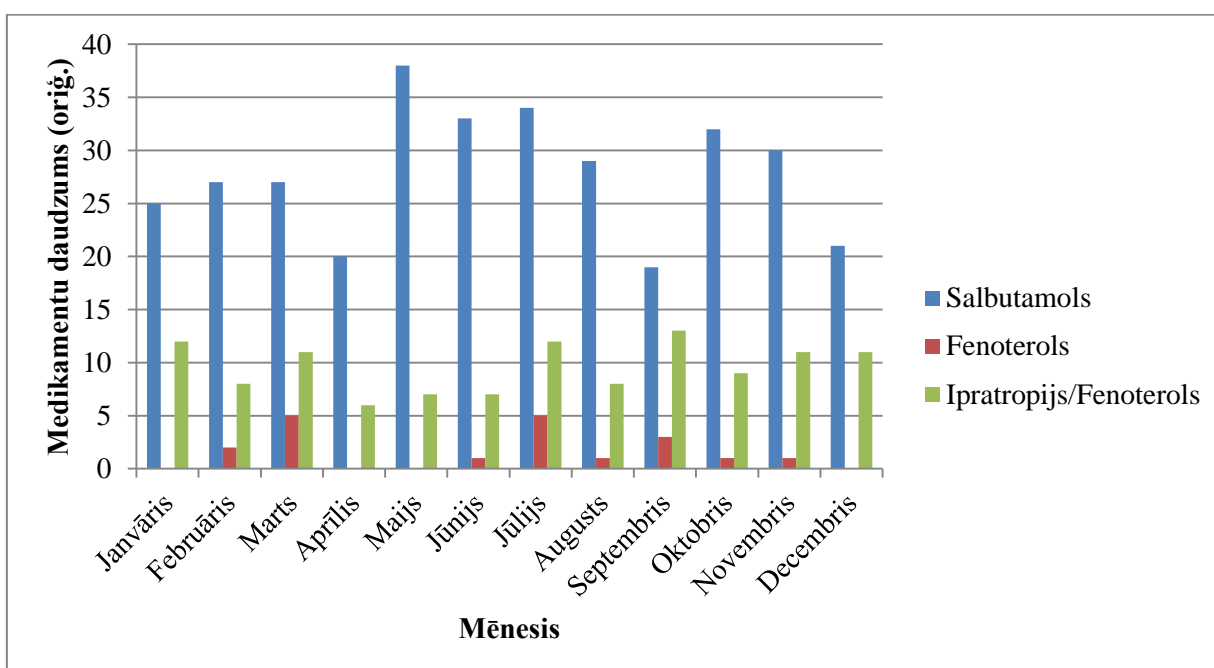
3.3. att. **Recepšu skaits un kompensējamo medikamentu aprīte oriģinālos Benu aptiekā 2015. gadā**

Kopējais recepšu skaits 2015. gadā bija 816 receptes, izsniegto medikamentu oriģinālu skaits 1142,2 oriģināli secinot, ka daļā gadījumu, uz vienas receptes tiek izrakstīts vairāk kā viens medikamenta oriģināls (~1,4 oriģināli uz 1 recepti). Tas norāda, ka astmas terapija ir ilgstoša, un pacienti izvēlas iegādāties medikamentus ilgākam lietošanas periodam, lai retāk būtu nepieciešams apmeklēt ārstu.

Novērojams, ka pavasara un vasaras mēnešos medikamentu patēriņš ir augstāks. Astmas attīstībā nozīmīgi ir ne tikai ģenētiski faktori, bet arī vides faktori. Pavasara un vasaras mēnešos novērojams augstāks vides un gaisa alergēnu un kairinātāju daudzums, kas varētu būt saistīts ar augstāku medikamentu patēriņu astmas ārstēšanai (D'Amato, 2011; Jindal, 2015).

Kompensējamo recepšu ietvaros Benu aptiekā 2015. gadā tika izsniegtas arī medicīniskās ierīces (kopskaitā 6 oriģināli) astmas terapijai, konkrētāk, krājtelpas medikamentu inhalācijām (*OptiChamber Diamond*). Krājtelpas tiek izmantotas pacientiem, kuri nespēj koordinēt nepieciešamās darbības dozētas devas aerosola izmantošanai, piemēram, pacienti ar traucējumiem, ļoti jauni vai ļoti veci cilvēki, ārkārtas situācijās. Krājtelpa ļauj veikt inhalāciju no dozētas devas inhalatora nesteidzīgāk, neietekmējot medikamenta efektivitāti, palielinot pacienta līdzestību un uzlabojot astmas kontroli (Mansfield, et al., 2013).

Izvērtējot medikamentu apriti, tika konstatēts, ka ārsti vairāk izraksta medikamentus astmas kontrolējošai terapijai nekā medikamentus astmas lēkmes kupēšanai. Tāda pati sakarība tika konstatēta arī A aptiekā 23 Krāslavā un A aptiekā 21 Rīgā 2012. gadā (Glaudāne, 2013). Pētījumā, kurā izvērtēja ārstu izrakstītos medikamentus astmas ārstēšanai slimnīcās, novēroja, ka biežāk tiek izrakstīti stāvokli atvieglojošie medikamenti, secinot, ka astmas terapija slimnīcās nav racionāla (Prasad, et al., 2015). Astma terapijas pamatprincipi ir nodrošināt ilgstošu simptomu kontroli un samazināt iespējamo astmas paasinājumu rašanos. Palielināta stāvokli atvieglojošo medikamentu lietošana, tieši otrādi, norādītu uz sliktu astmas kontroli un augstu astmas paasinājumu risku. Šādās situācijās būtu nepieciešams pārskatīt esošo astmas terapiju (GINA, 2016).

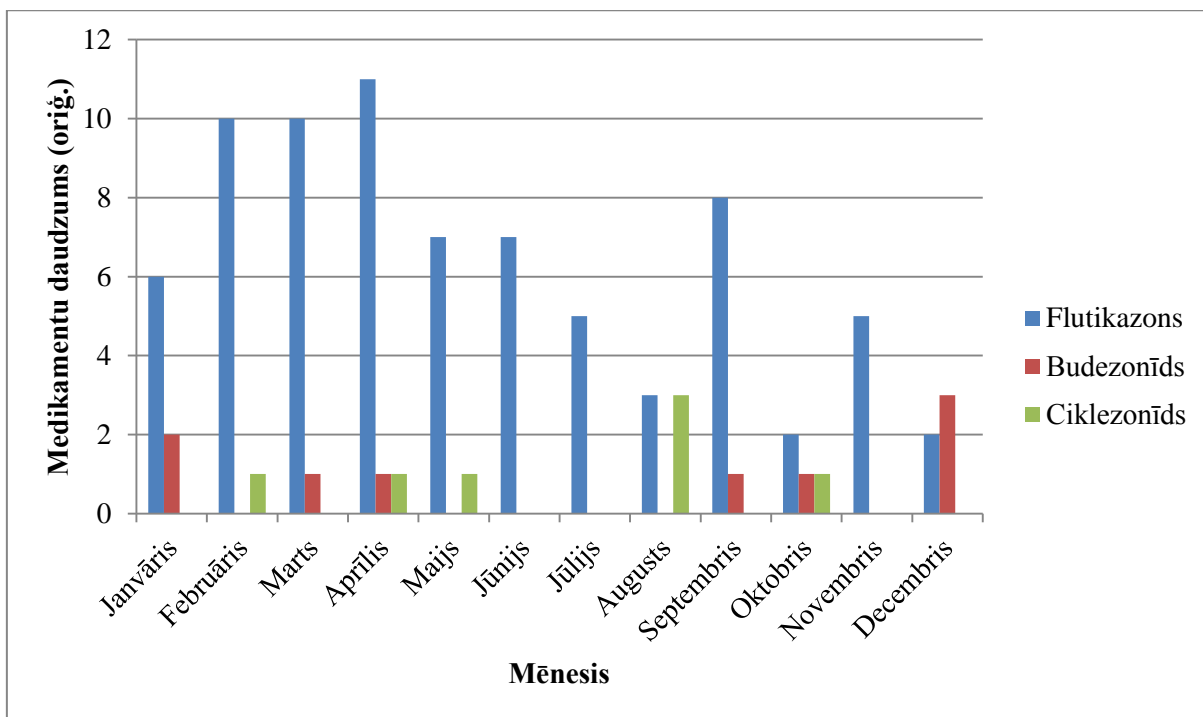


3.4. att. Stāvokli atvieglojošo (glābjošo) medikamentu aprite oriģinālos Benu aptiekā 2 Rīgā 2015. gadā

Kopējais izsniegto stāvokli atvieglojošo medikamentu oriģinālu skaits ir 469 oriģināli, kas ir apmēram 40 % no visiem pārdotajiem medikamentiem (kopējais pārdoto medikamentu skaits ir 1142,2 medikamentu oriģināli). Tas varētu šķist ļoti daudz, bet jāņem vērā, ka astmas terapijas pirmajā pakāpienā tiek ieteikts lietot tikai īsas darbības  $\beta_2$  agonistus pēc nepieciešamības un, ja pacients spēj kontrolēt savu astmu tikai ar vienu medikamentu, papildus medikamentu lietošana nav nepieciešama. Turklāt, visos astmas terapijas pakāpienos neatkarīgi no astmas kontrolējošās pamatterapijas, papildus ir nepieciešami īsas darbības  $\beta_2$  agonisti astmas paasinājumu gadījumos ātrai simptomu kupēšanai (GINA, 2016).

Visvairāk lietotais glābjošais medikaments ir salbutamols, īsas darbības  $\beta_2$  agonists, kas sastāda 71,4 % no kopējā pārdoto glābjošo medikamentu daudzuma (kopējais stāvokli atvieglojošo medikamentu oriģinālu skaits 469 oriģināli). Otrs visbiežāk izsniegtais medikaments ir fenoterola, īsas darbības  $\beta_2$  agonista, un ipratropija, antiholīnērgiskā līdzekļa, kombinācija, kas sniedz labāku un ilgstošāku bronhodilatāciju akūtu astmas paasinājumu gadījumā (Griffiths, et al., 2013). Fenoterola/ ipratropija kombinētais preparāts sastāda 24,5 % no kopējā izsniegto glābjošo medikamentu apjoma. Atlikušos 4,1 % no kopējā izsniegto glābjošo medikamentu apjoma sastāda medikaments, kura sastāvā ir fenoterols, kas arī ir īsas darbības  $\beta_2$  agonists. Līdzīgs procentuālais sadalījums glābjošo astmas medikamentu apritē tika novērots arī iepriekš (Glaudāne, 2013). Salbutamolam ir selektīvākā iedarbība uz  $\beta_2$  receptoriem, salīdzinot ar citiem īsas darbības  $\beta_2$  agonistiem, piemēram, fenoterolu, tāpēc vismazāk ietekmē asinsspiedienu un sirds ritmu, kas ir ļoti nozīmīgi vecāka gadagājuma pacientiem. Lai gan fenoterolam var būt nedaudz garāks darbības laiks, tomēr tas nav tik selektīvs kā salbutamols, un pārsvarā to izmanto kombinācijā ar ipratropiju (Calzola, et al., 2012).

Astmas terapijā ir pieejami arī garas darbības  $\beta_2$  agonisti salmeterols un formoterols, kas nodrošina 12 stundu bronhodilatāciju. Tomēr ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonistus vienus pašus neiesaka lietot ilgstoši, jo pastāv liels blakusparādību risks. GINA vadlīnijās ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonisti tiek rekomendēti tikai kombinācijā ar ilgtermiņa astmas kontrolējošiem medikamentiem, visbiežāk kopā ar glikokortikoīdiem (GINA, 2016). Tas izskaidro ļoti zemo garas darbības  $\beta_2$  agonistu patēriņu Benu aptiekā 2. Kopumā 2015. gadā Benu aptiekā 2 tika izsniegti tikai 2 medikamentu oriģināli, kura sastāvā ir tikai formoterols viens pats. Medikamenti, kuru sastāvā būtu tikai salmeterols, Benu aptiekā 2 netika izsniegti vispār. Salīdzinot ar 2012. gadā iegūtajiem datiem A aptiekā 21 un 23, garas darbības  $\beta_2$  agonistu monoterapijas medikamentu patēriņš ir samazinājies, turklāt iepriekš ziņots, ka salmeterola monopreparātu regulāri iegādājas tikai viens pacients (Glaudāne, 2013). Tas ļauj secināt, ka ārsti astmas terapijas izstrādē vadās pēc GINA vadlīnijām un garas darbības  $\beta_2$  agonistus monoterapijā nenožīmē vai to dara ļoti reti.

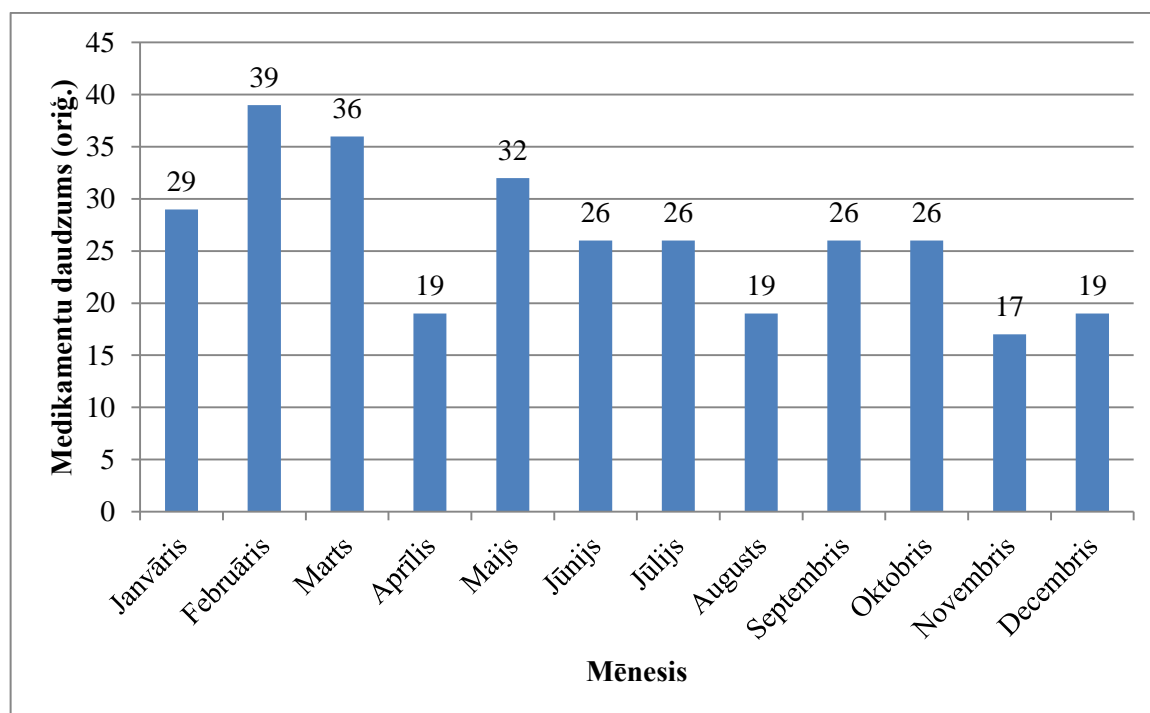


3.5. att. Flutikazona, budezonīda un ciklezonīda medikamentu aprīte oriģinālos Benu aptiekā 2 Rīgā 2015. gadā

Flutikazons un budezonīds ir inhalējamie glikokortikoīdi, kas zemās devās ir pirmās izvēles medikamenti astmas kontrolējošajai terapijai (GINA, 2016). Ja flutikazona pārdotais medikamentu oriģinālu skaits pa gadu ir līdzīgs iepriekš ziņotajam A aptiekā 23, tad budezonīda pārdoto medikamentu oriģinālu skaits ir manāmi mazāks gan salīdzinot ar A aptieku 23 Krāslavā, gan A aptieku 21 Rīgā. Turklāt A aptiekā 23 tika novērots, ka flutikazons mazliet vairāk tiek pirktas rudens mēnešos, kas netika novērots Benu aptiekā 2, tieši otrādi, lielākais flutikazona medikamentu patēriņš bija novērojams pavasara mēnešos (Glaudāne, 2013).

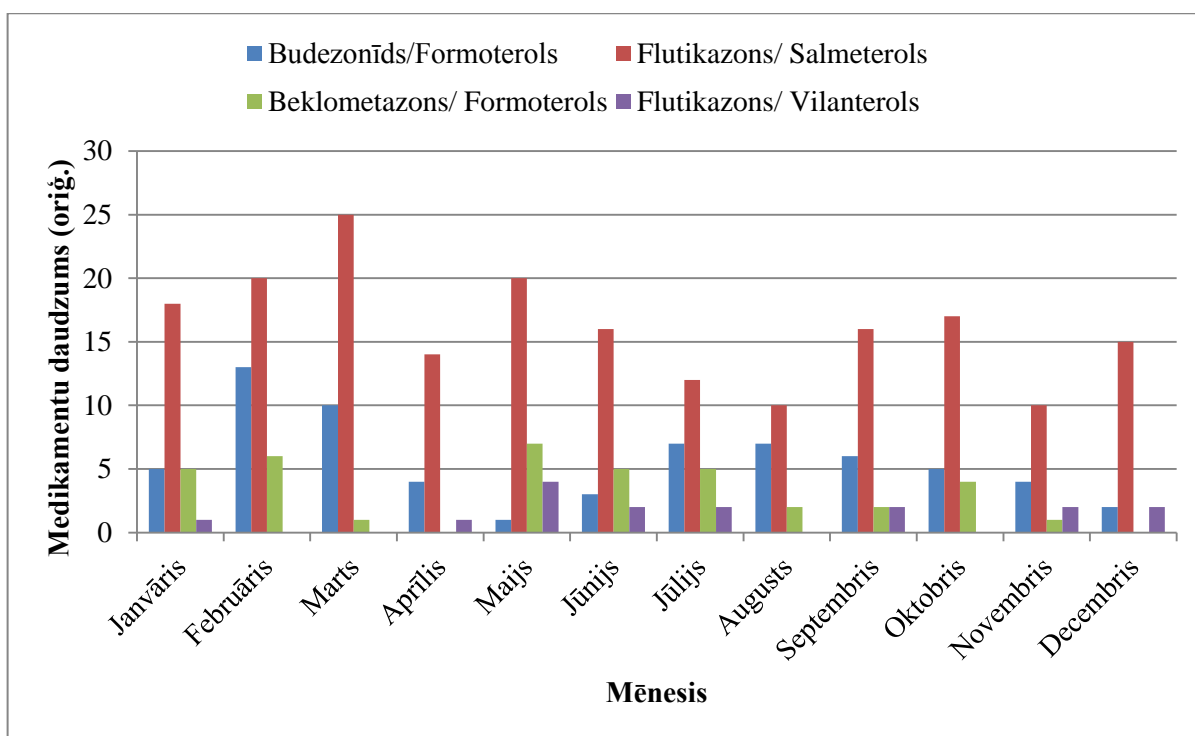
2013. gadā Kompensējamo zāļu sarakstā tika iekļauts ciklezonīds (*Alvesco*), kas arī ir IGK, paredzēts astmas kontrolējošai pamatterapijai (Par izmaiņām Kompensējamo zāļu sarakstā, 2013). Salīdzinot ar citiem IGK, ciklezonīdam ir daudz mazāks lokālo blakusparādību risks (kandidoze, faringīts, disfonija), tas ir jālieto tikai vienreiz dienā un tā lokālā panesamība ir labāka. Arī sistēmiskie blakusefekti ciklezonīdam ir retāk novērojami, tas saistīts ar ciklozoīda augsto saistīšanās afinitāti ar proteīniem un ātru klīrensu (Vogelmeier, et al., 2011; Dahl, et al., 2010). Lai gan izsniegtais ciklezonīda medikamentu oriģinālu skaits gada laikā ir neliels (7 oriģināli), izvēloties ciklezonīdu kā astmas kontroles pamatterapijas medikamentu, ir iespējams samazināt iespējamās blakusefektus un paaugstināt pacientu līdzestību terapijai.

IGK ilgstošas lietošanas gadījumā rekomendē lietot kombinācijā ar garas darbības  $\beta_2$  agonistiem, lai samazinātu risku, ka radīsies astmas paasinājumi (Stempel, et al, 2016).



3.6. att. Kombinēto kontrolējošo medikamentu aprite oriģinālos Benu aptiekā 2 Rīgā 2015.gadā

Kopumā astmas kontrolējošie pamatterapijas kombinētie preparāti, kuru sastāvā ir glikokortikoīdi un garas darbības  $\beta_2$  agonisti, izsniegti daudz biežāk kā IGK monopreparāti, kas norāda uz racionālu astmas terapiju. Pētījumos ir apstiprināts, ka IGK un garas darbības  $\beta_2$  agonistu kombinētā medikamenta lietošana ir daudz efektīvāka simptomu samazināšanā un plaušu funkciju uzlabošanā nekā augstāka deva IGK monopreparāta lietošana (Nabil, et al., 2014). Arī A aptiekās novērots augsts kombinēto preparātu patēriņš. Vienīgi Benu aptiekā 2 pavasara mēnešos kombinēto medikamentu patēriņš ir augstāks nekā citos mēnešos, kas nebija novērots A aptiekā. A aptiekā kombinēto preparātu patēriņš katru mēnesi bija līdzīgs visa gada garumā (Glaudāne, 2013). Šāds patēriņa pieaugums pavasara mēnešos ir saistīts ar augstāku gaisa piesārņojuma līmeni un klimatu Rīgā. Gaisa piesārņojums ir saistīts ar augstāku paasinājumu rašanos, tādēļ, iespējams, lai nodrošinātu atbilstošu astmas kontroli pavasara mēnešos, tiek nozīmēts kombinēts astmas kontroles pamatterapijas medikaments, tā vietā, lai lietotu tikai monopreparātu, piemēram, IGK vai tikai glābjošo medikamentu, piemēram, salbutamolu (Chen, et al., 2006; Leimane, 2010).



3.7. att. Kombinēto kontrolējošo medikamentu aprīte oriģinālos pēc sastāva Benu aptiekā 2 Rīgā 2015. gadā

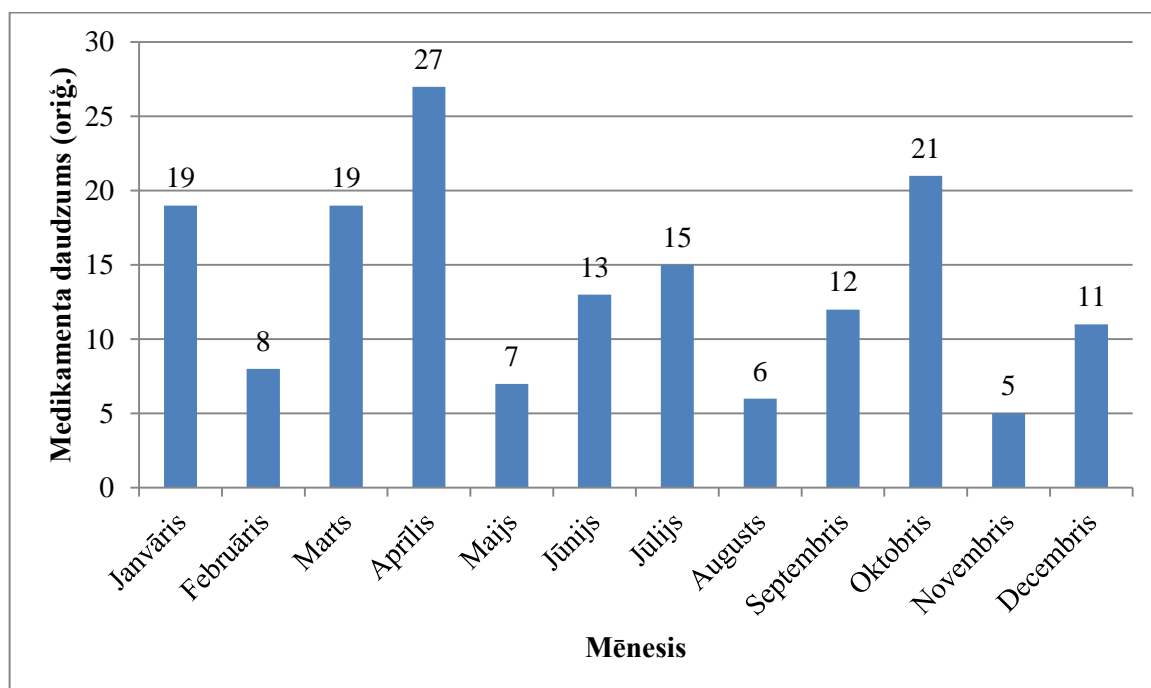
Visu pārdoto kombinēto astmas kontrolējošo medikamentu sastāvā ir IGK (budezonīds, beklometazons vai flutikazons) un ilgstošās darbības  $\beta_2$  agonists (formoterols, salmeterols vai vilanterols). Kā novērots arī iepriekš, vispārdotākais medikaments ir flutikazona/ salmeterola kombinācija, kas sastāda 62,5 % no kopējā pārdoto kombinēto medikamentu apjoma Benu aptiekā 2 Rīgā (Glaudāne, 2013). Budezonīda/ formoterola un beklametazona/ formoterola kombinācijas ir mazāk pieprasītas un kopā sastāda 33,4 % no kopējā pārdoto kombinēto kontroles medikamentu apjoma. Interesanti, ka formoterola kombinācija ar inhalējamiem glikokortikoīdiem nav pieprasītākā, jo formoterols kombinācijā uzrāda ātrāku darbības sākumu un ilgstošāku bronhodilatāciju nekā salmeterols kombinācijā ar IGK (Tamm, et al, 2012). Turklāt, GINA vadlīnijās zema IGK (budezonīds vai beklametazons) deva kombinācijā ar formoterolu tiek ieteikti ne tikai kā astmas kontrolējošās terapijas medikamenti, bet arī kā stāvokli atvieglojoši medikamenti astmas paasinājumu gadījumā (GINA, 2016).

Lai gan flutikazona/ salmeterola kombinācija nenodrošina tik ilgstošu bronhodilatējošo efektu kā kombinācija ar formoterolu, šai kombinācijai ir citi ieguvumi. Pateicoties flutikazona augstākai lipofilitātei, salīdzinoši ar citiem IGK, tas nodrošina ilgstošāku pretiekaisuma darbību, kas ir nozīmīga astmas kontrolējošā terapijā (Tamm, et al. 2012).

2014. gadā Kompensējamo zāļu sarakstā tika iekļauts IGK un selektīva, ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonista kombinācija – flutikazons/ vilanterols (firmas nosaukums – *Relvar Ellipta*) (Par izmaiņām Kompensējamo zāļu sarakstā, 2014). Flutikazona/ vilanterola

kombinācija nodrošina spēcīgu pretiekaisuma darbību, kā arī ātru un ilgstošu bronhodilatāciju (Syed, 2015). Salīdzinoši ar flutikazona/ salmeterola kombinācijas medikamentu, tas ir pārdots tikai nelielā apjomā. Tomēr aplūkojot 3.7. attēlu var secināt, ka gada otrajā pusē šis medikaments tiek pārdots mazliet vairāk un regulārāk kā gada pirmajā pusē, kas liek domāt, ka ārsti ir novērtējuši šīs medikamenta kombinācijas sniegtās iespējas un sāk iekļaut šo medikamentu pacientu astmas terapijā.

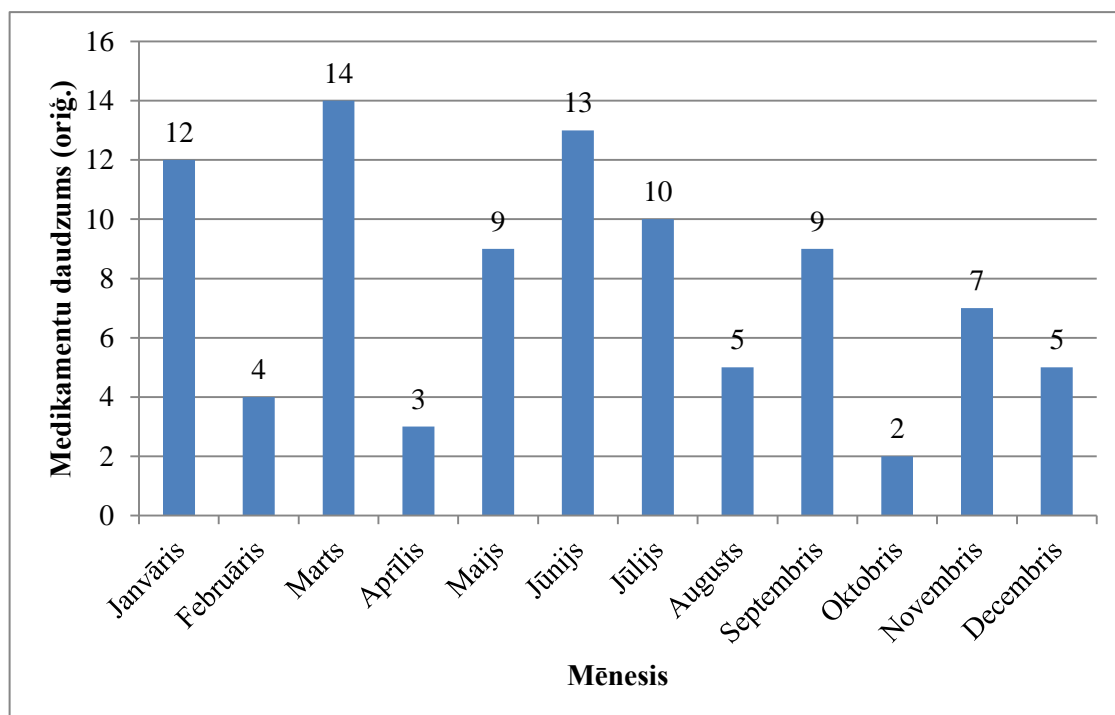
Kādā pētījumā tika noskaidrots, ka lielākā daļa pacientu lieto vairāk nekā vienu astmas terapijas medikamentu un IGK un ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonista kombinētais preparāts bija iekļauts 78 % pacientu astmas terapijā (Presid, et al., 2015). Benu aptiekā 2 kombinētie IGK un ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonista medikamenti sastāda 48 % no kopējā pārdoto medikamentu apjoma (skat. 3.10. attēlu), kas ļauj domāt, ka arī Bolderājā lielākajai daļai pacientu astmas terapijā tiek iekļauti šie kombinētie medikamenti. Tomēr, lai precīzi noskaidrotu, cik bieži IGK un ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonistu kombinētie medikamenti tiek iekļauti astmas terapijā, būtu jāizvērtē katra pacienta individuālais astmas terapijas plāns.



3.8. att. Montelukasta medikamentu aprite oriģinālos Benu aptiekā 2 Rīgā 2015.gadā

Montelukasts ir leikotriēnu receptoru antagonists, tā patēriņš ir samērā augsts, kas bija novērots arī iepriekš (Glaudāne, 2013). Interesanti, ka pārdoto medikamentu daudzums nav vienmērīgs visu gadu, bet vērojams pārdotā apjoma kritums katru trešo mēnesi ar sekojošu pieaugumu nākamajos divos mēnešos. Tomēr novērojams, ka kopējā tendence ir vērsta uz šo medikamentu mazāku patēriņu. Montelukasts lielākoties tiek nozīmēts bērniem, un pieaugušo

astmas terapijā iekļauts reti. Leikotriēnu receptoru antagonistu efektivitāte ir zemāka nekā inhalējamo glikokortikoīdu, un parasti tiek ieteikti kā papildterapija jau esošai astmas kontrolējošai pamatterapijai, piemēram, glikokortikoīdiem (Montuschi, et al., 2010; GINA, 2016).

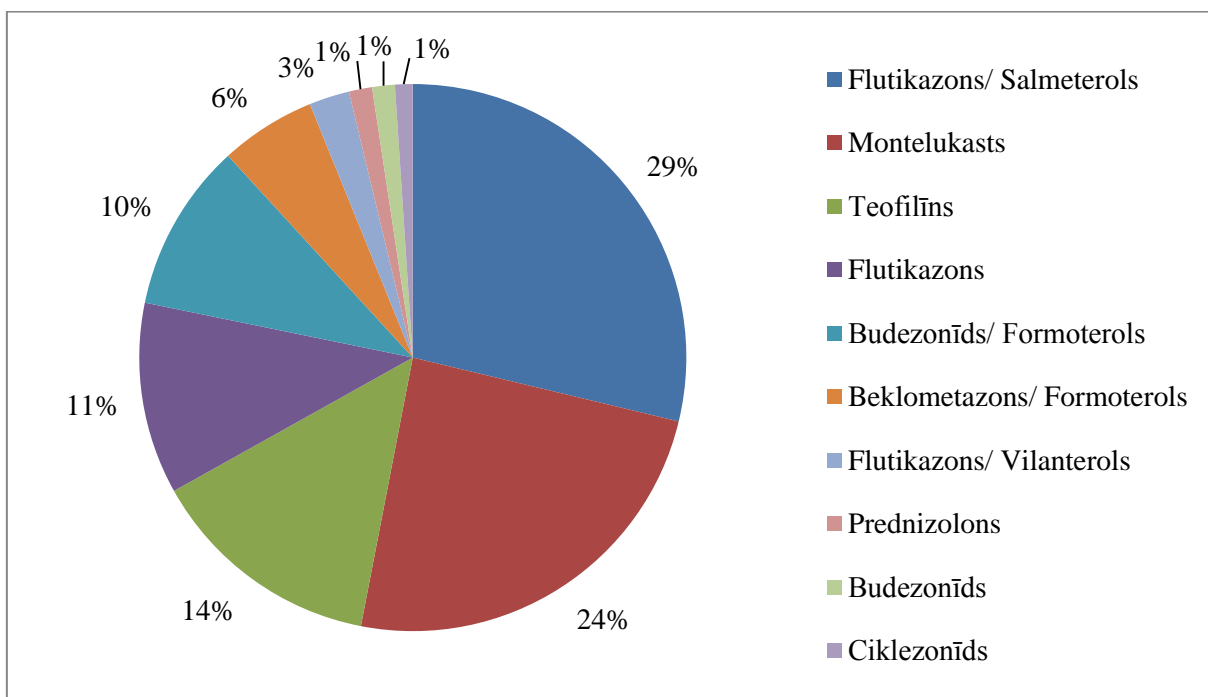


3.9. att. Teofilīna medikamentu aprite oriģinālos Benu aptiekā 2 2015. gadā

Kopumā pa 2015. gadu ir pārdoti 93 teofilīna medikamentu oriģināli, kas ir tikpat cik iepriekš novērots A aptiekā 23 Krāslavā (Glaudāne, 2013). Teofilīna saturošu medikamentu apritē nav vērojama nekāda sakarība un katru mēnesi pārdoto medikamentu apjoms krasi atšķiras, ko varētu izskaidrot ar ieteikumu teofilīnu nelietot ilgstoši un tikai kā papildterapiju IGK vai ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonistiem, jo pastāv augsts blakusparādību risks, un, lietojot teofilīnu augstās devās, blakusparādības var būt pat dzīvībai bīstamas (GINA, 2016).

Benu aptiekā 2 gada laikā tika pārdoti arī 9,2 prednizolona medikamentu oriģināli. Prednizolons tiek lietots vidēju un smagu astmas paasinājumu ārstēšanai, kā arī smagas persistējošas astmas gadījumā. Pēc astmas paasinājuma prednizolons parasti tiek lietots piecu dienu kursa veidā (ne vairāk kā 10 dienas). Šāds īss terapijas kurss ar perorāliem glikokortikoīdiem tiek ieteikts, lai samazinātu iespējamo paasinājumu recidīvu, jo sekojošo divu nedēļu laikā pēc piedzīvota paasinājuma elpceļi būs pastiprināti jutīgi pret kairinātājiem. Turklāt šāds papildus terapijas kurss samazina nepieciešamību lietot stāvokli atvieglojošos medikamentus pirmajās 21 dienās. Blakusparādības pēc šāda īsa papildus kursa tiek novērotas ļoti reti (Rowe, et al., 2004). Tiesa gan prednizolonu nevar lietot pacienti ar hipertensiju, cukura diabētu, infekcijām, kuņģa čūlām un kuņģa asiņošanu, kas ierobežo tā pielietojumu

terapijā, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem. Pastāvošo ierobežojumu dēļ prednizolona lietošanā ir veikti pētījumi, ka piecu dienu kurss ar budezonīda suspensijas inhalācijām nodrošina līdzvērtīgu efektivitāti astmas paasinājumu ārstēšanā un var tikt lietota kā alternatīva prednizolona vietā akūtu paasinājumu gadījumā astmas pacientiem (Chian, et al., 2011).



3.10. att. Kontrolējošo medikamentu aprīte (procentuāli) Benu aptiekā 2015. gadā

Kopumā aplūkojot medikamentu aprīti, kas paredzēti astmas kontrolējošai pamatterapijai, var secināt, ka plašāk lietotais medikaments ir IGK un ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonista (flutikazons/ salmeterols) kombinācija, kas nodrošina gan ilgstošu pretiekaisuma darbību, gan bronhodilatāciju. Tas kopumā sastāda 29 % no kopējā pārdoto astmas kontrolējošo medikamentu apjoma. Nākamais pārdotākais medikaments ir montelukasts, kas sastāda 24 % no kopējā apjoma, un visbiežāk tiek izrakstīts bērniem. Arī A aptiekā 23 un 21 šie divi bija pārdotākie astmas kontrolējošie medikamenti. 14 % no kopējā pārdoto kontrolējošo medikamentu apjoma sastāda teofilīns, kas parasti tiek lietots kā papildterapija, un, spriežot pēc pārdoto medikamentu daudzuma, salīdzinoši bieži ārsti arī izvēlas teofilīnu iekļaut astmas terapijā. Tālāk seko flutikazons ar 11 % no kopējā apjoma, kas ir līdzīgi iepriekš novērotajam. Ar 10 %, 6 % un 3 % seko IGK un ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonista kombinācija, attiecīgi, budezonīds/ formoterols, beklometazons/ formoterols un flutikazons/ vilanterols. Gan A aptiekā 23, gan A aptiekā 21, budezonīda/ formoterola kombinācijas medikaments bija nedaudz pieprasītāks attiecīgi 18 % un 14 % no kopējā astmas

kontrolējošās terapijas medikamentu apjoma. Prednizolons, budezonīds un ciklezonīds katrs sastāda pa 1 % no kopējā pārdoto medikamentu apjoma. A aptiekā 21 un 23 budezonīds sastādīja lielāku daļu no kopējā pārdoto medikamentu daudzuma. Pat vienu procentu nesastāda formoteros, pārdoti tikai divi oriģināli gada laikā, savukārt salmeterols netika pārdots vispār, kas ir mazāk nekā A aptiekā 23 un 21 (Glaudāne, 2013).

## SECINĀJUMI

1. Benu aptiekā 2 2015. gadā ir pārdoti 1142,2 medikamentu oriģināli un 6 medicīnas ierīces bronhiālās astmas ārstēšanai, kopumā saņemtas 816 receptes, kā vērtējams kā atbilstošs apjoms vidēja izmēra aptiekai. Noskaidrots, ka ārsti astmas terapijai visbiežāk izraksta astmu kontrolējošus medikamentus.
2. 93 % medikamentus astmas ārstēšanai izraksta ģimenes ārsts un lielākā daļa astmas pacientu astmas kontroli veic ģimenes ārsta pārraudzībā. Medikamentus astmas ārstēšanai izraksta arī pneimonologi, alergologi (t.sk. bērnu alergologi) un pediatri. Visbiežāk uzstādītās diagnozes ir jaukta tipa astma un pārsvarā alergiska astma attiecīgi 44 % un 33 %, apstiprinot astmas saistību ar alergiskām izpausmēm.
3. Vispieprasītākais stāvokli atvieglojošais medikaments ir īsas darbības  $\beta_2$  agonists salbutamols, kas sastāda 71,4 % no kopējā pārdoto stāvokli atvieglojošo medikamentu apjoma. Otrs pieprasītākais ir fenoterola/ ipratropija kombinētais medikaments – 24,5 %, trešais – fenoterola monopreparāts – 4,1 %. Salmeterols un formoterols astmas terapijā tiek iekļauts reti vai netiek iekļauts vispār.
4. Pieprasītākais astmas kontrolējošais medikaments ir IGK un ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonista kombinētais medikaments flutikazons/ salmeterols, sastādot 29 % no pārdoto astmas kontrolējošo medikamentu apjoma, nākamie pieprasītākie ir montelukasts – 24 % un teofilīns – 14 %.
5. Visu kombinēto astmas kontrolējošo medikamentu sastāvā ir IGK un ilgstošas darbības  $\beta_2$  agonists. Pieprasītākais ir flutikazons/ salmeterols – 62,5 % no kopējā pārdoto kombinēto medikamentu apjoma astmas kontrolējošai terapijai un tas ir arī visbiežāk lietotais medikaments starp astmas kontrolējošās terapijas medikamentiem.

## **PATEICĪBAS**

Izsaku pateicību Benu Aptiekas Latvija Benu aptieka 2 vadītājam Rudītei Fomičevai par atļauju izmantot pētījumam nepieciešamos datus. Kā arī darba vadītājam farmācijas doktorei Kristīnei Salenieci par veltīto laiku darba tapšanā.

## IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI

1. **Agaewal, R., Dhooria, S., Aggarwal, A.N., et al.** Guidelines for diagnosis and management of bronchial asthma: Joint ICS/NCCP (I) recommendations, *Lung India*, 2015, vol. 32, supp. 1, p. s3-s42.
2. **Al-Moamary, M.S., Alhaider, S.A., Idrees, M.M., et al.** The Saudi Initiative for Asthma – 2016 update: Guidelines for the diagnosis and management of asthma in adults and children, *Annals of Thoracic Medicine*, 2016, vol. 11, issue 1, 42 p.
3. **Alangari, A.A.** Corticosteroids in the treatment of acute asthma, *Annals of Thoracic Medicine*, 2014, vol. 9, issue 4, p. 187-192.
4. **Anderson, W.C., Szefer, S.J.** New and future strategies to improve asthma control in children, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, N 4, vol. 136, p. 848-859.
5. **Barnes, P.J.** Treatment with (R) – Albuterol Has No Advantage over Racemic Albuterol, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2006, vol. 174, p. 969-972.
6. **Baxi, S.N., Phipatanakul, W.** The Role of Allergen Exposure and Avoidance of Asthma, *Adolescent medicine: state of the art reviews*, 2010, vol. 21, issue 1, p. 57-ix.
7. **Bayes, H., Thomson, N.C.** Acute severe asthma in adults, *Medicine*, 2012, vol 40, issue 5, p. 252-256.
8. **Beasley, R., Semprini, A., Mitchell, E.A.** Risk factors for asthma: is prevention possible? *Lancet*, 2015, vol. 386, p. 1075-1085.
9. **Bel, E.H.** Clinical phenotypes of asthma, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2004, vol. 10, p. 44-50.
10. **Bonini, M., Usmani, O.S.** Drugs for airway disease, *Medicine*, 2016, vol. 44, issue 5, p. 271-280.
11. **Bonner, S., Matte, T., Rubin, M., et al.** Oral  $\beta_2$ -Agonist Use by Preschool Children with Asthma in East and Central Harlem, New York, *Journal of Asthma*, 2006, vol 43, p. 31-35.
12. **Bostantzoglou, C., Delimpoura, V., Samitas, K., et al.** Clinical asthma phenotypes in the real world: opportunities and challenge, *Breathe*, 2015, vol. 11, p. 186-193.
13. **Brand, P.L.P.** Inhaled corticosteroids should be the first line treatment for children with asthma, *Pediatric Respiratory Reviews*, 2011, vol. 12, p. 245-249.
14. **Calderon, M.A., Kleine-Tebbe, J., Linneberg, A., et al.** House Dust Mite Respiratory Allergy: An Overview of Current Therapeutic Strategies, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2015, vol. 3, p. 843-855.
15. **Caramori, G., Adcock, I.** Pharmacology of airway inflammation in asthma and COPD, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2003, vol. 16, p. 247-277.

16. **Cazzola, M., Page, C.P., Calzetta, L., et al.** Pharmacology and Therapeutics of Bronhodilators, *Pharmacological Reviews*, 2012, N 3, vol. 64, p. 450-504.
17. **Chen, C-C., Xirasagar, S., Lin, H-C.** Seasonality in Adult Asthma Admissions, Air Pollutant Levels, and Climate: A population-based Study, *Journal of Asthma*, 2006, vol. 43, p. 287-292.
18. **Chian, C.H., Tsai, C.L., Wu, C.P., et al.** Five-day course of budesonide inhalation suspension is as effective as oral prednisolone in the treatment of mild to severe acute asthma exacerbations in adults, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2011, vol. 24, p. 256-260.
19. **Chiner, E., Fernandez-Fabrellas, E., Landete, P., et al.** Comparison of Costs and Clinical Outcomes Between Hospital and Outpatient Administration of Omalizumab in Patients With Severe Uncontrolled Asthma, *Arch Bronconeumol*, 2016, vol. 52, issue 4, p. 211-216.
20. **Cirstea, O., Vasilos, L., Cojocaru, A., et al.** Evaluation of genetic risk factors for childhood asthma using generalized multifactor dimensionality reduction software, *Romanian Journal of Pediatrics*, 2014, N 2, vol. LXIII, p. 148-153.
21. **Colice, G.L.** Categorizing Asthma Severity: An Overview of National Guidelines, *Clinical Medicine & Research*, 2004, N 3, vol. 2, p. 155-163.
22. **D'Amato, G.** Effects of climatic changes and urban air pollution on the rising trends of respiratory allergy and asthma, *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 2011, N 1, vol. 6, p. 28-37.
23. **Dahl, R., Engelstatter, R., Trebas-Pietras, E., et al.** A 24-week comparison of low-dose ciclesonide and fluticasone propionate in mild to moderate asthma, *Respiratory Medicine*, 2010, vol. 104, p. 1121-1130.
24. **Diette, G.B., McCormack, M.C., Hansel, N.H., et al.** Environmental Issues in Managing Asthma, *Respiratory Care*, 2008, vol. 53, issue 5, p. 602-617.
25. **Ding, G., Ji, R., Bao, Y.** Risk and Protective Factors for the Development of Childhood Asthma, *Pediatric Respiratory Reviews*, 2015, vol. 16, p. 133-139.
26. **Dombkowski, K.J., Harrison, S.R., Cohn, L.M., et al.** Continuity of Prescribers of Short-Acting Beta Agonists among Children with Asthma, *The Journal of Pediatric*, 2009, vol. 155, p. 788-794.
27. **Fajt, M.L., Wenzel, S.E.** Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, N 2, vol. 135, p. 299-310.
28. **Fitzgerald, M.A.** Managing Bronchospasm with Short-Acting Beta<sub>2</sub> – Agonists, *The Nurse Practitioner*, 2006, N 9, vol. 31, p. 47-53.

29. **Gallmeier, K., Becker, E., Kirsten, A., et al.** Prediction of new-onset asthma nasal allergy by skin prick test and RAST in a cohort of adults, *European Respiratory Journal*, 2014, vol. 43, p. 92-102.
30. GINA (Global Initiative for Asthma). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2016. 151 p.
31. **Glaudāne, I.** Bronhiālās astmas ārstēšanai izmantojamo zāļu aprīte A aptiekā 21 Rīgā un A aptiekā 23 Krāslavā 2012.gadā. Medicīnas Fakultāte, Rīga: Latvijas Universitāte, 2013. 49 lpp.
32. **Griffiths, B., Ducharme, F.M.** Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta<sub>2</sub>-agonists for initial treatment of acute asthma in children, *Pediatric Respiratory Reviews*, 2013, vol. 14, p. 234-235.
33. **Haahtela, T., Jarvinen, M., Kava, T., et al.** Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma, *The New ENGLAND Journal of Medicine*, 1994, N 11, vol. 331, p. 700-705.
34. **Haldar, P., Pavord, I.D.** Diagnosis and management of adult asthma, *Medicine*, 2012, vol. 40, issue 5, p. 243-251.
35. **Hassan, S.H., Rehman, J., Ashfaq, A.** Bronchial Asthma; Duration of Asthma is not Correlated with Total Anti Oxidant Capacity and Lung Function Parameters, *The Professional Medical Journal*, 2015, vol. 22, issue 11, p. 1449-1453.
36. **Heaton, P.C.** Cost Effectiveness of Leukotriene Modifiers in Adults with Asthma, *Pharmacoeconomics*, 2006, vol. 24, issue 8, p. 727-742.
37. **Henriksen, A.H., Holmen, T.L., Bjermer, L.** Sensitization and exposure to pet allergens in asthmatics versus non-asthmatics with allergic rhinitis, *Respiratory Medicine*, 2001, vol. 95, p. 122-129.
38. **Huss, K., Adkinson, N.F., Eggleston, P.A., et al.** House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management Program, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2001, N 1, vol. 107, p. 48-54.
39. **Ilmarién, P., Tuomisto, L.E., Kankaanranta, H.** Phenotypes, Risk Factors, and Mechanisms of Adult-Onset Asthma, *Mediators of Inflammation*, 2015, 19 p., ID 514868.
40. **Janson, S., Lazarus, S.C.** Where do leukotriene modifiers fit in asthma management? *The Nurse Practitioner*, 2002, N 4, vol. 27, p. 19-31.
41. **Jindal, S.K.** Genetic basis of asthma, *Indian Journal of Medicine Research*, 2015, vol. 142, p. 640-643.

42. **Kaplan, S., Zhou, E.H., Iyasu, S.** Characterization of Long-Acting-Beta<sub>2</sub>-Adrenergic Agonists Utilization in Asthma Patients, *Journal of Asthma*, 2012, vol. 49, issue 10, p. 1079-1085.
43. **Kaufman, G.** Asthma: pathophysiology, diagnosis and management, *Nursing Standard*, 2011, vol. 25, issue 5, p. 48-56.
44. **Koshak, E.A.** New FDA safety warnings for LABAs: A call for asthma guidelines revisit for solo beta agonist, *Annals of Thoracic Medicine*, 2010, vol. 5, issue 2, p. 65-66.
45. **Lefebvre, P.M.A., Duh, M.S., Lafeuille, M.H., et al.** Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, N 6, vol. 136, p. 1488-1495.
46. **Leimane, K.** Smagā autotransporta radītāis piesārņojums un ierobežojošo pasākumu ietekmes novērtējums Rīgā. Ģeogrāfijas un Zemes Zinātņu fakultāte, Rīga: Latvijas Universitāte, 2010. 59 lpp.
47. **Mansfield, L.E., Maynes, R.** A Valved Holding Chamber Does Not Decrease the Bronchodilator Activity of Budesonide-Formoterol Combination Metered Dose Inhaler, *Journal of aAsthma*, 2013, vol. 50, issue 1, p. 71-74.
48. **Margay, S.M., Farhat, S., Kaur, S., et al.** To Study the Efficacy and Safety of Doxophylline and Theophylline in Bronchial Asthma, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2015, vol. 9, issue 4, FC05-FC08.
49. **Miraglia del Giudice, M., Matera, M.G., Capristo, C., et al.** LABAs in asthmatic children: Highlights and new inside, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2013, vol 26, p. 540-543.
50. **Montuschi, P., Peters-Golden, M.L.** Leukotriene modifiers for asthma treatment, *Clinical & Experimental Allergy*, 2010, vol. 40, p. 1732-1741.
51. **Moual, N.L., Kennedy, S.M., Kauffmann, F.** Occupational Exposures and Asthma in 14,00 Adults from the General Population, *American Journal of Epidemiology*, 2004, N 11, vol. 160, p. 1108-1116.
52. **Nabil, N.M., Elessawy, A.F., Hosny, K.M., et al.** The effect of adding long acting beta 2 agonists to inhaled corticosteroids versus increasing dose of inhaled corticosteroids in improving asthma control, *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 2014, vol. 63, p. 761-764.
53. **Nakagome, K., Nagata, M.** Pathogenesis of airway inflammation in bronchial asthma, *Auris Nasus Larynx*, 2011, vol. 38, p. 555-563.
54. **Newnham, D.M.** Asthma Medications and their Potential Adverse Effects in the Elderly, *Drug Safety*, 2001, vol 24, issue 14, p. 1065-1080.

55. **O'Connor, G.T.** Allergen avoidance in asthma: What do we do now? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005, N 1, vol. 116, p. 26-30.
56. **Odajima, H., Ebisawa, M., Nagakura, T., et al.** Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standart therapy, *Allergology International*, 2015, vol. 64, p. 364-370.
57. **Ohta, K., Makino, S., Adachi, M., et al.** Prospective Survey on Safety Evaluation of Injectable Methylxanthines in Japan, *Allergology International*, 2006, vol. 55, p. 295-299.
58. **Onatibia-Astibia, A., Martinez-Pinilla, E., Franco, R.** The potential of methylxanthine-based therapies in pediatric respiratory tract diseases, *Respiratory Medicine*, 2016, vol 112, p. 1-9.
59. **Ozyigit, L.P., Morita, H., Akdis, M.** Innate lymphocyte cells in asthma phenotypes, *Clinical and Translational Allergy*, 2015, vol. 5, issue 23, 8 p.
60. **Patil, V.B., Patil, S.K., Patil, S.S., et al.** A brief introduction on asthma, *Pharma Science Monitor*, 2014, vol. 5, issue 2, p. 194-213.
61. **Pijnenburg, M.W., Baraldi, E., Brand, P.L., et al.** Monitoring asthma in children, *European Respiratory Journal*, 2015, vol. 45, p 906-925.
62. **Prasad, A., Pradhan, S.P., Datta, P.P., et al.** Drug prescription pattern for bronchial asthma in a tertiary-care hospital in Eastern India, *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 2015, vol. 5, issue 3, p. 263-266.
63. **Rance, K., O'Laughlen, M.** Managing Asthma in Older Adults, *The Journal of Nurse Practitioners*, 2014, vol. 10, issue 1, 9 p.
64. **Ray, A., Oriss, T.B., Wenzel, S.E.** Emerging molecular phenotypes of asthma, *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2015, vol. 308, L130-L140.
65. **Reddel, H.K., Bateman, E.D., Becker, A., et al.** A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control, *European Respiratory Journal*, 2015, vol. 46, p. 622-639.
66. **Ricciardolo, F.L.M.** The treatment of asthma in children: Inhaled corticosteroids, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2007, vol. 20, p. 473-482.
67. **Ricciardolo, F.L.M., Blasi, F., Centanni, S., et al.** Therapeutic novelties of inhaled corticosteroids and bronchodilators in asthma, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2015, vol. 33, p. 1-10.
68. **Rodrigo, G.J., Moral, V.P., Marcos, L.G., et al.** Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy ar added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2009, vol 22, p. 9-19.
69. **Rossi, G.A., Cerasoli, F., Cazzola, M.** Safety of inhaled corticosteroids: Room for improvement, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 2007, vol. 20, p. 23-35.

70. **Rowe, B.H., Edmonds, M.L., Spooner, C.H., et al.** Corticosteroid therapy for acute asthma, *Respiratory Medicine*, 2004, vol. 98, p. 275-284.
71. **Selroos, O., Kupczyk, M., Kuna, P., et al.** National and regional asthma programmes in Europe, *Asthma and Allergy*, 2015, vol. 24, p. 474-483.
72. **Shan, Z., Rong, Y., Yang, w., et al.** Intravenous and nebulized magnesium sulfate for treating acute asthma in adults and children: A systematic review and meta-analysis, *Respiratory Medicine*, 2013, vol. 107, p. 321-330.
73. **Smith, A.M., Bernstein, D.I.** Management of work-related asthma, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2009, vol. 123, issue 3, p. 551-557.
74. **Stempel, D.A., Raphiou, I., Kral, K., et al.** Austri, a Large Randomized Study in Adolescents and Adults with Asthma, Assessing the Safety and Efficacy of Salmeterol in Combination with Fluticasone Propionate Compared to Fluticasone Propionate Alone, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, N2, vol. 137, AB389.
75. **Stukus, D.R.** Obesity and asthma: The chicken or the egg? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, N 4, vol. 135, p. 894-895.
76. **Subbarao, P., Mandhane, P.J., Sears, M.R.** Asthma: epidemiology, etiology and risk factors, *Canadian Medical Association Journal*, 2009, vol. 181, issue 9, E181-E190.
77. **Sublett, J.L., Seltzer, J., Burkhead, R., et al.** Air filters and air cleaners: Rostum by the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Indoor Allergen Committee, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010, N 1, vol. 125, p. 32-38.
78. **Syed, Y.Y.** Fluticasone fuorate/ vilanterol: a review of its use in patients with asthma, *Drugs*, 2015, vol. 75, p. 407-418.
79. **Szeffler, S.J., Busse, W.W.** The long-acting  $\beta$ -adrenergic agonist controversy in asthma: Troublesome times! *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012, N 6, vol. 130, p. 1256-1259.
80. **Tamm, M., Richards, D.H., Beghe, B., et al.** Inhaled corticosteroid and long-acting  $\beta_2$ -agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice, *Respiratory Medicine*, 2012, vol. 106, supp. 1, p. S9-S19.
81. **Uchmanowicz, B., Panaszek, B., Uchmanowicz, I., et al.** Clinical factors affecting quality of life of patients with asthma, *Patient Preference and Adherence*, 2016, vol. 10, p. 579-589.
82. **Van Der Berge, M., Kerstjens, H.A.M., Meijer, R.J., et al.** Corticosteroid-induced Improvement in the PC<sub>20</sub> of Adenosine Monophosphate Is More Closely Associated with Reduction in Airway Inflammation than Improvement in the PC<sub>20</sub> od Methacholine, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001, vol 164, p. 1127-1132.

83. **Vidal, C., Armisen, M.** Exercise-induced bronchoconstriction and the drugs used in this treatment, *International SportMed Journal*, 2002, vol. 3, issue 2, 9 p.
84. **Vogelmeier, C.F., Hering, T., Lewin, T., et al.** Efficacy and safety of ciclesonide in the treatment of 24,037 asthmatic patients in routine medical care, *Respiratory Medicine*, 2011, vol. 105 p. 186-194.
85. **Weinberger, M.** Long-acting  $\beta$ -gonists and exercise, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2008, N 2, vol 122, p.251-253.
86. **Wenzel, S.E.** Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches, *Nature Medicine*, 2012, N 5, vol. 18, p. 716-725.
87. **Wong, E.H.C., Farne, H.A., Jackson, D.J.** Asthma: diagnosis and management in adults, *Medicine*, 2016, vol. 44, issue 5, p. 287-296.
88. **Woods, B.D., Sladen, R.N.** Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm, *British Journal of Anaesthesia*, 2009, vol. 103, p. I57-i65.
89. **Yamauchi, K., Kobayashi, H., Tanifuji, Y., et al.** Efficacy and safety of intravenous theophylline administration for treatment of mild acute exacerbation of bronchial asthma, *Respirology*, 2005, vol 10, p. 491-496.
90. **Zahran, H.S., Person, C.J., Bailey, C., et al.** Predictors of Asthma Self-Management Education among Children and Adults - 2006-2007 Behavioral Risk Factor Surveillance System Asthma Call-back Survey, *Journal of Asthma*, 2012, vol. 49, p. 98-106.
91. Iedzīvotāju reģistrs, PMLP (Pilsonības un Migrācijas lietu pārvalde) [tiešsaiste]. *Iedzīvotāju reģistra statistika uz 01.01.2016.* – [atsauce 09.05.2016.]. Pieejams - <http://www.pmlp.gov.lv/lv/sakums/statistika/iedzivotaju-registrs/>.
92. *Licencēto aptieku saraksts* [tiešsaiste]. Rīga: Zāļu valsts aģentūra – [atsauce 14.05.2016.]. Pieejams - <https://www.zva.gov.lv/?id=440&sa=439&top=112>.
93. *Par izmaiņām Kompensējamo zāļu sarakstā.* Nacionālā veselības dienesta rīkojums Nr.04.1-2/145, 05.06.2013, Rīga: Ministru kabinets [atsauce – 14.05.2016.]. Pieejams - <http://likumi.lv/doc.php?id=257293>.
94. *Par izmaiņām Kompensējamo zāļu sarakstā.* Nacionālā veselības dienesta rīkojums Nr.4.1-2/140, 06.06.2014, Rīga: Ministru kabinets [atsauce – 14.05.2016.]. Pieejams - <http://likumi.lv/doc.php?id=266766>.

# PIELIKUMI

1.pielikums

## Astmas kontroles tests

1. Pēdējo četru nedēļu laikā, cik bieži jūsu astma atturēja no pilnvērtīga darba jūsu darbavietā, skolā vai mājās?

- Visu laiku (1)
- Lielāko daļu laika (2)
- Dažreiz (3)
- Reti (4)
- Nekad (5)

2. Pēdējo četru nedēļu laikā, cik bieži jūs esat izjutis elpas trūkumu?

- Vairāk kā vienreiz dienā (1)
- Vienreiz dienā (2)
- 3-6 reizes nedēļā (3)
- 1-2 reizes nedēļā (4)
- Ne reizi (5)

3. Pēdējo četru nedēļu laikā, cik bieži astmas simptomu (šķaudīšana, klepus, elpas trūkums, smaguma sajūta krūtīs, sāpes krūtīs) dēļ jūs pamodāties naktīs laikā vai agrāk no rīta nekā ierasts?

- 4 vai vairākas naktīs nedēļā (1)
- 2-3 naktīs nedēļā (2)
- Vienreiz nedēļā (3)
- 1-2 reizes (4)
- Ne reizi (5)

4. Pēdējo četru nedēļu laikā, cik bieži jūs izmantojāt stāvokli atvieglojošo inhalatoru, piem., salbutamolu?

- 3 vai vairāk reizes dienā (1)
- 1-2 reizes dienā (2)
- 2 vai 3 reizes nedēļā (3)
- Vienreiz nedēļā vai mazāk (4)
- Ne reizi (5)

5. Kā jūs novērtētu savu astmas kontroli pēdējo četru nedēļu laikā?

- Nekontrolēta (1)
- Slikti kontrolēta (2)
- Mazliet kontrolēta (3)
- Labi kontrolēta (4)
- Pilnīgi kontrolēta (5)

Maģistra darbs „Bronhiālās astmas ārstēšanai izmantojamo medikamentu aprīte Benu aptiekā 2015. gadā” izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autore: Antra Kraukle

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai  
Vadītāja: Dr. pharm. Kristīne Saleniece

Recenzents: asoc. prof. Dr. biol. Gunta Strazda

Darbs iesniegts Medicīnas fakultātes dekanātā  
Lietvede: Juta Bārtule

Darbs aizstāvēts maģistra gala pārbaudījuma komisijas sēdē

Protokola Nr.

Vērtējums

Komisijas sekretārs: Dr. pharm. Kristīne Saleniece