

Tinkamas inhaliatorius – geros ligos kontrolės veiksnys

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) ir astma – itin pasaulyje dažnos lėtinės obstrukcinės kilmės plaučių ligos, kurioms gydyti reikia vis daugiau lėšų, dėl to jos tampa sunkia socioekonominė našta. Pasaulyje LOPL pagal dažnumą yra ketvirtoji mirties priežastis Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) [1]. Pastaraisiais dešimtmečiais ženkliai išaugo ir vaikų, ir suaugusiųjų sergamumas astma. Statistikos duomenimis, pasaulyje astma serga apie 300 mln. žmonių, o kai kuriose šalyse – net iki 18 proc. gyventojų [3].

Kadangi LOPL ir astmos etiologiniai veiksniai yra tie patys (rūkymas, įkvėpamosios cheminės medžiagos (pramonės ir kitose srityse), aplinkos užterštumas), jomis sergant vyksta panašūs patomorfologiniai pokyčiai (lėtinis kvėpavimo takų gleivinės uždegimas, bronhektazės, plaučių parenchimos emfizeminiai pokyčiai), ir abi ligos reiškiasi vienodais klinikiniais simptomais (dusulys, krūtinės skausmas, kosulys, švilpimas krūtinėje, kvėpavimo funkcijos nepakankamumas progresuojant ligai, ypač paūmėjimų metu), tai sudaro pagrindą šias ligas gretinti ir ieškoti bendrų paūmėjimus skatinančių veiksnių.

Kita vertus, LOPL ir astma – skirtingos ligos, todėl kiekviena gydoma savaip. GINA (Globalinės astmos gydymo ir profilaktikos strategijos, angl. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*) paskelbtos astmos gydymo rekomendacijos grindžiamos simptomų kontrole [3]. Astmai gydyti vartojami vaistai turi mažinti bronchų uždegimą (gliukokortikoidai) ir kliniškai lengvinti bronchų obstrukcijos sukeltus simptomus (beta 2 agonistai). Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad gydymas inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto deriniu yra naudingesnis nei vien inhaliuojamoju gliukokortikoidu. Astmai kontroliuoti gali būti skiriami ir leukotrienų modifikatoriai, cisteinilleukotrieno 1 (CysLT1) receptorių antagonistai (montelukastas, zafirlukastas) bei 5-lipoksigenazės inhibitorius (zileutonas). Dėl silpnescio gydymo poveikio, lyginant su mažomis inhaliuojamųjų

gliukokortikoidų dozėmis, leukotrienų modifikatoriai dažniausiai vartojami kartu su gliukokortikoidais. Trumpai veikiantis teofilinas gali būti vartojamas kaip rezervinis bronchus plečiantis ir kontroliuojamasis vaistas, tačiau nuomonės dėl jo skyrimo esant astmos paūmėjimui prieštaringos. Priešingai, LOPL gydymas pagal GOLD (angl. *The Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*) 2011 m. rekomendacijas skiriamas ne tik atsižvelgiant į bronchų obstrukcijos spirometrinį FEV₁ (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę) rodiklį, bet ir simptomų sunkumą, paūmėjimų anamnezę – kitaip tariant, skirstant pacientus į keturias grupes: A, B, C ir D. Atnaujintose 2014 metų GOLD LOPL diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijose (GOLD 2014) bronchus plečiantys vaistai liko pagrindiniai LOPL simptomus gydančios vaistai (vartojami tiek esant lengvai, tiek labai sunkiai LOPL). Pagal atnaujintas GOLD rekomendacijas šia liga sergančių pacientų pagrindiniai gydymo tikslai yra šie: mažinti ligos simptomus (palengvinti simptomus, pagerinti fizinio krūvio toleravimą, pagerinti sveikatos būklę) ir mažinti riziką (progresavimo profilaktika, paūmėjimų gydymas bei profilaktika, mirštamumo mažinimas) [2].

KLINIKINĖ PROBLEMA – NETINKAMO INHALIATORIAUS PARINKIMAS

Klinikinis inhaliuojamojo vaisto efektyvumas pirmiausia priklauso nuo pa-

ciento pastangų laikytis vaistų įkvėpimo režimo, gebėjimo tinkamai įkvėpti vaistus ir naudotis inhaliatoriumi. Jei minėti veiksmai atliekami tinkamai, inhaliuojamojo vaisto kaupimasis plaučiuose priklauso nuo įkvėpamo vaisto dalelių dydžio, įkvėpimo technikos ir inhaliatoriaus tipo. Nuo inhaliuojamojo vaisto dalelių dydžio priklauso vaisto kaupimosi vieta plaučiuose (lentelė). Tik mažesnės kaip 1 μm vaisto dalelės gali pasiekti periferinius bronchus, alveoles, 1–5 μm dydžio dalelės nusėda didesniuose ir pagrindiniuose bronchuose, > 5 μm – burnaryklėje [4]. Kadangi uždegimas apima visus apatinius kvėpavimo takus (periferinius bronchus labiau nei pagrindinius), norint gydyti atokiausias plaučių dalis, svarbu, kad inhaliatoriumi įkvėpamo vaisto dalelės būtų labai mažos, t. y. mažesnės kaip 1 μm [4]. 1–5 μm skersmens dalelės tinkamos inhaliuoti kai kuriuos vaistus, pvz., gliukokortikoidus [4]. Galimi trys aerosolinių dalelių nusėdimo mechanizmai: inertinis įstrigimas, nusėdimas ir difuzija (1 pav.). 1–10 μm skersmens dalelių vyraujantys mechanizmai yra inertinis įstrigimas ir gravitacinis nusėdimas. Trečiasis mechanizmas (Brauno judėjimas / difuzija) būdingas tik tada, kai aerosolio dalelių skersmuo mažesnis kaip 1 μm [4].

Daugybė atliktų klinikinių tyrimų įrodyta, kad dažniausia priežastis, kodėl nesulaukiama veiksmingo poveikio tinkamai gydant astmą ir LOPL, yra vaisto įkvėpimo klaidos [4].

Kita dabar dažnai aptariama problema, galinti prisidėti prie nepakankamos

ligos kontrolės, – inhaliatoriaus pakeitimas. Naudojant inhaliatorių yra daug veiksnių, kurie priklauso nuo paciento, jo santykio su gydytoju, inhaliatoriaus dizaino ir vaisto, esančio inhaliatoriuje charakteristikų ir turi įtakos ligos kontrolės pasiekimui (2 pav.). Procesas ganėtinai ilgas, todėl inhaliatoriaus keitimas gali sąlygoti nepatogumus pacientui ir blogą ligos kontrolę [9].

Symbicort Turbuhaler – tinkamas pasirinkimas

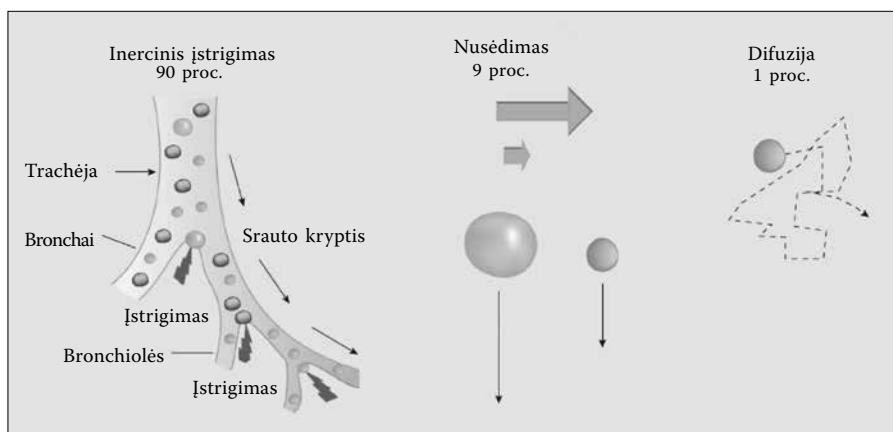
Renkant ligoniui inhaliatorių, svarbu atsižvelgti į tai, kad jis atitiktų paciento fizines galimybes ir naudojimosi instrukcija būtų lengvai suprantama. Pacientą reikėtų apmokyti nuolat kontroliuoti įkvėpimo techniką. GINA komitetas, GOLD ir Didžiosios Britanijos krūtinės ląstos draugija (angl. *British Thoracic Society*) rekomenduoja, naujai skyrus inhaliatorių ar pakeitus seną nauju, visada tinkamai pamokyti pacientą ir reguliariai tikrinti vaistų įkvėpimo techniką [2, 3, 4]. Atlikta sisteminė klinikinių tyrimų apžvalga parodė, kad apie 25 proc. inhaliuojamųjų vaistų vartotojų nebuvo apmokyti, kaip tinkamai įkvėpti vaisto [4]. Tokiu atveju tikėtis gerų gydymo rezultatų neverta. Rinkoje esantys plaučių ligoms gydyti naudojami inhaliatoriai skiriami į 4 grupes:

- suspausto oro dozuoti aerosoliniai (angl. *pressurized metered dose*) inhaliatoriai;
- sausų miltelių (angl. *dry powder*) inhaliatoriai;
- suslėgtų fiksuotų dozių (angl. *breath-actuated metered-dose*) inhaliatoriai;
- inhaliatoriai, iš vaisto suformuojantis smulkią miglą (angl. *soft mist inhaler*).

Inhaliuojamųjų sausų miltelių vaistų dozė priklauso nuo žmogaus pastangų juos įkvėpti [4, 5]. Sergant LOPL ir astma įkvėpti yra sunkiau, todėl manoma, kad vaistas per sausų miltelių inhaliatorių įkvėpiamas neefektyviai [4]. Ši nuomonė grindžiama tariamai mažu įkvėpimo srautu. Beje, literatūros apžvalga tai paneigia. Sausų miltelių inhaliatoriai tinka ir astmos priepuolio ištiktam pacientui; pastebėta, kad vaistai, įkvėpiami per sausų miltelių inhaliatorius, gali būti efektyvesni nei dozuojami per suspausto oro inhaliatorių. Apžvalgos duomenimis, įkvėpti pakankamai stipriai, kad pasireikštų

Lentelė. Vaisto pasiskirstymą plaučiuose lemiantys veiksniai

Veiksny	Poveikis vaisto pasiskirstymui plaučiuose
Dalelių dydis	Įkvėptos per mažos dalelės gali būti iškvėptos, o per didelės nusėda ryklėje ar stambiuosiuose kvėpavimo takuose.
Dalelių greitis	Per didelis dalelių greitis didina jų nusėdimo ryklėje ar stambiuosiuose kvėpavimo takuose tikimybę.
Įkvėpimo tūris	Kuo didesnis įkvėpimo tūris, tuo daugiau aerozolio patenka į smulkiuosius kvėpavimo takus.
Kvėpavimo sulaukymas po įkvėpimo	Daugiau dalelių nusėda smulkiuosiuose kvėpavimo takuose.



1 pav. Vaisto dalelių kaupimasis apatiniuose kvėpavimo takuose [4]

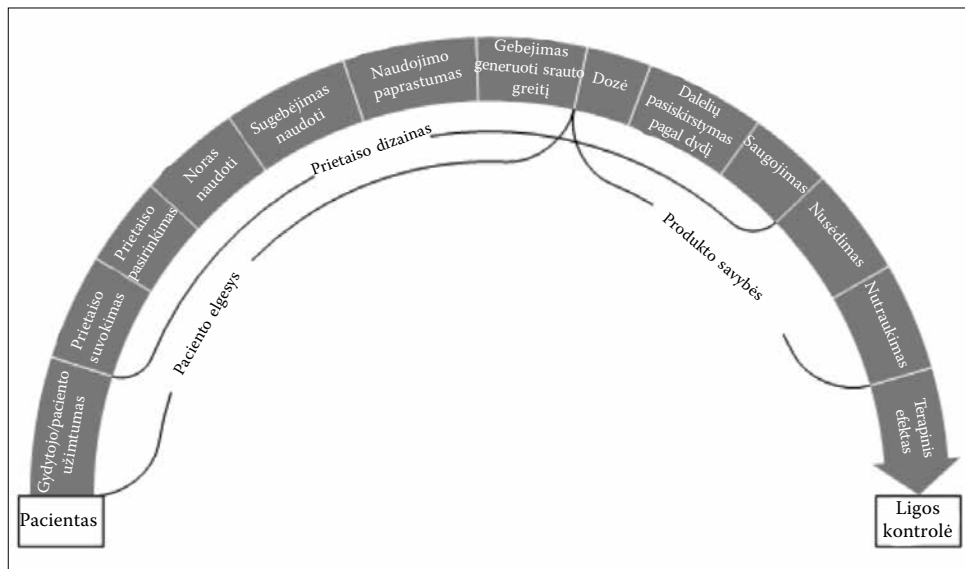
vaisto klinikinis efektas, gali ir LOPL sergantys pacientai. Sausų miltelių inhaliatorių rinka yra gana plati. Kai kuriais šių inhaliatorių skiriama vienkartinė vaisto dozė, pavyzdžiui, *Handihaler*® (*Boehringer Ingelheim*, Vokietija) ar *Aerolizer*® (*Novartis*, Šveicarija). Vaistas dozuojamas įdėjus vaisto miltelių kapsules į inhaliatorių. Kartotinių dozių inhaliatoriai, pavyzdžiui, *Turbohaler*® (žinomas ir kaip *Turbuhaler*®) arba *Accuhaler*® (žinomas ir kaip *Diskus*®).

Turbuhaler – tai sausų miltelių inhaliatorius su rezervuaru. Ši vaistų talpos forma yra patogi pacientui, nes nereikia kiekvieną kartą prieš įkvėpiant vaisto atlikti papildomų veiksnių, pvz., įsidėti kapsulę ar pasikeisti vaisto miltelių lizdinę plokštelę [7]. *Turbuhaler*® rezervuare telpa 60–120 dozių, todėl pacientas net ir keliaudamas gali jaustis saugus, kad nepritrūks vaisto. Sudėtinis vaistas inhaliatoriuje yra grynas, mikronizuotų vaistų dalelių pavidalo, naujesnis vaisto modelis – mikronizuotos vaisto dalelės ir tokio paties dydžio laktozės dalelės [6]. Laktozė yra stabili ir saugi nešančioji medžiaga [8], t. y. kristalinė medžiaga labai lygiu paviršiumi, atitinkanti sausų miltelių inhaliatorių vaistų nešančiųjų dalelių kriterijus [8]. Laktozė turi ma-

žiau higroskopinių savybių nei kiti cukrūs [8]. Inhaliatoriuje esančių dalelių mišinys yra sferizuotas į mažus aglomeratus, kurie suyra inhaliacijos metu [5]. Aglomeratai naudojami kaip stabilizuojamoji medžiaga, kad pacientui iškvėpiant (pasiruošiant įkvėpti vaisto) ar kvėpuojant inhaliatoriuje esantys milteliai neišsisklaidytų anksčiau, nei reikia [7], ir nukeliautų ten, kur reikia, – iki atokiausių plaučių vietų. Aglomerato dalelių dydis turi reikšmės vaisto dispersijai. *Turbuhaler*® inhaliatoriaus aglomerato dalelės yra mažos ir panašios į įkvėpiamų vaistų daleles, todėl, įkvėpiant vaisto per *Turbuhaler*®, galima tikėtis geros vaisto dispersijos.

Symbicort® Turbuhaler sudedamųjų dalių veiksmingumas

Symbicort® yra inhaliuojamojo gliukokortikoido budezonido ir ilgai veikiančio selektyvus beta 2 adrenoceptorių agonisto formoterolio derinys sausų miltelių inhaliatoriuje. Šie skirtingo veikimo mechanizmo vaistai sustiprina vienas kito poveikį. Įkvėptas budezonidas sukelia nuo dozės priklausomą uždegimą slopinantį poveikį kvėpavimo takuose. Inhaliuojamojo budezonido nepageidaujamas poveikis yra lengvesnis negu sisteminio poveikio gliukokortikoidų.



2 pav. Etapai nuo paciento inhaliatoriaus naudojimo pradžios iki terapinio poveikio pasireiškimo

Įkvėptas formoterolis greitai ir ilgam atpalaiduoja bronchų lygiuosius raumenis esant laikinai kvėpavimo takų obstrukcijai. Bronchus plečiantis poveikis priklauso nuo dozės ir pasireiškia per 1–3 min. Jo trukmė, įkvėpus vieną dozę, – mažiausiai 12 val. [6].

Symbicort[®] skirtas reguliariai vartoti sergant astma, kai tikslinga gydyti inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo beta 2 adrenoreceptorių agonisto deriniu, t. y. kai inhaliuojamojo gliukokortikoido ir pagal poreikį vartojamo inhaliuojamojo trumpo veikimo beta 2 adrenoreceptorių agonistų poveikis per silpnas arba kai inhaliuojamasis gliukokortikoidas ir ilgo veikimo beta 2 adrenoreceptorių agonistas, vartojami kartu, jau sukėlė reikiamą poveikį. Dėl specifinių budesonido ir formoterolio savybių jų derinys tinkamas vartoti tiek astmos palaikomajam gydymui ir simptomams palengvinti, tiek vien šios ligos palaikomajam gydymui, dėl kurio palengvėja astmos simptomai, ji rečiau paūmėja [6].

Symbicort[®] skiriamas ir sunkiai LOPL (kai FEV₁ < 50 proc. normalaus) simptomaiškai gydyti, jei kartojasi paūmėjimai, o sunkių simptomų išlieka reguliariai vartojant ilgai veikiančius bronchus plečiančius vaistus.

Pagal sisteminę budesonido ir formoterolio ekspoziciją fiksuotų budesonido ir formoterolio dozių derinys yra bioekvivalentiškas preparatams, kurių sudėtyje yra po vieną veikliąją medžiagą.

Vartojant šį fiksuotą derinį, plotas po budesonido koncentracijos kreive būna šiek tiek didesnis, rezorbcija – greitesnė, didžiausia koncentracija plazmoje – didesnė. Didžiausia formoterolio koncentracija plazmoje, vartojant šį fiksuotą derinį, būna panaši kaip formoterolį vartojant atskirai. Įkvėptas budesonidas greitai rezorbuojasi, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 30 min. [6]. Tyrimų metu plaučiuose nusėdavo vidutiniškai 32–44 proc. įkvėptos budesonido dozės. Sisteminis biologinis prieinamumas – maždaug 49 proc. įkvėptos dozės. Įkvėptas formoterolis greitai rezorbuojamas, didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 10 min. Tyrimų metu plaučiuose nusėdavo vidutiniškai 28–49 proc. įkvėptos formoterolio miltelių dozės. Sisteminis biologinis prieinamumas – maždaug 61 proc. įkvėptos dozės [6].

APIBENDRINIMAS

Astma ir LOPL – tai ne tik pacientų, bet ir visuomenės problema. Šios ligos labai pablogina gyvenimo kokybę, o netinkamai gydomos ar negydomos gali baigtis net mirtimi. Inhaliuojamųjų vaistų svarba gydant šias ligas neabejojama, tačiau jų veiksmingumas gali nukentėti dėl inhaliavimo technikos klaidų. *Turbuhaler*[®] inhaliatoriaus aglomerato dalelės yra mažos ir panašios į inhaliuojamųjų vaistų daleles, todėl, įkvėpiant vaisto

per *Turbuhaler*[®], galima tikėtis geros vaisto dispersijos. Kitas svarbus dalykas, ypač pacientams, – *Turbuhaler*[®] yra nedidelis, patogus nešiotis; įkvėpiant vaistą beveik ar visiškai nesijaučia jokie skonio burnoje, nereikia koordinuoti vaisto išpurškimo ir vaisto įkvėpimo veiksmų, tereikia tinkamos vaisto įkvėpimo srovės, t. y. 30–60 l/min., kas svarbu naudojant bet kurį sausų miltelių inhaliatorių. Vaisto dozė paruošiama į abi puses pasukus *Turbuhaler*[®] apatinėje dalyje esantį ratuką (naudoti paprasta ir reumatoidiniu artritu sergantiems žmonėms) – vaistas patenka į specialias angas, pro kurias įkvėpimo momentu praeinantis oras sujudina vaisto daleles, jas pakelia ir taip vaistas įkvėpiamas lengviau. Vaisto dalelių deagregaciją įkvėpiant vaistą per kandiklį lemia tarp dviejų spiralinių kanalų susiformuojanti turbulencija. Dėl aglomeratų, turbulencijos srovės ir nuoširdžių paciento pastangų *Turbuhaler*[®] įkvėpiamos vaistų dalelės pasiekia atokiausias plaučių dalis. Geresnis atsakas į gydymą pasireiškia tik tada, kai susidaro pakankama vaisto koncentracija ligos pažeistoje plaučių srityje.

397.208,011/09/14/LT.

Publikaciją remia *AstraZeneca*.

LITERATŪRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2006
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2014 update
3. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.com>. 2012: 1-110.
4. Capstick T.G.D., Clifton I.J. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2012, 6 (1), 91–103.
5. Frijlink HW, De Boer AH. Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2004, 1(1):67–86;
6. *Symbicort Turbuhaler* preparato charakteristikų santrauka. Prieiga internete: <http://extranet.vvkt.lt/paieska/details.php?id=11621&thislanguage=lang_lt>.
7. Borgstrom L. On the Use of Dry Powder Inhalers in Situations Perceived as Constrained. *Journal of aerosol medicine*, 2001, 3 (4), 281–287.
8. Telko M.J., Hickey A.J. Dry powder inhaler formulation. *Respiratory care*, 2005, 9 (50), 1209–1227.
9. D. Price, M. Summers, P. Zanen. Could interchangeable use of dry powder inhalers affect patients? 2005 Blackwell Publishing Ltd *Int J Clin Pract*, December 2005, 59 (Suppl. 149), 3–6