

آنتی بیوتیک‌های استنشاقی

دکتر یادگار طباطبایی

شرکت داروسازی جابر ابن حیان

■ شرح بیماری

سیستیک فیبروزیس (CF) بیماری است که بر اثر جهش در ژن تنظیم‌کننده انتقال بین‌غشایی (ژن CFTR) ایجاد می‌شود. شایع‌ترین بیماری ژنتیکی کشنده مغلوب، در بین سفیدپوستان است. بیش از هفتاد مواتسیون ژنی منجر به این بیماری می‌شوند که باعث انتقال غیرعادی یا اختلال در انتقال الکترولیت در طول غشای اپی‌تلیال شده و با انسداد مزمن و عفونت راه‌های هوایی و سوء هضم مشخص می‌شود. در این بیماری، ترشحات غده‌ها به طور غیرطبیعی غلیظ و چسبناک است. این ترشحات مجرای غده‌ها را می‌بندد و مانع فعالیت طبیعی برخی از اندام‌ها می‌شوند. لوزالمعده قادر به انجام عملکرد طبیعی خود نمی‌باشد، راه کبد و شش‌ها را هم مخاطی چسبناک می‌بندد که

نتیجه آن پیدایش کیست و فیبری شدن در این اندام‌ها است.

در مبتلایان تراکم الکترولیت‌ها (املاح) در عرق و بزاق به‌طور غیرطبیعی بالا می‌باشد. شدیدترین اثر CF روی شش‌ها است. مخاط چسبناک، نه تنها لوله‌های تنفسی را می‌بندد، بلکه به عنوان نوعی محیط کشت برای باکتری‌ها محسوب می‌شود. در نتیجه، راه‌های عبور هوا بسته و باکتری‌ها یا سم آن‌ها باعث بروز بیماری‌های تنفسی و اغلب ذات‌الریه می‌شوند.

تکرار عفونت، باعث پیدا شدن اثر زخم و فیبری شدن بیشتر شش‌ها می‌گردد، در نتیجه، مسدود بودن مجاری تنفسی، محتوای اکسیژن در شش‌ها کافی نیست، بدین ترتیب اکسیژن کافی به شش‌ها نمی‌رسد که منجر به انقباض سرخرگ‌های ششی

جدول ۱ - مورد مصرف مصوب داروهای آزرترنومام و توبرامایسین

DRUG	Manufacturer	FDA-Approved Indications
Aztreonam (cayston)	Gilead	در بیماران سیستمیک فیروز بالاتر از ۶ سال با FEV ₁ بین ۲۵ تا ۷۵ درصد به کار می‌رود
Tobramycin (TOBI)	Novartis	این دارو در کنترل سیر بیماری CF مبتلا به سودوموناس آئروژینوزا کاربرد دارد

طولانی مدت این دو دارو باعث توقف رشد پسودوموناس آئروژینوزا و کاهش خطر سیستمیک فیروزیس می‌شوند.

آزمون استاندارد تشخیص بیماری سیستمیک فیروزیس (Sweat chloride Test) می‌باشد. در افراد مبتلا، میزان کلر بیشتر از ۴۰mEq/L (میلی اکی والان بر لیتر) می‌باشد. این بیماری با آنالیز DNA نیز تشخیص داده می‌شود اما در افرادی با علائم بالینی CF پاسخ منفی آنالیز دلیل رد ابتلا به بیماری نیست.

مهم‌ترین عوامل درمان سیستمیک فیروزیس درمان و پیشگیری از عفونت، افزودن پاک‌سازی موکوس و ارتقای وضعیت تغذیه است. پاک‌سازی راه‌های هوایی با انواعی از تکنیک‌های مختلف شامل: فیزیوتراپی سینه، مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها ایوپروفن، سالین هیپرتونیک استنشاقی، آگونیست رسپتور β_2 آدرنرژیک استنشاقی و آنزیم‌های روان‌کننده موکوس می‌باشد. از آن جا که عفونت تنفسی عامل مهم مرگ و میر در این بیماران می‌باشد، آنتی‌بیوتیک‌ها نقش به‌سزایی در درمان

می‌شود که نتیجه آن پیدایش فشارخون بالای ششی است که بر قلب فشار می‌آورد. در واقع ۹۸ درصد بیماران CF به سبب اشکالات دستگاه گردش خون می‌میرند.

برونشیت و برونشولیت مزمن از تظاهرات ریوی اولیه هستند. سرفه، ثابت‌ترین نشانه گرفتاری ریوی است که ابتدا خشک بوده و در نهایت، خلط‌دار می‌شود (خلط خونی). سرعت پیشرفت بیماری ریه عامل اصلی تعیین‌کننده مرگ و میر می‌باشد. پزشکان، به مبتلایان به این بیماری، زندگی در مناطقی با رطوبت بالا را پیشنهاد می‌کنند، چرا که رطوبت، باعث رقیق شدن ترشحات مخاطی ایشان شده و عملکرد بهتر راه‌های هوایی را به دنبال دارد.

اگرچه عوامل درمانی فارماکولوژیک زیادی برای این بیماری وجود ندارد ولی آنتی‌بیوتیک‌ها نقش مهمی در درمان این بیماری ایفا می‌کنند. اخیراً دو داروی FDA Approve آنتی‌بیوتیک‌های استنشاقی، در درمان بیماران مبتلا به پسودوموناس آئروژینوزا وارد بازار دارویی شده است. مصرف

به عهده دارند.

■ فارماکوکینتیک

در استفاده طولانی مدت آزرئونام یا توبرامایسین هیچ کدام از این دو دارو در بدن تجمع نیافته و در نتیجه، نیازی به تغییر دوز در حین استفاده و یا تغییر براساس سن و وزن بیمار وجود ندارد. هر دو دارو از راه کلیوی دفع می‌شوند. با این حال تغییر دوز برای این دو دارو در بیمارانی که مشکل کلیوی دارند، لزومی نداشته زیرا این داروها جذب سیستمیک پایینی دارند. ارزیابی غلظت سرمی در بیماران، با عملکرد کلیوی سالم که توبرامایسین مصرف می‌کنند لزومی ندارد ولی اگر بیمار مبتلا به مشکلات کلیوی است باید سرم بیمار کنترل شود.

■ فارماکولوژی

□ آزرئونام (Cayston)

یک آنتی‌بیوتیک منوباکتام مقاوم به β لاکتاماز است که منحصرأ روی باکتریای گرم منفی هوازی

در درمان سیستمیک فیبروزیس استفاده طولانی مدت از توبرامایسین استنشاقی پیشنهاد می‌گردد که از آن برای جلوگیری از وخیم‌تر شدن بیماری در افرادی که به مدت ۶ سال یا بیشتر به پسودوموناس آئروژینوزا مبتلا هستند، استفاده می‌شود. تا سال ۲۰۰۷ هیچ داروی موثر دیگری جایگزین توبرامایسین استنشاقی نبوده است برای درمان این بیماری استفاده طولانی‌مدت آزیترامایسین خوراکی نیز پیشنهاد شده که به اندازه توبرامایسین موثر نمی‌باشد. علاوه بر این در بیمارانی که علایم پیش‌رونده بیماری را نشان می‌دهند درمان ترکیبی آمینوگلیکوزید و آنتی‌بیوتیک بتالاکتام وریدی نیز پیشنهاد گردیده است. متوسط دوره درمان ترکیبی دو تا سه هفته بوده که تظاهرات بهبود بیمار معمولاً پس از هفته اول درمان مشاهده می‌شود. آزرئونام (Cayston) بعد از این درمان ترکیبی وارد بازار شده و تا قبل از آن در دسترس بیماران نبوده است.

جدول ۲ - ویژگی فارماکوکینتیک داروهای آزرئونام و توبرامایسین

دارو	غلظت خلط بعد از ۱۰ دقیقه از استنشاق	غلظت خلط بعد از ۱۰ دقیقه از استنشاق در بیمارانی که درمان ۲۸ روزه دریافت کرده‌اند	غلظت سرمی بعد از یک ساعت	نیمه عمر حذف (ساعت)
Aztreonam (cayston)	۷۲۶mcg/g	۷۱۵mcg/g	۰/۵۹mcg/ml	۲/۱
Tobramycin (TOBI)	۱۲۳۷mcg/g	۱۱۵۴mcg/g	۰/۹۵mcg/ml	۲

می‌شوند. توبرامایسین با اثر بر روی طیف وسیعی از باکتری‌های گرم منفی به خصوص پseudomonas آئروژینوزا، اثر باکتریوسیدال داشته و به صورت استنشاقی فرموله و تجویز شده است تا از طریق نبولایزر روی راه‌های هوایی تاثیر بگذارند.

■ تجویز استنشاقی

تجویز استنشاقی دارو به صورت جدول ذیل می‌باشد.

□ موارد منع مصرف

■ آزرئونام (Cayston)

حساسیت به آزرئونام، پزشک باید پیش از تجویز، نسبت به حساسیت بیمار به بتالاکتام مطمئن شود. برونکواسپاسم با کاهش ۱۵ درصد

شامل pseudomonas آئروژینوزا موثر می‌باشد. این دارو به وسیله ترکیب با PBP (Penicillin binding Proteins) از سنتز دیواره سلولی جلوگیری کرده که در نتیجه آن سلول لیز شده و می‌میرد. آزرئونام استنشاقی به وسیله سیستم نبولایزر Altera تجویز می‌شود تا دارو بتواند در راه‌های هوایی تاثیر بیشتری داشته باشد.

□ توبرامایسین (TOBI)

یک آنتی‌بیوتیک آمینوگلیکوزیدی می‌باشد که به صورت غیرقابل برگشتی به پروتئین ۳۰S ریبوزم باکتری اتصال پیدا کرده و عملکرد RNA پیغام بر را مختل می‌کند. در نتیجه، پروتئین‌های غیرطبیعی با عملکرد ناقص ایجاد شده که نفوذپذیری سلول را دستخوش تغییر کرده و منجر به مرگ سلول

جدول ۳ - تجویز استنشاقی آزرئونام و توبرامایسین

دارو	دوز	تجویز	دوره درمان	شکل دارو (در دسترس)
آزرئونام (Cayston)	برای بزرگسالان و کودکان بالای ۷ سال ۳ بار در روز	تجویز دارو فقط با استفاده از سیستم نبولایزر	۲۸ روز درمان ۲۸ روز قطع درمان	یک ویال ۷۵ میلی‌گرم پودر برای استنشاق
توبرامایسین (TOBI)	برای بزرگسالان و کودکان بالای ۶ سال ۳۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز	تجویز دارو با استفاده از نبولایزر (دو بار مصرف) فاصله استفاده دو دوز کمتر از ۶ ساعت نباشد. ترجیحاً حدود ۱۲ ساعت از هم فاصله داشته باشند.	۲۸ روز درمان به دنبال آن ۲۸ روز درمان قطع شود.	یک آمپول ۳۰۰mg/۵ml

جدول ۴ - عوارض جانبی به صورت درصد بیان شده‌اند.
داده‌های داخل پرانتز اقتباس شده از گروه شاهد (دارونما) می‌باشد.

دارو	برونکواسپاسم	احتقان بینی	وزوز گوش	تغییر صدا	سرفه
Aztreonam (cayston)	۳	۱۲ (۱۶)	nr	nr	۵۱ (۵۴)
Tobramycin (TOBI)	nr	nr	۳	۱۳	۴۶ (۴۷)

توبرامایسین: از نظر بارداری جزء گروه دارویی D می‌باشد و هیچ گونه بررسی دقیقی بر روی توبرامایسین استنشاقی انجام نگرفته ولی آمینوگلیکوزیدها می‌توانند بر روی جنین تأثیرات غیرقابل جبرانی شامل کری یا مشکل شدید شنوایی ایجاد کنند. بنابراین، استفاده از آن در دوران بارداری توصیه نمی‌شود.

■ کودکان

تأثیر و بی‌خطر بودن آزترئونام استنشاقی (Cayston) در کودکان بیمار کمتر از ۷ سال بررسی و اعلام نشده است.

بی‌خطر بودن و تأثیر توبرامایسین استنشاقی (TOBI) در کودکان کمتر از ۶ سال اعلام نشده است. تبدیل و تغییر دوز دارویی برای هیچ کدام از دو داروی ذکر شده در کودکان لازم نمی‌باشد. در هنگام درمان با آزترئونام، تب در کودکان بیش از بزرگسالان گزارش شده است.

یا بیشتر FEV_1 ممکن است ایجاد شود. از این رو باید قبل از تجویز آزترئونام استنشاقی میزان اولیه FEV_1 بیمار اندازه‌گیری گردد.

■ توبرامایسین (TOBI)

حساسیت مفرط به توبرامایسین یا سایر آمینوگلیکوزیدها، در بیمارانی که مشکوک به هر گونه مشکل کلیوی، گوش یا چشمی و عصبی - عضلانی هستند، پزشک باید تمامی احتیاط‌های لازم را هنگام تجویز توبرامایسین استنشاقی به کار برد. در ضمن، بیمار باردار یا مشکوک به بارداری باید از تمامی خطرات و عوارض جانبی دارو آگاه شود.

■ بارداری

آزترئونام: از نظر بارداری جزء گروه دارویی B می‌باشد ولی به دلیل کامل نبودن تحقیقات کنترل شده بر روی زنان باردار فقط در صورت لزوم از آن استفاده می‌شود.

■ تداخل‌های دارویی

هیچ تداخل دارویی با شکل استنشاقی آزترئونام (Cayston) اعلام نشده است. استفاده همزمان توبرامایسین استنشاقی (TOBI) به همراه داروهایی که سمیت گوش و یا عصبی ایجاد می‌کنند، ممنوع است. داروهای مدر نظیر فورزماید، اتاکرینیک اسید، مانیتول و اوره می‌توانند غلظت سرمی و بافتی توبرامایسین را تغییر دهند. مصرف همزمان توبرامایسین با سایر داروهای آمینوگلیکوزیدی ممنوع است تا از بروز سمیت جلوگیری گردد.

میزان سرفه ناشی از آزترئونام در گروه کنترل بسیار کم می‌باشد ($P = 0/47$). در بیمارانی که توبرامایسین استنشاقی مصرف می‌کنند وزوز گوش و تغییر صدایشتر گزارش شده است. وزوز گوش گذرا می‌باشد و با قطع دارو از بین می‌رود. تغییر صدا به صورت خفیف بروز می‌کند که لزومی برای قطع دارو جهت برطرف کردن آن وجود ندارد.

■ عوارض جانبی

حدود سه درصد از بیمارانی که از آزترئونام استنشاقی استفاده می‌کنند، دچار برونکو اسپاسم می‌شوند که می‌توان با استفاده از یک گشادکننده برونشی قبل از تجویز و مصرف آزترئونام از آن جلوگیری کرد. در مقایسه با گروه شاهد (دارونما)

منابع

1. <http://formularyjournal.modernmedicine.com>
Aztreonam for inhalation (Cayston): An inhaled antibiotic to improve lung symptoms in cystic fibrosis patients with pseudomonas infections
2. <http://www.medicalnewstoday.com>
FDA Approves First New Inhaled Antibiotic For CF In More Than A Decade
2010 Provider SYNERGIES, L.L.C.
Antibiotics, Inhaled

