

## KLAUSIMAI, SUSIJĘ SU GYDYMU, KURIO TAININYS – smulkieji kvėpavimo takai

Pagrindinis šiuolaikinis astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) gydymas yra inhaliuojamieji vaistai. Vis dėlto, skiriant gydymą, nėra pakankamai atsižvelgiama į tai, kad vaistas patektų į tam tikrus kvėpavimo takų regionus. Tai užtikrinus veiklioji medžiaga galėtų pasiekti specifinius receptorius, sumažėtų ekspozicijos su vaistu trukmė, nepageidaujamų reakcijų dažnis ir padidėtų bendras inhaliuojamojo vaisto veiksmingumas.

Smulkieji kvėpavimo takai (vidinis skersmuo <2 mm) yra reikšmingas komponentas obstrukcinių kvėpavimo takų ligų patogenezėje. Žinoma, kad emfizema įprastai apima galines bronchioles, bet atsiranda vis daugiau įrodymų, kad sergantiesiems astma išsivysto ir smukiųjų kvėpavimo takų pakitimai, ne tik sergant sunkia, bet ir lengvesne jos forma. Distalinių kvėpavimo takų uždegimas ir funkcijos sutrikimas stebimi skirtingų astmos fenotipų metu, pavyzdžiui, naktinio, fizinio krūvio indukuoto ir alerginio. Tai rodo, kad gydant šiuos fenotipus yra svarbu, kad inhaliuojamas vaistas pasiektų smulkiuosius kvėpavimo takus.

Deja, dauguma inhaliuojamųjų vaistų pakankamai nepasiekia smukiųjų kvėpavimo takų. Nors vaisto dalelių dydis labai skiriasi skirtinguose preparatuose, tačiau įprasti suspausto oro fiksuotų dozių inhaliatoriai ir dauguma sausų miltelių inhaliatorių išskiria per dideles vaisto daleles ir šios negali efektyviai pasiekti smukiųjų kvėpavimo takų (1 lentelė). Įkvėpus vaistą iš aerosolinių prietaisų, jo plaučiuose nusėda apie 20 proc. Didelė vaisto dalis lieka burnoje ir gerklėje, todėl kyla vietinių ir sisteminių nepageidaujamų reakcijų rizika. Technologijų pažanga kuriant prietaisus ir vaistų formules leido pagaminti naujos kartos inhaliatorius, galinčius išskirti itin smulkių vaisto dalelių aerosolį lėčiau, taip padidinant vaisto nusėdimą plaučiuose iki 50 proc. ir, svarbiausia, pagerinant vaisto patekimą į periferines plaučių dalis. Šie nauji inhaliatoriai ir vaistų formulės yra: hidrofluoroalkano turintys suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriai su inhaliuojamu gliukokortikoidu (beklometazono dipropionatas, ciklesonidas ir flunisolidas), ilgo veikimo beta-2 receptorių agonistu (formoterolis) ir inhaliuojamo gliu-

kokortikoido ir ilgo veikimo beta-2 receptorių agonisto deriniu (beklometazono dipropionatas/formoterolis). Taip pat yra sukurtas naujas daugelio dozių sausų miltelių inhaliatorius, išskiriantis itin smulkias inhaliuojamo gliukokortikoido ir beta-2 receptorių agonisto derinio daleles, bei inhaliatorius, iš vaisto suformuojantis smulkią miglą (ilgo veikimo bronchodilatatorius).

Dėl didelio vaisto patekimo į plaučius, ypač į smulkiuosius kvėpavimo takus, šie naujieji inhaliatoriai turėtų būti efektyvesni gydant smukiųjų kvėpavimo takų uždegimą sergant astma ir LOPL. Tyrimai su šiomis ligomis sergančiais pacientais rodo, kad didesnis žymenų, atspindinčių smukiųjų kvėpavimo takų funkciją, pagerėjimas stebimas vartojant smulkių dalelių aerosolinius inhaliatorius, palyginti su didelių dalelių aerosoliniais inhaliatoriais. Vis dėlto lieka neatsakytų klausimų apie smulkių dalelių inhaliatorius, pavyzdžiui, koks yra optimalus inhaliuojamojo vaisto dalelės dydis, kuris pasiektų smulkiuosius kvėpavimo takus ir juose nusėstų. Mokslinėje literatūroje galima rasti skirtingus terminus ir dalelių dydžius. Šiame straipsnyje smulkio- mis dalelėmis laikomos dalelės, kurių dydis yra išreikštas masės vidutiniu aerodinaminiu diametru (MMAD) yra mažesnis nei 2 mm. Dalelės, mažesnės nei 1 mm, yra vadinamos submikroninėmis, o dalelės, didesnės nei 2 mm, – stambiomis.

Šio straipsnio tikslas yra atsakyti į šešis klinikinius klausimus, susijusius su smukių dalelių aerosolių vartojimu kasdienėje praktikoje. Šie klausimai buvo parinkti remiantis Gydomo aerosoliniais vaistais pagerinimo komandos narių sutarimu. Į klausimus atsakyta naudojant elektronines duomenų bazes (*PubMed, MEDLINE, Embase, Scopus, ir Google Scholar*).

### Klausimai

#### 1. Ar dalelės dydis yra svarbus norint pasiekti geresnį vaisto nusėdimą plaučiuose?

Aerosolių dalelių dydis svyruoja nuo 0,01 iki 100 mcm. Kadangi aerosolinių dalelių aerodinaminės funkcijos priklauso nuo masės, yra svarbu apibūdinti aerosolinių dalelių dydžio pasiskirstymą. Klinikiniuose tyrimuose MMAD ir geometrinis standartinis nuokrypis (GSD) yra dažnai naudojami aerosolio dimensijų apibūdinimui. MMAD skirsto aerosolio dydį į dvi dalis; jis nurodo diametrą, kuriam esant 50 proc. aerosolio dalelių yra didesnės ir 50 proc. – mažesnės. Dalelės, kurių MMAD yra daugiau nei 5 mcm, yra labiau linkusios nusėsti burnoje ir ryklėje. Atvirkščiai, dalelės, kurių MMAD yra mažesnės nei 5 mcm, rečiau nusėda burnoje ir ryklėje bei daugiau jų patenka į plaučius. Aerosolių dalelės, mažesnės nei 5 mcm, dažnai yra vadinamos smukių dalelių frakcija ar smukių dalelių doze. Šios dalelės yra labai svarbios inhaliuojamo vaisto patekimui ir pasiskirstymui stambiuose ir smulkiuose kvėpavimo takuose. GSD matuoja dalelių diametro pasiskirstymą. Jei dalelių dydis svyruoja didelėje amplitudėje (pvz., GSD >1,2), aerosolis pasižymi polidispersiniu dalelių pasiskirstymu. Jei dalelių dydis yra panašaus dydžio (pvz., GSD <1,2), dalelių pasiskirstymas yra monodispersinis.

Usmani ir bendraautorai tyrė monodispersinio salbutamolio dalelių, kurių MMAD 1,5, 3,0 ir 6,0 mcm, pasiskirstymą pacientų, sergančių lengva astma, plaučiuose gamscintigrafijos metodu. Tyrimas atskleidė, kad 1,5 mcm dalelės geriau pasiskirstė plaučiuose (56 proc. išskirtos dozės) nei 3,0 ir 6,0 mcm dalelės (51 proc. ir 46 proc. išskir-

tos dozės, atitinkamai) (2 lentelė). Taip pat buvo stebėtas reikšmingai geresnis smulkių dalelių prasiskverbimas į periferinius kvėpavimo takus. Tačiau forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (FEV1) rodiklis labiau pagerėjo įkvėpus dideles daleles (3,0 ir 6,0 mm) nei 1,5 mm daleles. Zanen ir bendraautoriai taip pat atskleidė, kad monodispersinis salbutamolio aerosolis, kurio MMAD 2,8 mcm, pasižymėjo didesniu FEV<sub>1</sub> padidėjimu, palyginti su monodispersiniu salbutamolio aerosoliu, kurio MMAD 1,5 mm. Tačiau FEV<sub>1</sub> labiau atspindi didelių kvėpavimo takų funkciją. Norint įvertinti smulkiuosius kvėpavimo takus, reikėtų atsižvelgti į kitus parametrus, pavyzdžiui, periferinį kvėpavimo takų pasiprišinimą, matuojamą oscilometrija, oro spąstus, matuojamus viso kūno pletismografija. Abu minėti tyrimai vertino monodispersinio salbutamolio (GSD < 1,2) efektyvumą, nors komerciškai prieinami yra polidispersiniai aerosoliai (GSD > 1,2), sudaryti iš įvairaus dydžio dalelių. Taigi klinikiniam aerosolio efektyvumui svarbus ne tik MMAD, bet ir dalelių dydžio pasiskirstymas. Pacientams naudingiausia, kai tinkamai gydomi ir stambieji, ir smulkieji kvėpavimo takai, ypač sergant astma, kuri yra visų kvėpavimo takų liga. Vaistas gali pasiskirstyti tolygiai visuose kvėpavimo takuose naudojant smulkių dalelių polidispersinį aerosolį, bet ne didelių dalelių polidispersinį aerosolį.

Keli tyrimai analizavo inhaliuojamojo gliukokortikoido smulkiųjų dalelių atsidėjimą plaučiuose. Tradicinis suspausto oro fiksuotų dozių aerosolinis inhaliatorius, turintis chlorofluorokarbono, pateikia daleles, kurių MMAD 3–4 mcm. Tokiu atveju tik maždaug 15 proc. įkvėpto vaisto pasiekia plaučius, o kita dalis lieka burnoje ir ryklėje. Priešingai, naujas hidrofluoroalkano turintis suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorius pateikia daleles, kurių MMAD yra maždaug 1 mcm. Scintigrafija atskleidžia, kad, įkvėpus vaisto iš tokio prietaiso, jo kvėpavimo takuose atsideda daugiau nei 50 proc. Taip pat esti geras prasiskverbimas į periferinius kvėpavimo takus. Hidrofluoroalkano turintis suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorius pateikia daleles, kurių MMAD 1 mcm, bet jos apima įvairaus dydžio daleles, todėl yra ir didelių dalelių, nusėdančių stambiuose ir vidutinio stambumo kvėpavimo takuose. Pacientams, sergantiems lengva astma, ciklesonido tirpalas įkvėptas pro šį inhaliatorių, pasiskirs-

**1 lentelė.**

*Dažniausiai vartojamų vaistų dalelių dydis ir inhaliatorių tipai*

IGK	Inhaliatoriaus tipas	MMAD, mcm
Flutikazono propionatas	Diskus DPI	5,4
Flutikazono furoatas	ElIPTA DPI	3,0–3,9
Flutikazono propionatas	Turbuhaler DPI	2,4
Budezonidas	Suspension HFA pMDI	4,0
BDP	Suspension HFA pMDI	4,1
BDP	Solution HFA pMDI	1,1
Ciklesonidas	Solution HFA pMDI	1,1
Flunisolidas	Solution HFA pMDI	1,2
IVBA		
Formoterolis	Suspension HFA pMDI	1,2
Salmeterolis	Suspension HFA pMDI	2,8
Indakaterolis	Breezhaler DPI	3,2
Vilanterolis	ElIPTA DPI	1,8–2,5
IVMB		
Tiotropis	Soft mist inhaler	2,0
	Hand Haler DPI	3,9
Aklidinas	Genuair DPI	2,4
Glikopironis	Breezhaler DPI	2,8
IGK/IVBA		
Formoterolis/BDP	Solution HFA pMDI	1,5
Formoterolis/BDP	NEXThaler DPI	1,5
Salmeterolis/flutikazono propionatas	Suspension HFA pMDI	2,7
Salmeterolis/flutikazono propionatas	Diskus DPI	3,5
Formoterolis/budezonidas	Turbuhaler DPI	3,0
Formoterolis/flutikazono propionatas	Suspension HFA pMDI	3,03,15–3,52

BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; HFA – hidrofluoroalkanas; IGK – inhaliuojamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo beta-2 receptorių agonistai; IVMB – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai; MMAD – masės vidutinis aerodinaminis diametras; pMDI – suslėgto oro fiksuotų dozių aerosolinis inhaliatorius.

**2 lentelė.**

*Pacientų, sergančių lengva ir vidutinio sunkumo astma, TLD, OD, Ex ir PI vidurkis<sup>a</sup> (SN) po skirtingo MMAD monodispersinio salbutamolio aerosolio vartojimo*

MMAD, mcm	TLD <sup>b</sup>	OD <sup>b</sup>	Ex <sup>b</sup>	PI <sup>c</sup>
1,5	56,3 (9,2)	14,6 (4,5)	21,9 (5,7)	0,79
3,0	51,0 (8,9)	30,6 (7,2)	8,3 (1,5)	0,60
6,0	46,0 (13,6)	42,6 (14,6)	2,3 (0,1)	0,36

Ex – iškvėpta frakcija; OD – nusėdimas burnoje ir ryklėje; PI – prasiskverbimo indeksas; TLD – bendras atsidėjimas plaučiuose.

<sup>a</sup> Vidurkis (SN) FEV1 buvo 76,8 (11,4 proc.) būtinojo dydžio.

<sup>b</sup> TLD, OD ir Ex pateikti procentais nuo suvartotos dozės.

<sup>c</sup> PI yra vaisto atsidėjimo centrinėje ir periferinėje plaučių dalyse santykis.

tė tiek centrinėje (44 proc.), tiek periferinėje (56 proc.) kvėpavimo takų dalyse. In vitro tyrimo duomenimis, skirtingo inhaliuojamojo gliukokortikoido hidrofluoroalkano turintis suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorius skiriasi išskiriamų dalelių dydžiu: budezonidas 3,5 mcm, flutikazono propionatas 2,8 mcm, beklometazono dipropionatas 1,9 mcm, ciklesonidas 1,9 mcm. Beklometazono dipropionatas ir ciklesonidas turi daugiau smulkių dalelių nei budezonidas ir flutikazono propionatas.

Tyrimai, kuriuose vertintas beklometazono dipropionato ir formoterolio derinio hidrofluoroalkano turinčiame suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriuje dalelių pasiskirstymas astma sergančių pacientų kvėpavimo takuose, parodė, kad maždaug trečdalis vaisto nusėda periferinėse plaučių dalyse, o du trečdaliai – centrinėse plaučių dalyse. Keli tyrimai su didelių dalelių fiksuotų dozių aerosoliu flutikazono ir salmeterolio deriniu parodė, kad vaistas blogai prasiskverbia į periferinius kvėpavimo takus. Apibendrinus, tyrimai rodo,

3 lentelė.

Ex procentas vartojant skirtingo MMAD inhaliuojamuosius gliukokortikoidus

ICS	MMAD, mcm	Ex	Šaltiniai
Ciklesonidas HFA pMDI	1,1	3,70	Newman ir kt.
BDP HFA pMDI	1,1	6,0, 14,0	Leach ir kt.
BDP/formoterolis DPI	1,5	3,30	Coradi ir kt.
BDP CFC pMDI	3,5	3,0	Leach ir kt.
Flutikazonas CFC pMDI	2,4	2,0	De Vries ir kt.
Budezonidas DPI	3,7	1,0	Warren ir kt.

CFC – chlorofluorkarbonas.

kad mažų dalelių aerosoliai pasižymi geresniu patekimu į periferinius kvėpavimo takus.

**2. Ar smulkių dalelių nusėdimas burnoje ir ryklėje yra kliniškai reikšmingas?**

Burna ir ryklė yra tos vietos, kuriose nusėda daugiausia įkvėpto vaisto prieš jam patenkant į plaučius. Daugumą įprastinių suspausto oro fiksuotų dozių aerosolinių inhaliatorių pasižymi tuo, kad didelė dalis vaisto nusėda šiose vietose, dėl to atsiranda vietinių nepageidaujamų reiškinių – pvz., kandidozė, balso užkimimas. Vaisto dalelės taip pat gali būti nuryjamos ir patekti į virškinamąjį traktą. Tai didina sisteminių nepageidaujamų reakcijų riziką. Mažos dalelės, kurias išskiria hidrofliuroalkano turintis suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorius, mažiau nusėda burnoje ir ryklėje nei naudojant didelių dalelių aerosolius. Usmani ir bendraautorai tyrime nustatė, kad 1,5 mcm salbutamolio dalelės mažiau nusėda gerklėje (15 proc.) (2 lentelė) nei 3 ir 6 mcm dalelės (atitinkamai 31 proc. ir 43 proc.) (2 lentelė). Mažesnis inhaliuojamojo vaisto nusėdimas burnoje ir ryklėje naudojant mažų dalelių aerosolius yra aiškinamas mažesniu vaisto sklidimo greičiu.

Mažesnis vaisto nusėdimas burnoje ir ryklėje naudojant mažų dalelių inhaliuojamojo gliukokortikoido aerosolius yra kliniškai reikšmingas vietinėms ir sisteminėms nepageidaujamoms reakcijoms. Baterman ir bendraautorai tyrime su pacientais, sergančiais vidutinio sunkumo ir sunkia astma, nustatė reikšmingai mažesnį burnos nepageidaujamų reiškinių (kandidozė ir balso užkimimas) dažnį, naudojant smulkių dalelių ciklesonido aerosolį nei didelių dalelių flutikazono propionato aerosolį. Tyrimas su lengva astma sergančiais pacientais atskleidė, kad naudojant smulkių dalelių ciklesonidą suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriuje burnoje ir ryklėje atsideda 33 proc. vaisto, o plaučiuose – 52 proc. Derom ir bendra-

autorai nustatė, kad mažų dalelių ciklesonido aerosolis (320 arba 640 mcg per dieną) neslopino kortizolio, atvirkščiai nei didelių dalelių flutikazono propionato aerosolis (500 arba 1000 mcg per dieną). Abu šie inhaliuojamieji gliukokortikoidai sumažino padidėjusį kvėpavimo takų jautrumą adenosino monofosfatui ir metacholinui. Taigi terapinis santykis (pvz., naudos ir žalos) gali būti pagerintas naudojant smulkių dalelių aerosolį.

Huchon ir bendraautorai atliko tyrimą su inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo beta-2 receptorių agonisto deriniu. Rezultatai parodė, kad rytinis kortizolio kiekis šlapime buvo reikšmingai didesnis naudojant smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio derinį hidrofliuroalkano turinčiame suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriuje (400 mg/24 mcg per dieną) nei didelių dalelių beklometazono dipropionatą suspausto oro fiksuotų dozių aerosoliniame inhaliatoriuje, turinčiame chlorofluorokarboną (1000 mcg per dieną) kartu su formoteroliu tokia pačia inhaliatoriuje (24 mcg per dieną). Naudojant smulkių dalelių aerosolį buvo pasiektas reikšmingas astmos kontrolės pagerėjimas. Apibendrintais duomenimis, lyginant su didelių dalelių aerosoliais, smulkių dalelių aerosoliai yra susiję su mažesniu vaisto atsidedimu burnoje ir ryklėje bei vietinių ir sisteminių nepageidaujamų reakcijų rizika.

**3. Ar vaisto iškvėpimas yra svarbus naudojant smulkių dalelių aerosolius?**

Įkvėpimo technika yra vienas pagrindinių sėkmingo vaisto patekimo ir atsidedimo kvėpavimo takuose veiksnių. Dalelės, kurios nenusėda kvėpavimo takuose, gali būti iškvėptos. *In vitro* tyrimai parodė, kad didelė dalis (maždaug 80 proc.) įkvėptų smulkiųjų dalelių gali būti iškvėptos, nes jos kurį laiką gali būti pernešamos oru. Dalelės, likusios stambesniuose

kvėpavimo takuose, yra greičiau iškvėpamos. Tačiau šie tyrimai neatsižvelgė į kitus inhaliuojamojo vaisto patekimo veiksnius *in vivo*, kurie gali paveikti aerosolio nusėdimą plaučiuose, – kvėpavimo sulaikymas įkvėpus vaistą, kurio dėka dauguma dalelių lieka kvėpavimo takuose, arba skirtinga vaisto įkvėpimo technika naudojant skirtingo tipo inhaliatorius. *In vivo* tyrimas parodė, kad nors ir iškvėptame monodispersiniame salbutamolio aerolyje dalelių skaičius buvo didesnis, kai jų dydis buvo mažesnis (2 lentelė), tačiau smulkios dalelės buvo iškvėpamos daug mažesniu kiekiu nei *in vitro* tyrimų duomenimis. Tyrimai tiek su sveikais asmenimis, tiek su astma sergančiais pacientais parodė, kad smulkių dalelių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų aerosolių iškvėpimo frakcija buvo panaši į didelių dalelių aerosolių (2–14 proc.) (3 lentelė). Apibendrinant, *in vivo* tyrimų duomenimis, smulkių dalelių aerosoliai nėra iškvėpami reikšmingai didesniu kiekiu nei didelių dalelių aerosoliai.

**4. Ar smulkių dalelių aerosoliai yra efektyvesni už didelių dalelių aerosolius?**

Keli tyrimai parodė, kad smulkių dalelių aerosoliai pagerina smulkių kvėpavimo takų funkciją atspindinčių žymenų rezultatus ir sumažina uždegimą astmos ir LOPL metu. Tačiau išlieka klausimas, ar gydymas smulkių dalelių aerosoliais turi papildomą naudą pacientams, sergantiems astma ir LOPL, lyginant su didelių dalelių aerosoliais. Keli tyrimai lygino to paties vaisto smulkių ir didelių dalelių efektyvumą. Tačiau buvo lyginti hidrofliuroalkano ir chlorofluorokarbono turintys inhaliatoriai. Pastarieji nebėra naudojami, todėl rezultatų interpretavimas nėra aktualus. Tyrimų, kuriuose lyginti skirtingi vaistai skirtinguose prietaisuose, duomenų analizė yra sudėtinga. Literatūros apžvalga atskleidė, kad klinikiniuose tyrimuose, į kuriuos įtraukti suaugę sergantys astma pacientai, gydymas smulkių dalelių aerosoliu buvo panašaus efektyvumo kaip ir gydymas didelių dalelių aerosoliu. Vis dėlto pacientai, įtraukti į šiuos tyrimus, nebūtinai atspindi astma sergančius pacientus kasdienėje klinikinėje praktikoje. Tik maždaug 6 proc. sergančių astma pacientų atitinka klinikinių tyrimų įtraukimo kriterijus. Tai kelia klausimą, ar šių tyrimų rezultatai gali būti pritaikomi kasdienėje klinikinėje praktikoje. Ta pati apžvalga nurodo, kad kasdienę klinikinę praktiką atspindinčiuose tyrimuose



# Mano gyvenimo medis

Foster 100/6\*  
Mažesnio stiprumo\*\*



ASTMOS GYDYMUI



**FOSTER**

Beklometazonas + Formoterolis  
Pasiekia. Gydo. Suteikia naudą<sup>1,3</sup>

## Foster 100/6 mikrogramai/išpurškime suslėgtas inhaliacinis tirpalas

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo obstrukcinių plaučių ligų: adrenerginiai, inhaliaciniai vaistai, ATC kodas – R03 AK08. **Kokybinė ir kiekybinė sudėtis.** Vienoje išpurškiamoje (per vožtuvą praelinančioje) dozėje yra 100 mikrogramų beklometazono dipropionato ir 6 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato. Vienoje inhaliuojamojoje (per kandiklį išsiskiriančioje) dozėje yra 84,6 mikrogramo beklometazono dipropionato ir 5,0 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato. **Farmacinė forma.** Suslėgtas inhaliacinis tirpalas. **Terapinės indikacijos.** **Astma.** Reguliarus astmos gydymas, kai tikslinga vartoti sudėtinį vaistinį preparatą, jei: astma tinkamai nekontroliuojama inhaliuojamuoju kortikosteroidu ir pagal poreikį vartojamu greitai veikiančiu beta<sub>2</sub> adrenoreceptorių agonistu; arba astma jau yra tinkamai kontroliuojama inhaliuojamuoju kortikosteroidu ir ilgai veikiančiu beta<sub>2</sub> adrenoreceptorių agonistu. **Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL).** Simptominis pacientų, kurie serga sunkia LOPL (FEV<sub>1</sub> <50% numatyto normalaus rodmens), kuriems kartojasi paūmėjimai ir išlieka reikšmingų simptomų nepaisant reguliaraus ilgo poveikio bronchus plečiančių vaistinių preparatų vartojimo, gydymas. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** **ASTMA.** Foster negalima vartoti pradėdant gydyti astmą. Foster sudėtyje esantis beklometazono dipropionatas išskiriamas labai mažomis dalėmis, todėl šio vaistinio preparato poveikis būna stipresnis nei beklometazono dipropionato, kurio dalėlės nėra tokios mažos: 100 mikrogramų Foster sudėtyje esančio beklometazono dipropionato, kurio dalėlės yra ypač smulkios, poveikis atitinka 250 mikro-

gramų beklometazono dipropionato, kurio dalėlės ne tokios smulkios. Taikomos dvi gydymo schemos. **A. Palaikomasis gydymas.** Du kartus per parą atliekamos viena arba dvi inhaliacijos. Maksimali paros dozė yra 4 inhaliacijos. Pacientui būtina patarti, kad jis visada turėtų savo atskirą greito poveikio bronchus plečiantį vaistinį preparatą, kurį galėtų pavartoti prireikus ūminiams simptomams palengvinti. **B. Palaikomasis gydymas ir ūminiams simptomams palengvinti.** Rekomenduojama palaikomoji dozė yra po 1 inhaliaciją du kartus per parą. Jei atsiranda simptomų, pacientas pagal poreikį turi atlikti 1 papildomą inhaliaciją. Jei po kelių minučių simptomai išlieka, reikia atlikti papildomą inhaliaciją. **Didžiausia paros dozė yra 8 inhaliacijos.** **LOPL.** Dvi inhaliacijos du kartus per parą. Tyrimų su paaugliais nuo 12 iki 17 metų atlikta nepakankamai. Todėl, kol nebus gauta daugiau duomenų, vaikams ir paaugliams iki 18 metų Foster vartoti nerekomenduojama. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas beklometazono dipropionatui, formoterolio fumarato dihidratui ir (arba) bet kuriai nurodytai pagalbinei medžiagai. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Foster būtina atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies ritmo sutrikimų, idiopatinė povožtuvinė aortos stenozė, hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatinė liga, kitokia sunki širdies liga, ypač ūminis miokardo infarktas, išeminė širdies liga, stazinė širdies nepakankamumas, okliuzinė kraujagyslių liga, arterinė hipertenzija ir aneurizma. Atsargiai Foster reikia vartoti ligoniams, sergantiems tirtoksikoze, cukriniu diabetu, feochromocitoma ir nekoreguota hipokalemija. Foster būtina vartoti atsargiai ligoniams, kuriems yra aktyvi (atvira) ar neaktyvi plaučių tuberkulozė bei grybelinė ar virusinė kvėpavimo takų

infekcija. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika.** Pacientams nerekomenduojama vartoti beta adrenoblokatorių, įskaitant akių lašus. Kartu vartojant kitokių beta adrenerginį preparatų, gali pasireikšti adityvus poveikis, todėl teofilino ar kitokių beta adrenerginį preparatų kartu su formoteroliu būtina vartoti atsargiai. Kartu vartojami kvinidinas, dizopiramidas, prokainamidas, fenotiazinai, antihistamininiai preparatai, monoamino oksidazės inhibitoriai ir tricikliai antidepresantai gali pailginti QTc intervalą ir padidinti šilvelinės aritmijos riziką. **Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis.** Reikiamų klinikinių duomenų apie Foster vartojimą nėštumo metu nėra. Kadangi beta<sub>2</sub> adrenoreceptorius veikiantys simpatikomimetikai sukelia tokolitinį poveikį, ypatinga priežiūra turi būti skiriama artėjant gimdymo terminui. Nėščioms moterims Foster galima vartoti tik tuo atveju, jei manoma, kad nauda bus didesnė už galimą riziką. Reikiamų klinikinių duomenų apie Foster vartojimą maitinimo krūtimi metu nėra. **Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.** Mažai tikėtinas. **Nepageidaujamas poveikis.** Foster sudėtyje yra beklometazono ir formoterolio, todėl tikėtina, kad nepageidaujamą reakciją pobūdis ir sunkumas bus susijęs su kiekviena veikliąja medžiaga. Dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ): faringitas, burnos kandidozė, galvos skausmas, disfonija. Kaip ir vartojant bet kokių inhaliuojamųjų preparatų, gali prasidėti paradoksinis bronchų spazmas. **Pakuotė ir jos turinys.** 1 slėginėje talpyklėje yra 180 išpurškimų. **Receptinis vaistinis preparatas. Registruotojas.** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Austrija. **Atstovas Lietuvoje.** UAB Norameda. **Teksto peržiūros data.** 2016 m. gruodžio 12 d.

1. De Backer W, Devolder A, Poli G, et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23(3): 137-148. 2. Colverley PM, Kuna P, Monsó E, et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. *Respir Med* 2010; 104(12): 1858-1868. 3. Singh D, Nicolini G, Birdi E, et al. *Exofine Beclomethasone/formoterol compared to Fluticasone/salmeterol Combination Therapy in COPD.* *BMC Pulm Med* 2014; 14: 43.

\* – Foster 100/6 mikrogramai/išpurškime suslėgtasis įkvepiamasis tirpalas. \*\* – didesnio stiprumo yra Foster 200/6 mikrogramai/išpurškime suslėgtasis įkvepiamasis tirpalas

Reklamos parengimo data: 2017 m. rugsėjo mėn. 14 d.



astmos gydymas smulkių dalelių aerozoliu yra labiau susijęs su geresne kasdienne astmos kontrole, gyvenimo kokybe, reikšmingai mažesne kasdienne inhaliuojamojo gliukokortikoido doze, palyginti su didelių dalelių aerozoliu. Neseniai buvo palygintas smulkių dalelių inhaliuojamojo gliukokortikoido suspausto oro fiksuotų dozių inhaliatoriuje ir didelių dalelių inhaliuojamojo gliukokortikoido efektyvumas gydant sergančius astma vaikus, kurie buvo pradedami gydyti arba stiprinama gydymo pakopa. Smulkių dalelių inhaliuojamasis gliukokortikoidas buvo efektyvesnis nei didelių dalelių inhaliuojamasis gliukokortikoidas astmos kontrolei ir toks pats efektyvus kaip papildomai skiriamo ilgo veikimo beta-2 receptoriaus agonisto fiksuotų dozių sudėtiniam inhaliatoriuje. Smulkių dalelių vaisto efektyvumas buvo didesnis mažesniems vaikams. Atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai rodo, kad smulkių dalelių aerozoliai yra tokie pat efektyvūs, kaip ir didelių dalelių. Tačiau kasdienės klinikinės praktikos tyrimai atskleidžia, kad smulkių dalelių inhaliatoriai yra efektyvesni nei didelių dalelių inhaliatoriai daug mažesnėmis inhaliuojamojo gliukokortikoido dozėmis.

#### 5. Ar smulkių dalelių aerozoliai sukelia daugiau nepageidaujamų reakcijų nei didelių dalelių aerozoliai?

Duomenys, gauti iš didelės apimties astmos tyrimų, parodė, kad bendras bent vienos nepageidaujamos reakcijos dažnis buvo reikšmingai mažesnis pacientų, gydytų smulkių dalelių beklometazono dipropionatu hidrofluoroalkano turinčiame suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriuje grupėje (46 proc.) nei didelių dalelių aerozoliais gydytų pacientų grupėje (59 proc.) ir buvo toks pats, kaip placebo gavusių tiriamųjų grupėje (51 proc.). Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Didelės beklometazono dipropionato ir formoterolio derinio dozės (iki 1000/60 mg) smulkiųjų dalelių suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriuje buvo gerai toleruojamas, o saugumo profilis buvo panašus į formoterolio.

Padidėjęs inhaliuojamojo gliukokortikoido atsidėjimas distalinėse plaučių dalyse gali būti siejamas su padidėjusių sisteminių nepageidaujamų reakcijų dažniu, ypač kortizolio slopinimu. Tačiau klinikinį tyrimų duomenimis, smulkių dalelių inhaliuojamasis gliukokortikoidas ar jo ir ilgo veikimo beta-2 receptorių agonisto derinys nedidina sisteminių nepageidaujamų reakcijų rizikos. Gydymas smulkių dalelių inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo beta-2 receptorių agonisto deriniu suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriuje mažiau slopina pogumburio-hipofizės-antinksčių ašį, lyginant su ekvivalentinėmis didelių dalelių šių vaistų dozėmis.

#### 6. Ar prie smulkių dalelių aerozolinių inhaliatorių reikia pridėti tarpinę arba naudoti kitokią įkvėpimo techniką nei vartojant didelių dalelių aerozolinius prietaisus?

Tarpinė yra prailgintas prietaisas, jungiantis suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorių ir pacientą. Vožtuvinės kameros padeda pacientui įkvėpti vaisto iš „stovinio“ aerozolio

debesies, todėl nereikia derinti inhaliatoriaus paspaudimo ranka ir įkvėpimo. Į jas įkvėptas oras nepatenka. Abu šie prietaisai yra naudojami su suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriumi siekiant padidinti aerozolio patekimą į kvėpavimo takus. Tarpinės ir vožtuvinės kameros sumažina aerozolio sklidimo greitį ir vaisto nusėdimo burnoje ir ryklėje riziką bei padidina atsidėjimą smulkiuosiuose kvėpavimo takuose.

Teoriškai smulkių dalelių aerozolio naudojimas turėtų sumažinti tarpinių ir vožtuvinių kamerų poreikį, kadangi vaistas mažesniais kiekiais nusėda paciento gerklėje, aerozolio sklidimo greitis yra lėtesnis, dalelės garuoja ilgesnį laiką. Roller ir bendraautorai nustatė, kad smulkių dalelių beklometazono dipropionato suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriuje vartojimas per vožtuvinę kamerą reikšmingai sumažino vaisto atsidėjimą burnoje ir ryklėje bei padidino jo nusėdimą plaučiuose, lyginant su tokio paties vaisto vartojimu tiesiai per suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorių.

Padidėjęs vaisto nusėdimas plaučiuose naudojant papildomus prietaisus gali kelti nerimą dėl didesnės sisteminių nepageidaujamų reakcijų rizikos. Tyrimai, atlikti tiek su sveikais, tiek su astma sergančiais pacientais, parodė, kad ši rizika nepadidėja. Singh ir bendraautorai tyrime su sveikais asmenimis nustatė, kad beklometazono dipropionato ir formoterolio derinio suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriuje vartojimas per vožtuvinę kamerą nesukėlė daugiau sisteminių reakcijų nei šių vaistų įkvėpimas tiesiogiai per inhaliatorių. Panašūs rezultatai buvo gauti ir tyrime su astma sergančiais paaugliais. Taigi šie tyrimai rodo, kad papildomų prietaisų naudojimas kartu su smulkių dalelių suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriumi neturi įtakos produkto saugumo profiliui.

Apibendrinant galima teigti, jog papildomas tarpinių naudojimas su smulkių dalelių suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriumi sumažina vaisto nusėdimą gerklėje ir padidina jo patekimą į plaučius. Šie papildomi prietaisai gali pagelbėti pacientams, kuriems yra sunku įkvėpti vaistą tiesiai iš inhaliatoriaus.

### Apibendrinimas ir išvados

Tyrimai rodo, kad smulkių kvėpavimo takų funkcijos sutrikimas gali būti svarbus astmos ir LOPL patogenezėje, todėl gydymas turi būti nukreiptas į juos. Klinikiniai tyrimai rodo, kad smulkių dalelių aerozoliai yra tokie pat efektyvūs, kaip ir didelių dalelių. Tačiau nė viename šių tyrimų nebuvo pacientų, kuriems būtų nustatytas distalinių kvėpavimo takų pažeidimas. Būtent šiems pacientams gydymas smulkių dalelių aerozoliu galėtų turėti papildomos naudos. Kasdienės klinikinės praktikos tyrimai rodo, kad smulkių dalelių aerozoliai turi pranašumų prieš didelių dalelių aerozolių gydant lėtinės uždegimines obstrukcines plaučių ligas.



Parengė gyd. Laura Tamašauskienė

Parengta pagal: Lavorini F, Pedersen S, Usmani OS; Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). Dilemmas, Confusion, and Misconceptions Related to Small Airways Directed Therapy. *Chest*. 2017;151(6):1345-1355. doi: 10.1016/j.chest.2016.07.035. Epub 2016 Aug 11.