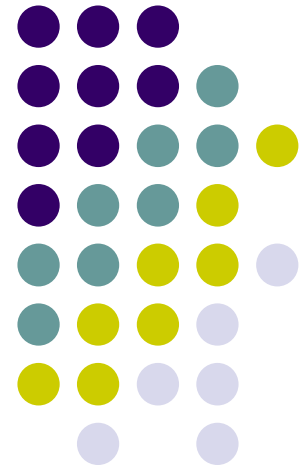
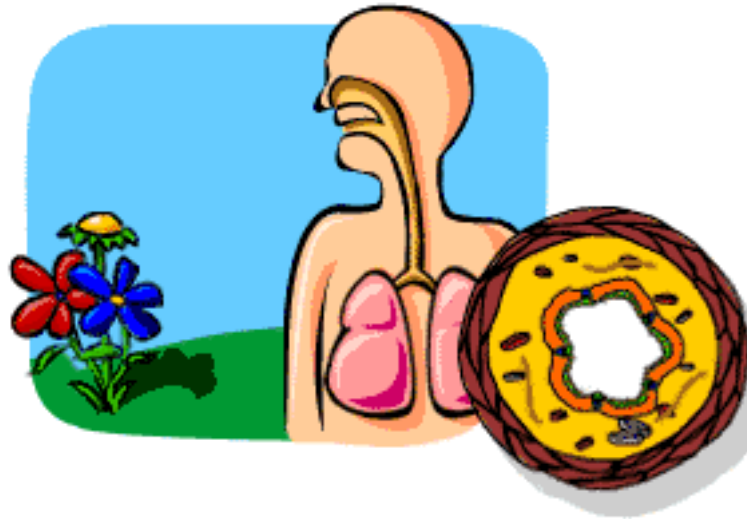


FARMAKOLÓGIA RESPIRAČNÉHO SYSTÉMU

Ladislav Mirossay

Univerzita P. J. Šafárika
Lekárska fakulta
Ústav farmakológie
Košice



ASTHMA BRONCHIALE



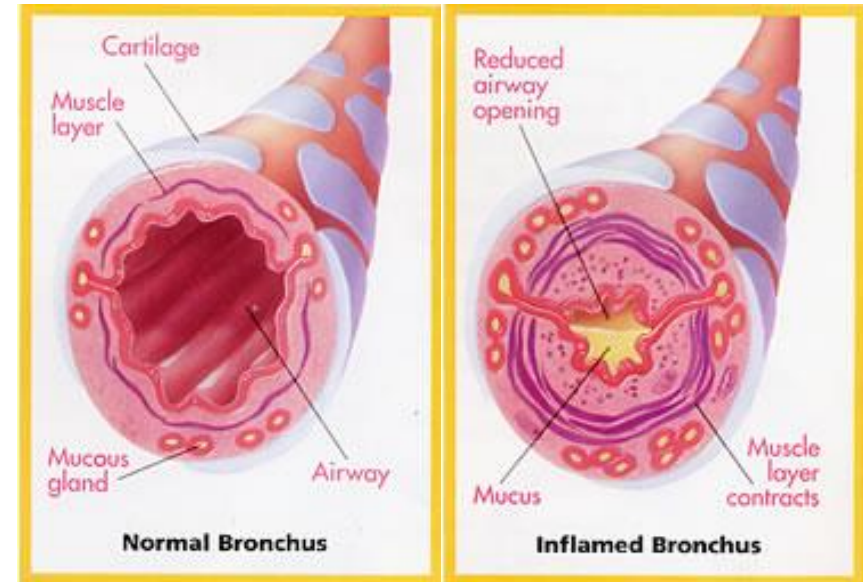
- **Syndróm rekurentnej reverzibilnej obštrukcie dýchacích ciest v reakcii na stimul**
- **Pacient trpí intermitentnými záchvatmi:**
 - ✚ **dyspnoe, piskotov, kašľa**
 - ✚ **poruchou dýchania**
 - ✚ **expiračným dyspnoe**



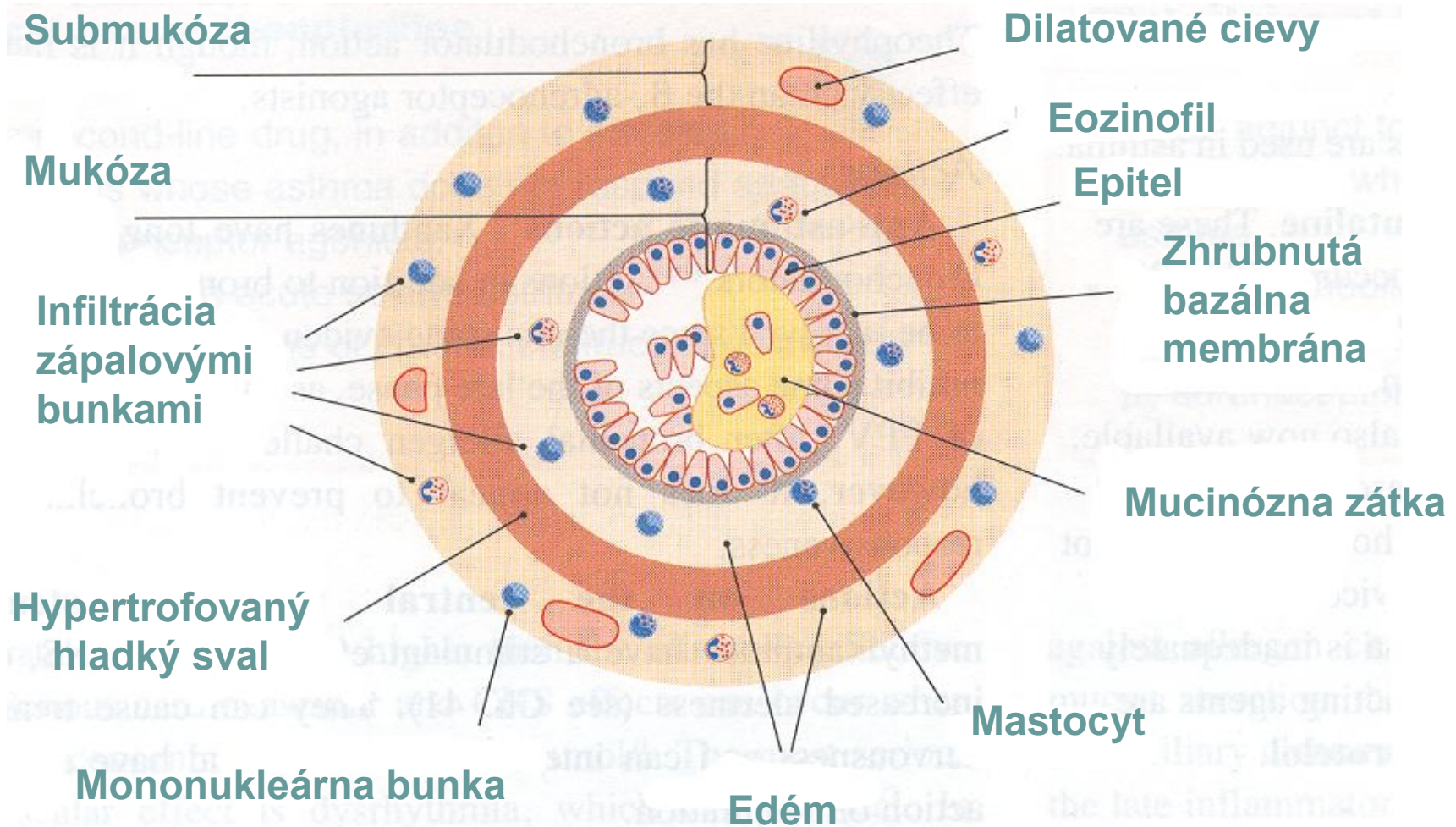
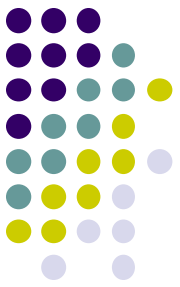
Patologicko-anatomický podklad



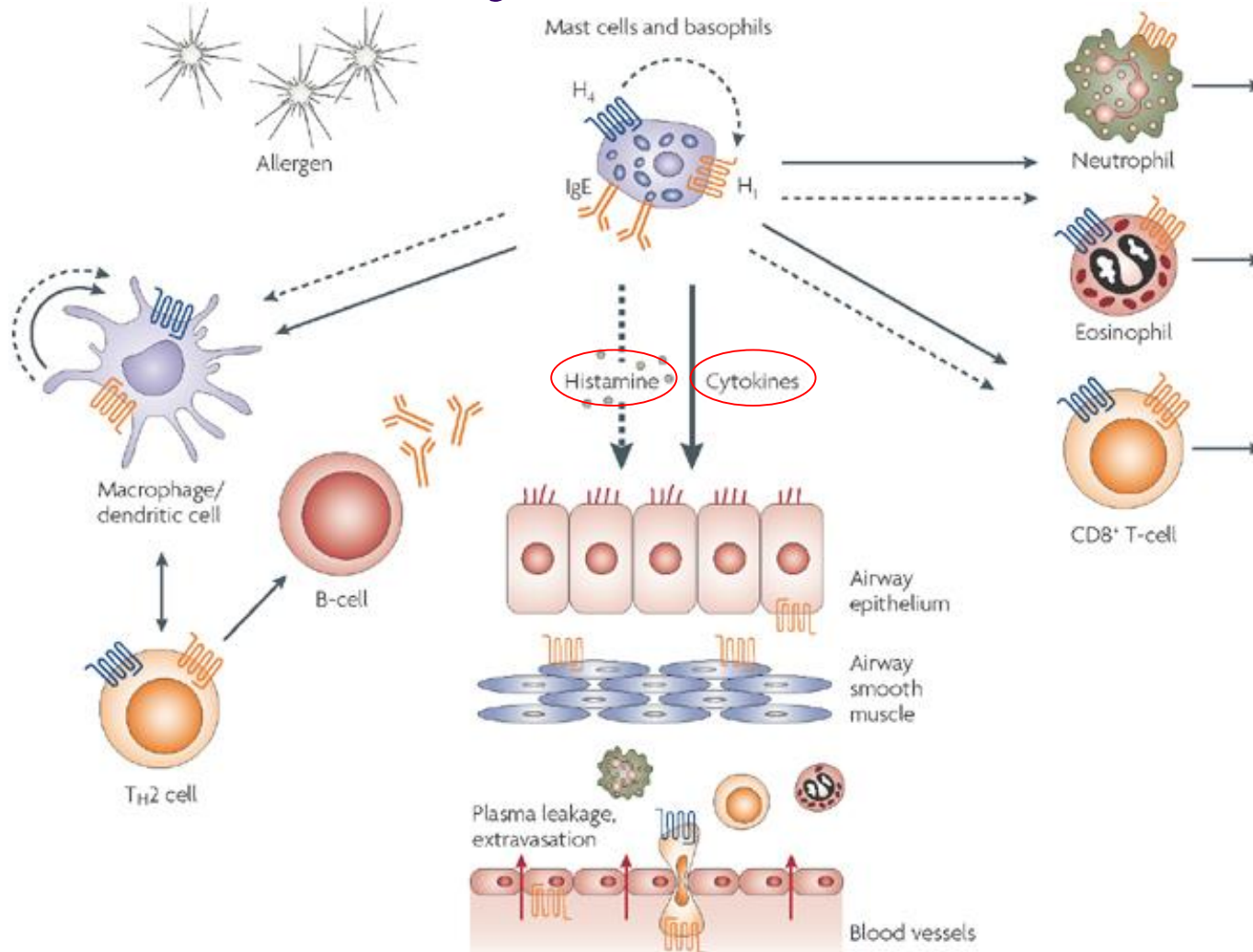
- Kontrakcia hladkého svalstva dýchacích ciest
- Edém sliznice
- Viskóznny mucinóznny sekrét v lúmene



Zložky bronchoobštrukcie

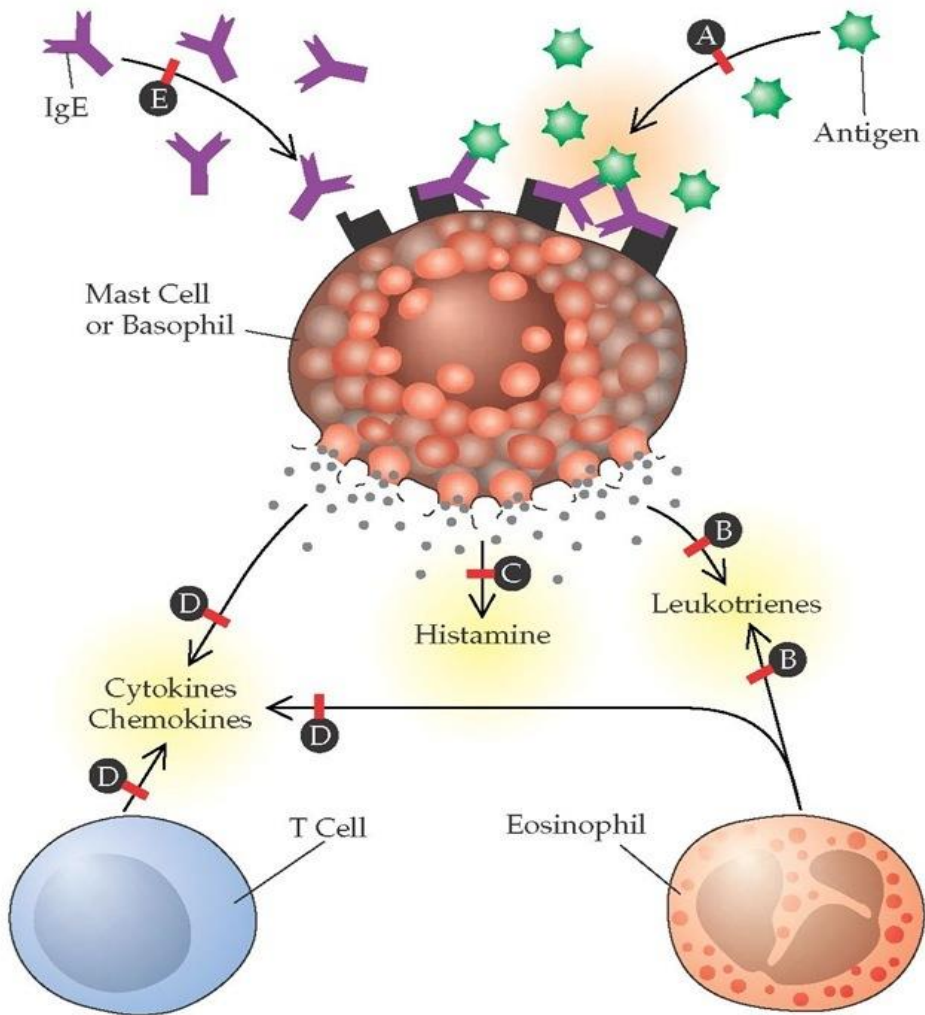
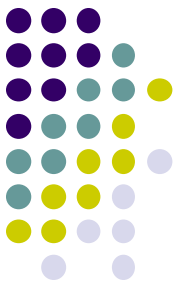


Celulárne účinky uvoľnených aktívnych faktorov



Astma bronchiálne

Ovplyvnenie jednotlivých krokov



- A. Kontrola prostredia
- B. Antagonisty LT
- C. Antihistaminiká
- D. Kortikosteroidy
- E. Anti-IgE terapia (*omalizumab*)

Astma bronchiale

Farmakologické ovplyvnenie



- **Edém a bunková infiltrácia:**

PROTIZÁPALOVÉ LIEKY

- **Kontrakcia hladkého svalstva a bronchiálna obštrukcia:**

BRONCHODILATANCIÁ



Aplikačné cesty antiastmatík



- **Inhalačne**

- + aerosol

- + suchý prášok



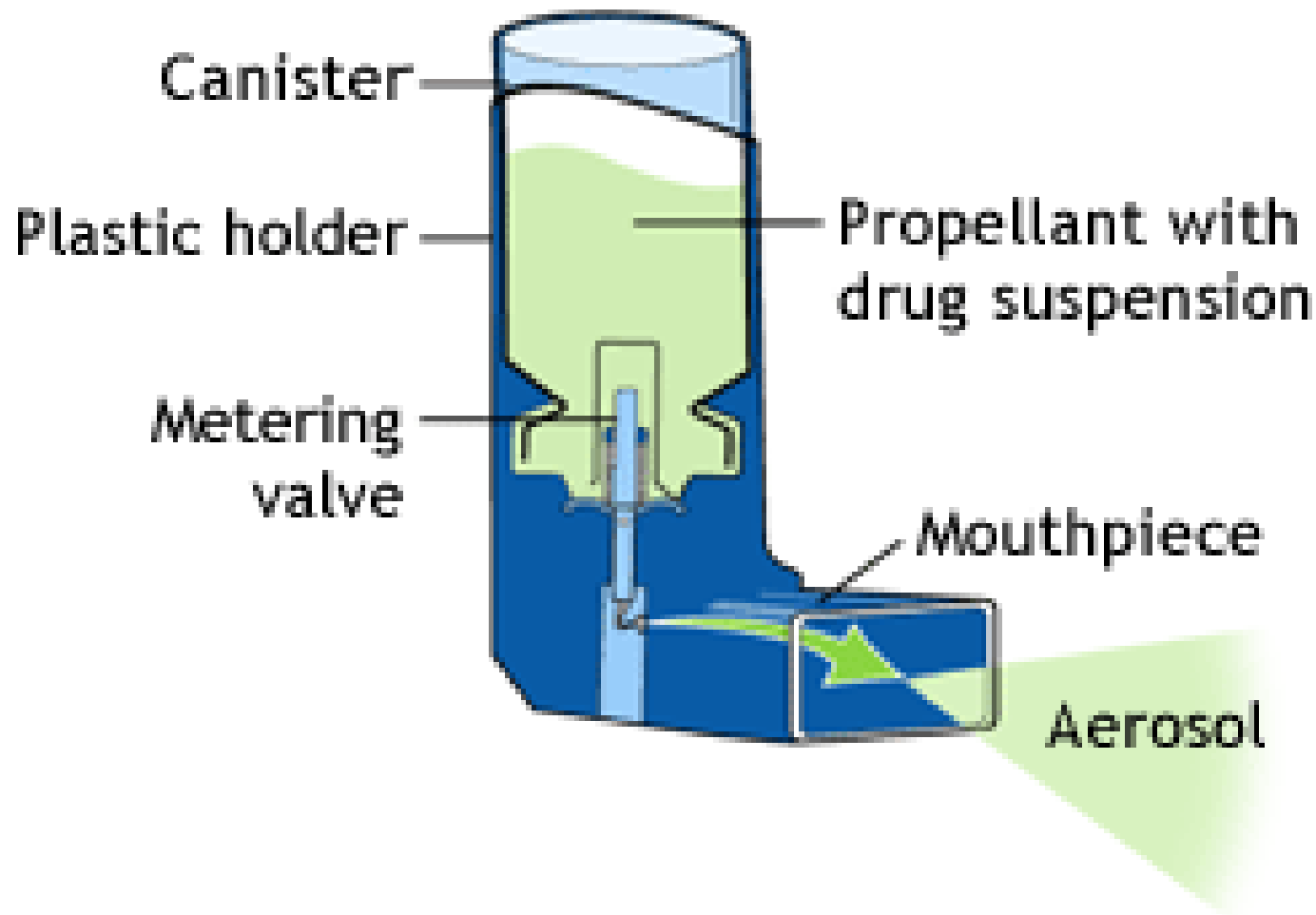
- **p.o.**



- **Injekčne**

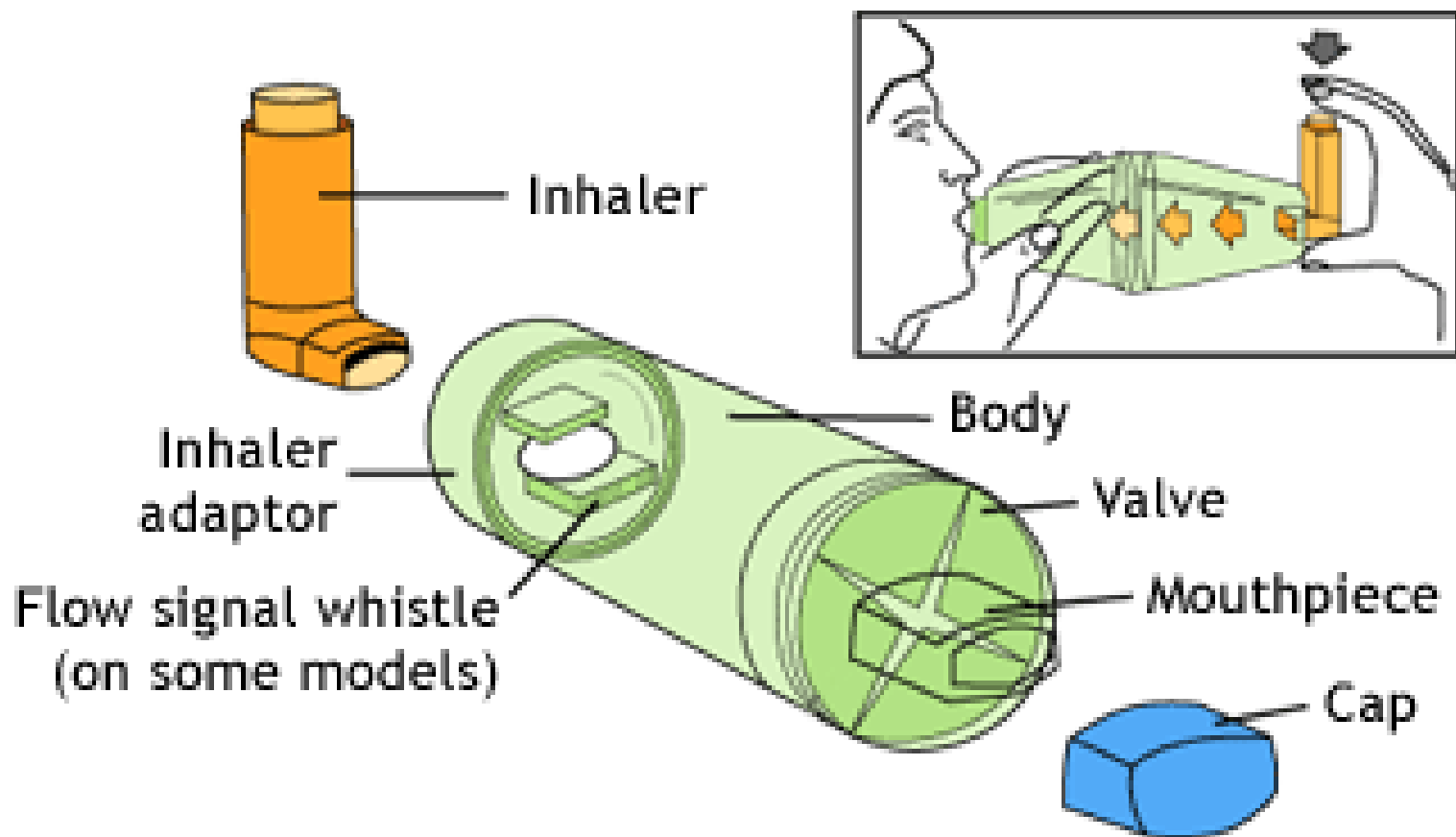
Inhalačná aplikácia

Dospelí

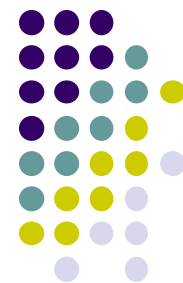


Inhalačná aplikácia

Deti



PROTIZÁPALOVÉ LIEKY



- **KORTIKOSTEROIDY**

inhibujú alebo ináč modifikujú zápalovú odpoveď
bronchov

- **INHIBÍTORY DEGRANULÁCIE MASTOCYTOV**

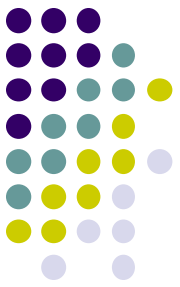
inhibujú uvoľnenie mediátorov zápalu a alergickej
reakcie

Kortikosteroidy aplikované p.o.



- Z dôvodov závažných NÚ sú rezervované pre pacientov, ktorých stav sa adekvátne nezlepšuje po:
inhalačných steroidoch alebo bronchodilatátoroch
- ***prednizón*** 30-60 mg/deň p.o.
- U väčšiny pacientov môže byť ukončená v priebehu týždňa

Kortikosteroidy aplikované i.v.

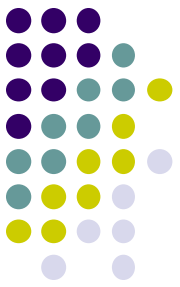


- **Závažné stavy**
- **Život ohrozujúce situácie**
- **Status asthmaticus**



Kortikosteroidy

Systemové NÚ po p.o. & i.v. aplikácii

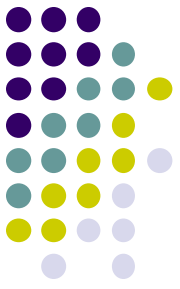


- glukoneogenéza (hyperglykémia)
- hypertenzia
- imunosupresia
- adrenálna supresia
- osteoporóza
- retardácia rastu u detí
- katarakta
- glaukóm
- **CUSHINGOV SYNDRÓM**

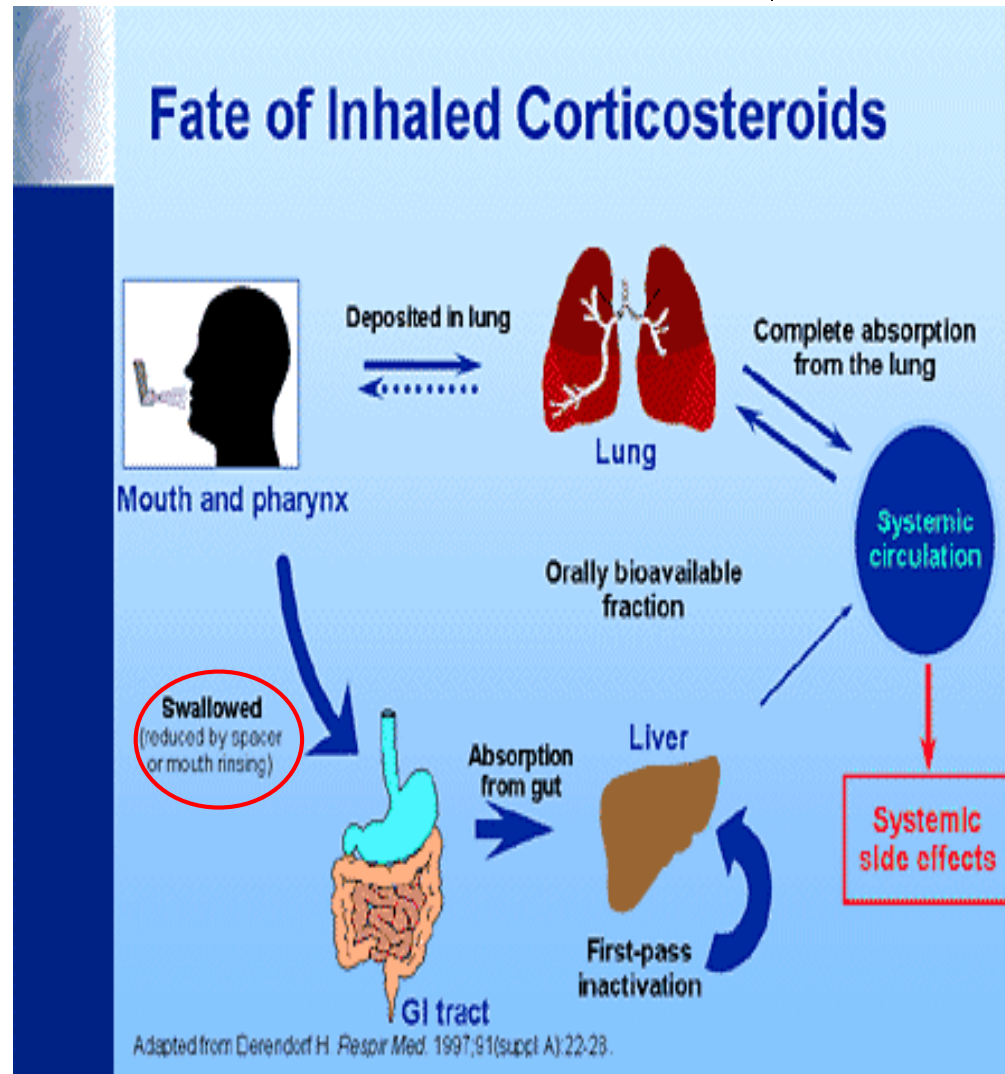


Kortikosteroidy

Inhalačné

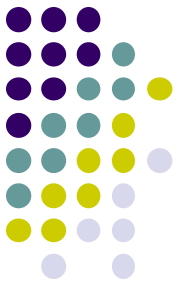


- Najefektívnejšia metóda
↓ až eliminácie NÚ
- Súčasne najúčinnnejšia dlhodobá preventívna terapia
- Skorá dg. a terapia predchádza remodelácii dýchacích ciest
- Denné dávky sú minimálne (v μg)



Kortikosteroidy

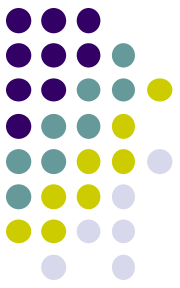
Jednotlivé látky



- ***Beklometazón, budesonid, flutikazón***
s minimálnou systémovou absorpciou a NÚ
- Priemerné denné dávky
100 - 2000 μg
- **Minimálne NÚ:**
 - ✚ orofaryngeálne kandidózy
 - ✚ zastretie hlasu



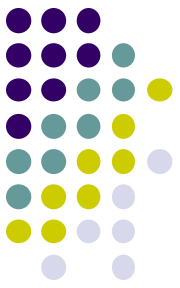
Chronické používanie inhalačných kortikosteroidov



- Účinne ↓ symptómy a zlepšujú pľúcne funkcie
- Redukujú bronchiálnu hyperreaktivitu
- Maximálny efekt je dosiahnutý po 9 až 12 mesačnej terapii
- Neovplyvňujú rast detí



Inhibítory degranulácie mastocytov



- Prevencia bronchokonstrikcie
- Účinne ↓ mastocyty a zápalové bunky
- Efektívne aj u detí po 4 - 6 týždňoch aplikácie



IDM

Indikácie a NÚ



Chrómglykát sodný & nedokromil sodný:

- okrem astmy v súčasnosti hlavne u **alergickej rhinitis, conjunctivitis**
- NÚ: kašeľ, poruchy chuti, bolesti hlavy

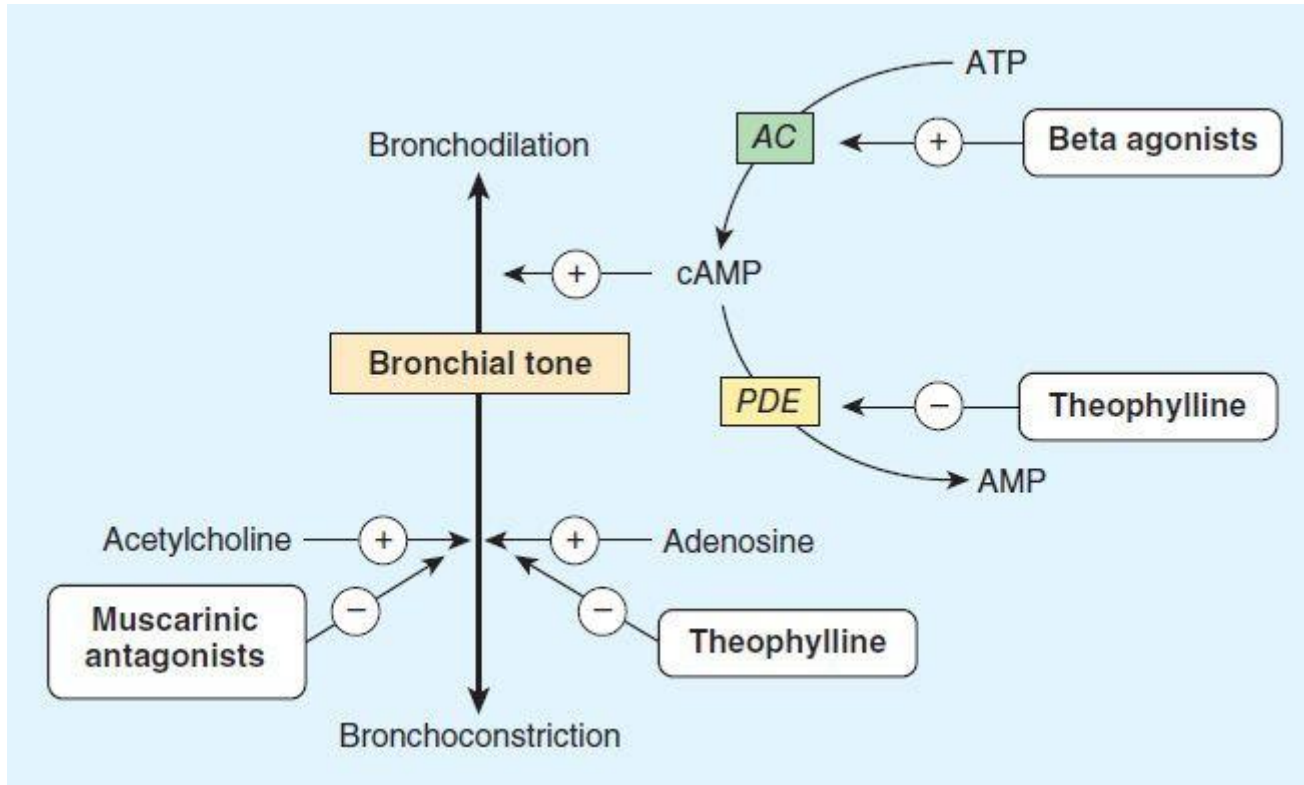
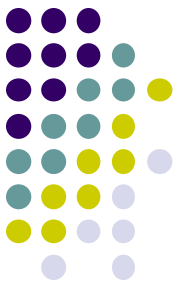


Inhibítory LT



- **Antagonisty cysteinyl leukotrienového-receptora**
- ✚ **montelukast** - predchádza antigénom a námahou indukovanej astme:
 - relaxuje dýchacie cesty pri stredne ťažkej astme
 - pôsobí aditívne s β_2 – agonistaminemá použiť na liečbu akútnych astmatických záchvatov
- **Inhibítory 5-lipooxygenázy**
- ✚ **zileuton** ↓ tvorbu LTC₄, LTD₄, LTB₄ a chemotaxínov pre leukocyty v bronchiáľej sliznici
- **Pre profylaxiu a chronickú liečbu astmy - obidva nevhodné pre liečbu akútnych záchvatov**

Bronchodilatačné lieky



- **SYMPATIKOMIMETIKÁ**

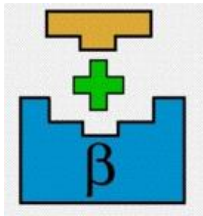
- najúčinnnejšie bronchodilatanciá

- **METYLXANTÍNY**

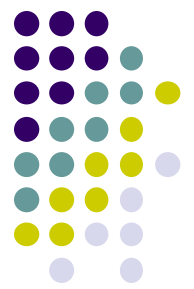
- bronchodilatanciá

- **ANTIMUSKARÍNOVÉ LÁTKY**

- alternatívne bronchodilatanciá

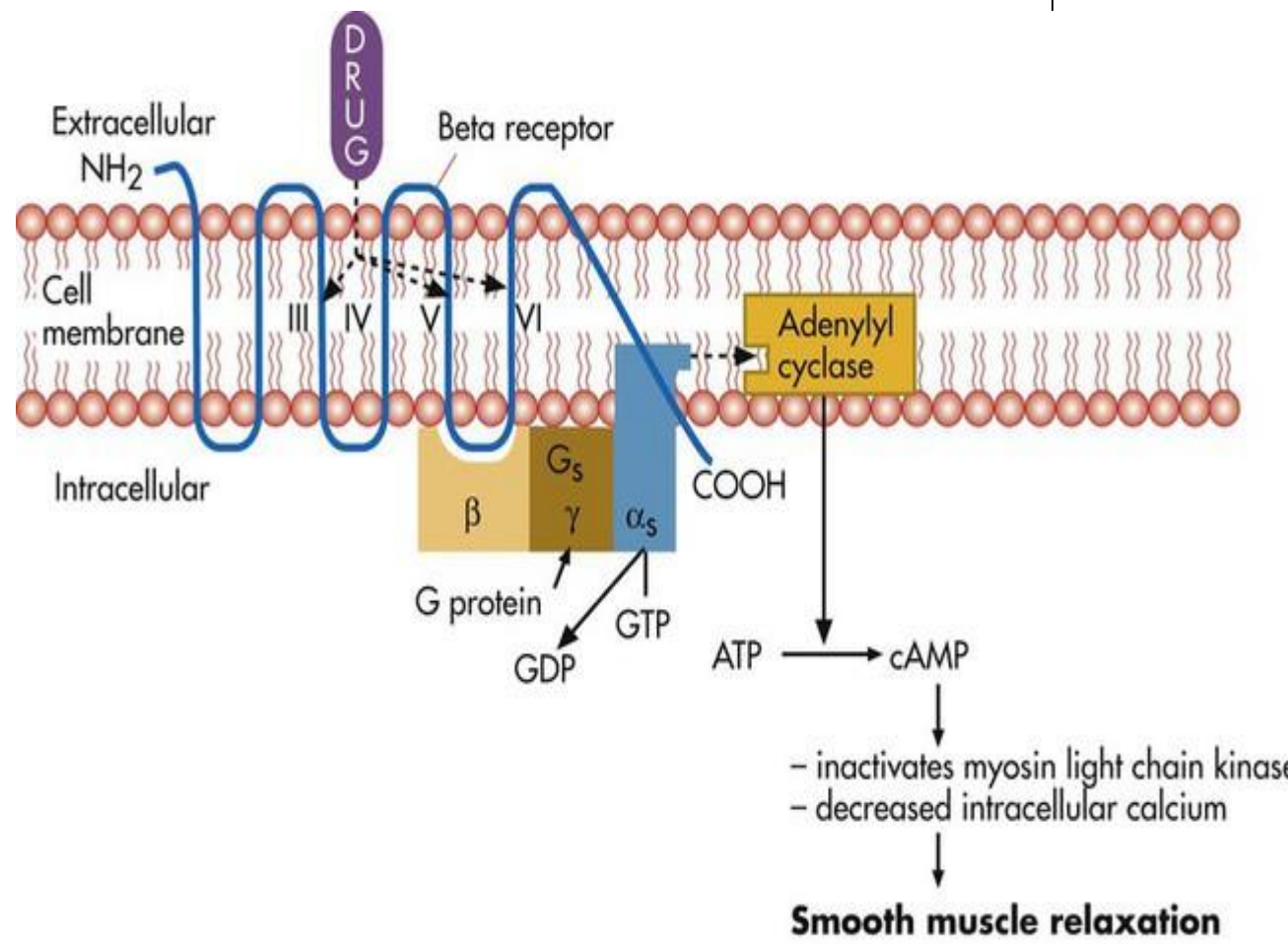


Sympatikomimetiká



Neselektívne:

- *Adrenalín* po s.c. aplikácii rýchle účinný bronchodilatátor (1:1000):
- ✚ maximálna bronchodilatácia do 15 min po inhalácii (trvá 60 - 90 min)



NÚ: tachykardia, arytmie, zhoršenie angina pectoris

β_2 -selektívne agonisty



- **Bronchodilatanciá prvej voľby**
- ✚ *Salbutamol, albuterol, terbutalín, fenoterol*
 - v inhalačnej forme
 - efekt do 5 min (maximálna bronchodilatácia do 30 -60 min, trvá 2 h)
 - aj pri veľkosti častíc 2 - 5 μm 50-70% sa zachytí v ústach a hltane
- ✚ *Terbutalín, fenoterol* - aj v p.o. tbl. forme



NÚ: stenokardie, tremor, insomnia, bolesti hlavy (pri \uparrow dávke)

Novšie β_2 -selektívne agonisty



- **Predĺžená doba účinku**
(12 h a viac oproti 4 - 6 h)
- ✚ *formoterol, salmeterol*
(v inhalačnej forme)
- ✚ *klenbuterol, prokaterol*
(pre p.o. - pretrváva 2 h)
- Vysoká lipofilita →
prienik a depozícia do
hladkej svaloviny
bronchov → dlhodobý
efekt



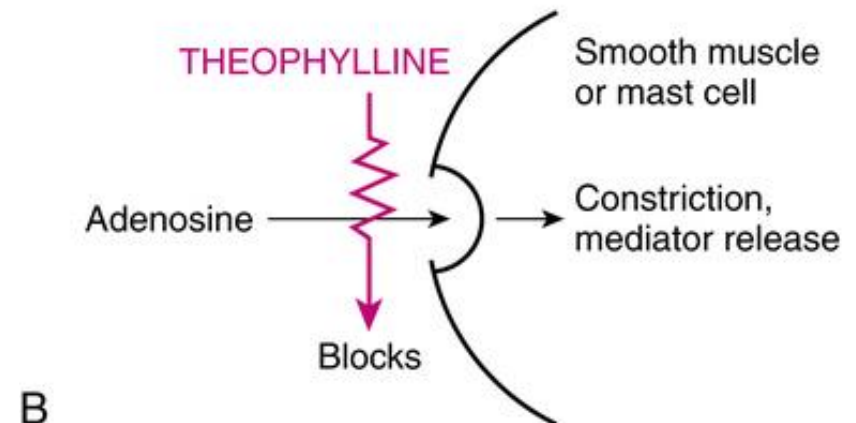
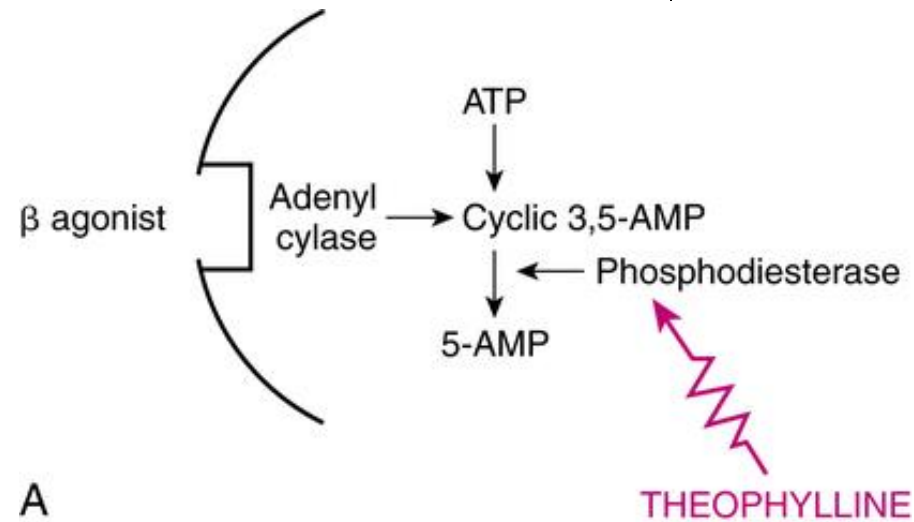
Metylchantíny



- **FD metylchantínov**

- CNS
- kardiovaskulárne účinky
- GIT
- obličky
- hladký sval

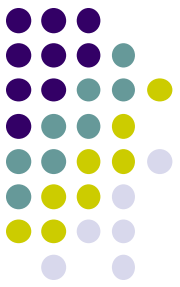
✚ *Teofylín, teobromín, kofeín*
alkaloidy (čaj, kakao, káva)



B

Metylchantíny

Použitie a NÚ



- **Teofylín:**
 - ✚ *aminofylín* - soľ s obsahom 86% *teofylínu*
 - ✚ mikrokryštalickej forma so zväčšeným povrchom ↑ rozpustnosť a úplnú a rýchlu absorpciu po p.o. aplikácii
- Hladiny v krvi majú byť **monitorované:**
 - terapeutické aj toxické účinky priamo korelujú s hladinami v krvi:
 - ❖ zlepšenie pľúcnych funkcií pri 5 - 20 mg/l
 - ❖ anorexia, nevoľnosť, vracanie, abdominálne problémy, bolesti hlavy a úzkosť > 20 mg/l
 - ❖ > 40 mg/l kŕče a arytmie

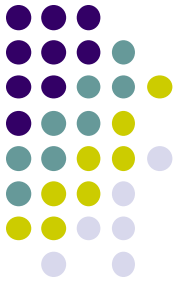
Kinetika metylxantínov



- Nevyhnutná pre optimálne dávkovanie, ktoré je komplikované:
 - malá terapeutická šírka
 - veľká inter-individuálna variabilita (závislá od rýchlosti hepatálneho metabolizmu)
 - veľa liekových interakcií; biologický polčas:
 - ❖ \uparrow erytromycín, cimetidín, ciprofloxacín, p.o. kontraceptíva
 - ❖ \downarrow fenytoín, karbamazepín, rifampicín, fenobarbitál
- Plazmatický clearance u dospelých 0.69 ml/kg/min:
 - zmeny hepatálnych funkcií \downarrow clearance (cirhóza, srdcové zlyhanie, vírusové hepatitídy)
 - indukcia hepatálnych enzýmov \uparrow clearance (fajčenie, dlhodobá liečba induktormi - potreba asi 30% \uparrow dávky)
 - deti majú rýchlejší clearance teofylínu (1 - 1.5 ml/kg/min)

Teofylín

Liekové formy s pomalým uvoľňovaním



- Udržujú terapeutické hladiny *teofylínu* 12 - 24 h:
 - fluktuácie hladín sú menšie
 - podávajú sa zriedkavejšie
 - efektívnejšie v prevencii nočného bronchospazmu

USUAL DOSAGE: Read package insert for prescribing information.
Store at 20° to 25°C (68° to 77°F). [See USP Controlled Room Temperature].
WARNING: AS WITH ALL MEDICATIONS, KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
EACH EXTENDED-RELEASE TABLET CONTAINS:
Theophylline (Anhydrous).....600 mg

NDC 42858-702-01
Theophylline
(Anhydrous)
Extended-Release Tablets

600 mg
100 Tablets Rx Only

Rhodes
Distributed by:
Rhodes Pharmaceuticals L.P.
Coventry, RI 02816
Manufactured by:
Purdue Pharma
Pickering, ON L1W3W8 Canada
Manufactured in Canada

PHARMACIST: Dispense in a tight, light-resistant container
with a child-resistant closure.

DO NOT USE UNLESS TABLETS
CARRY THIS IDENTIFICATION:
"PF" on scored side; "U600" on
other side.

3 42858 70201 0
302816-0A

Antagonisty M-receptorov



- ***Ipratropium bromid*** - krátko účinkujúce bronchodilatans:
 - u pacientov s kardiálnymi chorobami alebo tyreotoxikózou, kde sympatomimetiká nie sú vhodné
 - minimálne NÚ
- ***Tiotropium*** – dlhodobou účinkujúce bronchodilatans:
 - pridanie ***tiotropia*** je porovnávané s:
 - zdvojením inhalovaných **steroidov**
 - pridaním *salmeterolu*
 - sekundárne výstupy favorizujú ***tiotropium***

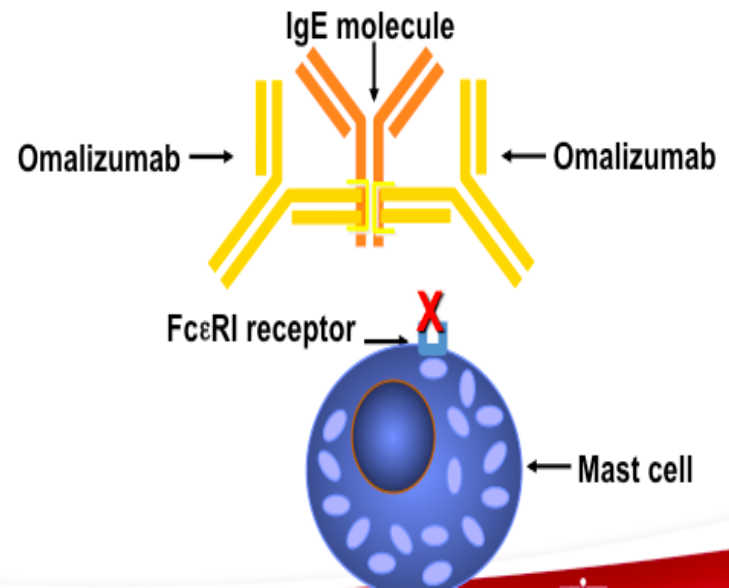
Lieky pre terapiu ťažkej astmy



Anti-IgE (biologická liečba protilátkami)

- **Omalizumab** – viaže IgE v cirkulácii & predchádza tým aktivácii mastocytov & bazofilov:
 - pri stredne silnej & ťažkej astme redukuje frekvenciu exacerbácií & potrebu steroidov
 - je doporučovaný ako prídavný liek na optimalizáciu štandardnej liečby astmatikov od 12 rokov, ktorí potrebujú súvislú alebo častú liečbu p.o. kortikosteroidmi

Omalizumab Blocks IgE Binding to Mast Cells



Základné princípy liečby CHOCHP



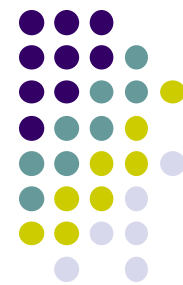
- **Každá farmakologická liečba má byť:**
 - špecifická pre individuálneho pacienta
 - závislá od závažnosti symptómov
 - s ohľadom na riziko exacerbácií
 - liekovej dostupnosti
 - odpovedi pacienta
- U žiadneho z existujúcich liekov pre terapiu CHOCHP nebola preukázaná modifikácia dlhodobu sa znižujúcich pľúcnych funkcií

Lieky používané pri liečbe CHOCHP



- **Kopírujú arzenál liekov používaných pri terapii astmy:**
 - bronchodilatanciá (*β_2 -mimetiká, anticholinergiká*)
 - metylxantíny (*teofylín, aminofylín*)
 - inhalačné kortikosteroidy (*beklometazón, budezonid, flutikazón*)
 - systémové kortikosteroidy (*prednizón, metylprednizolón*)
 - inhibítor fosfodiesterázy-4 (*roflumilast*)
- Možno používať kombinácie **β_2 -mimetík** s **anticholinergikom** alebo **kortikosteroidom**

Bronchodilatanciá používané pri CHOCHP



B₂-agonisty

Krátko pôsobiace	h	Dlho pôsobiace	h
<i>fenoterol</i>	4 - 6	<i>formoterol</i>	12
<i>salbutamol</i>	4 - 6	<i>indakaterol</i>	24

Anticholinergiká

Krátko pôsobiace	h	Dlho pôsobiace	h
<i>ipratropium</i>	6 - 8	<i>aklidiinium</i>	12
<i>oxitropium</i>	7 - 9	<i>tiotropium</i>	24

Roflumilast



- Dlho pôsobiaci selektívny inhibítor PDE-4:
 - má protizápalové účinky
 - **indikovaný** pri **závažnej CHOCHP** spojenej s **chronickou bronchitídou**
- K NÚ patria:
 - **GI** (hnačka, nausea, abdominálna bolesť, úbytok hmotnosti, strata apetítu)
 - **neurologické** (bolesti hlavy, insomnie, depresia)
 - **infekčné** (sinusitída, rinitída, uro-infekcie)

