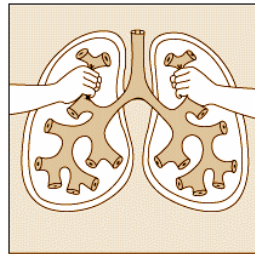


Farmakológia respiračného systému

Liečba bronchiálnej astmy a CHOCHP

november 2013

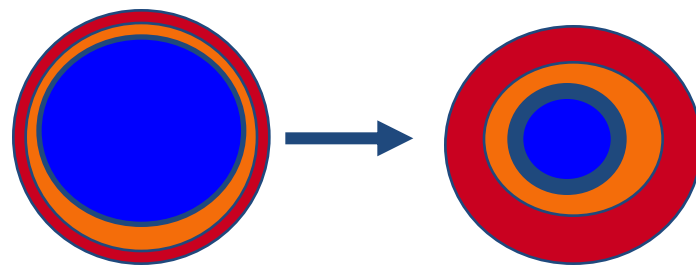


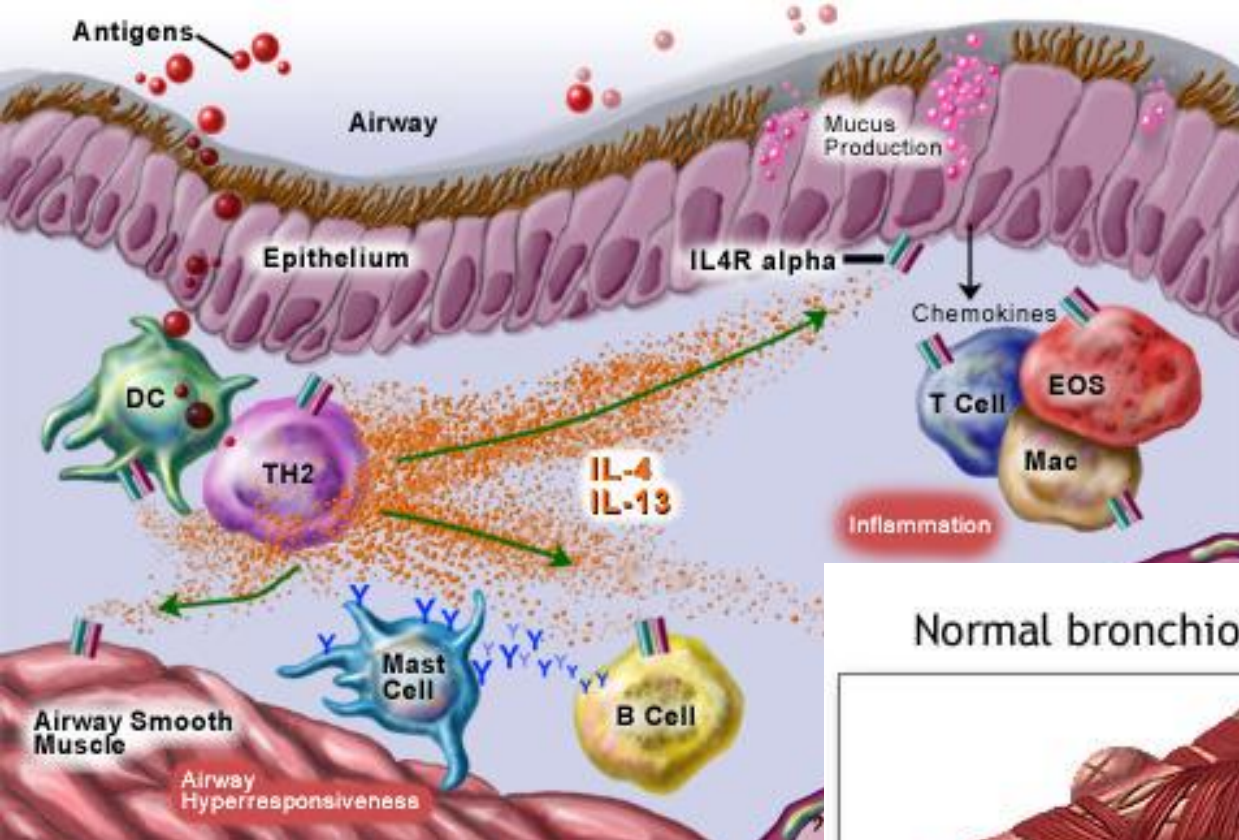
Definícia bronchiálnej astmy

Chronická **zápalová choroba DC**, na ktorej sa zúčastňujú mnohé **bunky** a bunkové elementy, predovšetkým mastocyty, eozinofily, T-lymfocyty, makrofágy, neutrofilové bunky. Tento zápal spôsobuje u vnímavého jedinca rekurentné epizódy až **záchvaty** pískotov, kašľa, pocitov dýchavice a tiesne na hrudníku, hlavne v noci a nad ránom. Sú sprevádzané difúznou, ale variabilnou **obštrukciou DC**, ktorá je často **reverzibilná** buď spontánne alebo po liečbe. Zápal tiež zapríčiňuje zvýraznenie bronchiálnej **hyperreaktivity** na množstvo podnetov.

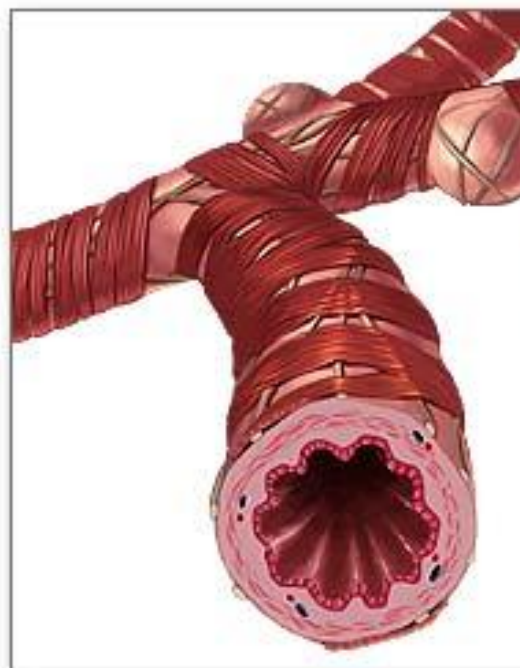
Patogenéza BA

- Eozinofilový zápal sliznice
- Bronchokonstrikcia
- Edém sliznice (únik plazmy, vazodilatácia)
- Hypersekrécia hlienu
- Aktivácia senzorických nervových zakončení (kašeľ, cholínergné reflexy)
- **Remodeling** pľúcneho parenchýmu (fibróza, hypertrofia hladkého svalstva, viac ciev a hlienových buniek)





Normal bronchiole

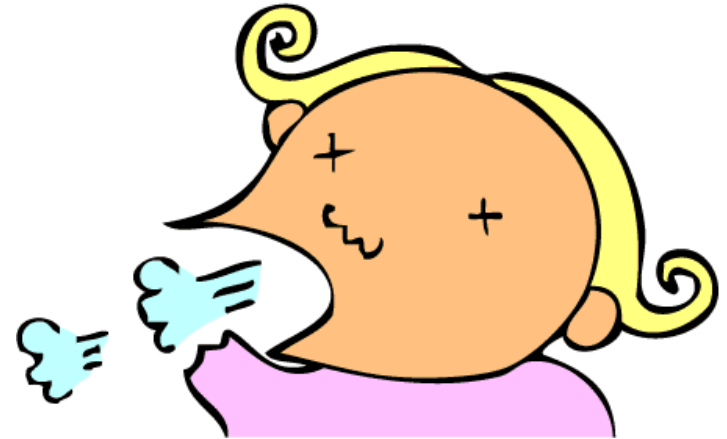


Asthmatic bronchiole



Klinický obraz BA

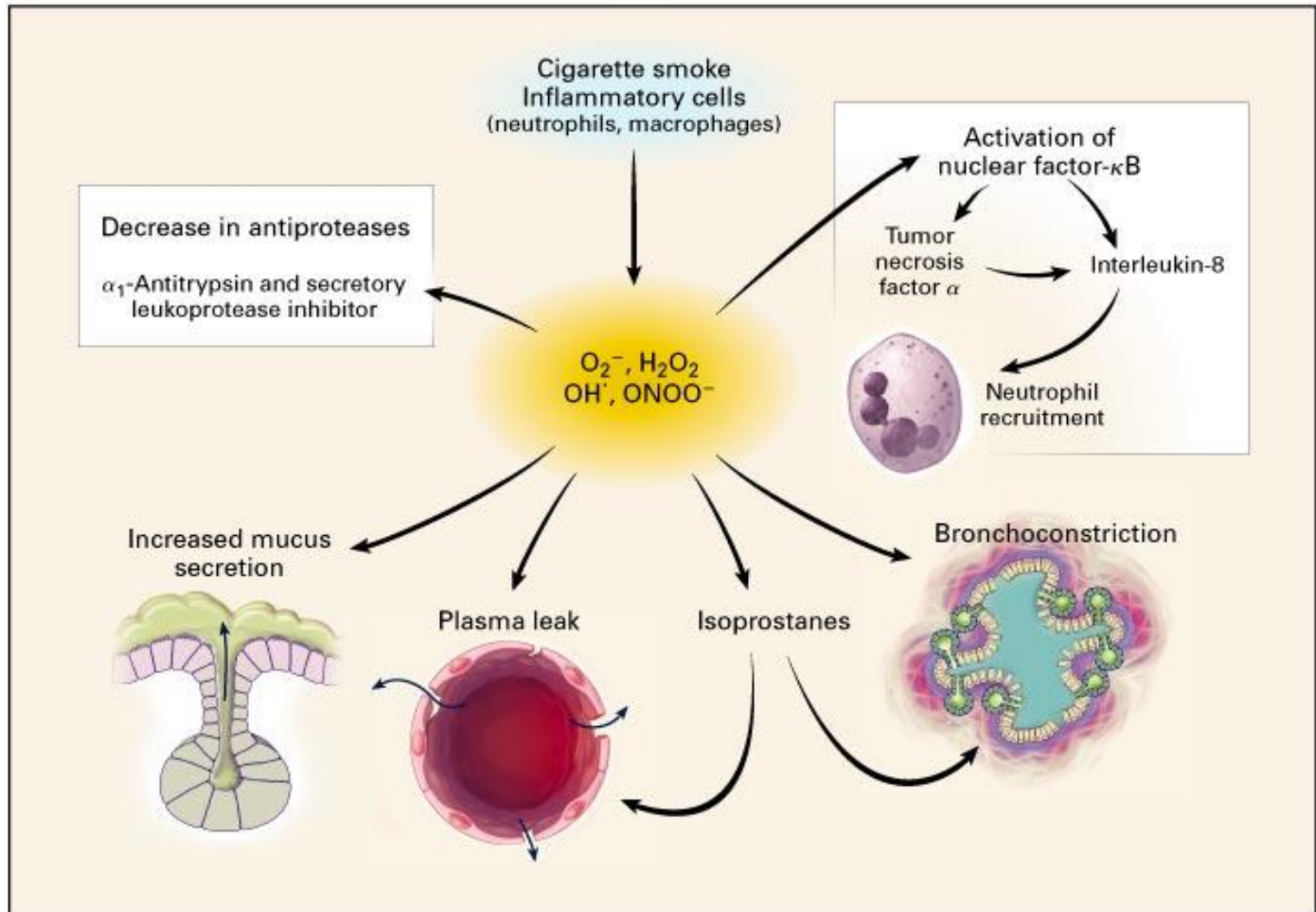
- Kašeľ
- Dyspnoe
- Piskoty na hrudníku
- Hlien
- Ťažkosti najmä nad ránom
- Pozitívna anamnéza



Definícia CHOCHP

CHOCHP je ochorenie charakterizované obmedzením prietoku vzduchu dýchacími cestami, ktoré nie je úplne reverzibilné. Obmedzenie prietoku vzduchu má obyčajne progresívny charakter a je spojené so zápalovou reakciou pľúc na škodlivé častice alebo plyny.

Patogenéza CHOCHP





Rozdiely astmy a CHOCHP

	ASTMA	CHOCHP
Prevalencia	5-10%	>10%
Zápal	eozinofilný	neutrofilný
Kauzálna liečba	hyposenzibilizácia	??? ukončenie fajčenia
Fajčenie	skôr nie	Áno
Symptomatická liečba	bronchodilatanciá	bronchodilatanciá
Prognóza	stabilizácia, vyliečenie	progresia
Začiatok ochorenia	náhly	postupný
Reverzibilita obštrukcie	nad 15%	žiadna alebo malá
Hyperreaktivita	vždy	niekedy

Prevzaté od Bigby, San Diego 2000

Delenie bronchiálnej astmy

- 1. Stupeň - Ľahká **intermitentná** astma
- 2. Stupeň - Ľahká **perzistentná** astma
- 3. Stupeň - Stredne ťažká **perzistentná** astma
- 4. Stupeň - Ťažká **perzistentná** astma

Figure 2. Spirometric Classification of COPD Severity Based on Post-Bronchodilator FEV₁

Stage I: Mild	FEV ₁ /FVC < 0.70 FEV ₁ ≥ 80% predicted
Stage II: Moderate	FEV ₁ /FVC < 0.70 50% ≤ FEV ₁ < 80% predicted
Stage III: Severe	FEV ₁ /FVC < 0.70 30% ≤ FEV ₁ < 50% predicted
Stage IV: Very Severe	FEV ₁ /FVC < 0.70 FEV ₁ < 30% predicted <i>or</i> FEV ₁ < 50% predicted plus chronic respiratory failure

Liečba BA

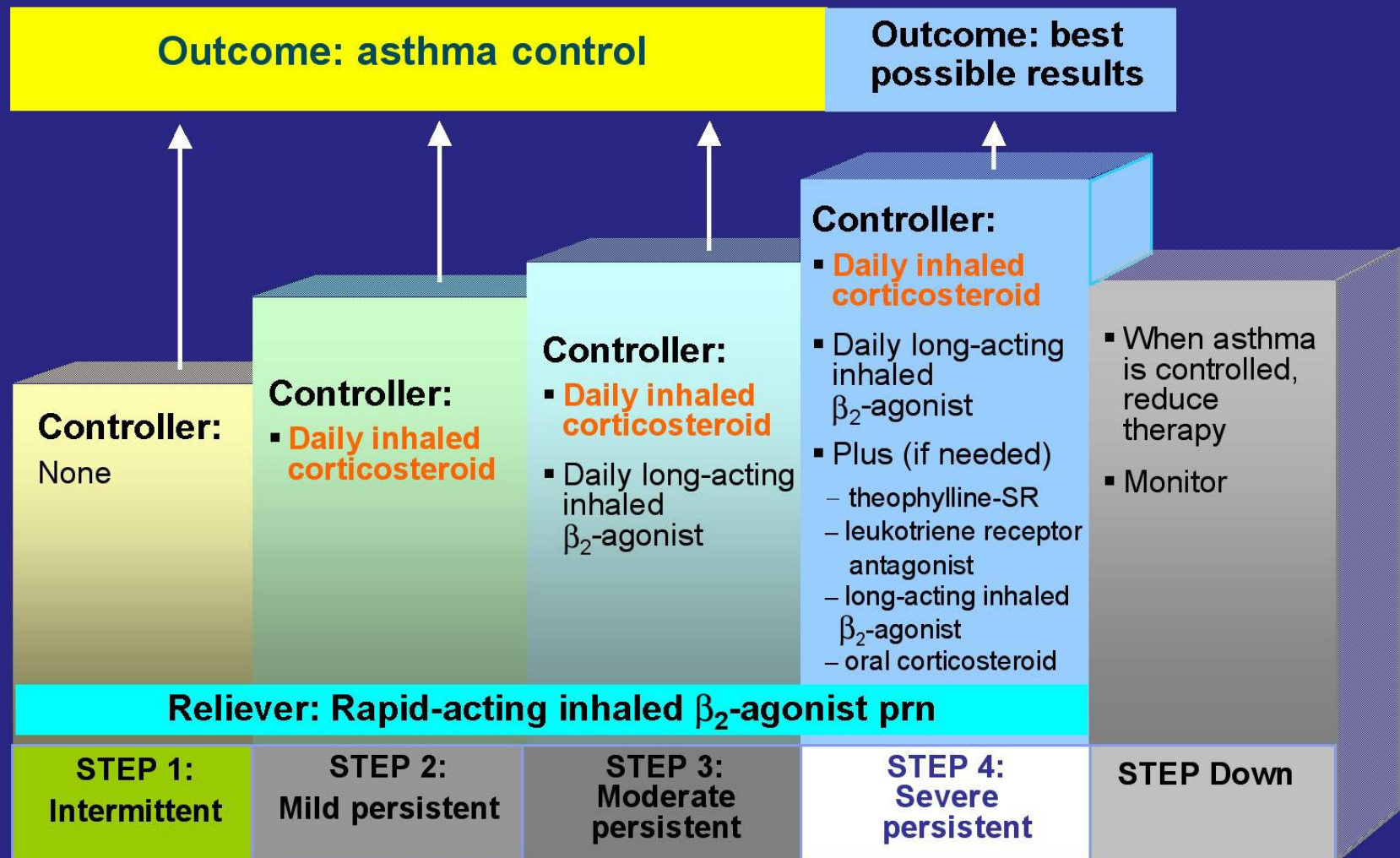
- Diagnostika
- Pravidelné vyšetrenia a monitoring
- Vyhľadávanie a kontrola zhoršujúcich faktorov
- Dlhodobá farmakologická liečba
- Manažment exacerbácií astmy
- Vzdelávanie a vedenie astmatika k partnerstvu pri zvládaní choroby



Manažment CHOCHP

- **Diagnostika** a monitorovanie ochorenia
- Redukcia rizikových faktorov
- Liečba stabilnej CHOCHP
- Liečba exacerbácií

GINA stepwise approach to asthma therapy in adults



LEVEL OF CONTROL

TREATMENT OF ACTION

controlled

maintain and find lowest
controlling step

partly controlled

consider stepping up to
gain control

uncontrolled

step up until controlled

exacerbation

treat as exacerbation

REDUCE
INCREASE

REDUCE

INCREASE

TREATMENT STEPS

STEP

1

STEP

2

STEP

3

STEP

4

STEP

5

REDUCE		TREATMENT STEPS			INCREASE				
STEP 1		STEP 2		STEP 3		STEP 4		STEP 5	
		asthma education							
		environmental control							
		as needed rapid-acting β_2 -agonist		as needed rapid-acting β_2 -agonist					
CONTROLLER OPTIONS		SELECT ONE		SELECT ONE		TO STEP 3 TREATMENT, SELECT ONE OR MORE		TO STEP 4 TREATMENT, ADD EITHER	
		low-dose ICS*		low-dose ICS <i>plus</i> long-acting β_2 -agonist		medium- <i>or</i> high-dose ICS <i>plus</i> long-acting β_2 -agonist		oral glucocorticosteroid (lowest dose)	
		leukotriene modifier**		medium- <i>or</i> high-dose ICS		leukotriene modifier		anti-IgE treatment	
				low-dose ICS <i>plus</i> leukotriene modifier		sustained-release theophylline			
				low-dose ICS <i>plus</i> sustained-release theophylline					

*inhaled glucocorticosteroids

** receptor antagonist or synthesis inhibitors

© Global Initiative for Asthma

Shaded green - preferred controller options

Liečba akútnych symptómov

Uvoľňovače (záchranné lieky) „relievers“

- krátko-účinkujúce β_2 -sympatomimetiká
(β_2 -agonisty)
- anticholínergiká
- systémové kortikosteroidy v záchrannej dávke
- Teofylín???

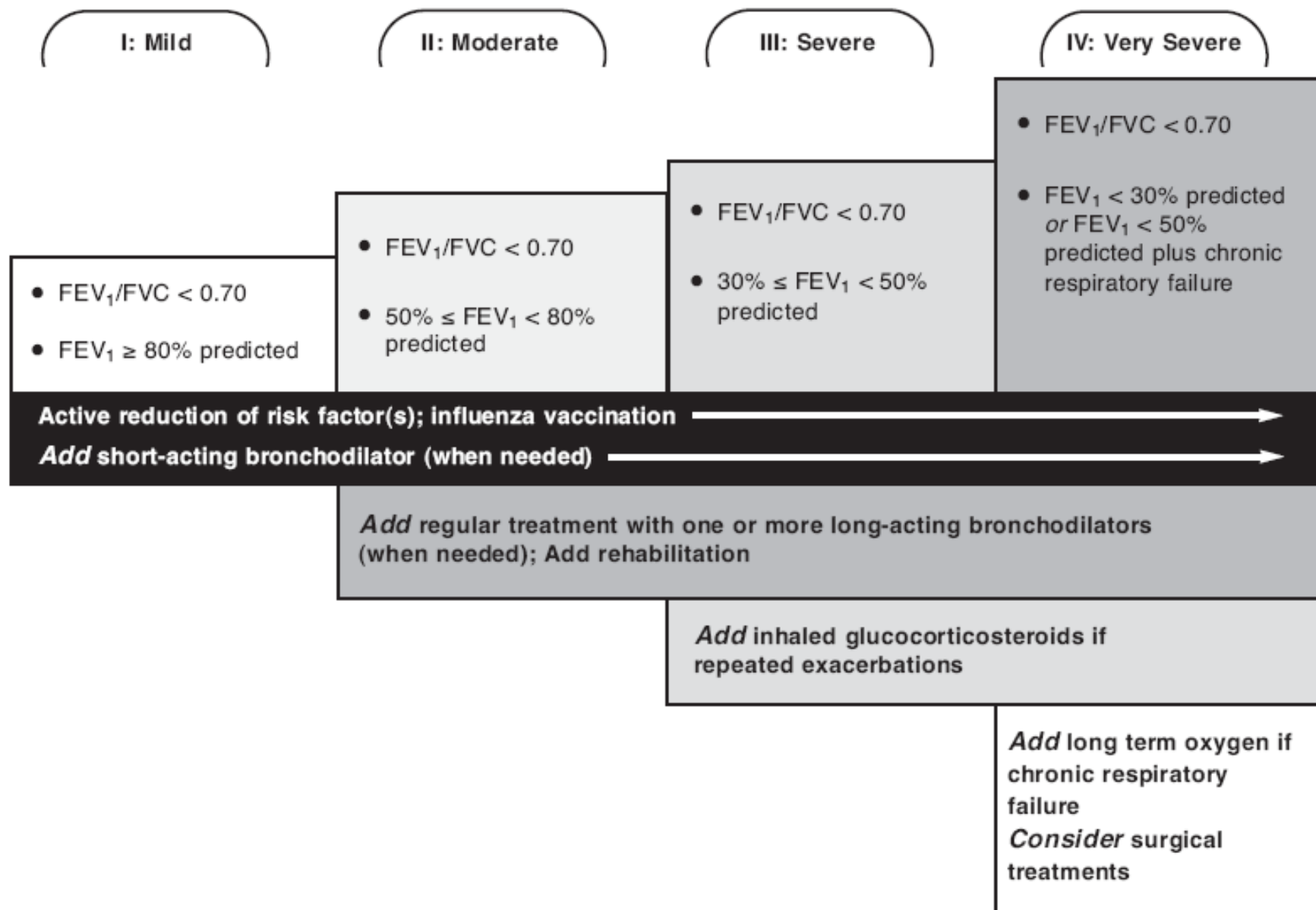
Dlhodobá farmakologická liečba

Kontrolóry (preventívne lieky) „controllers“

- inhalačné a systémové **kortikosteroidy**
- dlho-účinkujúce β_2 -sympatomimetiká (β_2 -agonisty)
- **kromóny**
- **teofylíny** s kontrolovaným uvoľňovaním
- **antileukotriény** (modifikátory LT)
- **omalizumab** (protilátky proti IgE)

Figure 7. Therapy at Each Stage of COPD

Postbronchodilator FEV₁ is recommended for the diagnosis and assessment of severity of COPD.



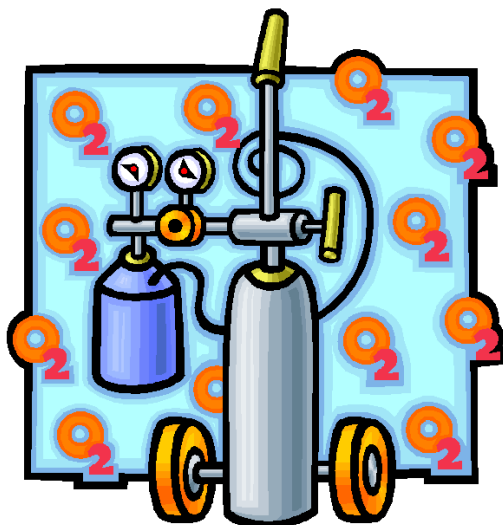
Liečba stabilnej CHOCHP

Farmakologická:

- Bronchodilatanciá
- Glukokortikoidy
- Iné formy

Nefarmakologická:

- **Ukončenie fajčenia**
- Rehabilitácia
- Kyslíková liečba
- Mechanická podpora ventilácie
- Chirurgická liečba



Bronchodilatanciá

➤ β_2 -sympatomimetiká

➤ parasympatolytiká

➤ metylxantíny

➤ kombinácie

Figure 9. Bronchodilators in Stable COPD

- Bronchodilator medications are central to symptom management in COPD.
- Inhaled therapy is preferred.
- The choice between β_2 -agonist, anticholinergic, theophylline, or combination therapy depends on availability and individual response in terms of symptom relief and side effects.
- Bronchodilators are prescribed on an as-needed or on a regular basis to prevent or reduce symptoms.
- Long-acting inhaled bronchodilators are more effective and convenient.
- Combining bronchodilators may improve efficacy and decrease the risk of side effects compared to increasing the dose of a single bronchodilator.

Iné formy farmakoterapie

- **Očkovanie (chrípka, pneumokoky)**
- **Substitučná liečba α 1-antitrypsínom**
- **Antibiotiká (exacerbácie)**
- **Mukolytiká**
- **Antioxidanty**
- **Imunoregulátory**
- **Antitusiká**

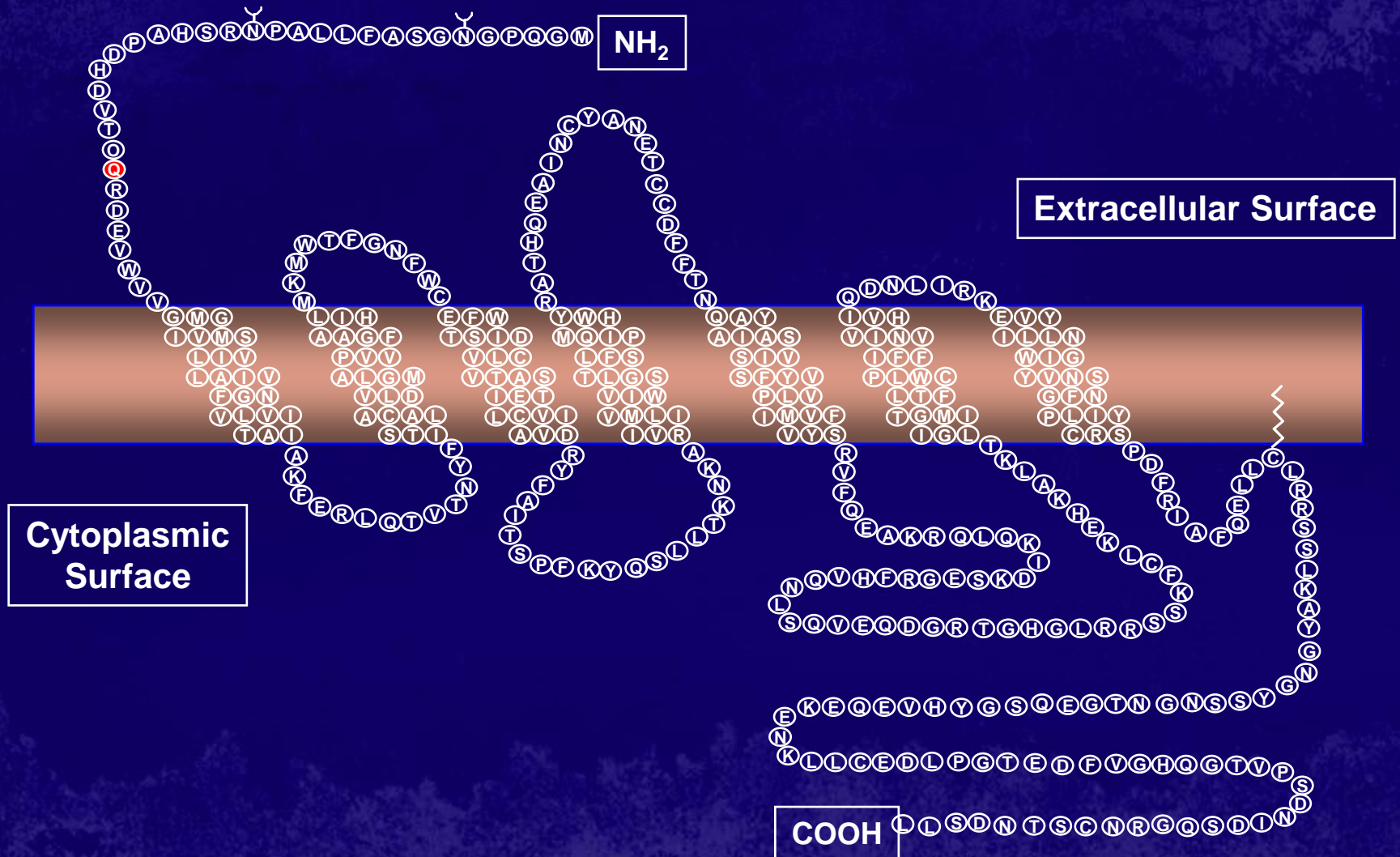
β_2 -mimetiká

- 1960 - neselektívne – **adrenalín** parenterálne, inhalačný **izoprenalín**
- 1970-1989 - selektívne voči β_2 receptorom - krátkodobo účinkujúce (**salbutamol, fenoterol, terbutalin**)
- Selektívne voči β_2 receptorom - s predĺženým účinkom podávané per os (**salbutamol ako Volmax tbl., clenbuterol, procaterol vo forme tbl. a sirupu**)
- Od 1982 - selektívne voči β_2 receptoru - dlhodobo účinkujúce inhalačné (**s dlhodobým účinkom: salmeterol Serevent, formoterol Foradil**)

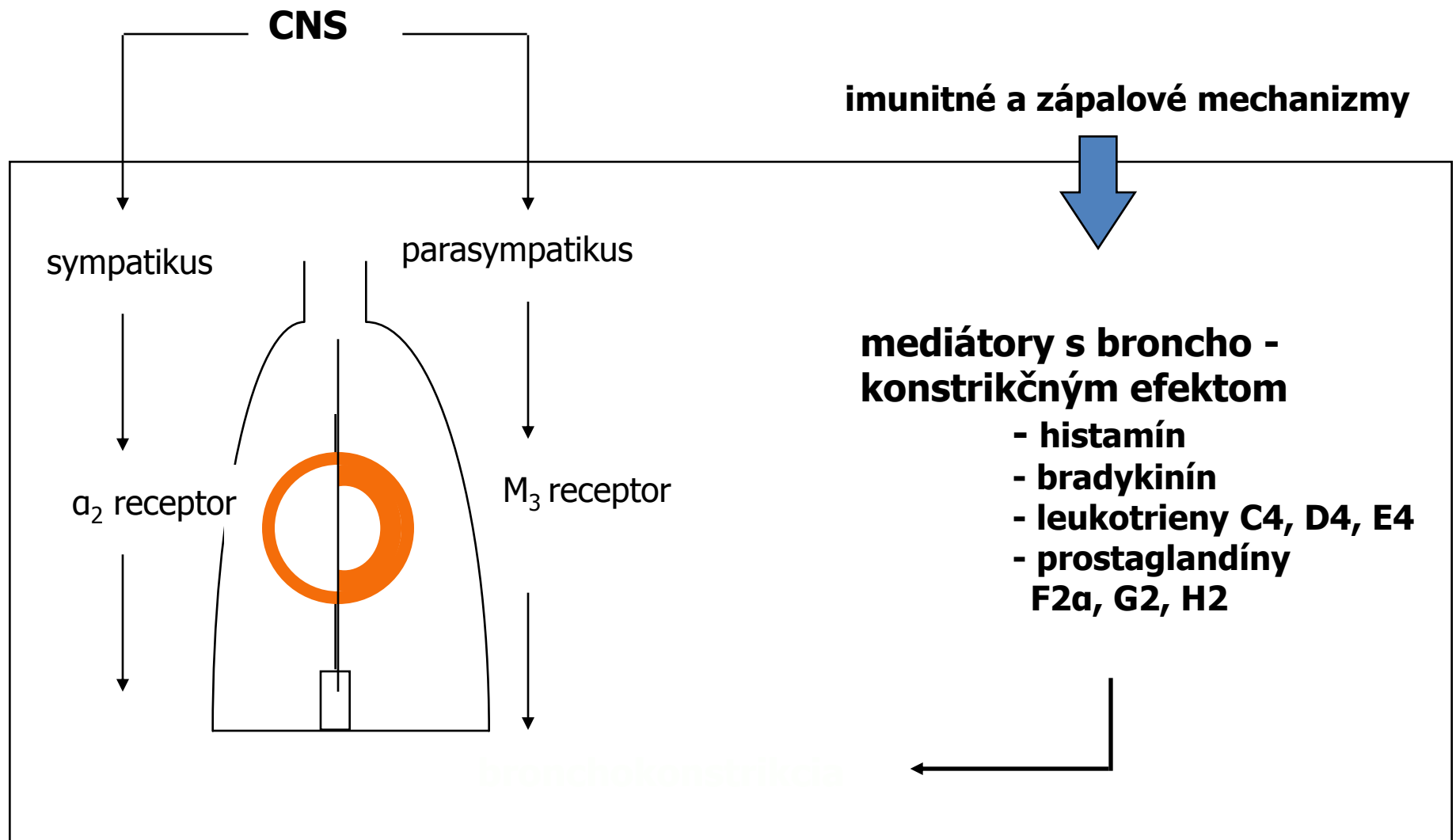
Rozmiestnenie β_1 a β_2 receptorov a ich sprostredkované účinky

orgán	β_1	β_2
srdce	+ inotropia + chronotropia	-
cievy	-	vazodilatácia
bronchy	-	bronchodilatácia
uterus	-	tokolýza
kostrové svaly	-	tremor
tukové tkanivo	lipolýza(β_3)	
metabolizmus uhl'ohydrátov		glykogenolýza

β_2 receptor



Neurohumorálna regulácia tonusu hladkej svaloviny tracheo-bronchiálneho systému



Efekt β_2 mimetík na tracheobronchiálny strom

- bronchodilatácia **relaxáciou hladkej svaloviny** bronchu
- **inhibícia uvoľňovania mediátorov** z mastocytov, eozinofilov a bazofilov
- **podpora mukociliárneho transportu** zvýšením frekvencie pohybu cílií
- zmenšenie priepustnosti kapilár, čím sa **zmierňuje edém sliznice** vyvolaný zápalovými mediátormi
- stimulácia epitelových buniek k zvýšenej sekrécii Cl^- a H_2O do bronchov

Vedľajšie účinky β_2 mimetík

- **tremor** kostrového svalstva
- **tachykardia**, rôzne typy dysrytmií
- **metabolické zmeny:**
 - **zvýšenie:** hladiny inzulínu, laktátu, pyruvátu a ketónov
 - **zníženie:** hladiny sérového K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}
- **anxieta**, nespavosť, zmätenosť
- **cefalea**
- **paradoxný bronchospazmus**
- **alergická reakcia**

Problémy pri pravidelnom užívaní β_2 mimetik

- **paradoxný bronchospazmus**
- **tolerancia**
 - strata bronchodilatačného efektu
 - strata ochrany pred bronchoprovokačnými stimulmi
- **vzostup bronchiálnej hyperreaktivity**
- vzostup morbidity
- vzostup mortality

Kontraindikácie β_2 mimetík

- hypertyreóza
- ICHS, dysrytmie
- hypokaliémia
- precitlivelosť na preparát
- predávkovanie sympatikomimetikami

Postavenie β_2 mimetík v terapii obštrukčných ochorení dýchacích ciest = základ symptomatickej liečby

Bronchiálna stma

- sú liekom voľby pri akútnej exacerbácii astmy - ako „**uvoľňovač**“
- sú preventívnym liekom pri námahou indukovanej astmyv monoterapii sú indikované len pri intermitentnej astmy
 - t.j. záchvaty dýchavice menej ako 1x v týždni
 - nočné dýchavice menej ako 2x v mesiaci
 - PEF, FEV₁ sú lepšie ako 80% a ich variabilita je pod 20%
- vo všetkých ostatných stupňoch astmy - základný symptomatický liek – „**rescue treatment**“

CHOCHP

- u pacientov s COPD - základný symptomatický liek - ak je porucha aspoň parciálne reverzibilná

Ostatné

- u pacientov s ochorením dýchacích ciest, kde je prítomná obštrukcia - ako základný symptomatický liek (bronchiektázie, obliterujúca bronchiolitída atď.)

Prehľad u nás používaných β_2 mimetík podľa skupín

A. Krátkodobo účinkujúce selektívne voči β_2

- **Salbutamol** **VENTOLIN, VENTILASTIN**
- **Fenoterol** **BEROTEC (s ipratropiom – BERODUAL)**
- **Terbutalín** **Bricanyl**
- **Albuterol** **Proventil**
- **Levalbuterol** **Xopenex**

B. per os užívané β_2 . mimetiká s predĺženou účinnosťou

- **Salbutamol** **SALBUTAMOL, VENTOLIN tbl**
- **Klenbuterol** **SPIROPENT sir.**
- **Prokaterol** **Lontermin**

C. dlhodobo účinkujúce selektívne voči β_2 - inhalačné

- **Salmeterol** **SEREVENT (s flutikazónom SERETIDE)**
- **Formoterol** **FORADIL , OXIS, FORMANO, FORMOVENT (s budezonidom SYMBICORT, s flutikazónom FLUTIFORM, s beklometazónom FOSTER)**
- **Indakaterol** **ONBREZ, HIROBRIZ**

História parasymptolytík

- **Datura stramonium** – inhalácia dymu zo stoniek – blahodárne účinky u astmatikov
- 1833 izolovaný atropín (vtedy daturín)
- **Atropa belladonnae**
- 1900 sir Cohen – liečba astmy z výťažkov nadobličiek (sympatomimetiká+kortikoidy)



Účinky parasymphatolytík

Kvartérne deriváty

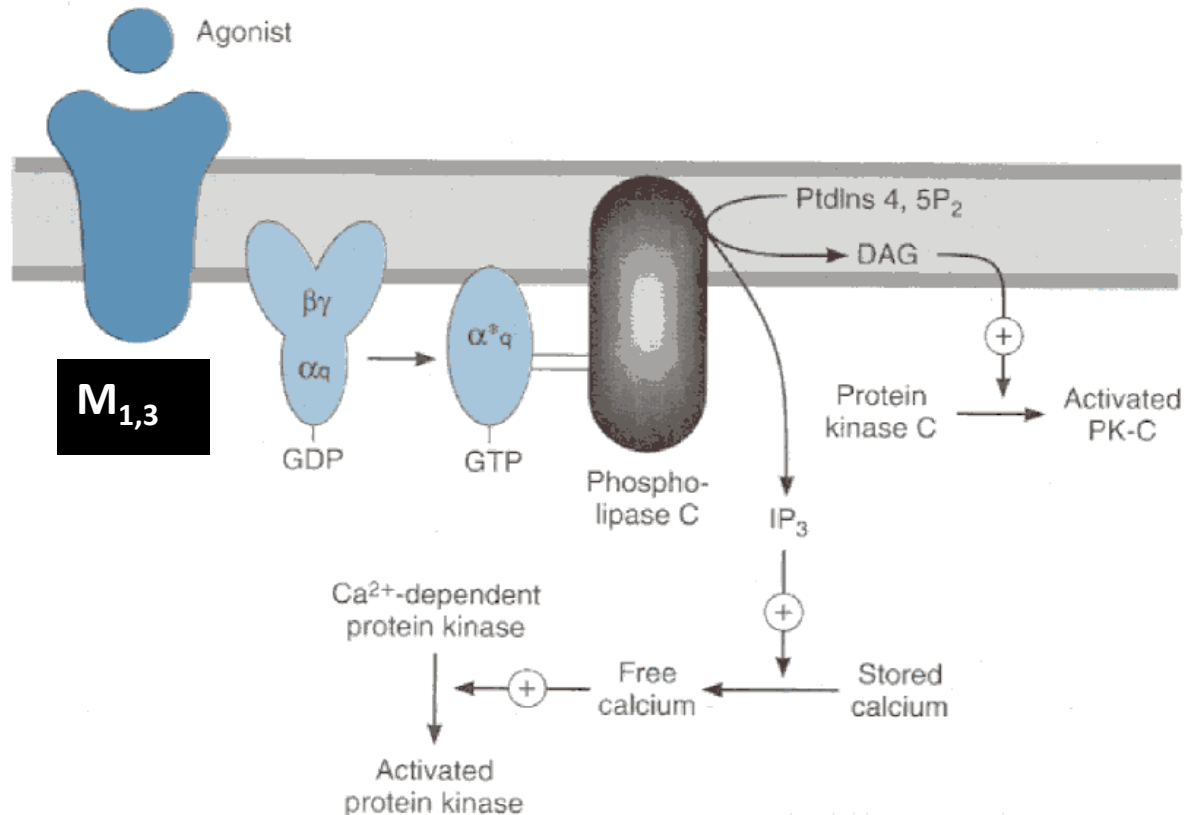
- **Bronchodilatácia**
- **Inhibícia bronchokonstrikcie**
- **Inhibícia sekrécie z HDC**
- **Zvýšená selektivita k hladkému svalu**
- **Nevstrebávajú sa z čreva**
- **Neprenikajú cez HE bariéru**

Mechanizmus účinku

Ovplyvnenie M receptorov

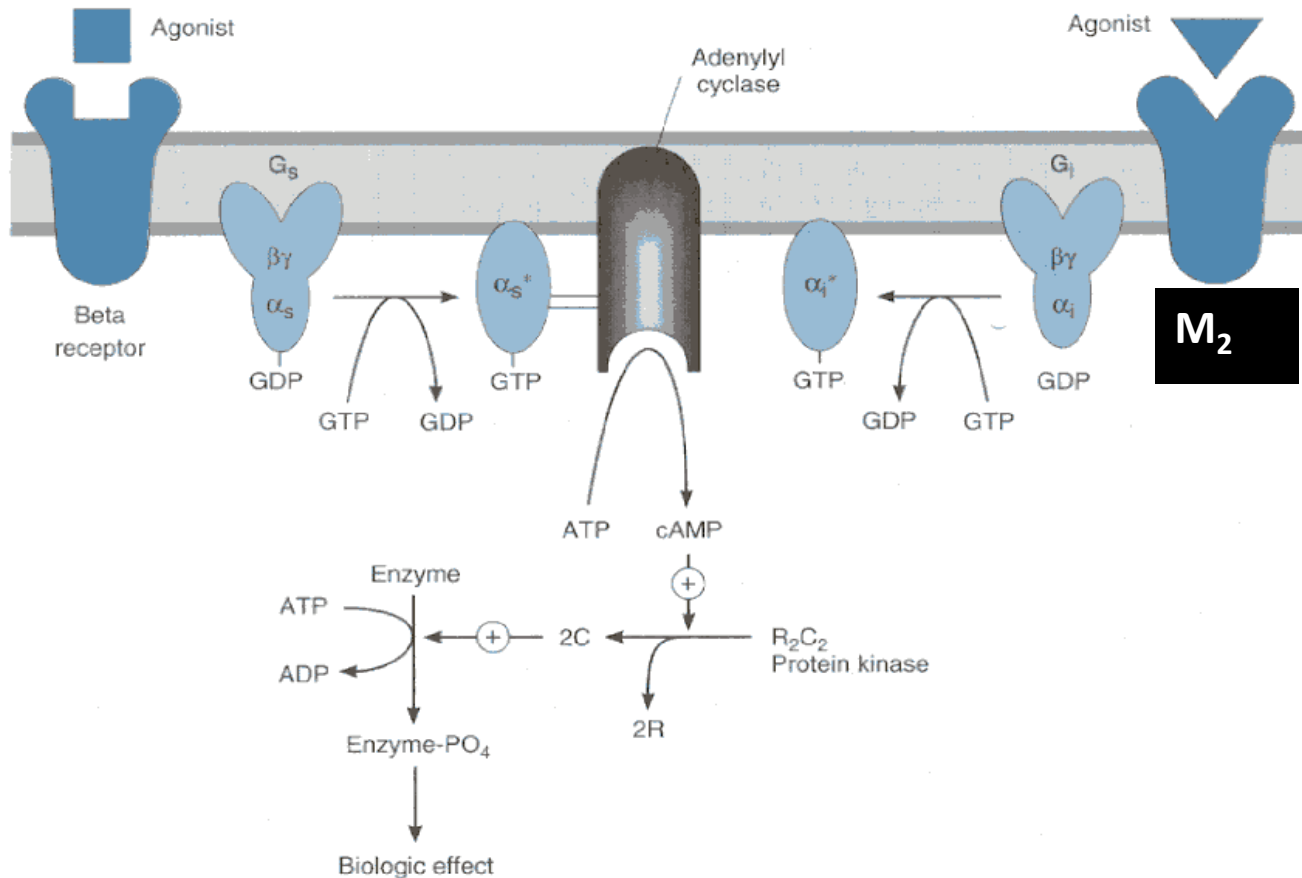
- **M₁** – parasympatické gangliá – mediácia prenosu, submukózne žľazy, alveolárny epitel
- **M₂** – presynaptická membrána nervového zakončenia – inhibuje uvoľňovanie ACH
- **M₃** – hladký sval, submukóza, endotel ciev, bronchiálny epitel

M₁ a M₃ receptor

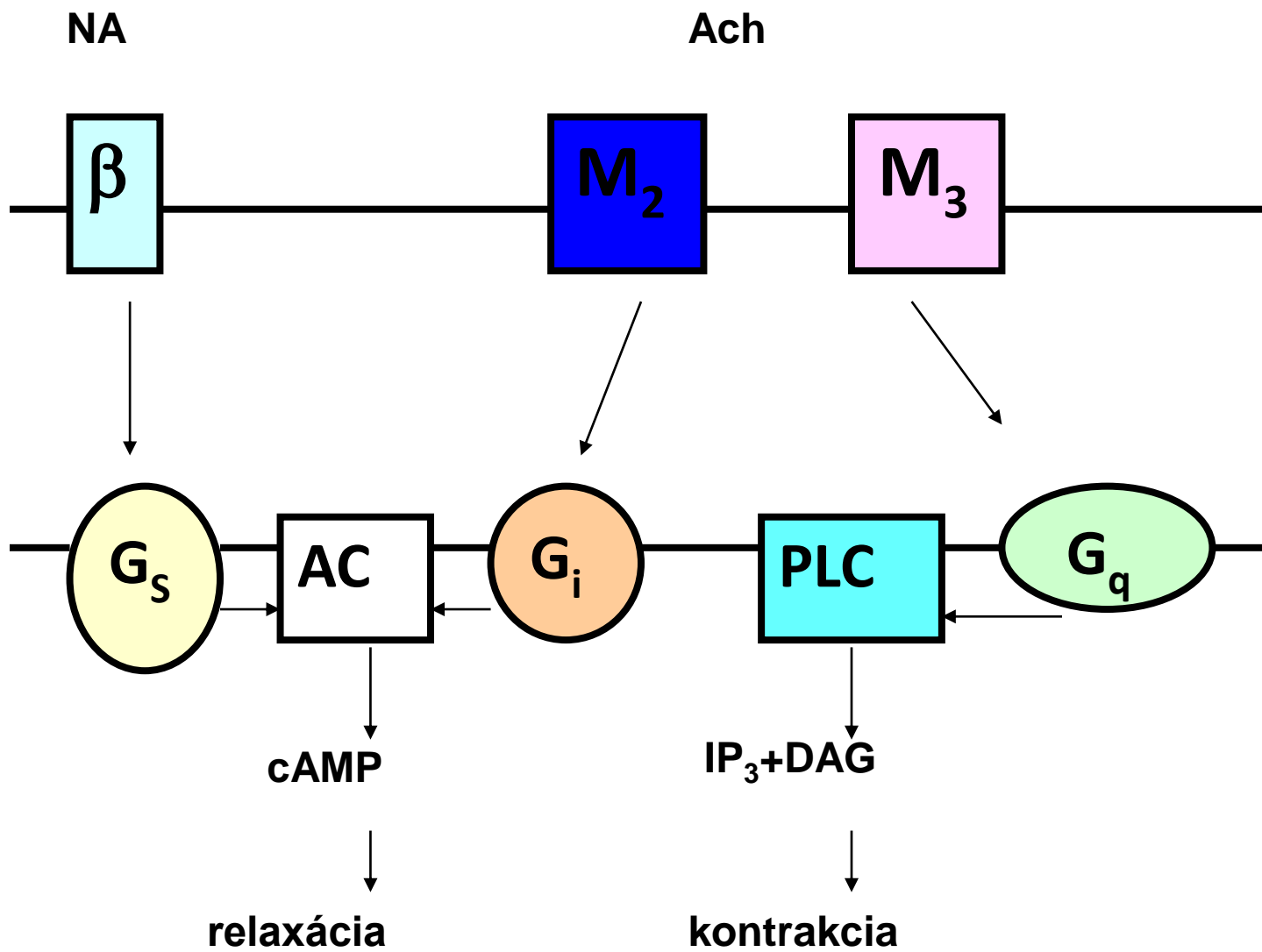


Zhoda s α_1 receptorom, prostredníctvom $G_{q/p}$ proteínu

M₂ receptor



Zhoda s α_2 receptorom, prostredníctvom G_i proteínu



Parasympatolytiká

- **Ipratropium bromid** **ATROVENT**
- **Oxitropium bromid** **Oxivent**
- **Tiotropium bromid** **SPIRIVA**
- **Aklidínium bromid** **BRETARIS GENUAIR**
- **Glykopyrónium bromid** **SEEBRI BREEZHALER**

Parasympatolytiká v kombinácii

- **Ipratropium bromid + fenoterol - BERODUAL**
- **Ipratropium bromid + salbutamol - Combivent**

Tiotropium bromid

- Pomalší nástup ako ipratropium, dlhší čas perzistencie na M receptoroch
 - M_1 – 14,6 h
 - M_2 – 3,6 h
 - M_3 – 34,7 h (ipratropium 16 min)

Farmakodynamický typ selektivity

História metylxantínov

<u>Kofeín</u>	1820	kávové zrná
<u>Teobromín</u>	1842	kakaové bobule
<u>Kofeín</u>	1885	Fisher a Ach
<u>Teofylín</u>	1888	čajové listy
<u>Teofylín</u>	1937	klinické využitie

- Sedemdesiate roky Aerolate – SR forma
- Pred 10 rokmi – zaradené xantíny na tretie miesto v liečbe ochorení s obštrukciou
- Použitie na prvom mieste v liečbe CHOCHP, v Rakúsku a Nemecku na druhom mieste

Metylchantíny – mechanizmus účinku

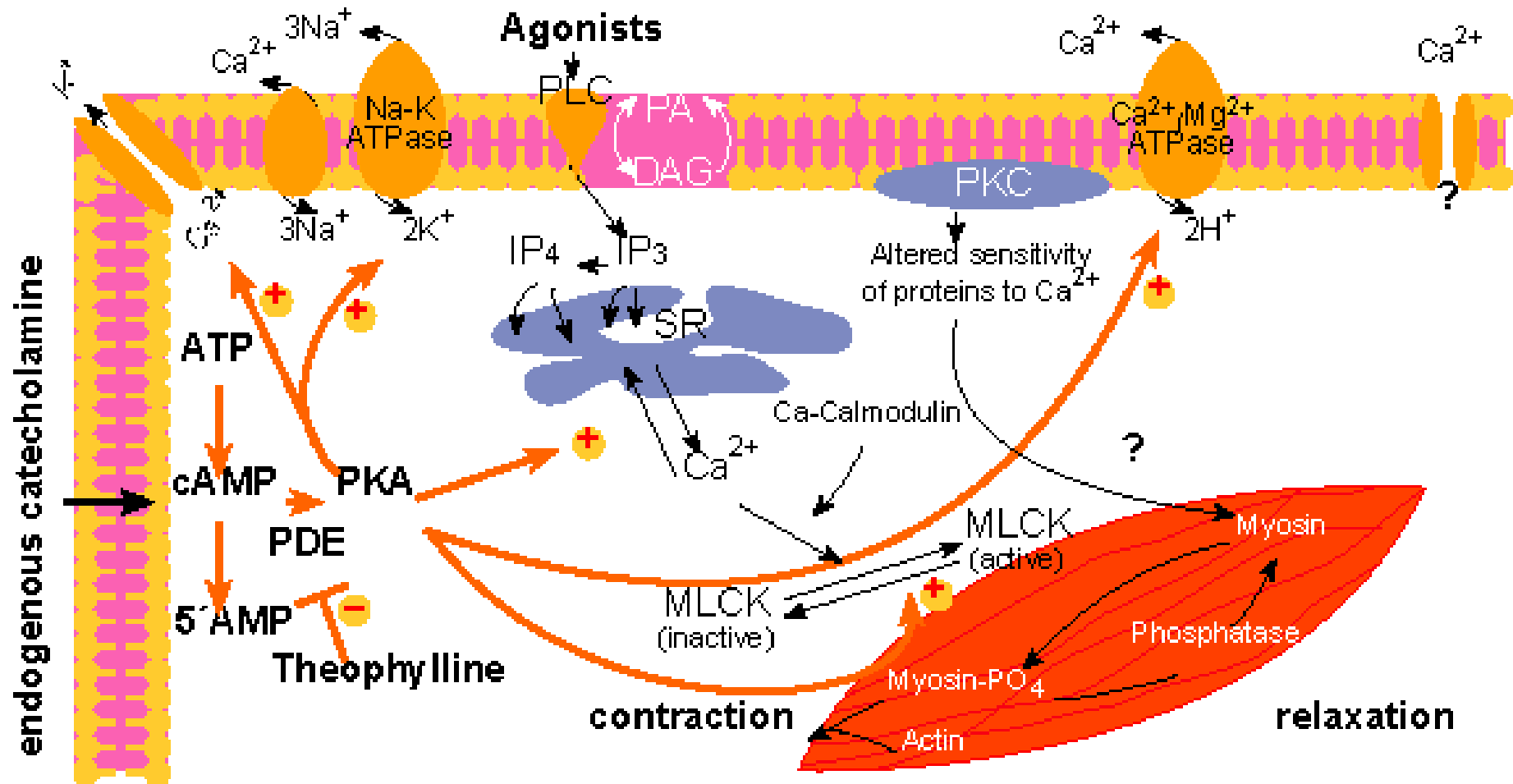
• Inhibičné

- ↓ aktivita **PDE**
- ↓ aktivita **adenozínových receptorov** (A_1 , A_{2A} , A_{2B} , P_{2Y})
- ↓ intracelulárneho uvoľňovania **Ca²⁺**
- ↓ uvoľňovanie rôznych **mediátorov**
- ↓ produkcia a účinky **prostaglandínov**
- ↓ uvoľňovanie **acetylcholínu**
- ↓ aktivity **NF-κB** (jeho nukleárnej translokácie)

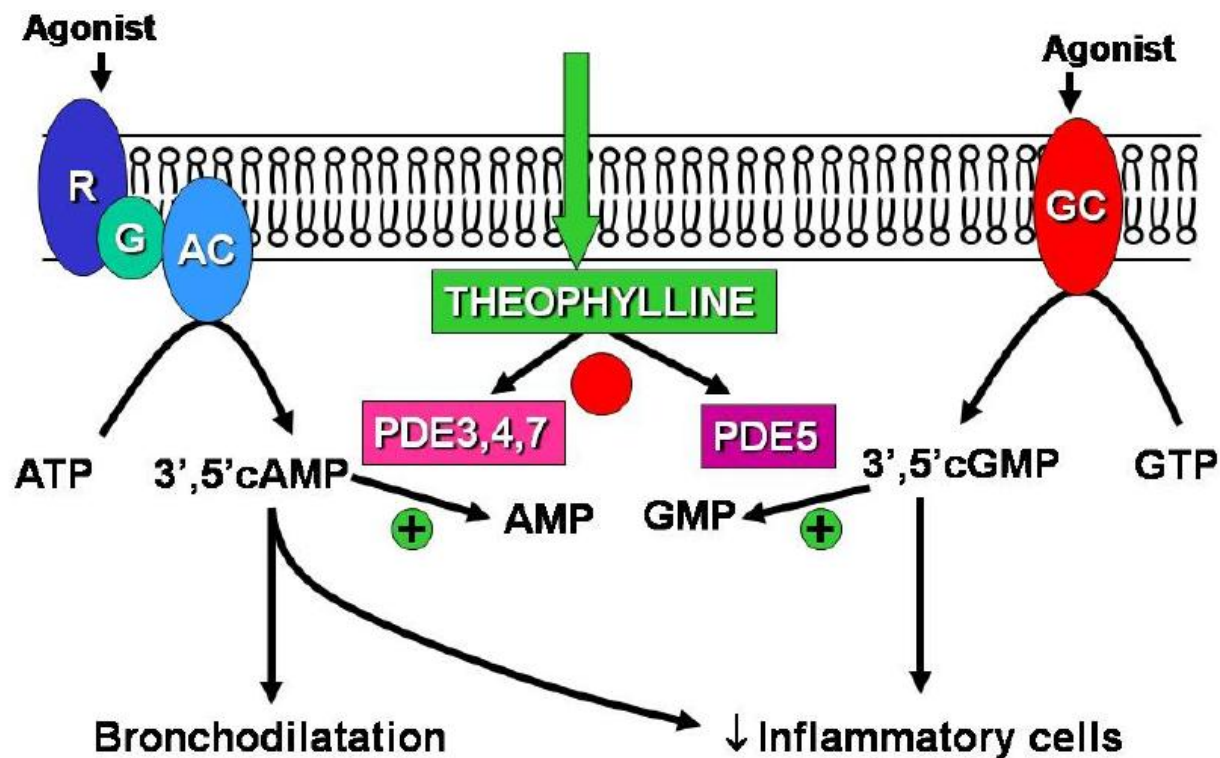
• Stimulačné

- ↑ aktivity **histón-deacetylázy**
- ↑ uvoľňovanie **IL-10**
- ↑ uvoľňovanie **adrenalínu**
- ↑ tvorba **hlienu**
- ↑ **mucociliárny** transport
- ↑ sekrécia **surfaktantu**
- stabilizácia membrán – otvorením **maxi-K⁺ kanálov**
- ↑ **apoptózy**
- ↑ vychytávanie **ROS**

Regulation of Airway Smooth Muscle Contraction and Relaxation



Teofylín – neselektívny inhibítor PDE



Key: R = receptor, Gs = stimulatory G-protein, AC = adenylyl cyclase, GC = guanylyl cyclase, PDE = phosphodiesterase, cAMP = cyclic adenosine monophosphate, ATP = adenosine triphosphate, cGMP = cyclic guanosine monophosphate, GTP = guanosine triphosphate.

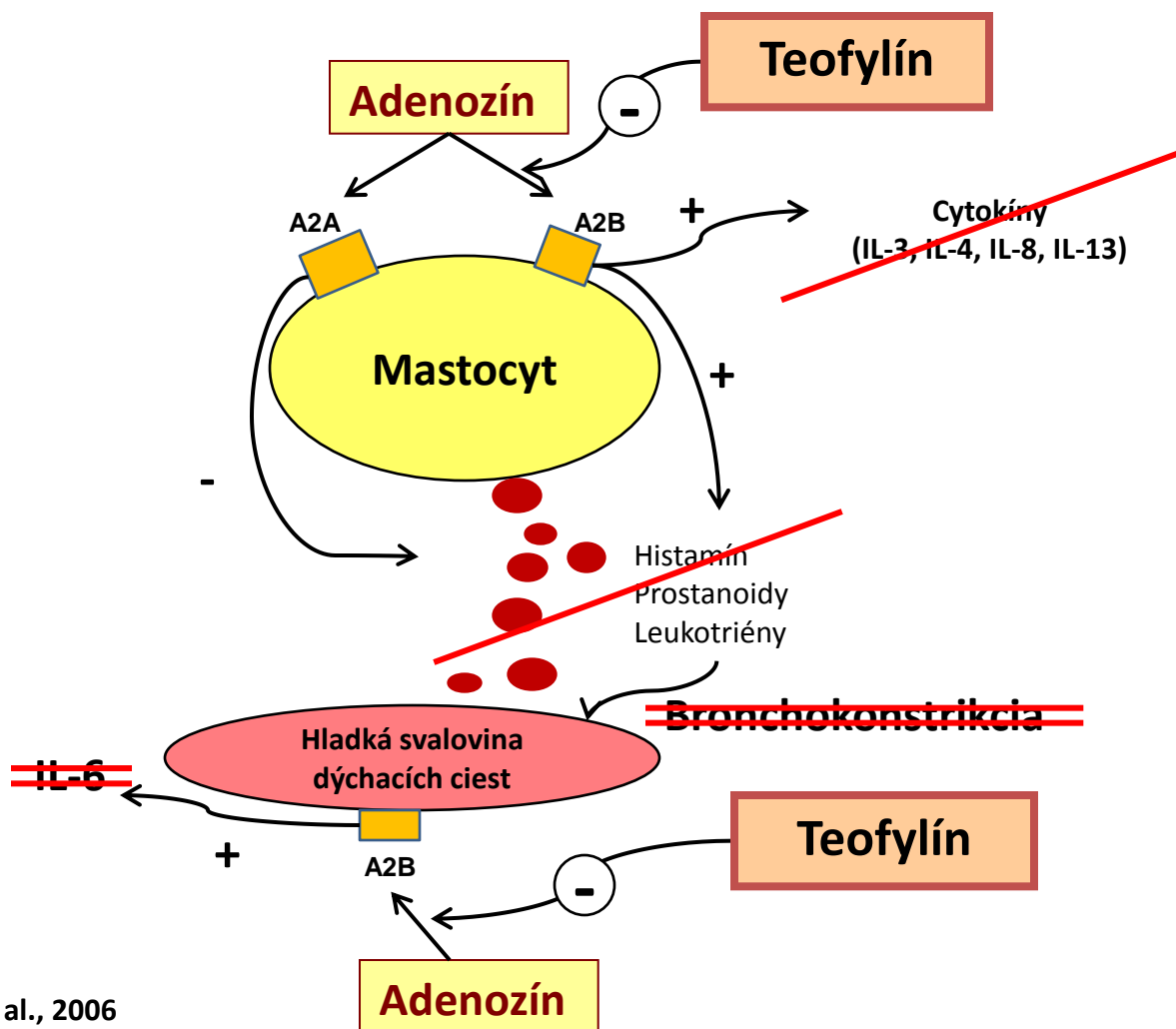
Izoenzýmy fosfodiesteráz

⇒ majú priamu bunkovú lokalizáciu

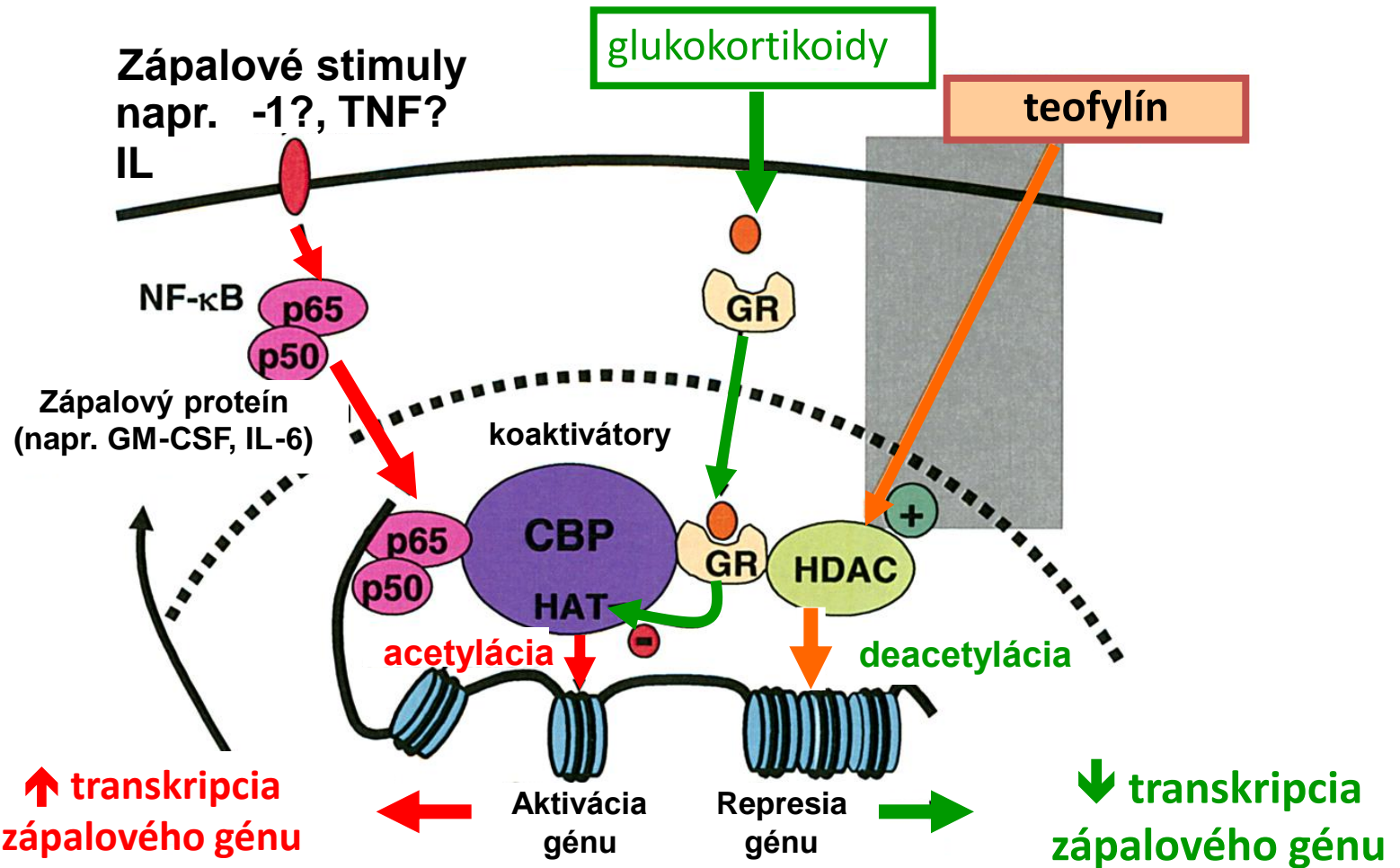
⇒ regulujú:

- eozinofily – **PDE 4**
- neutrofily – **PDE 4**
- makrofágy – **PDE 3 a 4**
- T-lymfocyty – **PDE 3,4 a 5**
- hladká svalovina DC – **PDE 3 a 4**

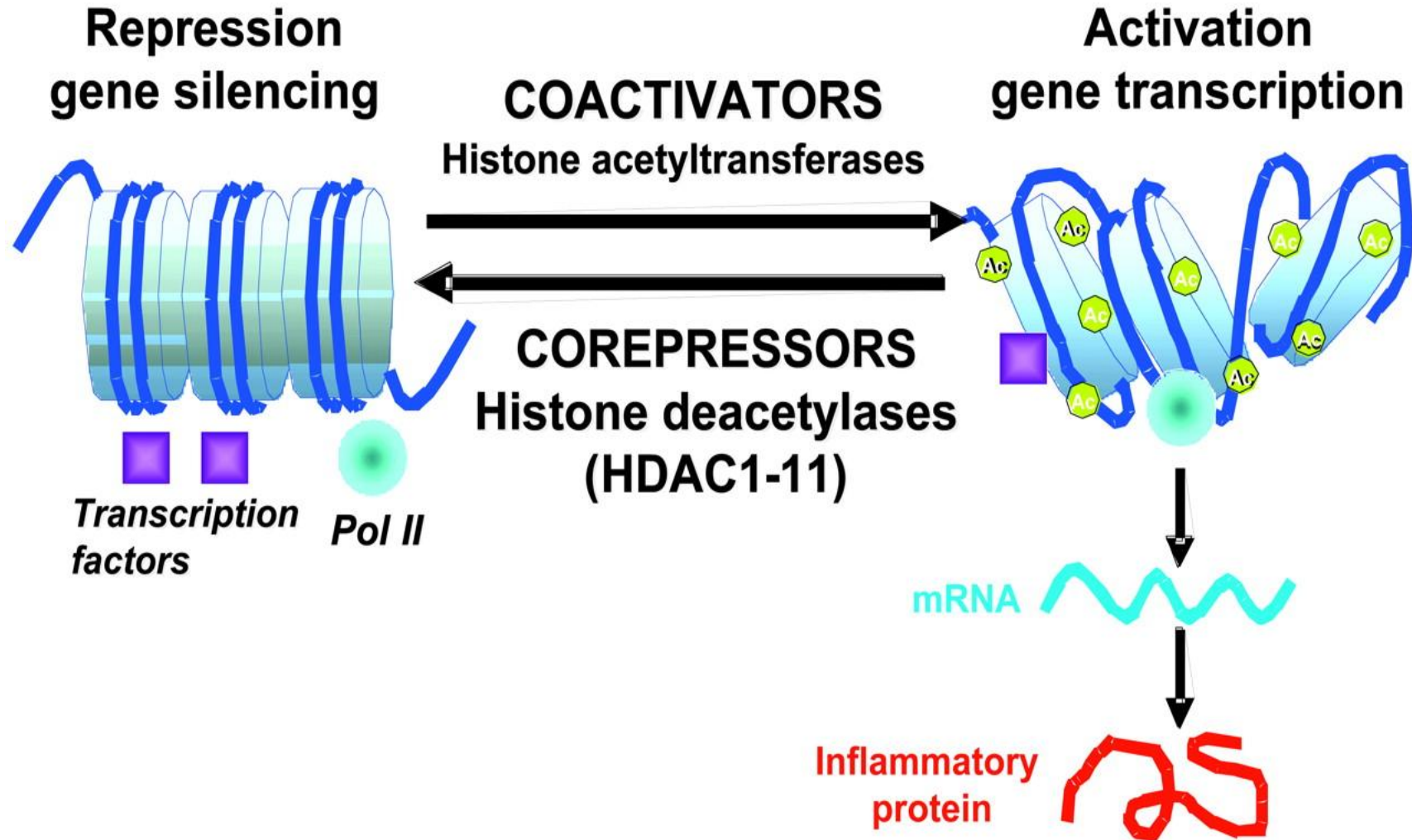
Teofylín – antagonista adenozínových receptorov



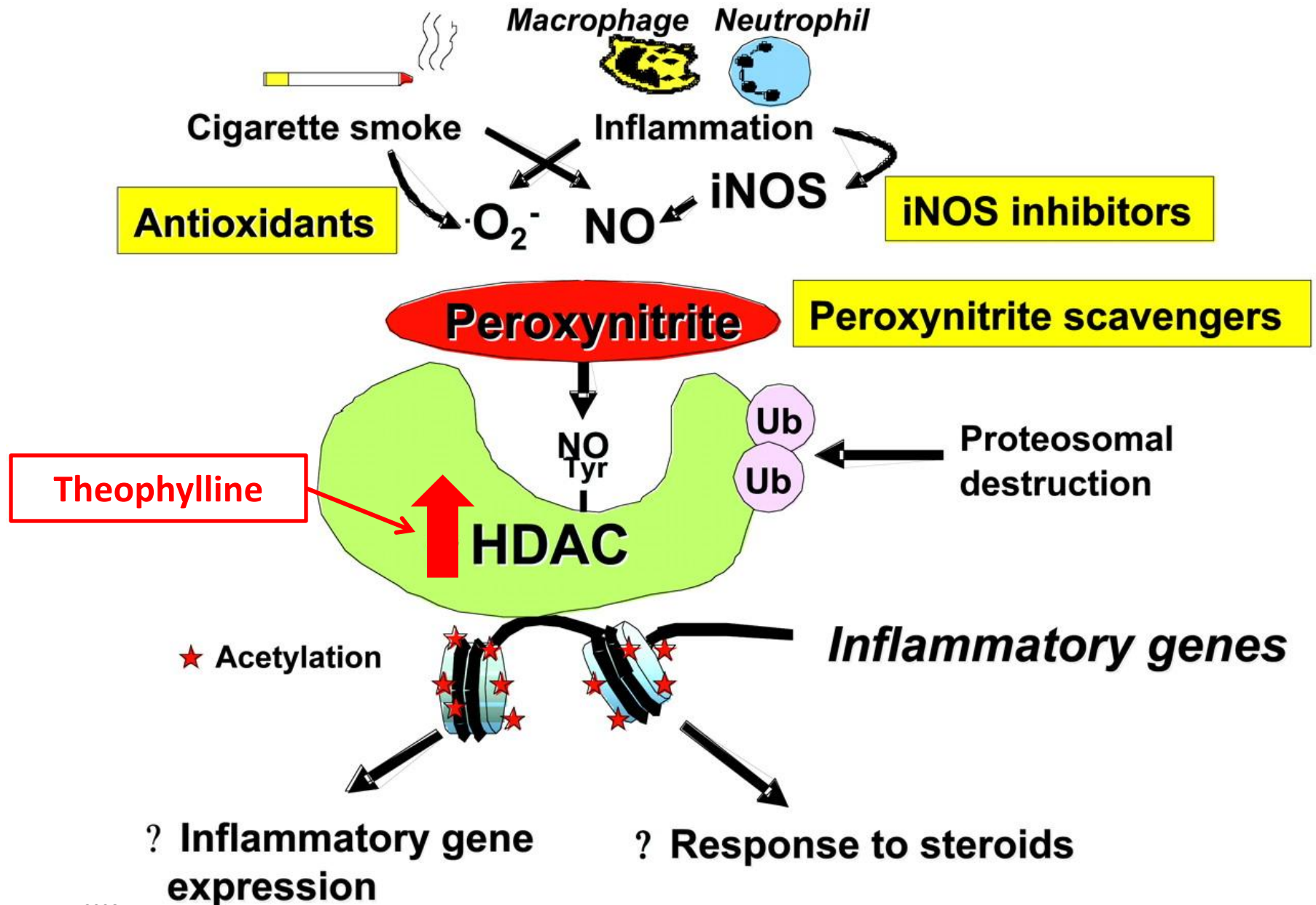
Mechanizmus pôsobenia a ovplyvnenia aktivity HDAC



Chromatin remodeling and gene expression



Reasons for decreased activity of HDAC in COPD



Účinky xantínov

- **Plúcne:**

- ✓ bronchodilatácia
- ✓ zvýšenie mukociliárneho transportu
- ✓ zníženie bronchiálnej reaktivity
- ✓ inhibícia uvoľnenia mediátorov
- ✓ tlmenie zápalu
- ✓ pokles pľúcnej hypertenzie
- ✓ tlmenie permeability pľúcnych ciev

Účinky xantínov

- **Mimoplúcne:**
 - ✓ zvýšenie kontrakility bránice
 - ✓ srdce a cievy (pokles PVR a TK, dilatácia koronárnych ciev, inotropia)
 - ✓ stimulácia CNS
 - ✓ zvýšenie diurézy
 - ✓ zvýšenie žalúdočnej sekrécie
 - ✓ útlm kontrakcií maternice
 - ✓ stimulácia dychového centra

Súčasný pohľad na xantínové deriváty

- Uprednostňovanie **SR foriem** (slow, sustained release)
- ako bronchodilatanciá **odsunuté za β_2 -mimetiká** a anticholínergiká
- Použitie **najmä pri CHOCHP**, pri astme menej
- **monitorovanie** účinku stanovením koncentrácie teofylínu v sére alebo slinách a ich vzťah k účinku
- Nové skupiny **fosfodiesteráz** a ich nové **selektívne inhibítory**

Indikácie xantínov pri CHOCHP

- **Perorálne SR formy**
 - ✓ **stredná a ťažká obštrukcia (najmä III. štádium)**
 - ✓ **prevencia nočných obštrukcií a desaturácie O₂**
 - ✓ **choroba malých priedušiek**
 - ✓ **neodpovedanie na predchádzajúcu protizápalovú a bronchodilatačnú liečbu**

Indikácie xantínov pri CHOCHP

- **Perorálne formy s krátkym účinkom**
 - ✓ len v prípade lepšej individuálnej znášanlivosti
- **Intravenózna forma**
 - ✓ akútne exacerbácie CHOCHP, event. s dekompenzáciou cor pulmonale, ktoré sa nezlepšuje obvyklou liečbou (nevyhnutný monitoring)

Monitorovanie koncentrácie teofylínu v sére

- **Predchádzanie NÚ pri zníženom klírense teofylínu alebo pri predchádzajúcej intenzívnej liečbe β -agonistami, či xantínmi.**
- **Pri objavení sa NÚ xantínov**
- **Pri začatí liečby novým xantínovým prípravkom**
- **Pri úprave dávok**
- **Pre podrobné štúdium farmakokinetiky**

Metylchantíny – interakcie metabolizmu teofylínu pri CHOCHP

Zvýšený metabolizmus teofylínu	Znížený metabolizmus teofylínu
Fajčenie tabaku Antikonvulzíva Rifampicín Alkohol	Vysoký vek Arteriálna hypoxémia (PaO ₂ 6 kPa, 45 mm Hg) Respiračná acidóza Zlyhanie srdca Cirhóza pečene Erytromycín Chinolónové antibiotiká Cimetidín Vírusové infekcie

Monitorovanie koncentrácie teofylínu v sére

- Odporúčaná hladina sa líši u rozličných autorov
- Barnes 1999: 8 – 15 mg/l
- Spektrofotometria, HPLC, GLC-FID, RIA, EMIT, FPIA, SLFIA, ...

Nežiaduce účinky xantínov

Najčastejšie pri prekročení 20 mg/l

- od 5 mg/l – bolesť hlavy, nauzea, GIT diskomfort, nepokoj, hyperacidita, zvýšená diuréza
- od 15 mg/l – arytmie, vracanie
- od 20 mg/l – hypo- alebo hypertenzia, hyperglykémia až poškodenie mozgu

Kontraindikácie xantínov

- floridný peptický vred
- epilepsia
- gastroezofagálny reflux
- alergia

Metylxantíny

- **Theophyllin 12 h** – **AFONILLUM SR**, **EUPHYLLIN CRN (RESPICUR)**, Euphyllong, Spophyllin retard, Teotard, Theo-Dur, Theodyl, **THEOPLUS**, Theophyllard
- **Theophyllin 24 hodín** – Uni-Dur SR, Unilair
- **Aminophyllin** krátko – **SYNTOPHYLLIN**, Aminophyllin
- **Aminophyllin 12 h** – Aminophyllinum retard Lek
- **Etofyllin** – krátko – Oxyphyllin
- **Etofyllin + theophyllin** - Oxantil

Perspektíva inhibítorov PDE

- **11 druhov PDE**
- **Pri CHOCHP najlepšie inhibítory PDE 3, event. kombinácia 3 a 4**
- **Inhalačne , perorálne**
- **Milrinon (3), enoximon (3), rolipram (4), zardaverin (3,4), benafentrin (3,4), zaprinast (5), motapizon (3), Ariflo (SB 204994), denbufyllin (4)**

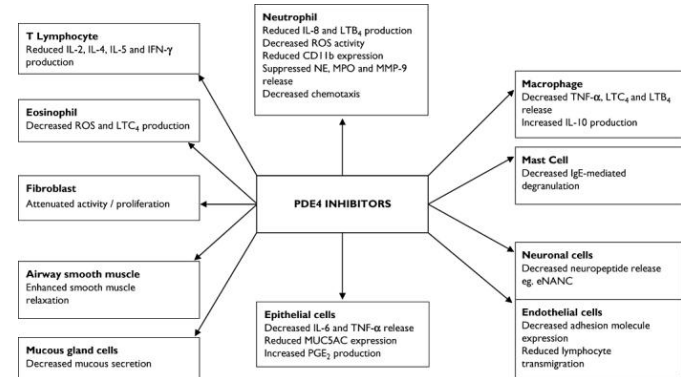
PDE	Inhibitor	Použitie (aktuálne alebo testované)
PDE1	Vinpocetín IC224	Zlepšenie prekrvenia v oblasti CNS, zlepšenie kognitívnych funkcií
PDE2	EHNA BAY 60-7550	Zlepšenie pamäti, pokles permeability endotelu pri zápale
PDE3	Cilostamid Milrinon Cilostazol Olprinon	Liečba krátkodobého zlyhania srdca, liečba claudicatio intermittens, relaxácia hladkej svaloviny DC a ciev
PDE4	Rolipram Citalopram Roflumilast Cilomilast Roflumilast Piklamilast Ro 20-1724	Liečba CHOCHP a iných ochorení spojených so zápalom , poruchy CNS, depresia, zlepšenie pamäti
PDE5	Zaprinast Sildenafil Vardenafil Tadalafil	Liečba erektilnej dysfunkcie, liečba pľúcnej hypertenzie , liečba akútneho poškodenia pľúc , liečba benígnej prostatickej hyperplázie
PDE6		Možný zdroj vedľajších účinkov sildenafilu na zrak, zatiaľ neskúmané ako terapeutický cieľ
PDE7	BRL 50481 IC242	Protizápalové účinky (in vitro), použitie in vivo zatiaľ obmedzené
PDE8		Zatiaľ nie sú dostupné úplne selektívne inhibítory
PDE9	BAY 73-6691	Predklinické testy v liečbe Alzheimerovej choroby
PDE10		Zatiaľ nie sú dostupné úplne selektívne inhibítory
PDE11		Inhibovaná tadalafilom, možný zdroj vedľajších účinkov

Selektívne inhibítory PDE3

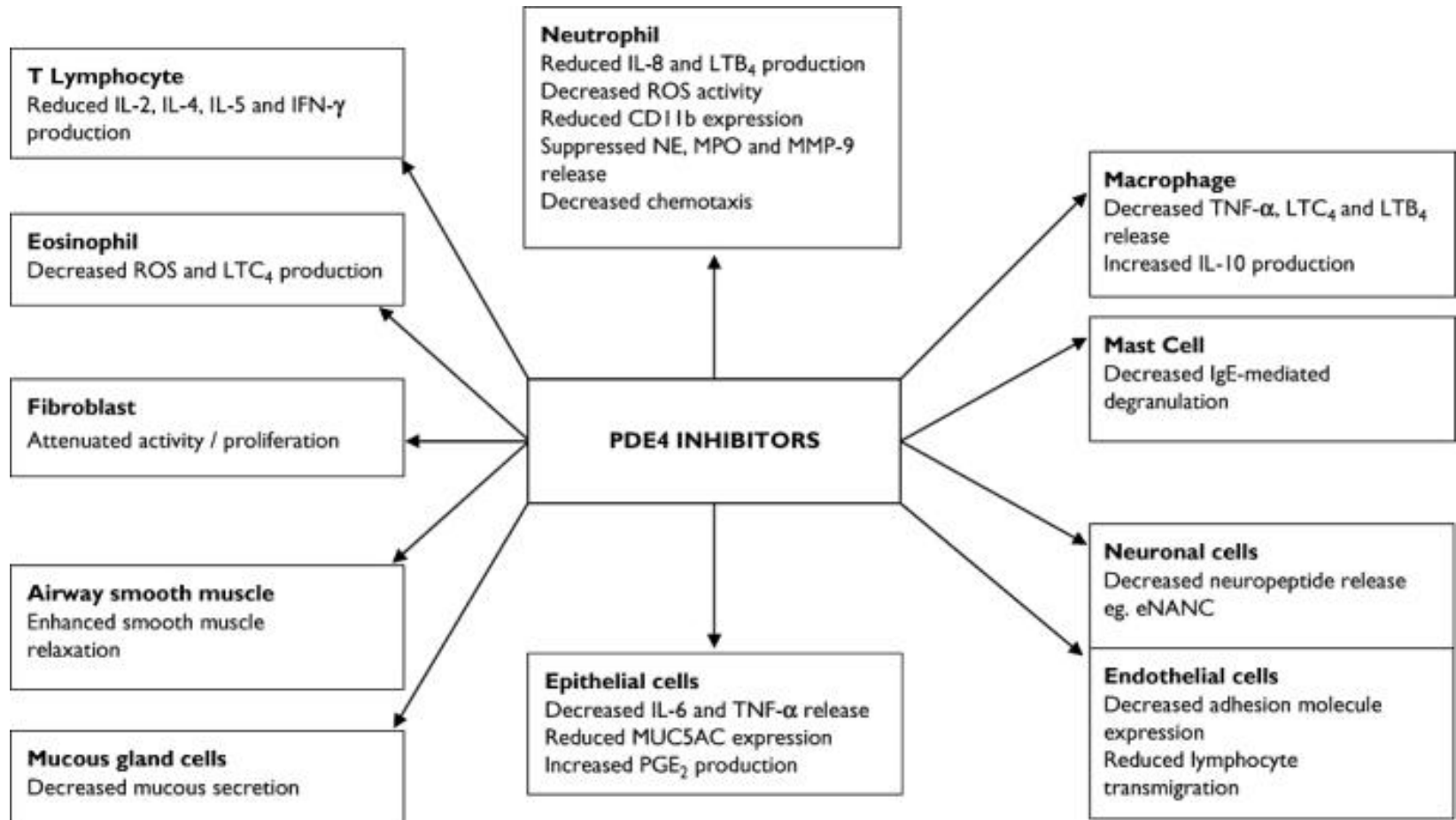
- inaktivujú **cAMP**
- výrazná bronchodilatácia (aj po inhalačnom podaní)
- ↓ citlivosť kašľového reflexu na kapsaicín
 - **Cilostazol**
 - **Siguazodan**
 - **Olprinon**
 - **Zardaverín** (inhibítor PDE3/4)

Selektívne inhibítory PDE4

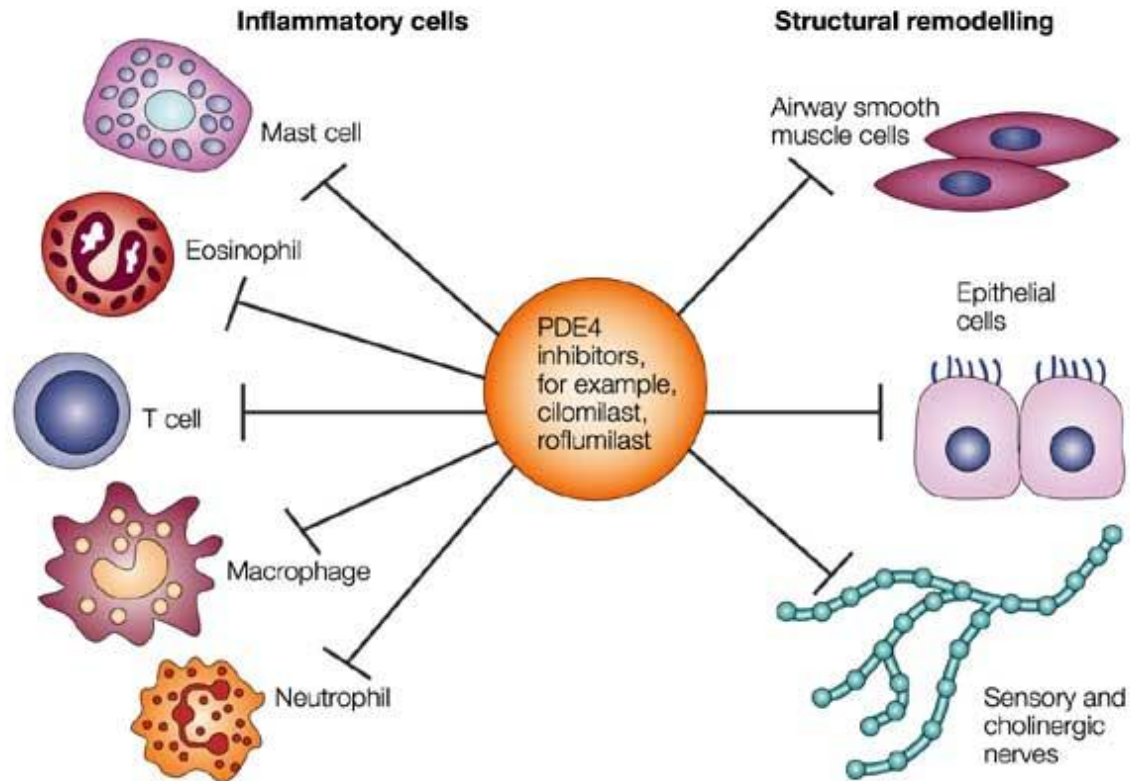
- inaktivujú **cAMP**
- ↓ aktiváciu T-buniek
- ↓ funkciu leukocytov
- ↓ aktiváciu makrofágov
- relaxujú hladkú svalovinu DC (duálna inhibícia PDE3/4)
- ↓ uvoľňovanie cytokínov (TNF- α)
 - **rolipram, citalopram** – 1. generácia → vedľajšie účinky (nauzea, zvracanie)
 - **cilomilast, roflumilast, piclamilast** – 2. generácia → zachované protizápalové a imunomodulačné účinky, slabá bronchodilatácia,
↓ vedľajších účinkov



Inhibitory PDE4 a zápal



Inhibitory PDE4 a zápal



Selektívne inhibítory PDE5

- inaktivujú **cGMP**
- inhibícia BHR a akumulácie eozinofilov
- pokles infiltrácie leukocytov
- pokles hladín exhalovaného NO
- inhibícia proliferácie buniek a podpora apoptózy
- liečba pľúcnej hypertenzie
 - **zaprinast, sildenafil**
- Duálna inhibícia (PDE 4/5) –
BA, CHOCHP ???

Inhibícia PDE - prehľad

- **Neselektívne** inhibítory PDE – **teofylín** – významný **bronchodilatačný, protizápalový a antitusický účinok** – limitácia ich použitia - NÚL
- **Selektívne** inhibítory PDE – **PDE3, PDE4, PDE7** – **bronchodilatačný, protizápalový, antitusický účinok** - **miernejšie NÚL** – potenciál v liečbe bronchiálnej astmy a CHOCHP, MAS?
- **Duálne** inhibítory (**PDE3/4, PDE4/7**)?

Nový schválený inhibítor PDE4

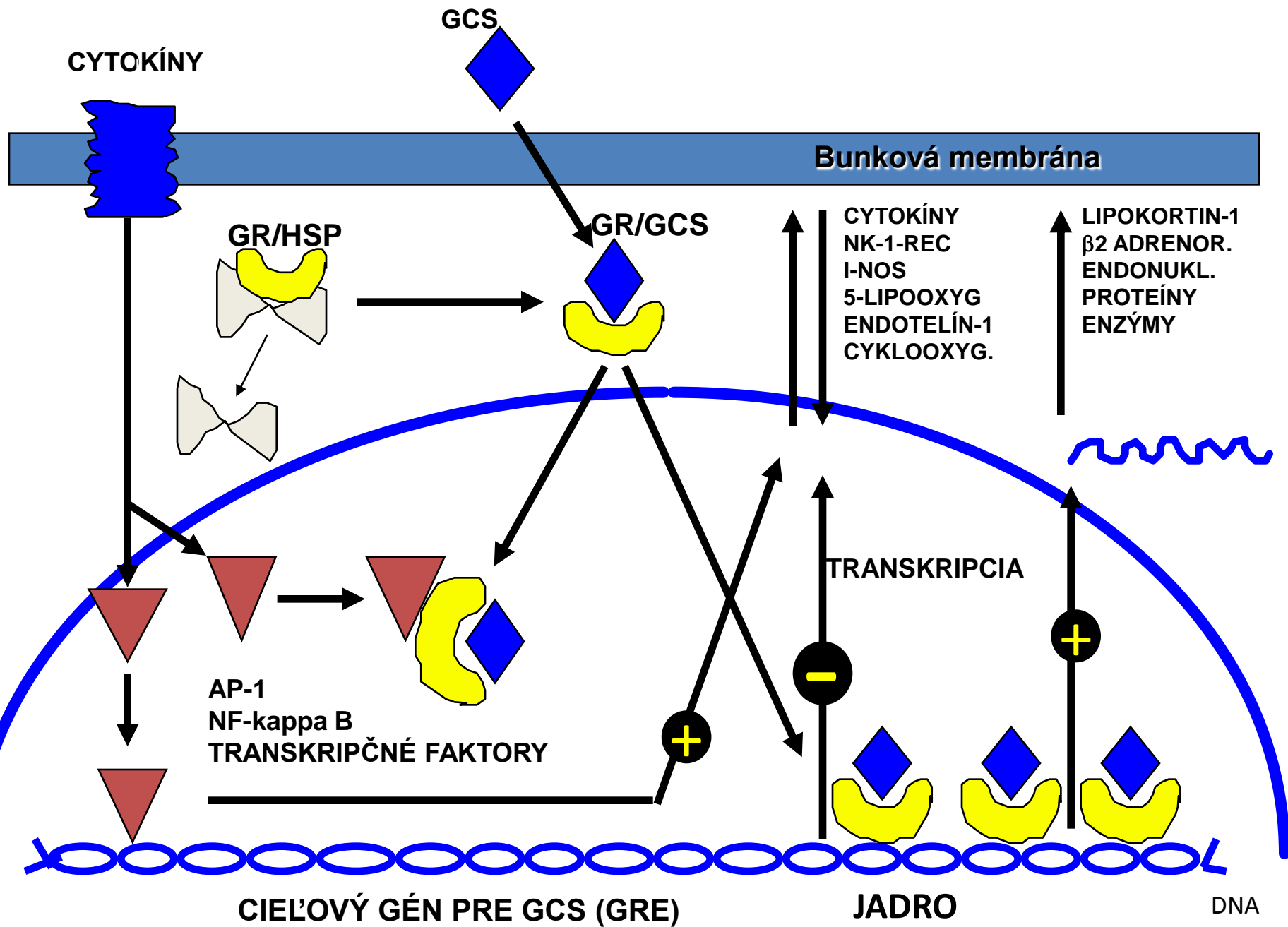
- **roflumilast (DAXAS)** – Júl 2010 - schválený EMA pre použitie v EÚ
- 1x denne, **p.o. tablety**, 500 µg
- **Indikácia:** udržiavacia liečba závažnej CHOCHP (FEV1 po podaní bronchodilatátora menej ako 50% predpokladanej hodnoty) spojenej s chronickou bronchitídou u dospelých pacientov s častými exacerbáciami v anamnéze ako prídavný liek k bronchodilatačnej liečbe.
- NÚL - hnačka (5,9 %), pokles hmotnosti (3,4 %), nauzea (2,9 %), bolesť brucha (1,9 %) a bolesť hlavy (1,7 %).

Kortikosteroidy v liečbe BA

- **Systémové** – od 1949 – preventívne aj rýchlo-pôsobiace antiastmatiká
- **Inhalačné** – posledných 20 rokov – preventívne antiastmatiká (kontrolóri)
 - 1970 TAA - Triamcinolon Acetát
 - 1972 BDP - Beclometazón dipropionát
 - 1978 FLU - Flunizolid
 - 1980 BUD - Budesonid
 - 1993 FP - Flutikazón propionát
 - 1996 MOM - Mometazón Furoát

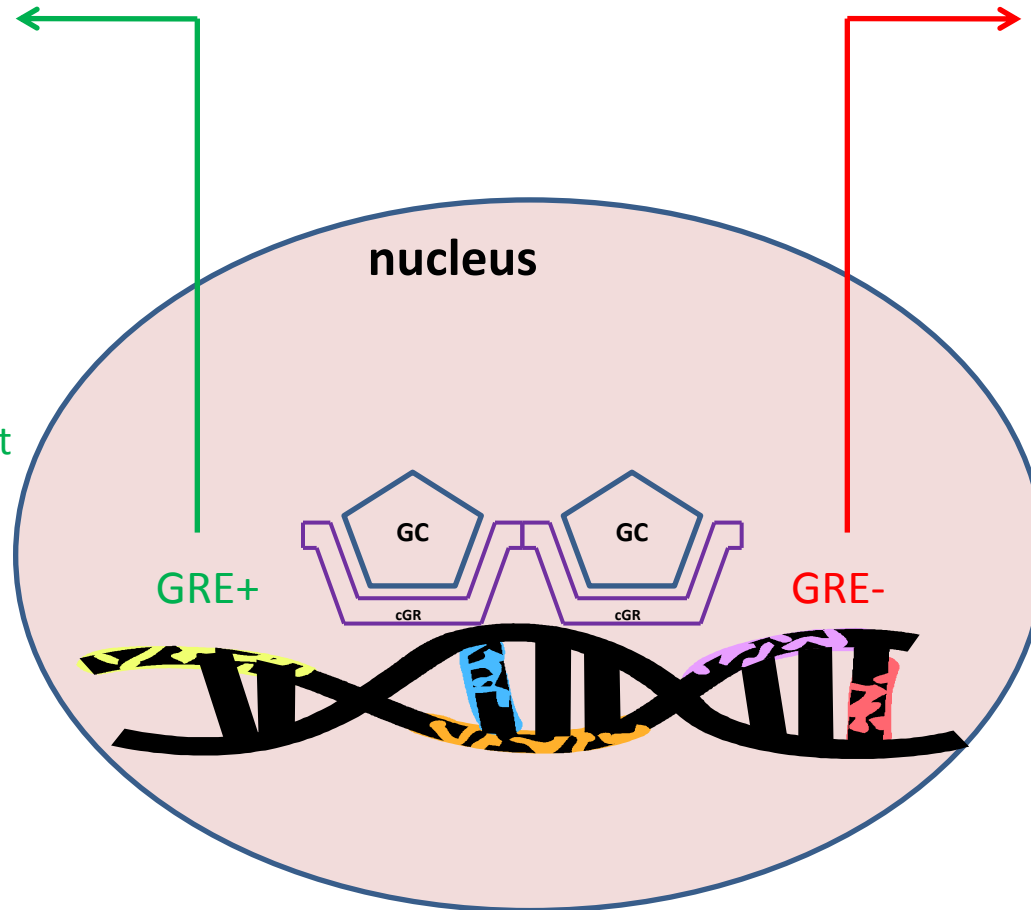
Kortikosteroidy

- **nepôsobia priamo bronchodilatačne**
- silno **potláčajú zápalovú odpoveď** napr. inhibíciou uvoľnenia kyseliny arachidonovej z bunkových membrán, čím znemožňujú tvorbu PG a LT – mediátorov zápalu
- bránia migrácii a **znižujú hyperreaktivitu** bronchov, **potláčajú edém**
- **bránia vývoju chronických ireverzibilných zmien** (hypertrofia a hyperplázia hladkých svalov dýchacích ciest, subendoteliálna fibróza a zhrubnutie bazálnej membrány slizníc)
- **zvyšujú citlivosť β adrenergických receptorov** hladkých svalov na β_2 mimetiká



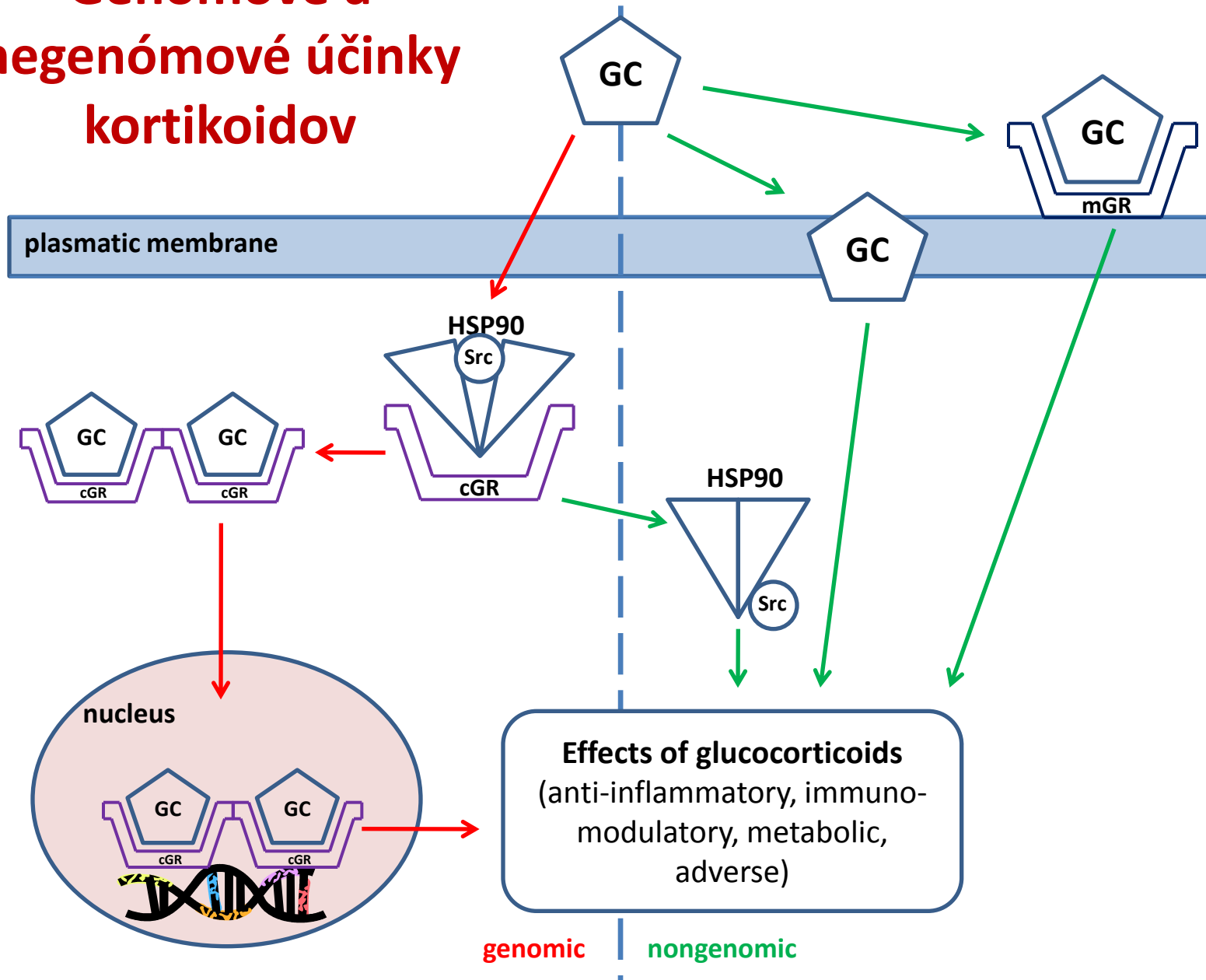
Genómové účinky kortikoidov

Trans-activation
↑ transcription of
genes coding
antiinflammatory
proteins
↑ lipocortin-1
↑ interleukin-10
↑ interleukin-1-
receptor antagonist



Trans-repression
↓ AP-1
↓ NF-κB
↓ IRF3
↓ expression of
inflammatory genes
(cytokines, enzymes,
receptors, adhesion
molecules)

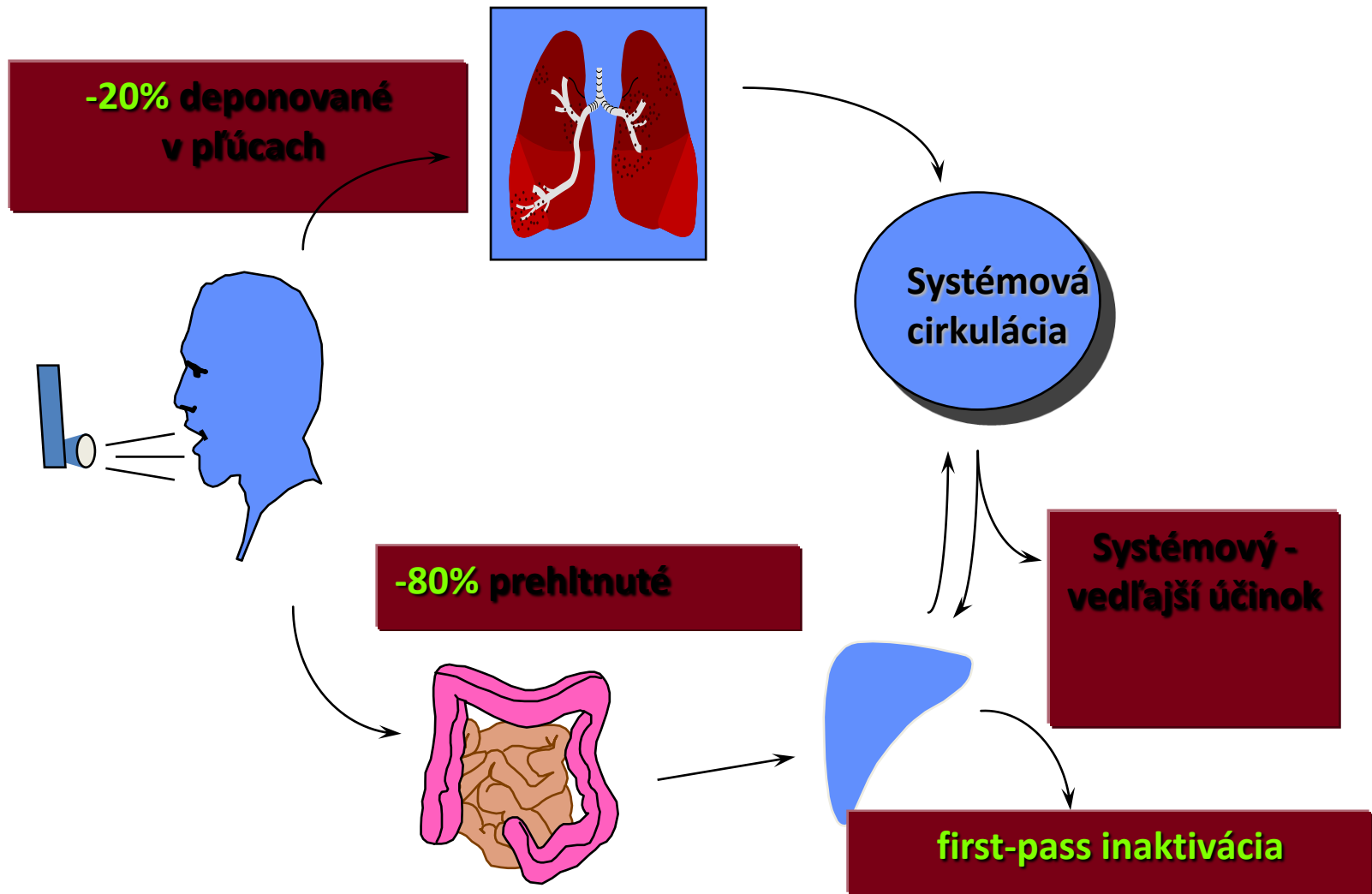
Genómové a negenómové účinky kortikoidov



Inhalačné kortikosteroidy

- **Lokálny účinok**
- Kortikoidy **rozpustné v tukoch**: beklometazón, budesonid, flutikazón (najdlhší rezidenčný čas v pľúcach, najvyššia afinita ku kortikoidnému receptoru).
- V dávke do **800 μ m -1 mg/deň** je nízka incidencia systémových nežiaducich účinkov.
- Po stabilizácii klinického stavu sa dávky znižujú.
- **Nežiaduce účinky**: orofaryngeálne kandidózy, dysfónia, kašeľ (predchádzanie – výplachy úst, nástavce)

Osud inhalovaného KS



Nová stratégia liečby inhalačnými kortikoidmi



Systémové kortikosteroidy

- krátkodobý nárazový cyklus (3-10 dní) – „**maximálna terapia**“ na zvládnutie perzistujúcej ťažkej astmy (zlyhanie liečby). Cyklus býva úvodom dlhodobej liečby chorých s destabilizovanou astmou alebo sa používa pri náhlom zhoršení klinického stavu chorého.
- **dlhodobá perorálna kortikosteroidná terapia** (denná alebo alternatívna- tj. jedna dávka obdeň) u chorých s ťažkou formou ochorenia.
- Perorálnemu podávaniu sa dáva prednosť pred aplikáciou parenterálnou.
- Pri záchvate by sa mali užiť do 45 minút
- Hydrokortizón, prednizón, metylprednizón, triamcinolón

Nežiaduce účinky kortikoidov

- **mineralokortikoidné** (hypertenzia)
- **glukokortikoidné** (steroidný diabetes)
- vyplývajúce z protizápalového a antianabolického vplyvu (spomalenie **hojenia rán**, riziko diseminácie **infekcie**, herpetické infekcie, **osteoporóza**, spomalenie rastu detí, atrofia slizníc)
- útlm osy **hypofýza-nadoblička** (útlm endogénnej sekrécie kortikoidov)
- **trombóza**
- **vredová choroba** žalúdka a duodena
- **katarakta**

Glukokortikoidy v liečbe CHOCHP

- **Inhalačne**
- **Len u symptomatických pacientov s pozitívnou reakciou alebo u pacientov s $FEV_1 < 50\%$ (IIB a III)**
- **Exacerbácie spolu s antibiotikami**
- **Neovplyvňuje dlhodobý pokles FEV_1**
- **Neodporúča sa dlhodobá liečba p.o.**



Estimate Comparative Daily Dosages for Inhaled Glucocorticosteroids by Age

Drug	Low Daily Dose (μg)		Medium Daily Dose (μg)		High Daily Dose (μg)	
	> 5 y	Age < 5 y	> 5 y	Age < 5 y	> 5 y	Age < 5 y
Beclomethasone	200-500	100-200	>500-1000	>200-400	>1000	>400
Budesonide	200-600	100-200	600-1000	>200-400	>1000	>400
Budesonide-Neb Inhalation Suspension		250-500		500-1000		>1000
Ciclesonide	80 – 160	80-160	>160-320	>160-320	>320-1280	>320
Flunisolide	500-1000	500-750	>1000-2000	>750-1250	>2000	>1250
Fluticasone	100-250	100-200	>250-500	>200-500	>500	>500
Mometasone furoate	200-400	100-200	> 400-800	>200-400	>800-1200	>400
Triamcinolone acetonide	400-1000	400-800	>1000-2000	>800-1200	>2000	>1200

Inhalačné glukokortikoidy

- **Beklometazón** **BECLOMET, ECOBEC**
- **Budezonid** **PULMICORT, GIONA, BUDELIN, MIFLONID**
- **Flutikazón** **FLIXOTIDE**
- **Mometazón** **ASMANEX**
- **Ciklezonid** **ALVESCO**
- + kombinované s β_2 mimetikami (napr. **SYMBICORT, FLUTIFORM, FOSTER, SERETIDE**)

Antibiotiká

- **Len pri známkach bakteriálnej infekcie pri CHOCHP**
- **Perorálne**
- **Najčastejší vyvolávateľia:** *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*
- **Aminopenicilíny (amoxicilín+kys. klavulánová, ampicilín+sulbaktam), kotrimoxazol, TTC, makrolidy, cefalosporíny I. a II. generácie, nové fluorochinolóny**

Mukolytiká

- Mukociliárna očista, znižujú viskozitu spúta
- Najúčinnnejšie inhalačne s dostatočnou hydratáciou
- **Ambroxol** (AMBROBENE, AMBROSAN, BRONCHOPRONT, MUCOSOLVAN, SOLVOLAN), bromhexin, mesnum, **acetylcysteín** (SOLMUCOL), carbocystein, erdosteín, prenoxdiazín (LIBEXIN)

Kromoglykáty

- protizápalové účinky – inhibujú aktivitu zápalových buniek
- na kontinuálnu protizápalovú liečbu miernejších foriem pretrvávajúcej bronchiálnej astmy vyvolanej studeným vzduchom, alergénmi, telesnou a duševnou námahou a znečisteným ovzduším.
- na preventívne použitie a nie na okamžitú úľavu od príznakov ochorenia
- zlepšujú pľúcne funkcie, znižujú frekvenciu a silu záchvatov prieduškových kŕčov a kašľa a tiež znižuje nadmernú reaktivitu priedušiek

Výhody

- **bezpečnosť odskúšaná počas 50 rokov**
- **návyk a spokojnosť lekárov**
- **aplikácia aj u detí od 2 rokov**

Kromoglykáty

Nevýhody

- slabší protizápalový efekt
- nezabraňujú remodelingu
- účinok o 4-6 týždňov (okrem) nedochromilu
- dávkovanie 4x denne
- neznižujú mortalitu
- NÚ – iritácia v hrdle

Kromoglykáty

- Prípravky:

Kromoglykát sodný: **NALCROM**, Cromolyn, DCNG Stada, Chomobene, Ditec (obsahuje 1 mg chromogykátu a 0,05 mg fenoterolu), Intal.

Dávkovanie do 4x2 vdychy

Nedokromil sodný: Tilade, **TILADE MINT.**

Dávkovanie 2x2 vdychy

Ketotifen

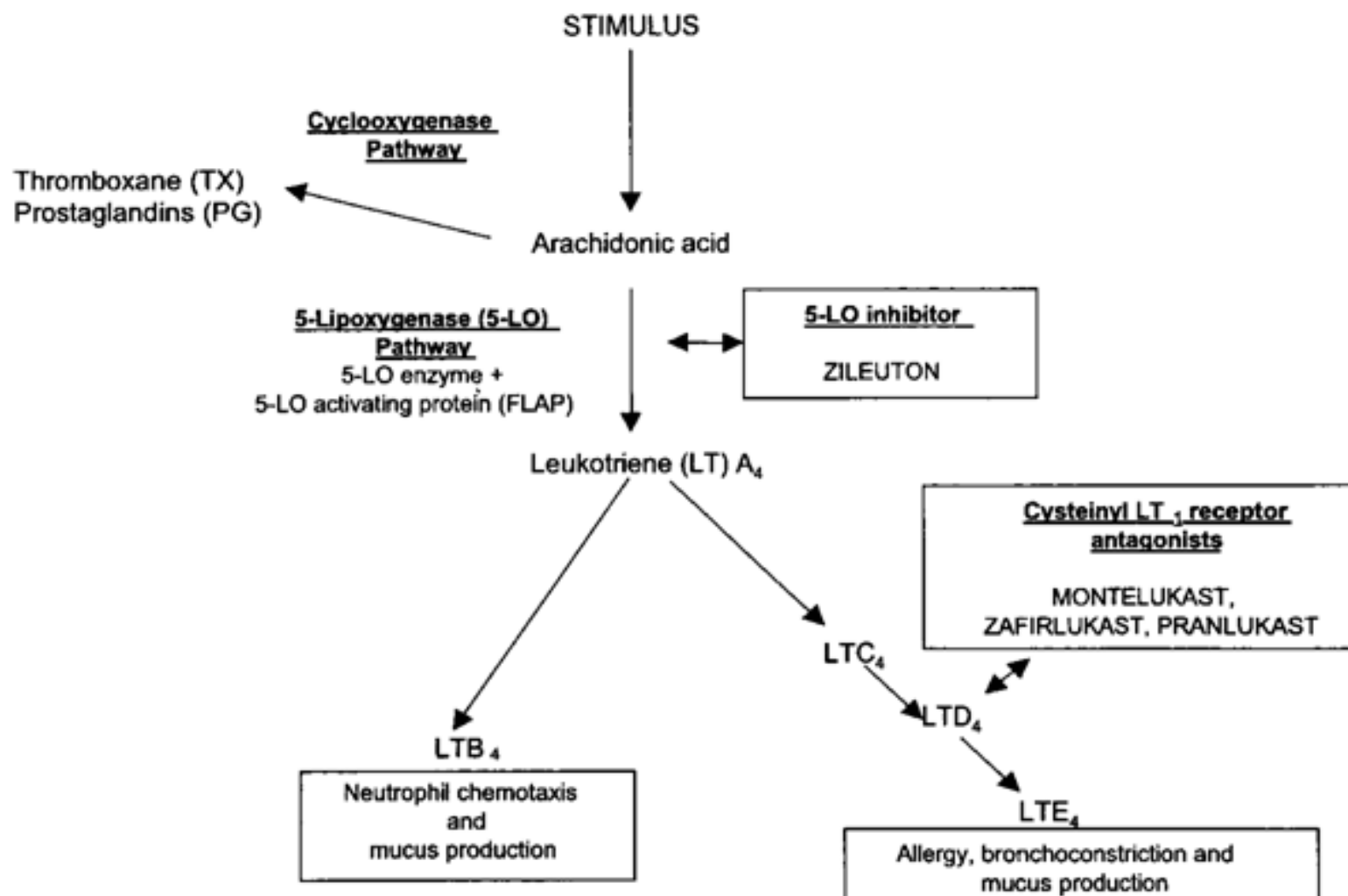
- stabilizátor membrán, radí sa ku kromanom
- pôsobí antialergicky (inhibuje alergénmi vyvolanú skorú fázu astmatickej reakcie, zdá sa, že veľké dávky inhibujú tiež neskorú fázu)
- protizápalové účinky neboli dokázané
- osvedčil sa u detí
- plný účinok sa dosahuje po 2 mesačnej liečbe
- **Nežiaduci účinok** - sedácia

ZADITEN, DENEREL

Antileukotriény

Medscape®

www.medscape.com



Antileukotriény

Výhody

- Tabletová forma
- Účinkujú u kortiko-rezistentnej astmy (1-2%)
- Aplikácia u detí?

Nevýhody

- slabší protizápalový účinok
- nezabraňujú remodelingu
- neznižujú mortalitu
- vedľajšie účinky, rush
- extrémna cena

Antileukotriény

- Prípravky:
- Antagonisty LT receptorov

Zafirlukast – ACCOLATE

2x denne od 12 rokov

Montelukast – SINGULAIR, ACTAMONE,
MONTEXAL, MONTELUKAST,
SPIROMON, ASTAMASAN

1 x denne od 6 rokov.

- Inhibícia 5-LO

Zileuton – Zyflo

Omalizumab

- antialergikum u alergických astmatikov
- recombinantná ľudská monoklonálna protilátka IgG **proti** ľudskému **IgE** – inhibuje väzbu IgE na receptor na mastocytoch a bazofilo
- >12 rokov
- Drahé (10.000 USD na rok)
- **XOLAIR**

Výhody inhalačného podávania

- ✓ priamy účinok lieku
- ✓ nízka celková dávka
- ✓ minimalizované nežiaduce účinky

Inhalačné systémy

- **MDI** Metered dose inhaler
- MDI + nadstavec (**spacer**)
- **DPMDI** + Dry powder metered dose inhaler (DPI)
- **Nebulizátor**
- **Diskus**

