



Respirationsfarmakologi

Lydia Melchior HT 2004

Respirationsfarmakologi:

- Astma
- Kroniskt Obstruktiv Lungsjukdom
- Luftvägsallergi



Astma:

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

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



Astma:

- Symtom: dyspné
- Kliniska fynd: rassel och ronki

Diagnos:

Spirometri

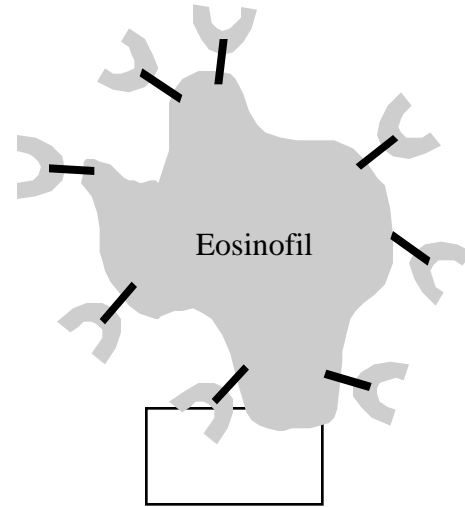
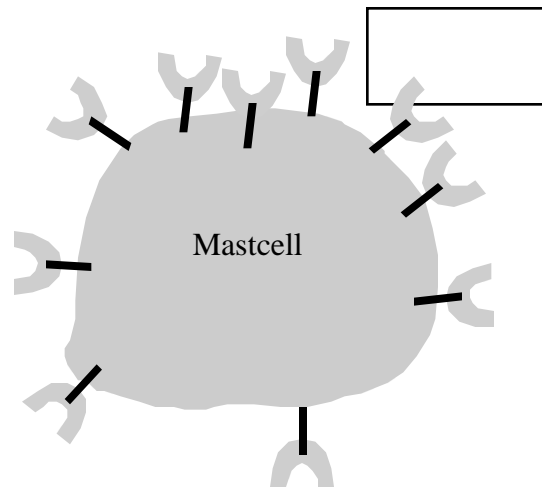
Reversibilitetstest

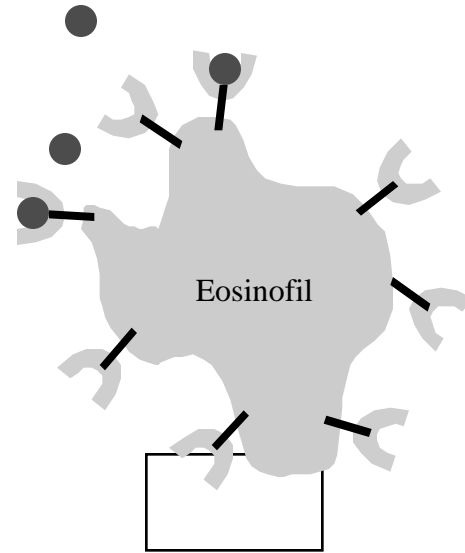
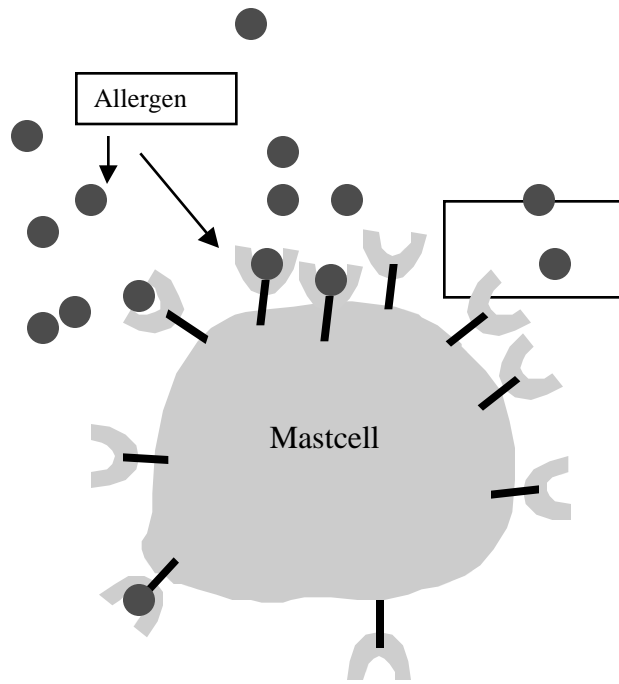
Provokationstest (metakolin)

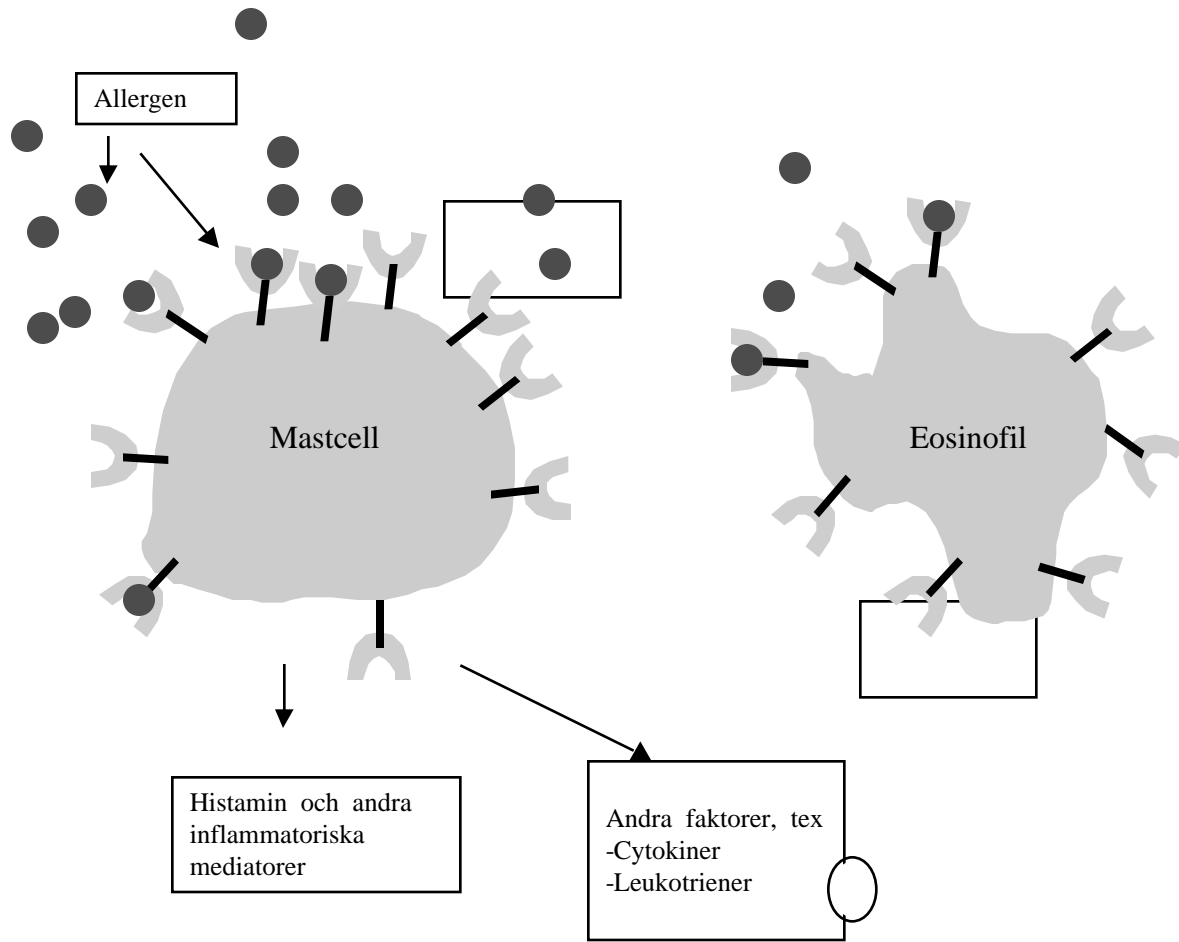
Ansträngningstest

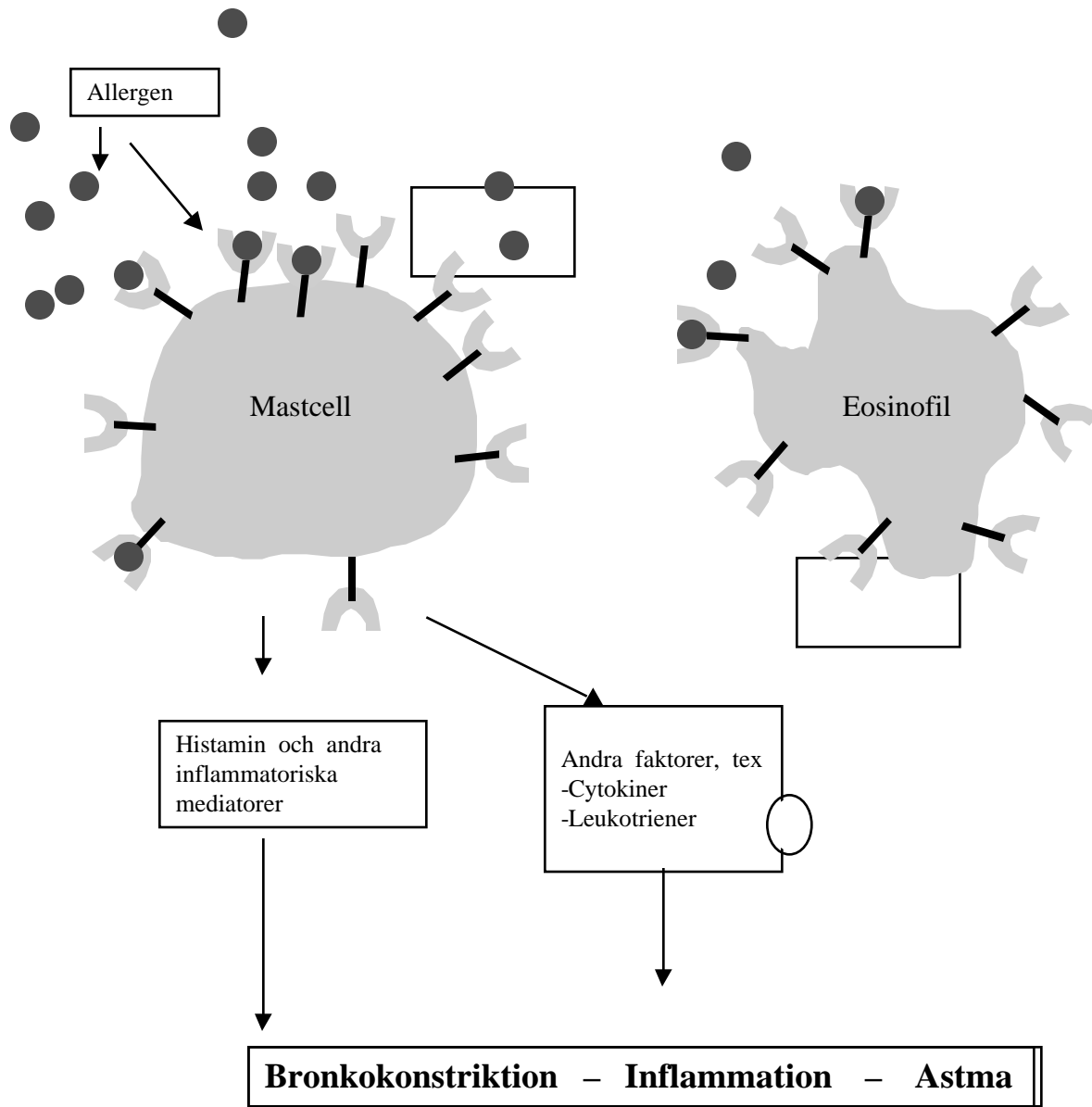
PEF

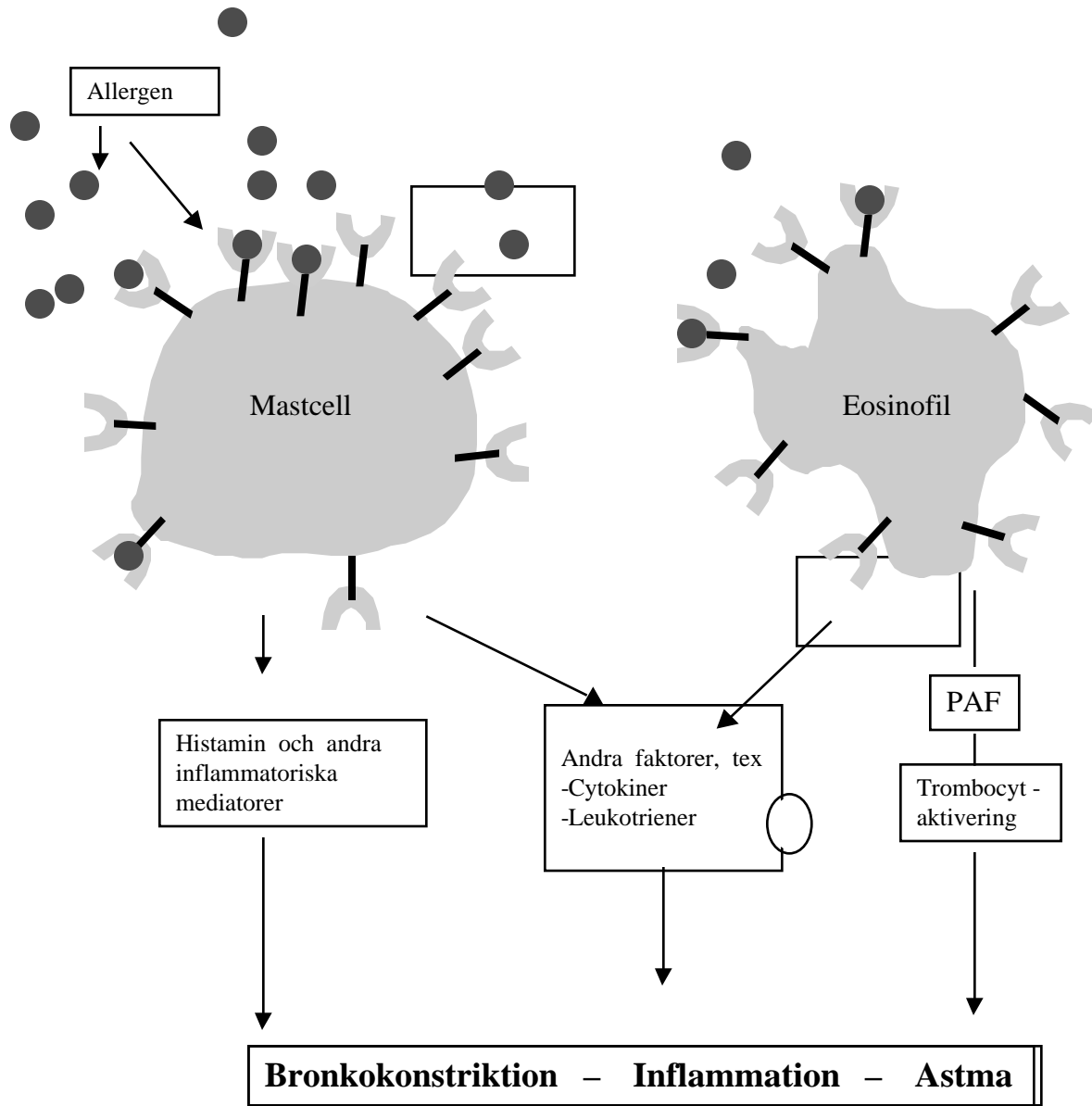


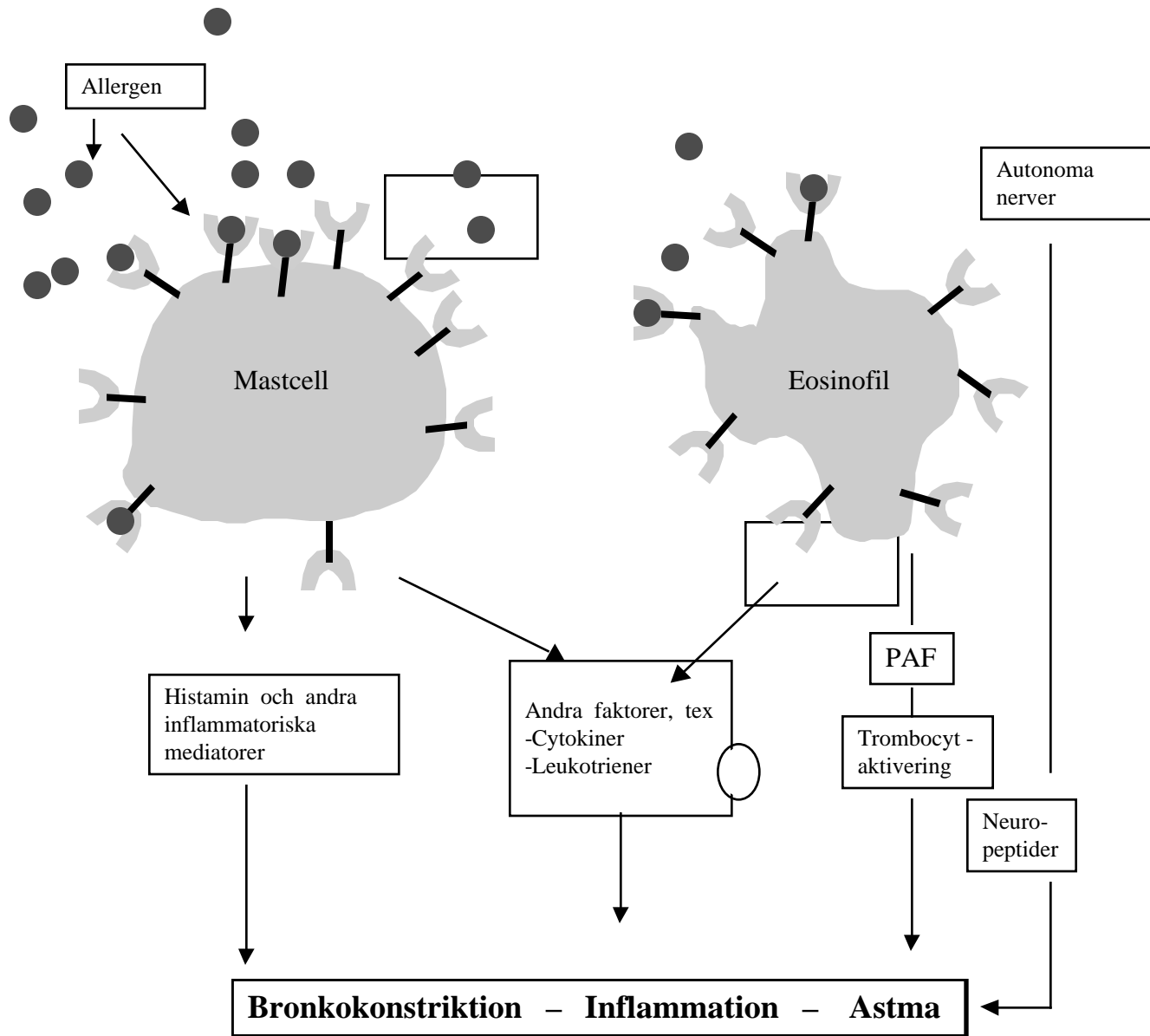


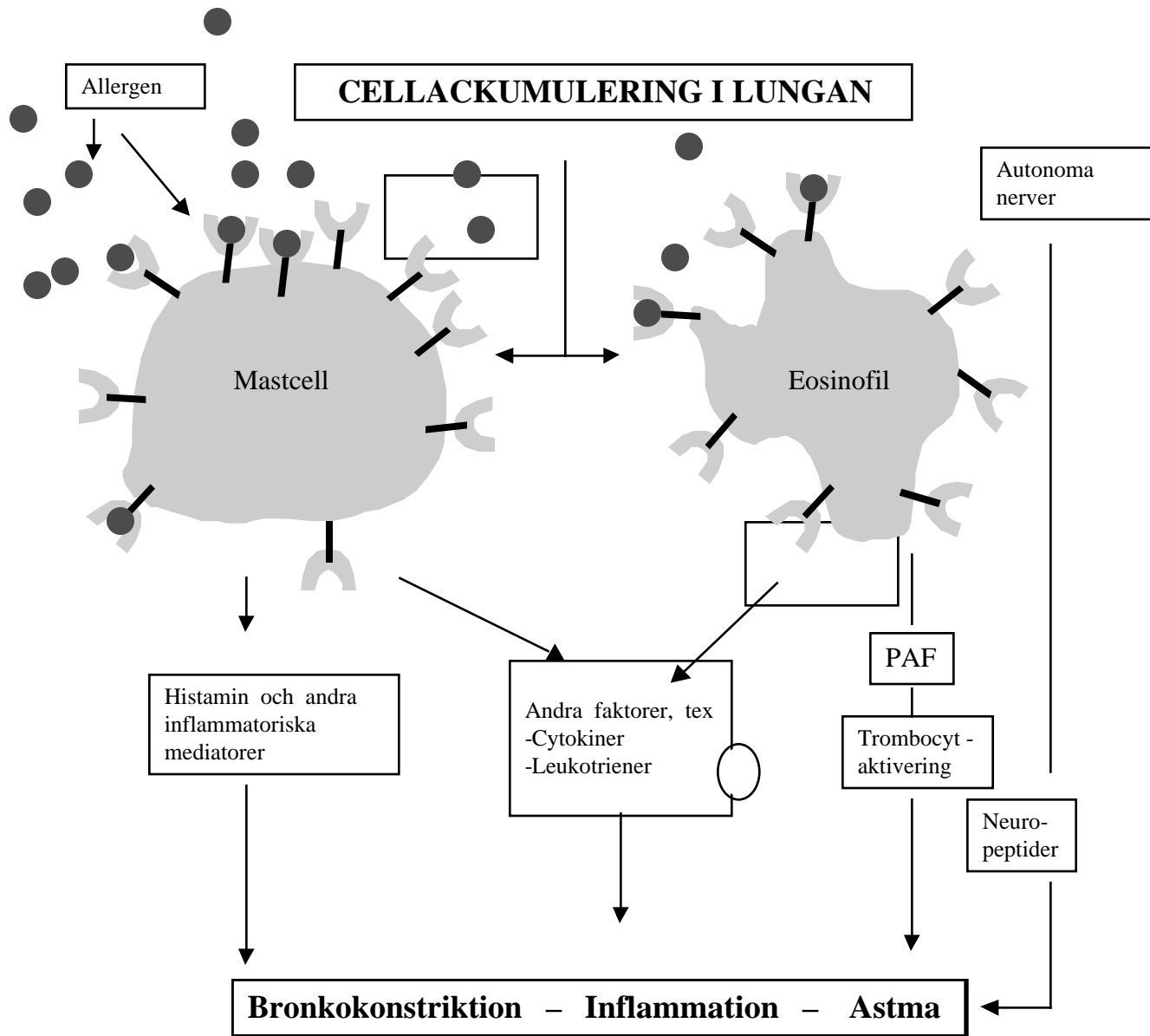


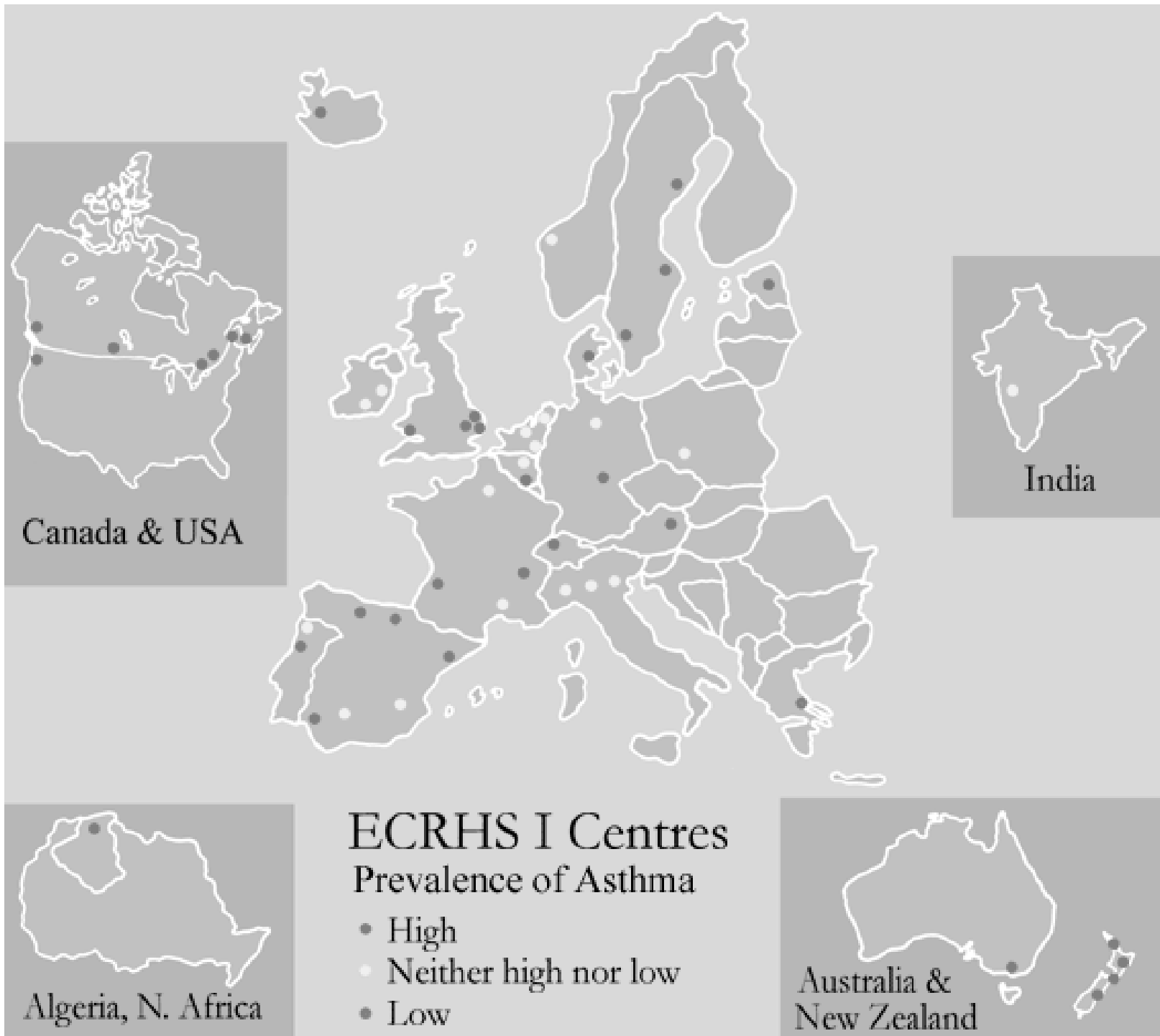


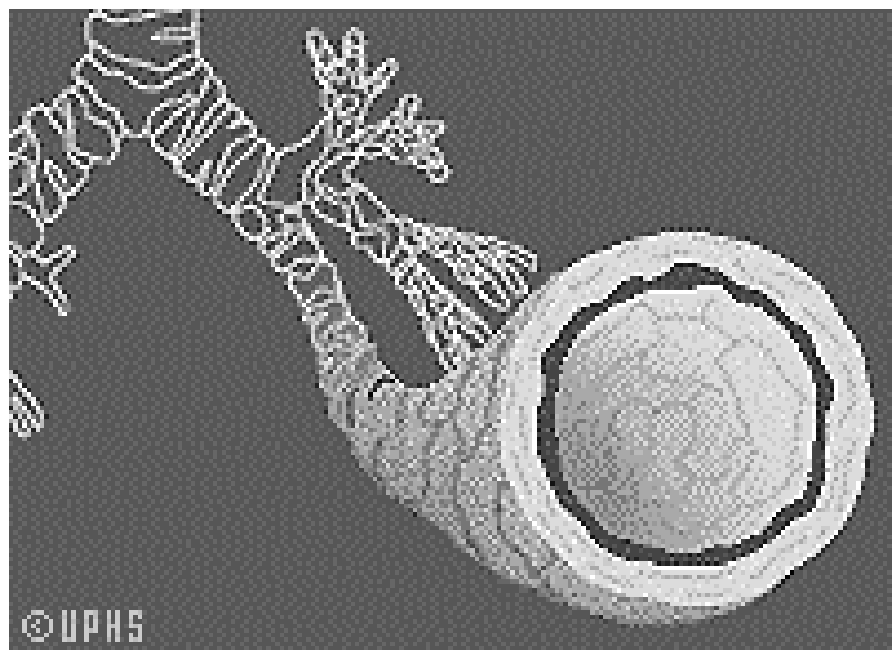












Farmakologiska principer vid behandling av astma:

- Antiinflammatorisk underhållsbehandling
- Bronkdilaterande anfallskupering



Bronkdilaterare

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



β 2-agonister:

- Exempel på substanser: Salbutamol (ex. Ventoline) och Terbutalin (Bricanyl)
- Verkningsmekanism: dilaterar bronkerna genom en direkt verkan på β 2-adrenoceptorer i den glatta muskulaturen.
- Ger dilatation oavsett vad konstriktionen beror på
- 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.



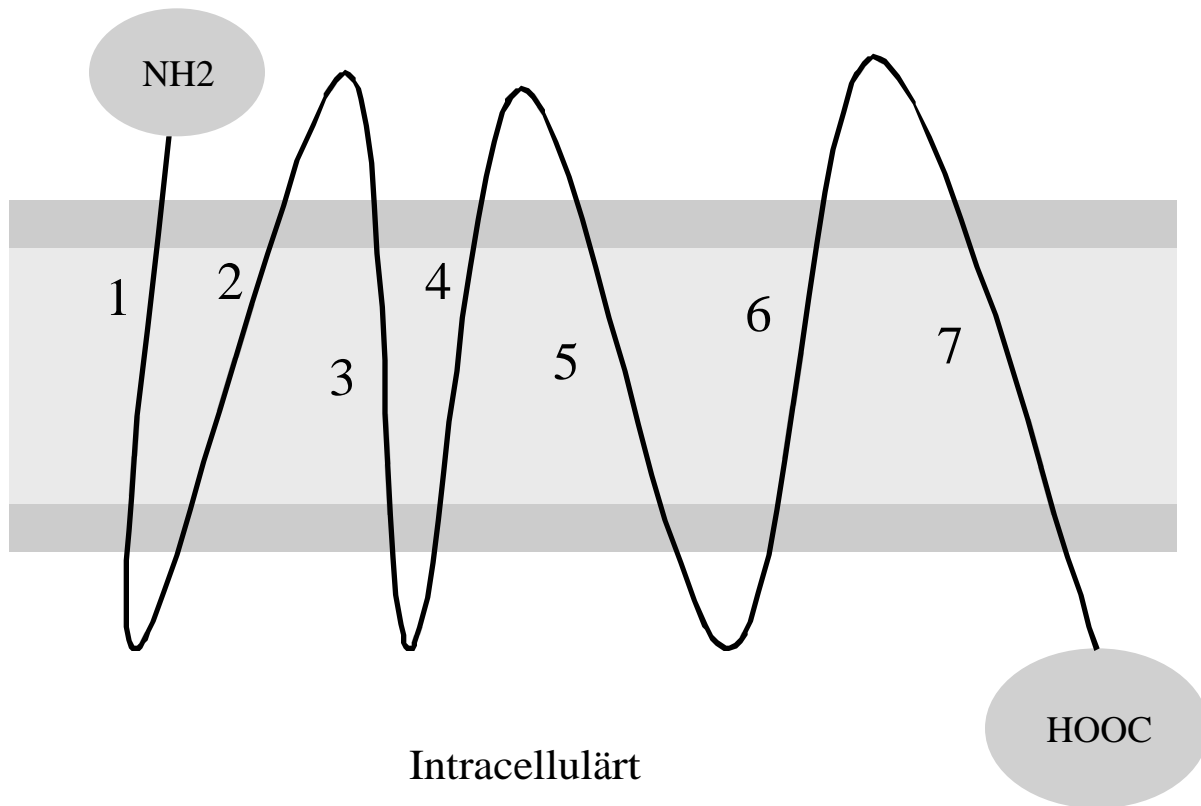
β2-receptorn

410 aa

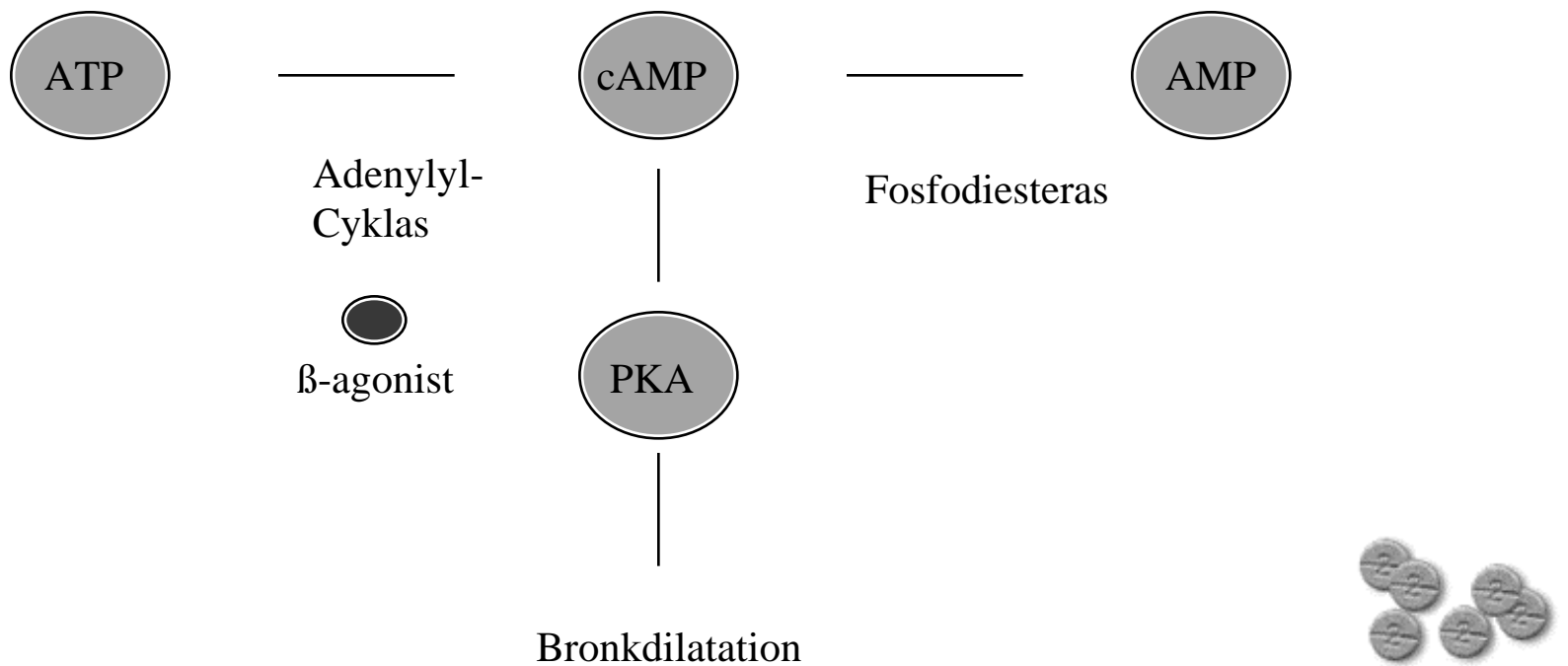
N-terminalen Extracellulärt

C-terminalen Intracellulärt

7 hydrofoba intramembranösa
avsnitt



β -agonister aktiverar adenylylcyklas 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:

- 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.
- Metaboliseras i levern. Utsöndras ffa i njuren
- Bieffekter beror på systemisk absorption. Vanligaste bieffekter är tremor, palpitationer och takykardi. Dosberoende.



Antikolinergika:

- Ipratropiumbromid (Atrovent)
- Inhiberar acetylkolins verkan på muskarinreceptorer 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:

- Ges som inhalation.
- 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.

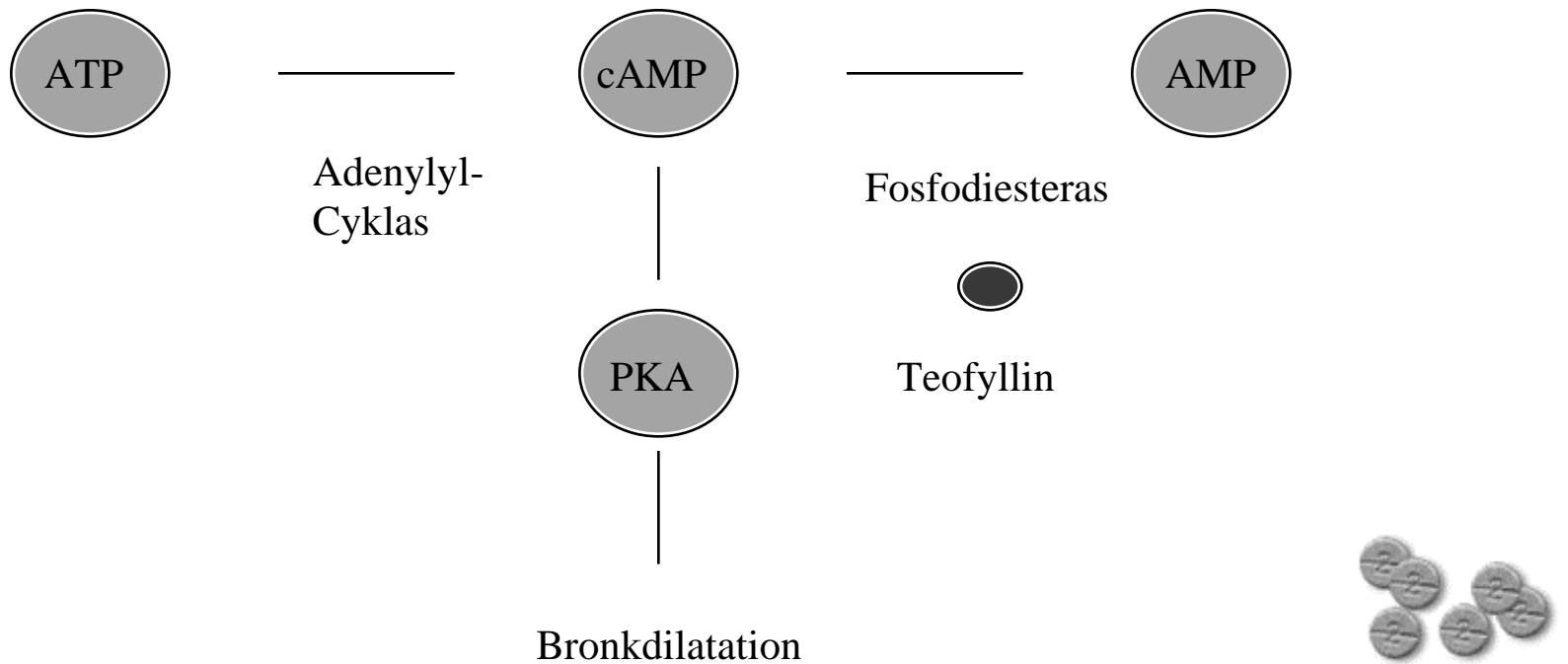


Metylxantiner (teofyllin)

- 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.



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



Teofyllin

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

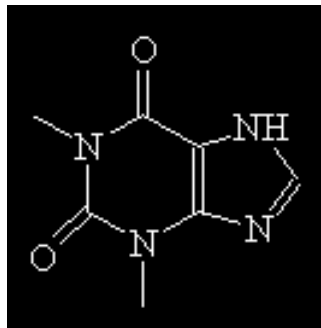


Teofyllin Systemeffekter

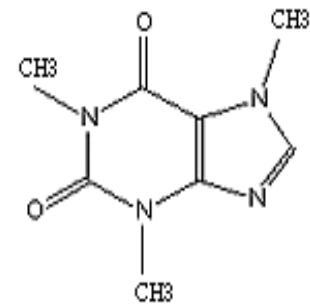
- CNS: Centralstimulantia, tremor, ångest, sömnstörningar.
- Cirkulation: kronotrop och inotrop effekt. Vasodilatation.
- Njure: Svagt diuretiskt.
- GI: anorexi, illamående, kräkningar.



Teofyllin



Koffein



Antiinflammatorisk behandling:

- Glukokortikosteroider
- Antileukotriener
- Natriumkromoglikat



Glukokortikoider: exv. Budesonid (Pulmicort)

- Kraftig lokal antiinflammatorisk effekt.
- Effekter genom ändrat uttryck av gener.
- Minskad frisättning av inflammatoriska mediatorer, hämning av cytokinmedierat immunsvar.
- Hämmar obstruktion under tidig och sen allergisk fas.
- Minskar histamin- och metakolinreaktivitet hos hyperreaktiva patienter.
- Ges ffa som inhalationsbehandling. P o behandling till svårt sjuka patienter.

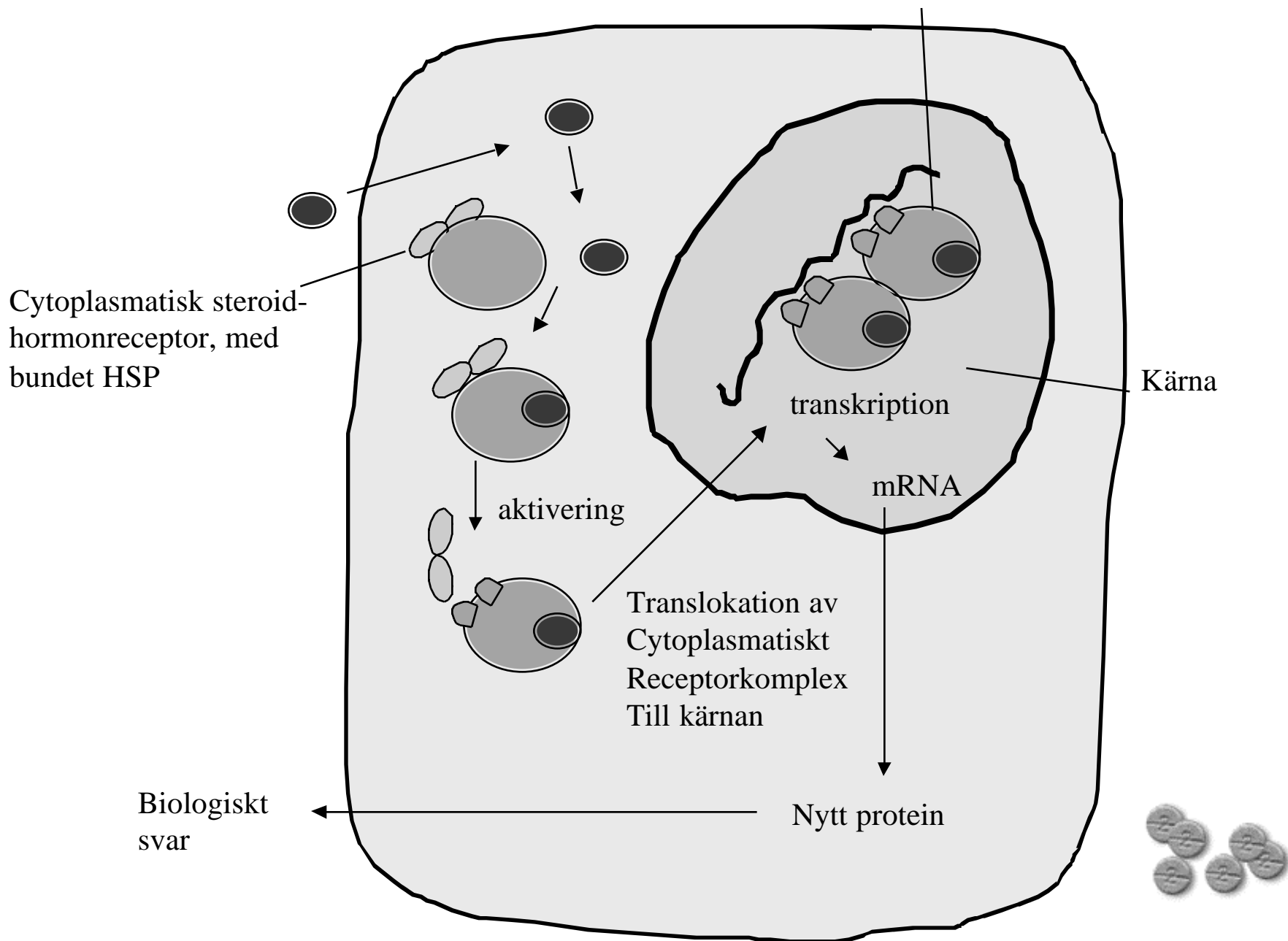


Glukokortikoider:

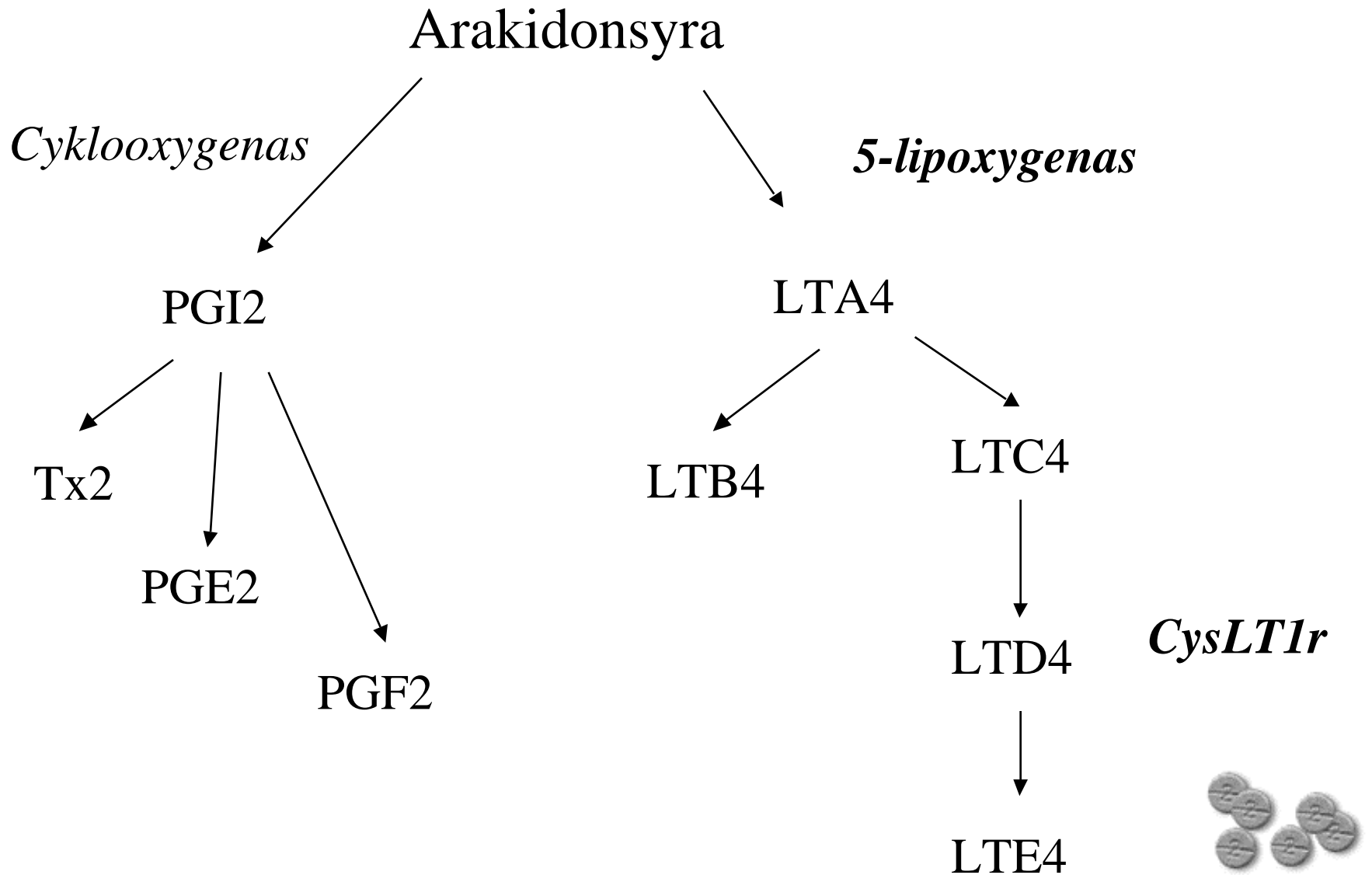
- Börjar med högre dos som sedan trappas ner.
- Effekt efter några timmar, full effekt efter veckor.
- Underhållsbehandling. Administrering 2ggr/dag.
- 1:a passage metabolism är i lever ca. 90%, låg systemeffekt.
- Bieffekter: Candidainfektion i munhåla/ svalg, heshet, tillväxthämning hos barn?
- Vid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



Steroidreceptor homodimer binds till DNA



ANTILEUKOTRIENER



Leukotrienreceptorantagonister:

- Montelukast (Singulair)
- Hämmar CysLT1-receptorn.
- Tilläggsbeh. el. profylax vid astma där ansträngningsutlöst bronkkonstriktion är den dominerande komponenten.
- Tas 1-2 ggr/dag, p.o.
- Kan ofta minska dosen β 2-agonist, men ej steroiddosen.
- Biverkningar vanligen milda.



Natriumkromoglikat: (Lomudal)

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

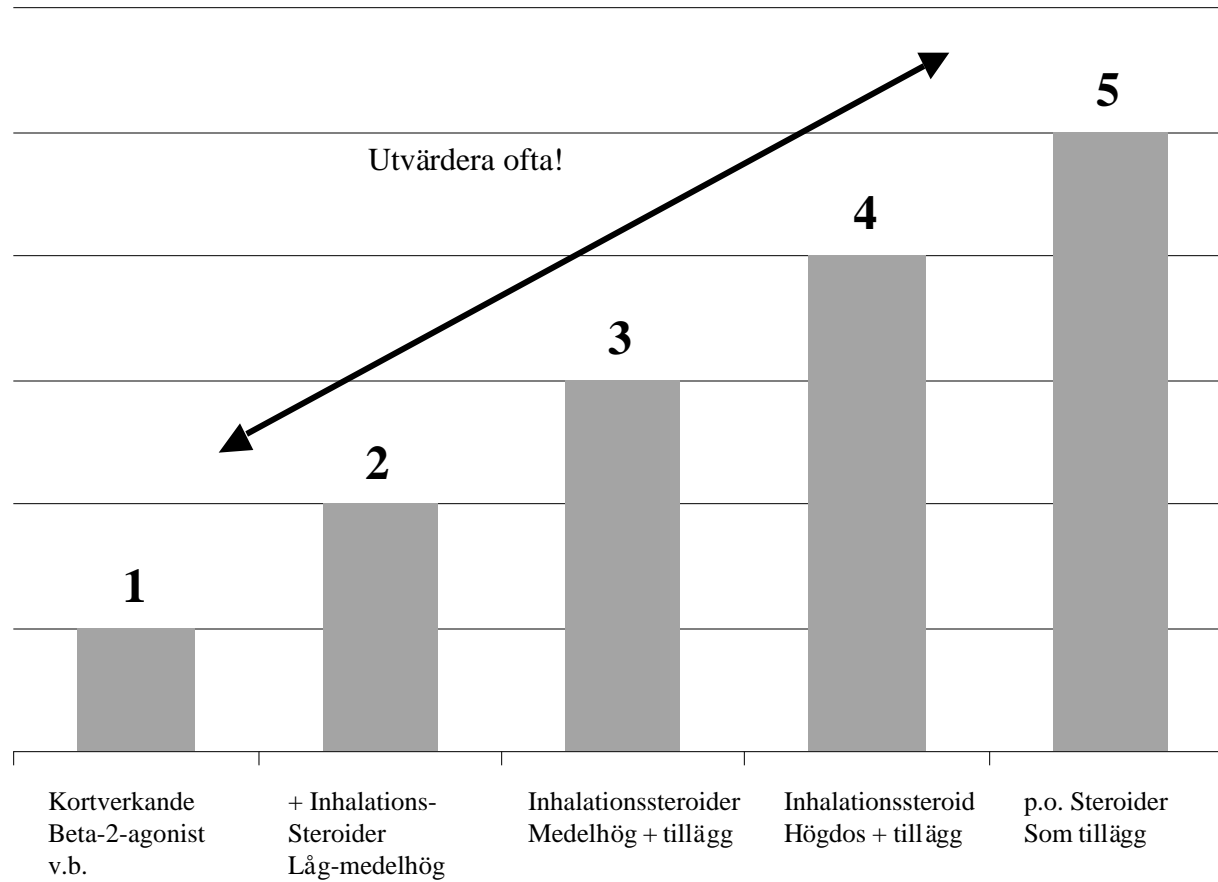


Natriumkromoglikat:

- Minskar svårighetsgrad och frekvens av astmasymtom
- Minskar symtomen på pollenallergi
- Tar 2-3 v till full effekt.
- Men kan tas profylaktiskt 15-20 min innan exp.
- Få biverkningar
- Administration: inhalation.



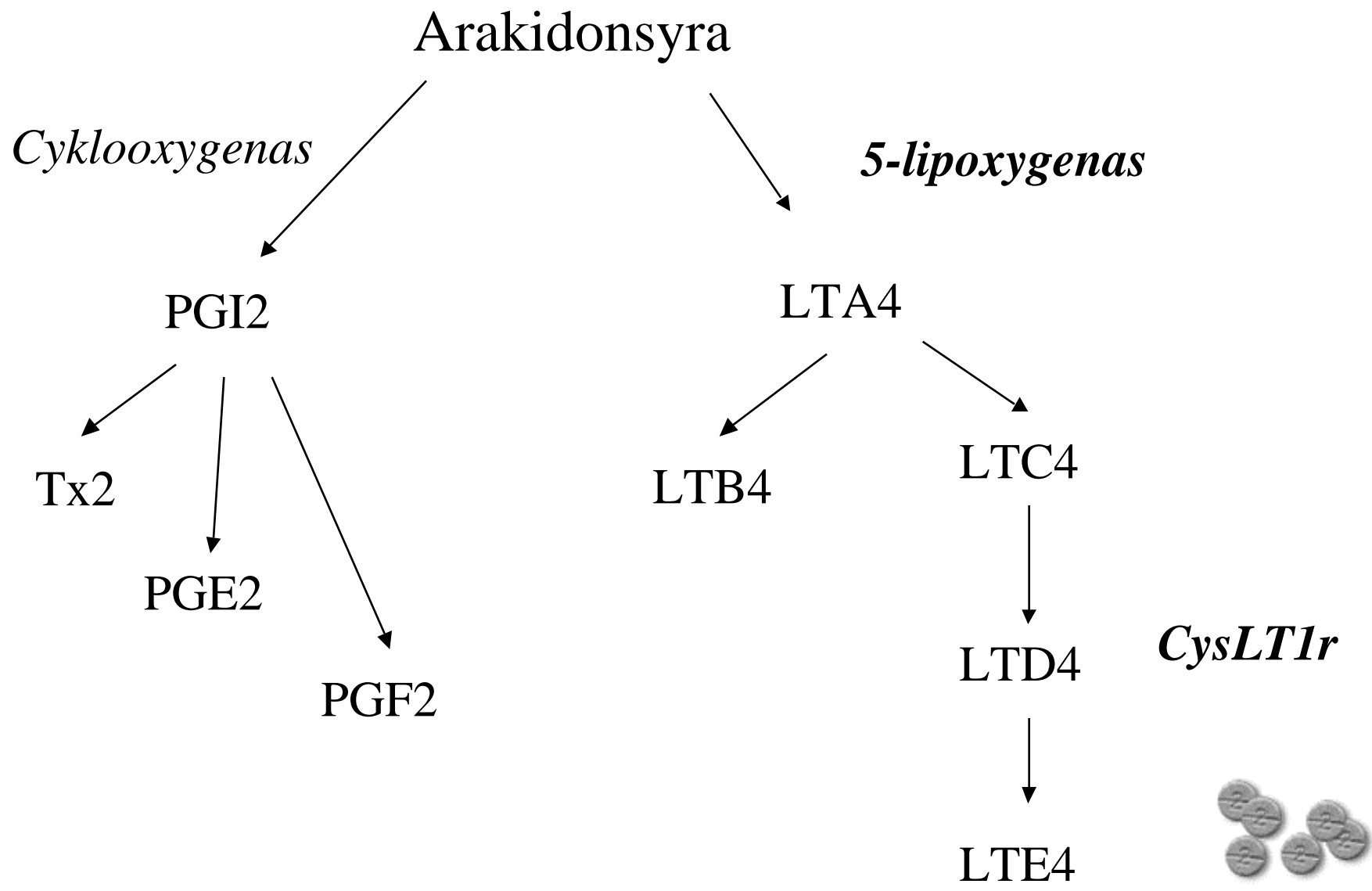
Behandlingstrappa:



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: behandling

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



Luftvägsallergi:

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



Luftvägsallergi:

- peroralt antihistamin (ex. cetirizin, Zyrlex)
- lokala antihistaminer (nässpray, ögondroppar)
- natriumkromoglikat (nässpray, ögondroppar)
- lokala steroider (nässpray, ögondroppar)



lydia.melchior@pharm.gu.se





