

Respirationsfarmakologi

Sidhänvisningar litteratur: Rang, Dale & Pharmacology 4th ed. pp **338-349**, (418-25) (210-213, 217-219) (148-151)

Övrig rekommenderad litteratur: Läkemedelsboken 1999/2000 s.565-582, (613-616), Farmakologisk behandling av astma, i "Information från Läkemedelsverket" (2002) 13(2):4-70., Behandling av kronisk obstruktiv lungsjukdom – KOL, i "Information från läkemedelsverket" (2002) 13(4):8-68.

Mål:

- β Översiktlig kunskap om obstruktiva lungsjukdomar (såsom astma, KOL) luftvägsallergi, rhinit.
- β Principer för behandling av obstruktiva lungsjukdomar och övre-luftvägsallergier.
- β Särskilda hänsyn vid lokal administration av läkemedel till luftvägar.
- β Verkningsmekanismer, biverkningsprofiler och indikationer för läkemedelsgrupper avsedda för andningsorganen: β_2 -receptoragonister, antikolinergika, xantiner, glukokortikoider, leukotrienantagonister, antihistaminer, expektorantia (=mukolytika och hosthämmande medel).

Sjukdomstillstånd i luftvägar

Astma: Avser ett tillstånd med reversibel obstruktivitet i bronkträdet. På senare år har man funnit anledning betrakta sjukdomen som i huvudsak inflammatorisk.

Ex: allergisk astma, ansträngningsutlöst astma, hyperreaktiv astma

Kronisk obstruktiv lungsjukdom: (KOL) är ett brett begrepp som innefattar obstruktivitet (reversibel eller icke-reversibel) och/eller emfysem och/eller kronisk bronkit. KOL drabbar huvudsakligen rökare. Rökstopp viktigaste åtgärd.

Luftvägsallergier: Allergisk rhinit, allergisk astma. Typiska allergen-utlösta symtom. Förhöjda IgE-halter och eller Pricktest eller RAST-panel positiv för luftvägsallergener stöder diagnosen allergisk rhinokonjunktivit eller allergisk astma.

Andra rhinit: Vasomotorisk rhinit, Rhinitis medicamentosa, rhinitis sicca (Sjögrens syndrom).

Lokal administration av läkemedel till luftvägar

Inhalation möjliggör lokalt höga läkemedelskoncentrationer med mindre systemisk effekt. Partikelstorlek har betydelse för var läkemedlet hamnar. Ca 90% av given dos sväljs ned! Därför önskvärt med låg enteral absorption. Stor första passage metabolism också önskvärd.

Bronkdilaterare

Betastimulerare:

β_2 -receptor agonister verkar på β_2 -receptorer på glatt muskulatur i bronker. Muskelrelaxerande genom \uparrow cAMP. Kortverkande preparat exv: terbutalin (Bricanyl[®]), salbutamol (Ventoline[®]). Långverkande preparat: salmeterol (Serevent[®]), formoterol (Oxis[®]) Risk för toleransutveckling. Biverkningar: Tremor skelettmuskulatur, hjärtklappning, hypokalemi.

Antikolinergika:

Verkar genom att blockera muskarinreceptorer på glatt muskulatur. Blockerar så kolinerig tonus. EJ effektiv på alla typer av bronkokonstriktion. Enda preparat: ipratropium (Atrovent[®]) Huvudsakligen använd vid KOL, ofta i kombination med betastimulerare.

Xantiner:

Flera tänkbara verkningsmekanismer. Huvudsakligen fosfodiesterashämning ($\Rightarrow \uparrow$ cAMP) och adenosinreceptorantagonism. Glattmuskelrelaxation, ev. viss antiinflammatorisk effekt, CNS-excitation, dessutom ses ökad diures, förhöjd arbetsförmåga. Biverkningar: Litet terapeutiskt fönster medför behov av koncentrationsbestämning. Överdoser kan leda till hjärtklappning, dödliga hjärtarrytmier, huvudvärk, kramper. Elimineras huvudsakligen via lever. Stor individuell och ålders-variation. Preparatexempel: aminofyllin (Teofyllamin[®]), teofyllin (Theo-Dur[®])

”Antiinflammatoriska läkemedel”

Steroider:

Minskar slemhinnesvullnad och bronkiell retraherhet vid allergisk, hyperreaktiv och ansträngningsutlöst astma genom att hämma den inflammatoriska processen. Inhalationspreparat finns för underhållsbehandling av astma (och ev KOL), behandling av rhinit (allergisk, medicamentosa och vasomotorisk). Biverkningar måttliga vid dygnsdoser < 1600 μ g (vuxna). Preparatexempel: budesonid (Pulmicort[®]), flutikason (Flutide[®]) (Anm: samma kortison typer som vid utvärtes behandling av hudbesvär) Peroral behandling kan vara aktuell. Svårbehandlade rhinit/konjunktiviter kan ibland behandlas med parenterala depåpreparat.

Leukotrienantagonister:

Hämmar glattmuskelkontraktion, minskar inflammationsprocess. I Sverige finns montelukast (Singulair[®]), som är en CysLT₁-receptorantagonist. I USA finns även zileuton, en 5-lipoxygenashämmare som minskar bildandet av leukotriener. Preparaten framför allt effektiva vid ansträngningsutlöst astma, möjligen även rhinit. Få biverkningar (zileuton leverbiverkan) men långtidseffekter okända.

Dinatriumkromoglikat

Oklar verkningsmekanism. Förhindrar histaminfrisättning från mast-celler, men detta ej enda förklaring. Huvudsakligt användningsområde idag är rhinitis/konjunktivit (Lomudal[®]), samt lindrig astma hos barn. Få biverkningar. Låg peroral absorption. Bör användas förebyggande. Nackdel täta administrationer. Stadigt minskande användning.

Antihistaminer

Icke-sederande H1-blockerare såsom loratadin (Clarityn[®]), cetirizin (Zyrlex[®]) används vid allergiska rhinitis/konjunktivit, men har **ingen** plats i astma-behandling. Få biverkningar, förutom för terfenadin, som kan ge livshotande arrytmier och interagerar med bl.a. antimykotika, antibiotika, antidepressiva och neuroleptika.

Avsvällande läkemedel

Imidazolinderivat utgör aktiv komponent i vanliga nässprayer.

Huvudsakligen α -adrenerg effekt. Rhinitis medicamentosa är relativt vanlig biverkan.

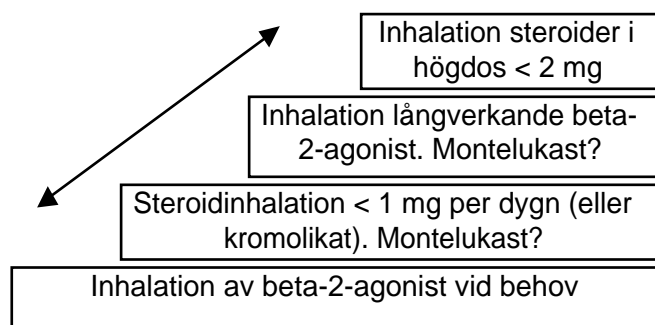
Phenylpropanolamin (Rinexin[®]) exempel på peroralt avsvällande preparat. (Pseudokrupp - racemiskt adrenalin (Micronefrin[®]) i inhalation)

Läkemedel vid hosta

Få effektiva preparat. Slemlösande såsom acetylcystein utgör en grundbehandling vid cystisk fibros och är vanlig behandling vid KOL. Verkar genom att spjälka disulfidbindningar och därigenom minska viskositeten. Opioider verkar hostdämpande. Noskapin saknar centrala effekter.

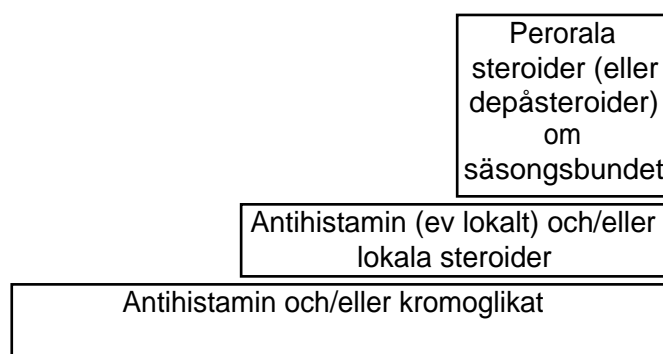
Behandlingsstrategier

Astma



Detta utgör en standardstrategi. Man kan även lägga till teofyllin ” på toppen” vid svårare fall. Tillfälliga försämringar i samband med virusinfektioner kan behöva peroral steroidbehandling. Kort tid => uttrappning behövs ej.

Allergisk rhinit/konjunktivit



Framtida behandling astma?

Anti-IgE antikroppar (Omalizumab)

Adenosinreceptorantagonister?

Specifika phosphodiesterashämmare?

Muskarina receptorantagonister, långverkande?

Apoptosstimulerare???

Hämmare av ”allergisk kemotaxis”?

Fiktivt fall

24 årige Johan söker på vårdcentralen för andningsbesvär. Han beskriver pip i bröstet i samband med innebandyspel och då han är hos sin kattälskande flickvän rinner näsan och ögonen kliar. Just idag mår han dock typiskt nog ganska bra.

Annan information av betydelse?

Vilka diagnoser kan man tänka sig?

Undersökning/utredning?

Behandlingsförslag – andra åtgärder?

Instuderingsfrågor

1. Vilken preparatgrupp utgör idag hörnstenen i astmabehandling och varför? Beskriv verkningsmekanismen och tänkbara biverkningar (beroende på administrationsätt).
2. Vid inhalationsbehandling kommer, beroende på partikelstorleken, en stor del av den inhalerade dosen (50-90%) att fastna i svalget och så småningom sväljas ned. Tänk igenom på vilka sätt man kan undvika att det nedsvälta läkemedlet utövar systemeffekter (effekter på hela organismen).
3. Beskriv verkningsmekanismen för kort- och långverkande β_2 -agonister avseende behandling av astma.
4. Då kortverkande betastimulerare fick allmän spridning kom rapporter om ökad dödlighet i akuta astmaanfall. A) Hur kan detta förklaras? (det finns flera tänkbara mekanismer) B) Skall man undvika betastimulerare av detta skäl?
5. Astma karaktäriseras av obstruktiva symtom med variabilitet och reversibilitet. Vad menas med obstruktivitet i detta sammanhang och hur kan man påvisa reversibilitet?
6. Leukotrienantagonister utgör ett ganska nytt tillskott i behandlingsarsenalen mot astma. Beskriv verkningsmekanism och indikationer.
7. Vad är rhinitis medicamentosa? Orsaker? Behandling?