

INHALIUOJAMIEJI ANTIBIOTIKAI

Violeta Labžentytė

Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

ĮVADAS

Pirmą kartą inhaliuojamieji antibiotikai lėtinėms kvėpavimo takų infekcijoms gydyti pradėti vartoti dar 1940 m. Tuomet inhaliacijoms vartoti intraveniniai antibiotikai, kurie dėl netinkamos koncentracijos dažnai sukeldavo nepageidaujamą poveikį.

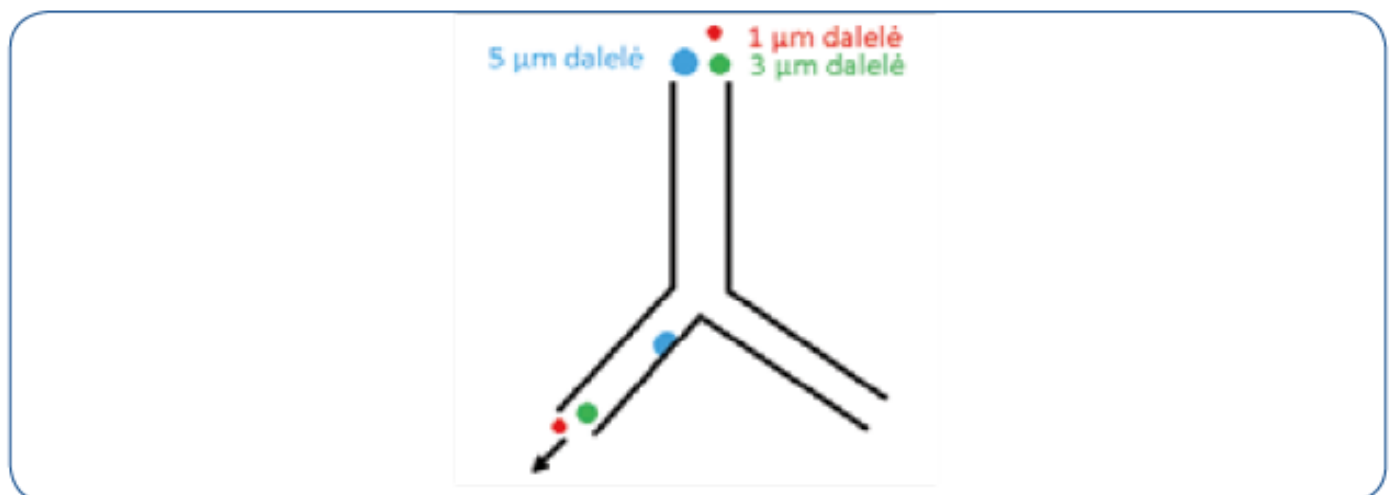
Pagrindinis perversmas įvyko 1997 m., kai inhaliuojamas tobramicino tirpalas buvo patvirtintas cistine fibroze (CF) sergantiems ligoniams, kuriems nustatyta lėtinė *Pseudomonas aeruginosa* infekcija. Per srovinį purkštuvą įkvepiami antibiotikai buvo sukurti kaip intraveninių antibiotikų alternatyva, siekiant užtikrinti vietinį didelės koncentracijos antimikrobinį poveikį, pagerinant vaisto veiksmingumą ir sumažinant jo toksiškumą. Pastebėjus inhaliuojamųjų antibiotikų klinikinę naudą CF sergantiems ligoniams, padidėjo susidomėjimas šios vaisto formos pritaikymu kitiems ligoniams, ypač apatinių kvėpavimo takų infekcijų gydymui. Vis daugiau tyrimų atliekama skiriant inhaliuojamus antibiotikus dirbtinės plaučių ventilacijos sukkelto plaučių uždegimo, bronhektazių

ar paūmėjusios lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymui. Dabar dažniausiai per srovinį purkštuvą inhaliuojami antibiotikai: tobramicinas, kolistinas ir aztreonamas.

Visai neseniai tobramicino inhaliuojamųjų sausų miltelių inhaliatorius buvo sukurtas kaip patogi alternatyva inhaliuojamiems aerozoliniams tirpalams. Milteliniai inhaliatoriai paprasčiau paruošiami naudoti, juos paprasčiau įkvėpti. Tyrimai parodė, kad tobramicino, skiriamo inhaliuoti per sausų miltelių inhaliatorių, veiksmingumas buvo panašus, lyginant su inhaliuojamu per srovinį purkštuvą. Tačiau yra daug skirtumų tarp skystų ir miltelinių antibiotikų skyrimo būdų.

INHALIUOJAMIEJI AEROZOLIAI

Efektyvus kvėpavimo takų infekcijos gydymas inhaliuojamuoju aerozoliniu antibiotiku priklauso nuo daugelio veiksnių. Labai svarbu, kad inhaliuojamos dalelės patektų į smulkiuosius bronchus. Į kvėpavimo takus įkvepiamos tik dalelės, mažesnės nei 5 μm. Didesnę tikimybę pasiekti smulkiuosius bronchus turi dalelės, kurių dydis yra 1–2 μm (1



1 pav. Ryšys tarp įkvepiamų dalelių dydžio ir bronchų skersmens.

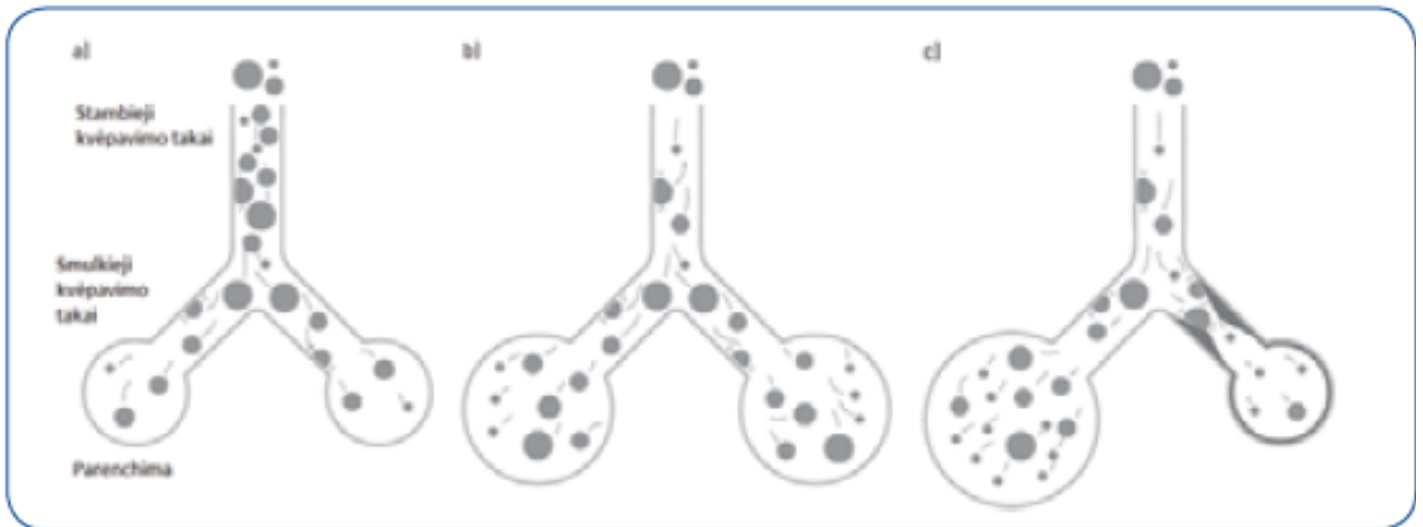
pav.). Deja, vaisto kiekis mažesnėse dalelėse taip pat yra mažesnis.

Kiek vaisto pateks į kvėpavimo takus priklausys ir nuo ligonio. Įkvėpimo kokybė priklauso nuo jo, fizinio pajėgumo, ligos sunkumo ir gebėjimo atlikti konkrečius techninius veiksmus. Greitas įkvėpimo srautas sukelia didelės oro srovės, todėl daugiau vaisto nusėda

technines galimybes, ligos sunkumą.

ANTIBIOTIKO KONCENTRACIJA

Dažniausiai manoma, kad inhaliuojamieji antibiotikai yra efektyvūs dėl didelės koncentracijos bronchų sekrete. Tačiau šis požiūris pernelyg supaprastintas. Pirma, didelės vaisto koncentracijos, nustatomos skrepliuose, labiausiai tikėtina, atspindi vaisto nusėdimą stambiuosiuose bronchuose.



2 pav. Aerosolio dalelių pasiskirstymas sveikame ir pažeistame plautyje: a) Sveikame plautyje kvėpuojant ramiai. Vaistas nusėda daugiau viršutiniuose kvėpavimo takuose. b) Sveikame plautyje giliai įkvėpus. Vaistas pasiskirsto tolygiai ir stambiuosiuose, ir smulkiuosiuose bronchuose. c) Esant pažeistam vienam plaučiui. Pažeista skiltis plečiasi lėčiau, todėl vaisto patenka mažiau, lyginant su sveiku plaučiu. Obstrukcija sukelia sūkurines sroves, o tai didina vaisto nusėdimą ties susiaurėjimu.

viršutiniuose kvėpavimo takuose. Lėtas įkvėpimas sukelia mažiau sūkurinių srovių, todėl daugiau dalelių patenka į smulkiuosius kvėpavimo takus (2 pav.). Taigi, idealiu atveju, aerosolis turėtų būti įkvepiamas lėtai ir giliai, tuomet net didelės dalelės, kuriose yra didesnė vaistų dozė, turės didesnę tikimybę patekti į ligos pažeistus smulkiuosius bronchus. Vaisto patekimui įtakos turi ir stambiųjų kvėpavimo takų skersmuo bei struktūriniai kvėpavimo takų ir gleivinės pokyčiai, kurie lemia dalelių nusėdimą ties susiaurėjimais. Taigi, norint parinkti tinkamiausią inhaliavimo prietaisą ligoniui, reikia atsižvelgti ne tik į vaisto savybes, bet ir amžių, inhaliavimo

Antra, didelės vaisto koncentracijos stambiuosiuose kvėpavimo takuose reiškia, kad mažiau vaisto patenka į likusias plaučių dalis, ypač smulkiuosius kvėpavimo takus. Taip pat neaišku, ar didesnė nei minimali slopinamoji antibiotiko koncentracija (MIC) stambiuosiuose kvėpavimo takuose turi didesnę teigiamą poveikį *Pseudomonas aeruginosa* infekcijos gydymui. Tai paaiškina didesnę gydymo efektyvumą, naudojant intraveninius, o ne inhaliuojamuosius antibiotikus. Vartojant inhaliuojamuosius antibiotikus labai svarbu užtikrinti pakankamai didelę koncentraciją visuose kvėpavimo takuose, norint išvengti mikroorganizmų atsparumo atsiradimo

1 lentelė. Inhaliuojamųjų antibiotikų skyrimo formos.

Antibiotikas	Inhaliacinis skystis	Sausų miltelių inhaliatorius
Tobramicinas	+	+
Kolistinas	+	+
Aztreonamas	+	–
Liposominis amfotericinas B	+	–
Ciprofloksacinas	–	+
Vankomicinas	–	+
Klaritromicinas	–	+

SROVINIAI PURKŠTUVAI

Tai kompresoriaus ir purkštovo įrenginys, per kurį skystas vaistas paverčiamas dulksna (aeroliu). Purkštuvas vaistą turi suskaidyti į 5 μm ir mažesnes daleles, nes tik tokios dalelės gali pasiekti vidutinius ir smulkius kvėpavimo takus, o didžiausia vaisto koncentracija alveolėse pasiekama vaistą suskaidžius iki 3 μm dalelių dydžio. Yra kelių tipų purkštuvai, turintys skirtingus mechanizmus: sroviniai, ultragarsiniai ir ultragarsiniai vibruojančio tinklelio purkštuvai. Dažniausiai naudojami sroviniai purkštuvai. Vaistas inhaliuojamas iš rezervuaro per kandiklį ar veido kaukę.

PER PURKŠTUVUS INHALIUOJAMŲJŲ ANTIBIOTIKŲ PRIVALUMAI IR TRŪKUMAI

Inhaliuojamieji antibiotikai yra registruoti naudoti kartu su konkrečiu purškiamuoju prietaisu. Didžiausias privalumas yra tai, kad šio tipo inhaliatoriai gali būti naudojami visoms ligonių amžiaus grupėms – nuo kūdikių iki suaugusiųjų. Jiems nereikalinga speciali inhaliavimo technika, nes vaistas inhaliuojamas ramiai kvėpuojant.

Pagrindinis purškiamų inhaliatorių trūkumas – ilga inhaliavimo trukmė. Kartais vaisto vartojimas gali užtrukti iki 2 val. per dieną. Taip pat reikalingas specialus pasiruošimas (tirpalo, prietaiso, vėliau jo valymas). Var-

tojant kolistiną papildomai užtrunka vaisto praskiedimas, norint parinkti tinkamą dozę. Netinkamai prižiūrimas purkštuvas gali užsiteršti. Purkštuvai yra nepatogūs nešiotis, o juos naudoti reikalinga nuolatinė elektros srovė ar elementai.

SAUSŲ MILTELIŲ INHALIATORIAI

Sausų miltelių inhaliatoriuje vaistas yra sausų miltelių pavidalu, kapsulėje. Dozė svyruoja nuo 20 iki 150 mg ir yra šiek tiek didesnė, nei aerosolinių inhaliuojamų vaistų.

SAUSŲ MILTELIŲ INHALIATORIŲ PRIVALUMAI IR TRŪKUMAI

Didžiausias privalumas – greitas vartojimas. Kapsulė lengvai įkvepiama per 5 min. Taip pat nereikalinga speciali inhaliatoriaus priežiūra ar elektros šaltinis. Inhaliatorių lengva nešiotis, o kapsulės supakuotos į lizdines plokšteles, todėl nereikalingos specialios laikymo sąlygos (šaldytuve). Tai yra paprastas, patogus ir sterilus vaisto vartojimo metodas, o tai yra svarbu sergantiesiems lėtinėmis plaučių ligomis.

Didžiausias sausų miltelių inhaliatoriaus trūkumas yra tai, kad vaisto patekimas į plaučius ir efektyvumas labai priklauso nuo įkvėpimo technikos. Jei ligonis įkvepia didele jėga, gali susidaryti per didelis įkvėpimo srautas, dėl ko vaistas nusėda burnaryklėje ir stambiuosiuose bronchuose, taip pat gali

sukelti kosulį. Todėl, tik lėtai ir giliai įkvėpus vaistą, galime užtikrinti pakankamą jo patekimą į smulkiuosius kvėpavimo takus.

APIBENDRINIMAS

Sveikatos priežiūros specialistai turėtų žinoti pagrindinius inhaliuojamųjų antibiotikų skirtumus ir veiksnius, darančius įtaką jų veiksmingumui. Antibiotikas turėtų būti skiriamas individualiai, atsižvelgiant į ligonio amžių, ligos sunkumą bei gebėjimą tinkamai vaistą įkvėpti. Parinkus gydymą nereikėtų pamiršti mokyti ligonį ir periodiškai jį patikrinti. Jei gydymas skiriamas nuolatos, ligonis turėtų būti tikrinamas ne rečiau kaip kartą per metus. Tik tinkamas vaisto parinkimas ir ligonio pastangos gali užtikrinti geriausią inhaliuojamojo antibiotiko gydymo efektyvumą.

LITERATŪRA

1. Tiddens H, Bos AC, Mouton JW, et al. *Inhaled antibiotics: dry or wet?* *Eur Respir J* 2014; 44: 1308–1318.
2. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et al. *Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial.* *J Cyst Fibros* 2011; 10: 54–61.
3. Laube BL, Geller DE, Lin TC, et al. *Positive expiratory pressure changes aerosol distribution in patients with cystic fibrosis.* *Respir Care* 2005; 50: 1438–1444.
4. Bos AC, vos WG, De Backer JW, et al. *Airways surface liquid concentrations of aztreonam lysine for inhalation in children with cystic fibrosis: a modelling study.* *J Cyst Fibros* 2013; 12: Suppl. 1, S98.
5. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, et al. *Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis.* *Chest* 2009; 135: 1223–1232.
6. Sawicki GS, Tiddens H. *Managing treatment complexity in cystic fibrosis: challenges and opportunities.* *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 523–533.
7. Blau H, Mussaffi H, Mei Zahav M, et al. *Microbial contamination of nebulizers in the home treatment of cystic fibrosis.* *Child Care Health Dev* 2007; 33: 491–495.