



Respirationsfarmakologi

Lydia Melchior VT 2006

Respirationsfarmakologi:

- Astma
- Kroniskt Obstruktiv Lungsjukdom
- Luftvägsallergi

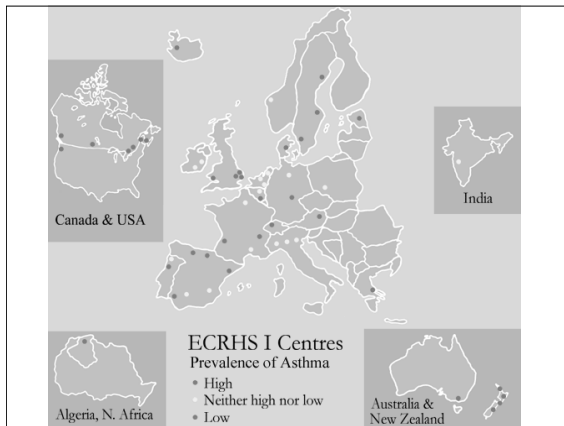


Astma:

- Intermittent, reversibel bronkkonstriktion
- Kronisk luftvägsinflammation
- Allergisk/icke-allergisk


- Multifaktoriell: genetisk predisposition/ miljö
- Folksjukdom (8%), ökar i prevalens
- Debut i barndomen vanligast





Astma:

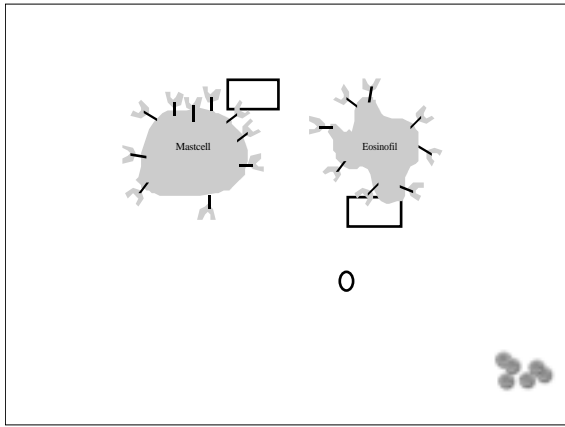
- Den kroniska inflammationen leder till slemhinneödem
- Luftvägarna uppvisar en ökad känslighet för olika stimuli (bronkiell hyperreaktivitet)
- Och reagerar med sammandragningar av den glatta muskulaturen (bronkospasm)
- Detta ger sammantaget en **obstruktivitet** i luftvägarna

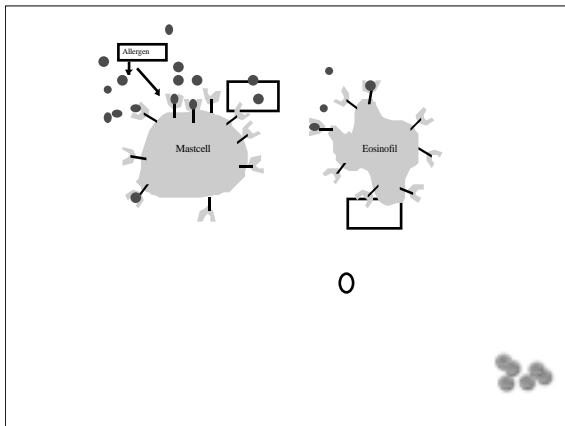


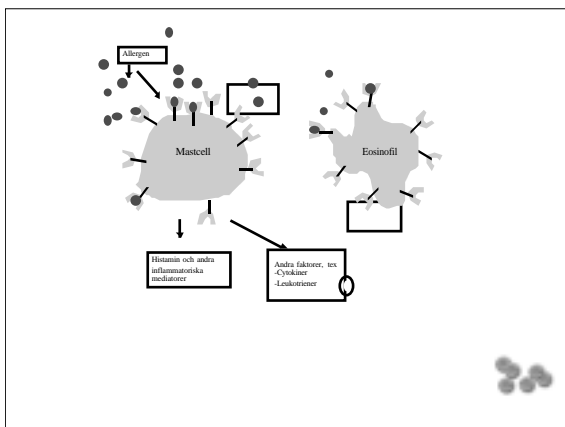
Astma – ökad luftvägskänslighet

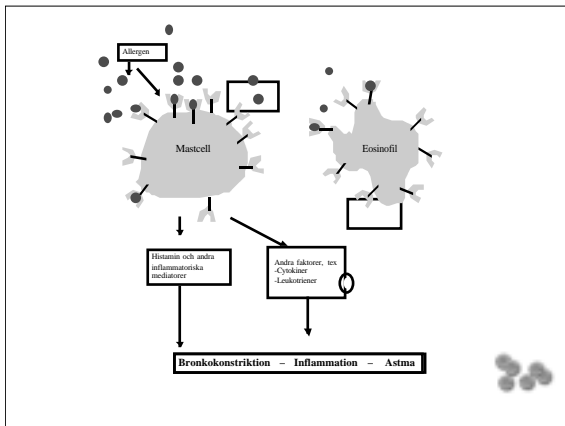
- Rök
- Avgaser
- Damm
- Kyla
- Ansträngning
- Allergen

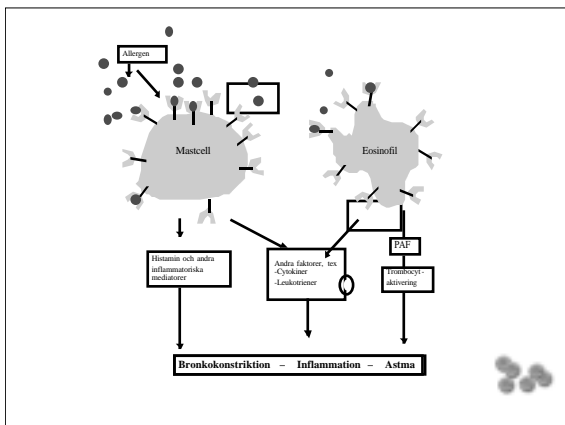


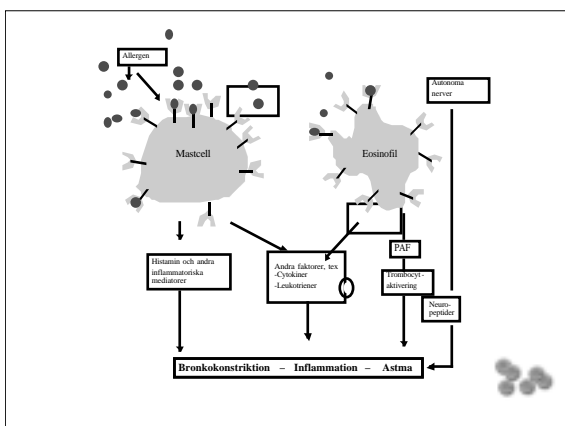


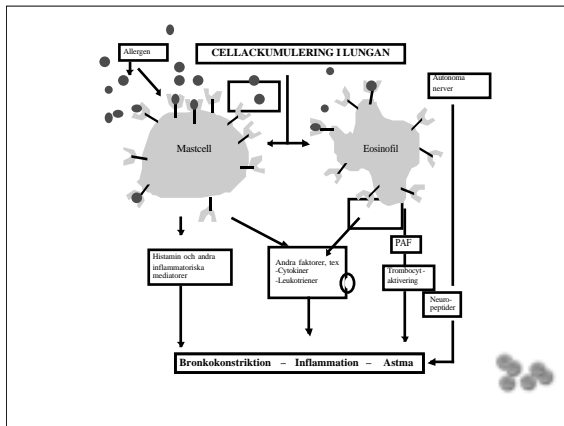












Astma:

- Symtom: dyspné
- Kliniska fynd: rassel och ronki

Diagnos:

- Spirometri
- Reversibilitetstest
- Provokationstest (metakolin)
- Ansträngningstest
- PEF

Farmakologiska principer vid behandling av astma:

- Bronkdilaterande - Antiinflammatorisk
- Anfällskupering - Underhållsbehandling

Bronkdilaterare

- Adrenerga stimulanter
- β 2-agonister
- Antikolinergika
- Teofyllin

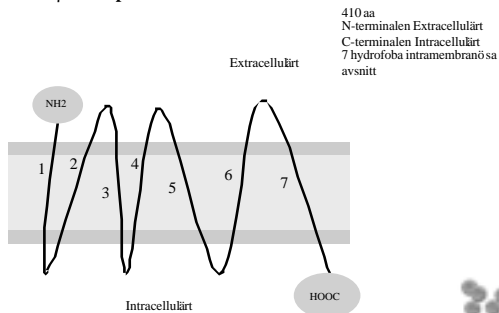


β 2-agonister:

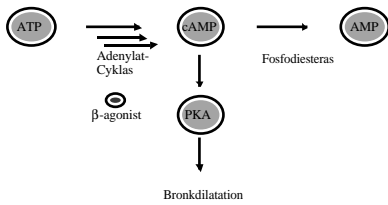
- Kortverkande: Exempelvis salbutamol (Ventoline) eller terbutalin (Bricanyl)
- Långverkande: salmeterol (ex. Serevent) eller formoterol (Oxis)
- Aktiverar β 2-adrenoceptorer i bronkernas glatta muskulatur
- Vid aktivering ökar cAMP \rightarrow muskelrelaxation \rightarrow dilatation
- Ger dilatation oavsett vad konstriktionen beror på (nästan)



β 2-receptorn



β -agonister aktiverar adenylcyklas vilket leder till ökad mängd cAMP, aktivering av PKA, fosforylering av intracellulära kinaser vilket leder till minskat cytosoliskt kalcium och därigenom relaxation av glatta muskelceller.



β 2-agonister:

- Hämmar frisättning av mediatorer från mastceller och monocyter
- Kan öka mukociliär clearance, vilket leder till ökad transport av segt slem.
- Effekt kan blockeras helt av oselektiva β -blockerare.



β 2-agonister:

- Alla astmapatienter får kortverkande
- Ges oftast som inhalation, men kan ges oralt el. i.v.
- Kortverkande: Maxeffekt efter 30 min. Effektduration 4-6h tas vid behov (anfallskupering) eller i förebyggande syfte
- Långverkande: Effektduration 12 h. Tas 2ggr/dag, underhållsbehandling
- Metaboliseras i levern. Utsöndras ffa i njuren
- Bieffekter beror på systemisk absorption. Tremor, palpitationer och takykardi. Dosberoende.



Antikolinergika:

- Ipratropiumbromid (Atrovent)
- Blockerar muskarinreceptorer på glatt muskulatur i luftvägarna.
- Relaxerar Vagus-medierad bronkkonstriktion. Ses finns oftast vid astma som utlöses av irriteranter.
- Få användningsområden vid astma:
 - MAO-hämmare
 - hjärtarytmier och instabil angina
 - Bronkkonstriktion efter intag av beta-blockare
 - Akut astma som inte svarar på β -agonister



Antikolinergika:

- Inhalationsbehandling
- Lågt systemiskt upptag
- Effekt e. ca 15 min, maxeffekt e. 1-2 h, $t_{1/2} = 3-4h$
- Bieffekter: muntorrhet, ögontorrhet
- Bättre effekt vid kronisk bronkit än vid astma, troligen en större vagal komponent.

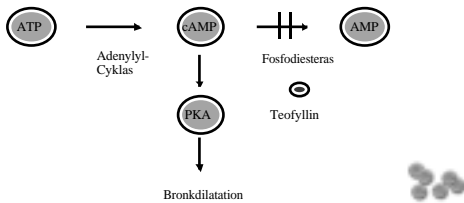


Metylxantiner (teofyllin)

- I gruppen metyloxantiner ingår exv. koffein som är svagt bronkdilaterande.
- Mindre effektivt än β 2-agonister.
- Relaxerar glatt muskulatur, troligtvis genom hämning av PDE (fosfodiesteras) vilket leder till ökat cAMP.



Metylkantiner hämmar troligen fosfodiesteras, vilket leder till att mängden cAMP ökar.



Teofyllin

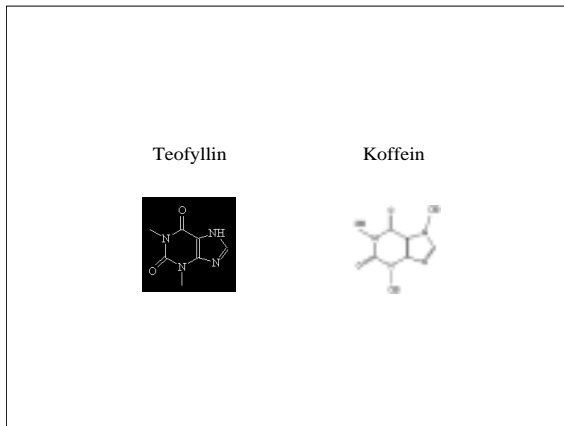
- p.o. behandling, 2ggr/dag.
- Smalt terapeutiskt fönster. Dosering efter kroppsvikt.
- Toxiskt i höga doser. Risk för arytmier.
- Droginteraktioner.
- Vid förlängd elimination (feber, virus, hög ålder, hjärtsjukdom) risk för ackumulering.
- Individuell dosering!
- Plasmakoncentrationsmätning!



Teofyllin: Systemeffekter

- CNS: Centralstimulantia, tremor, ångest, sömnstörningar.
- Cirkulation: kronotrop och inotrop effekt. Vasodilatation.
- Njure: Svagt diuretiskt.
- GI: anorexi, illamående, kräkningar.

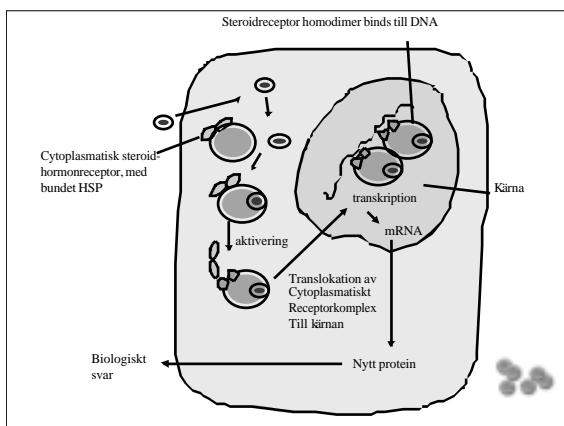




Antiinflammatorisk behandling:

- Glukokortikoider
- Antileukotriener
- Natriumkromoglikat





Glukokortikoider:

- Verkar på intracellulära glukokortikoidreceptorer (GC-R).
- De flesta celler uttrycker några tusen GC-R, i luftvägarna inkluderar detta luftvägsepitelet, endotelet, glatta muskelceller, fibroblaster och rekryterade inflammatoriska celler.
- Nedreglerar uttryck av många proinflammatoriska och immunostimulerande gener.
- Inducerar uttryck av antiinflammatoriska faktorer som IL-10, antichymotrypsin och adrenerga β 2-receptorer.



Glukokortikoider: exv. Budesonid (Pulmicort)

- Kraftig lokal antiinflammatorisk effekt.
- Hämmar obstruktion under tidig och sen allergisk fas.
- Ej akut effekt, pga genomisk verkan
- Ges ffa som inhalationsbehandling. P o behandling till svårt sjuka patienter.



Inhalationssteroider: Effektivitet och selektivitet

- Lokal deposition genom rätt inhalationsteknik

Farmakologiska krav:

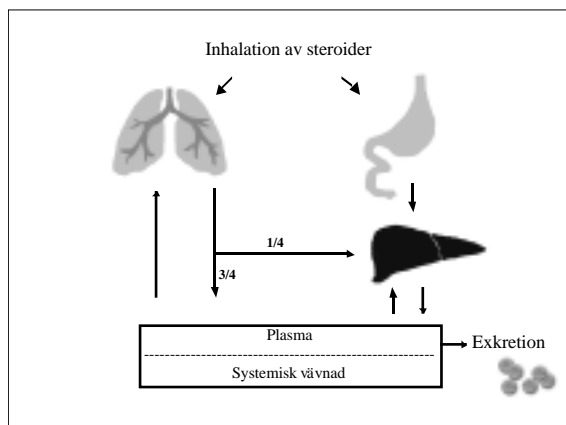
- Hög receptoraffinitet (för att kompensera för den låga dosen som kan inhaleras).
- För längd lokal aktivitet genom retention i luftvägarna.
- Den systemiskt absorberade fraktionen måste brytas ned snabbt för att inte ge upphov till systemeffekter.



Allt detta fås genom att sätta dit lipofila substituer!

- Ökar receptoraffiniteten
- Ökar mängden lokalt vävnadsbunden steroid
- Förstärker inaktiveringen genom leverenzymet CYP3A4

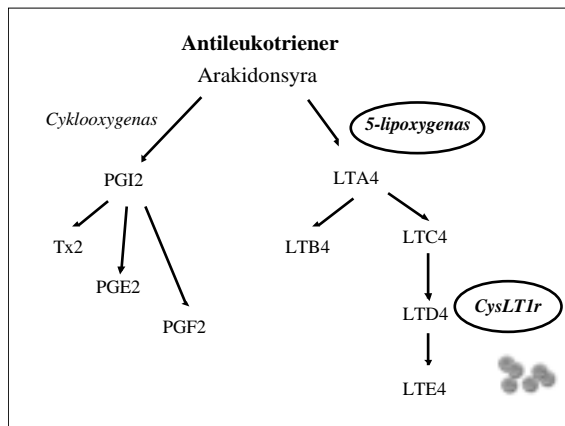




Glukokortikoider:

- Börjar med hög dos som sedan trappas ner.
- Effekt efter några timmar, full effekt efter veckor.
- Underhållsbehandling. Administrering 2ggr/dag.
- 1:a passage metabolism är i lever ca. 90%, låg systemeffekt.
- Bieffekter: Lokala: candidainfektion i munhåla/ svalg, heshet. Systemiska: hudskörhet, tillväxthämning hos barn?
- Vid p. o. behandling, ökad mängd systemeffekter.





Leukotrienreceptorantagonister:

- Montelukast (Singular)
- Hämmar CysLT1-receptorn, som då den aktiveras förmedlar bronkospasm, slemhinnesvullnad, slemsekretion och eosinofil infiltration.
- Tas 1-2 ggr/dag, p.o.
- Tilläggsbehandling
- Kan ibland sänka steroiddosen. Nytt läkemedel: få studier mellan antileukotriener och långverkande β -agonister.
- Biverkningar vanligen milda.

Natriumkromoglikat: (Lomudal)

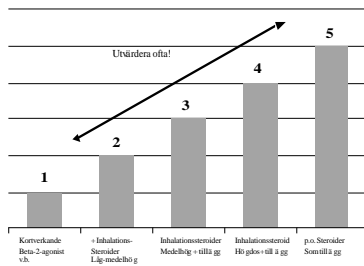
- Inhiberar frisättning av mediatorer från mastcellen (ex. histamin).
- Föreslagen verkningsmekanism: genom fosforylering av ett cellmembranprotein inhiberas frisättning av mediatorer även om det finns en antigen-IgE-interaktion. Alltså membranstabiliserande
- Inte effektiv vid akuta astmasymtom.
- Mindre effektivt än glukokortikoider.
- Stor skillnad i effekt mellan individer. Bättre på barn.

Natriumkromoglikat:

- Tar 2-3 v till full effekt.
- Få biverkningar
- Administration: inhalation vid astma (4ggr/dag), nässpray vid allergisk rinit, ögondroppar vid allergisk konjunktivit.



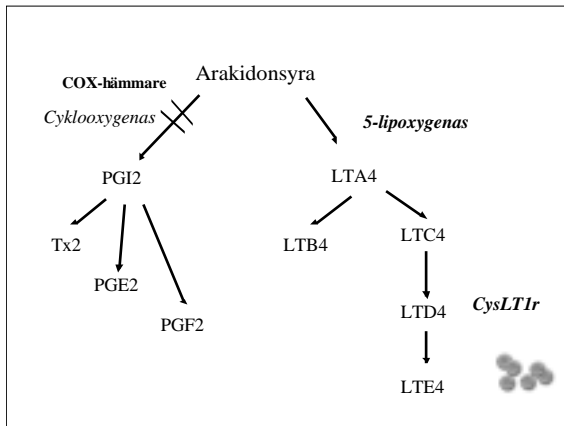
Behandlingstrappa:



Läkemedel som bör undvikas:

- ASA och NSAID





Läkemedel som bör undvikas:

- ASA och NSAID
- Betablockerare
- ACE-hämmare

Akut behandling av astma:

- Syrgas 4-6 l/min (mindre vid misstanke om KOL)
- Inhalation av β 2-agonister i högdos.
- Om ej kan inhalera: ges intravenöst
- Steroider p. o. el. i. v.
- Teofyllin vid svårare anfall

KOL

- Luftvägsobstruktion pga. kronisk bronkit och/eller emfysem
- Emfysem = destruktion av vävnaden distalt om terminala bronkioler
- Kronisk bronkit = kronisk slembildning och slemhosta i minst tre månader över två på varandra följande år



KOL - orsaker

- Rökning är den dominerande riskfaktorn
- Även passiv rökning, luftföroreningar mm.
- Alfa-1-antitrypsinbrist är en riskfaktor för emfysem, även hos yngre och icke-rökare.



KOL - symtom

- Andnöd, först vid ansträngning men vid svår KOL även i vila.
- Hosta
- Slem
- Cyanos och perifera ödem



KOL - diagnostik

- Spirometri visar sänkt FEV1 och sänkt FEV1/VC kvot (<70%)
- Ickereversibelt
- Lungröntgen



KOL: behandling

- Rökstopp!
- Ipratropium (atrovent) el. tiotropium (spiriva) om symtom. Även långverkande β 2-agonister kan provas. Avbryt behandling om ej effekt.
- Inhalationssteroider kan prövas vid täta exacerbationer.
- Antibiotika vid exacerbationer.
- Syrgas vid resp. insuff. (OBS! Max 1l/min)
- Kirurgi, transplantation



Luftvägsallergi:

- Inhalationsantigen såsom pollen, pälsdjur.
- Rinit
- Konjunktivit
- Astma



Luftvägsallergi:

- peroralt antihistamin (ex. cetirizin, Zyrlex)
- lokala antihistaminer (nä sspray, ö gondroppar)
- natriumkromoglikat (nä sspray, ö gondroppar)
- lokala steroider (nä sspray, ö gondroppar)



lydia.melchior@pharm.gu.se