

---

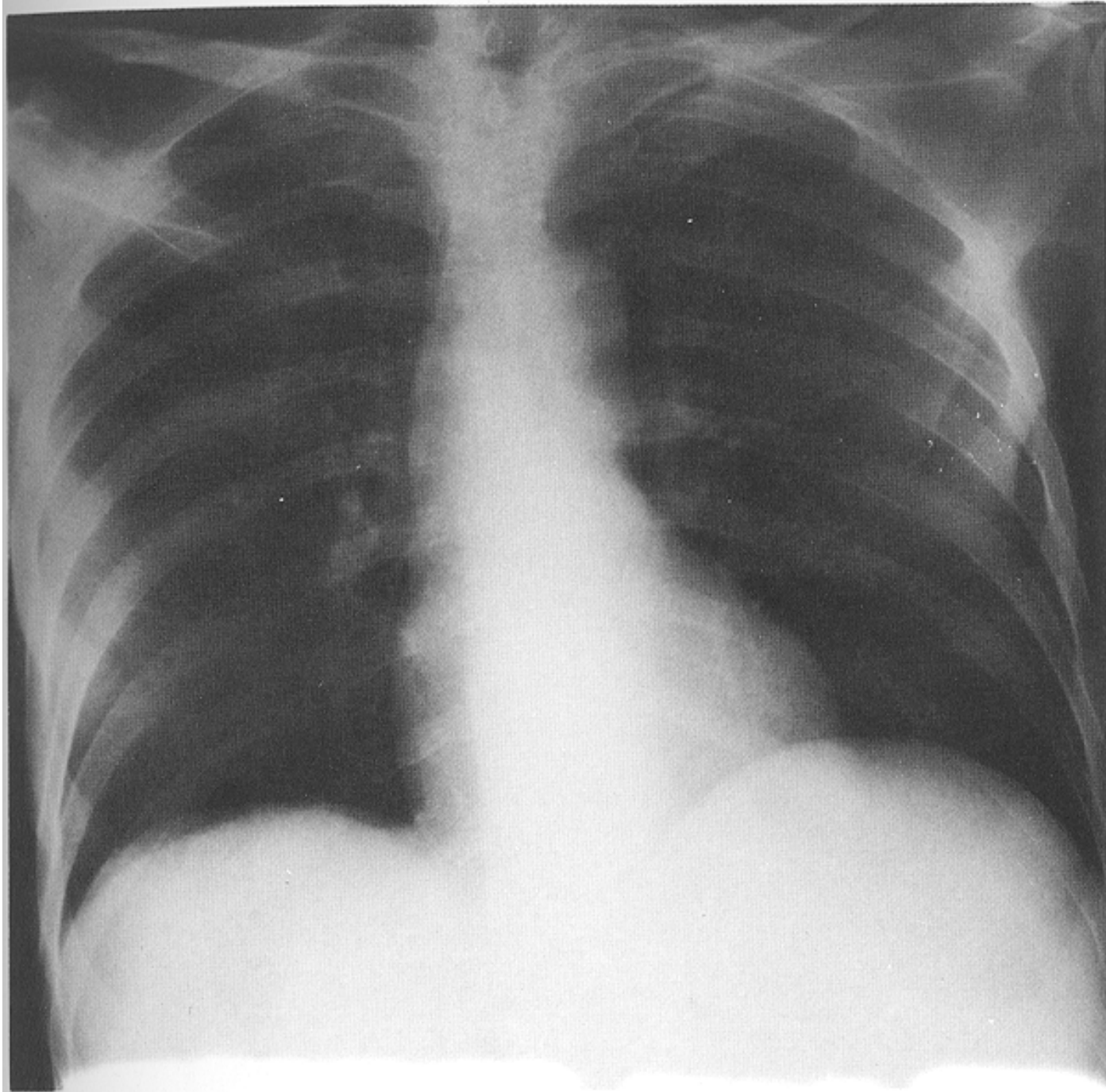
# **Astma CHOPN**

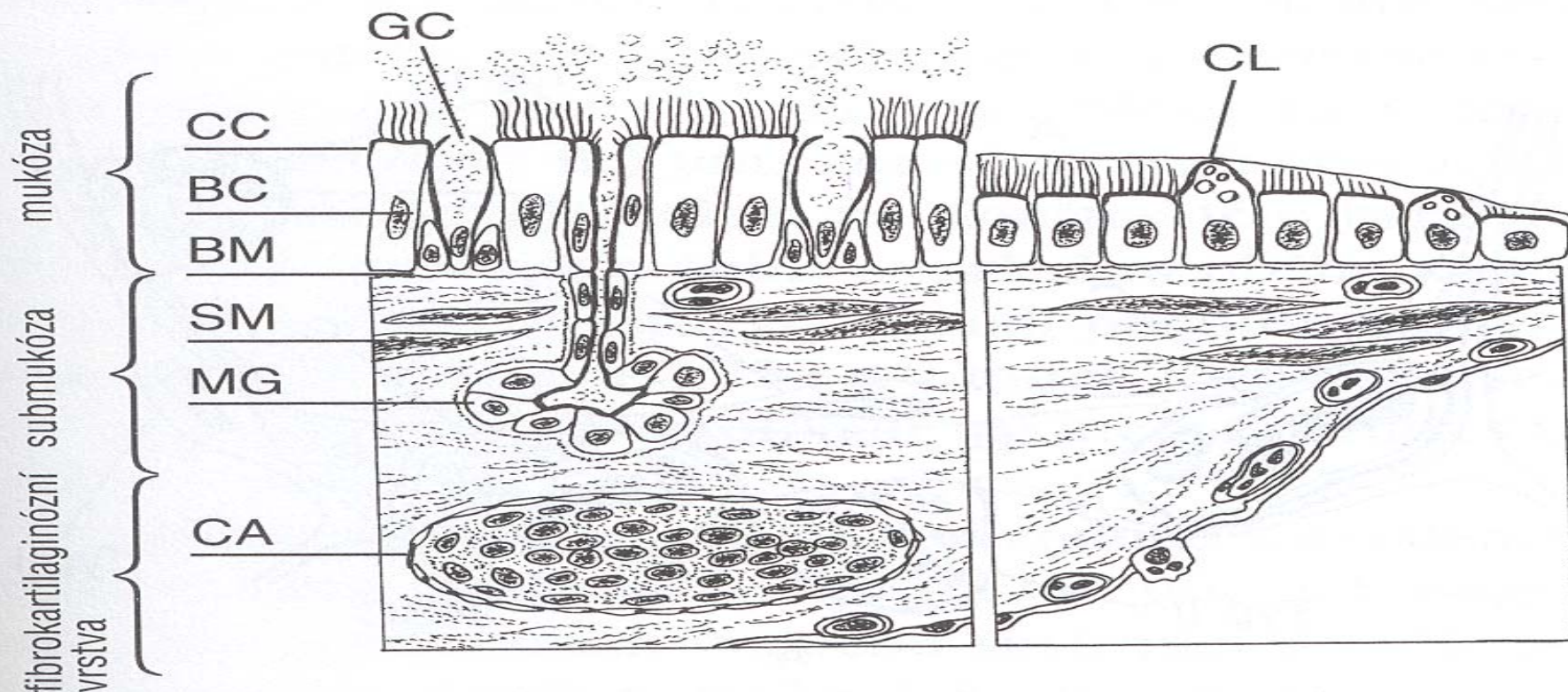
**a alergická rýma**

**Základní informace o léčbě**

**Přehled antiastmatik**

**Rtg plic**





*Obr. 10.1. Schematický řez bronchiální stěnou:*

*A – na úrovni průdušnice a průdušek;*

*B – na úrovni bronchiolů.*

*CC = ciliární epitelová buňka; GC = pohárová buňka; BM = bazální membrána; BC = bazální buňka; SM = hladká svalovina; MG = hlenová žláзка; CA = chrupavka; CL = Clarova buňka*

# **Astma - definice onemocnění**

---

- **Astma je chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest.**
- **Hlavními buňkami, které se v tomto zánětu účastní, jsou eozinofilní granulocyty a žírné buňky, méně se uplatňují neutrofilní a bazofilní granulocyty.**
- **Tento zánět zvyšuje hyperreaktivitu průdušek, jejím výsledkem jsou projevy reverzibilní bronchiální obstrukce vymizí spontánně nebo vlivem léčby.**

# **Astma - charakteristika**

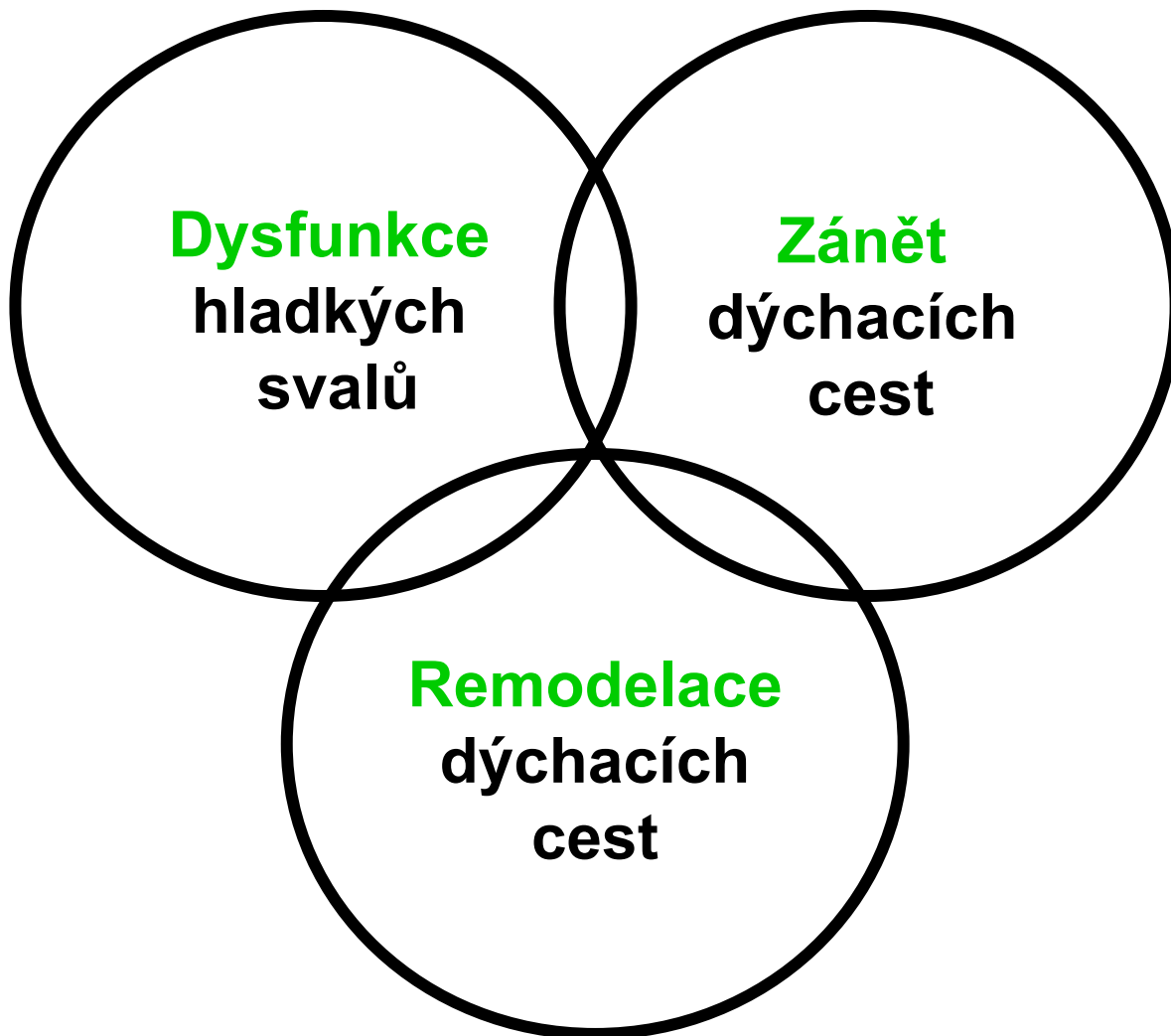
---

**Astma je plicní onemocnění  
charakterizované:**

- 1. reverzibilní obstrukcí dýchacích cest  
(ne vždy úplnou) ovlivnitelnou  
léčbou, či bez ní**
- 2. zánětem dýchacích cest**
- 3. hyperreaktivitou dýchacích cest**

# Astma - patofysiologie

---



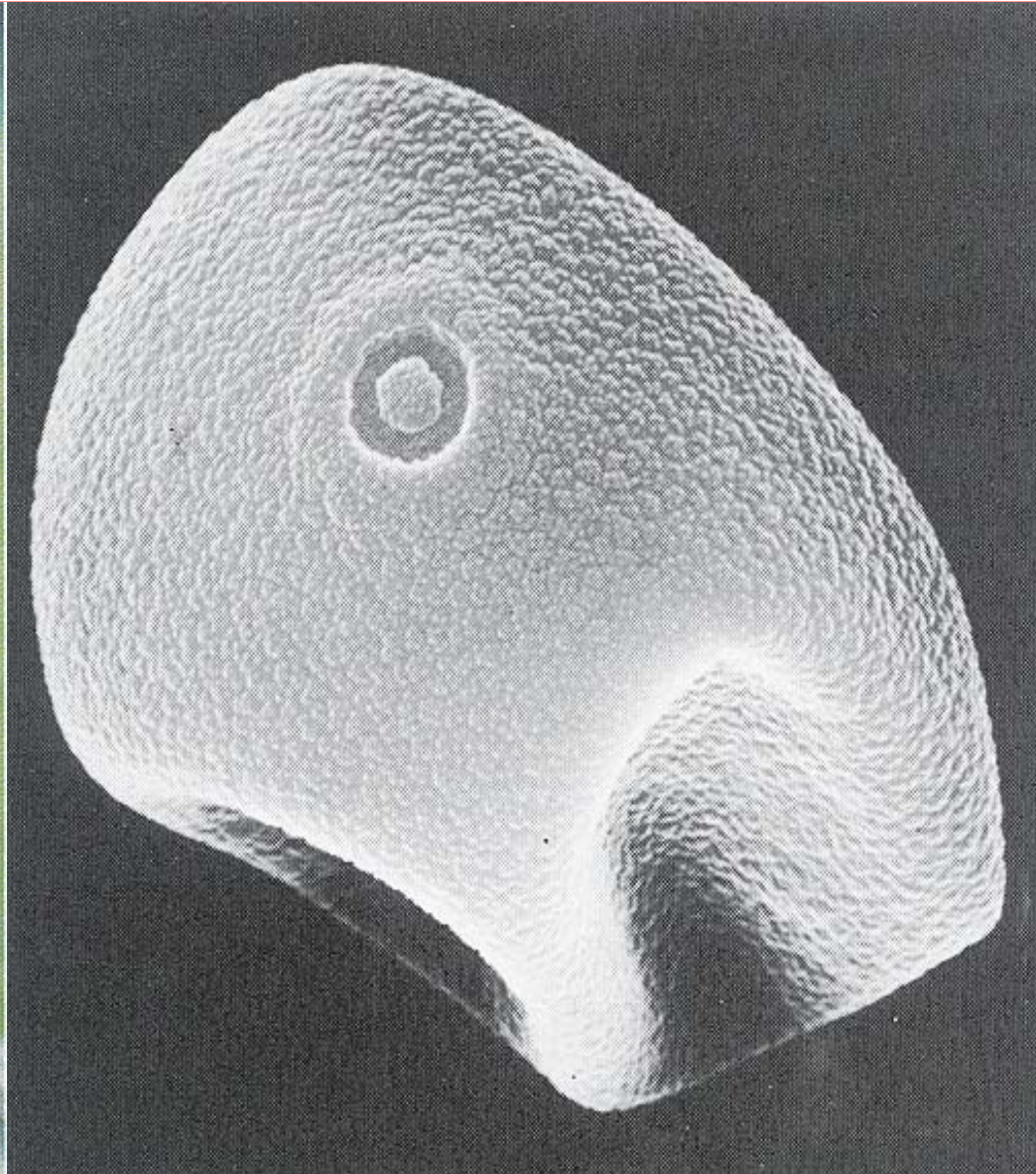
# Patogeneze Astmatu

---

- **Genetická dispozice (geny na 5. a 11. chromozomu)**
- **Mechanizmy imunologické přecitlivělosti I. Typ, ale i III.a IV. typ**
- **Neimunologické - chronické bakteriální a virové záněty, chronická iritace, námaha, stress**

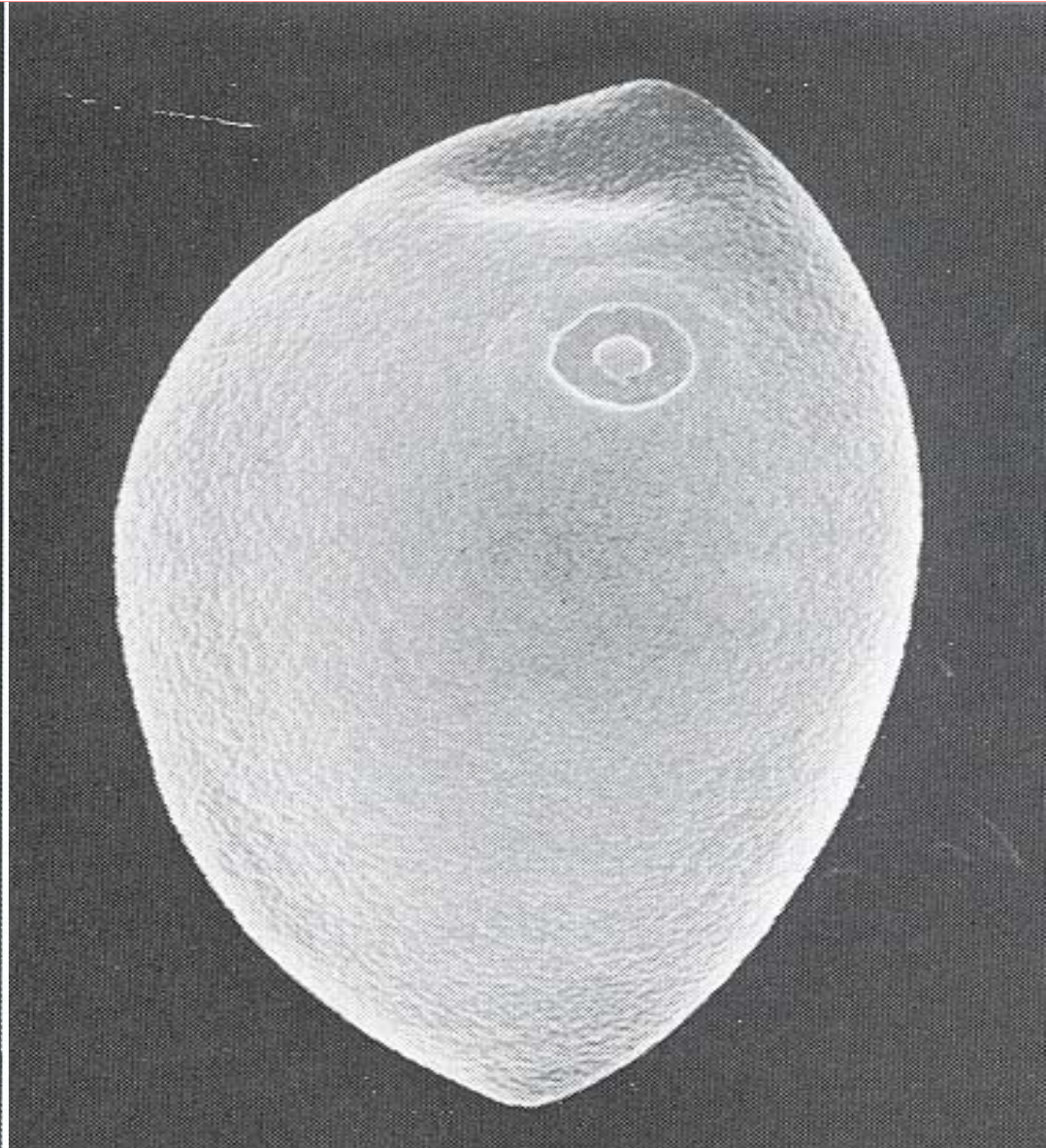
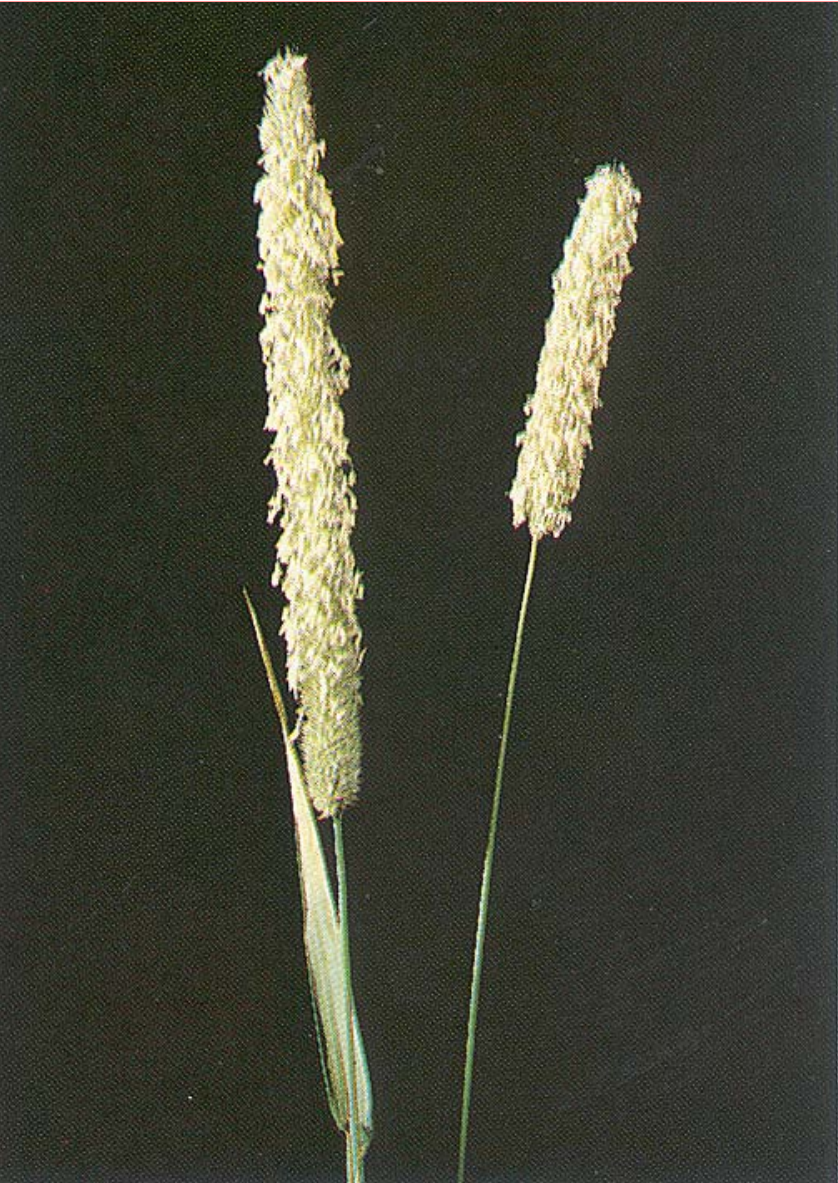


# Pyly



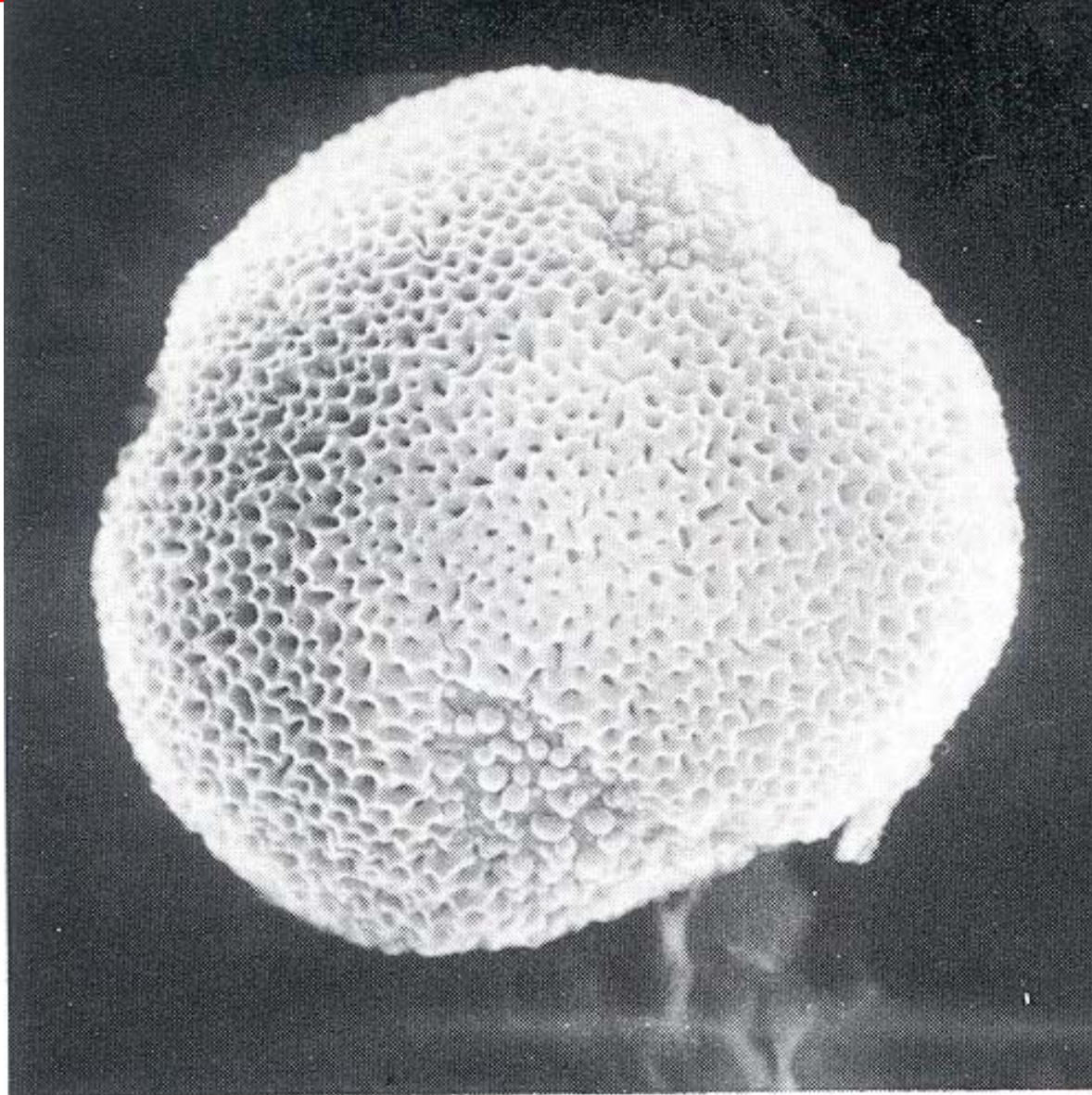


# Pyly

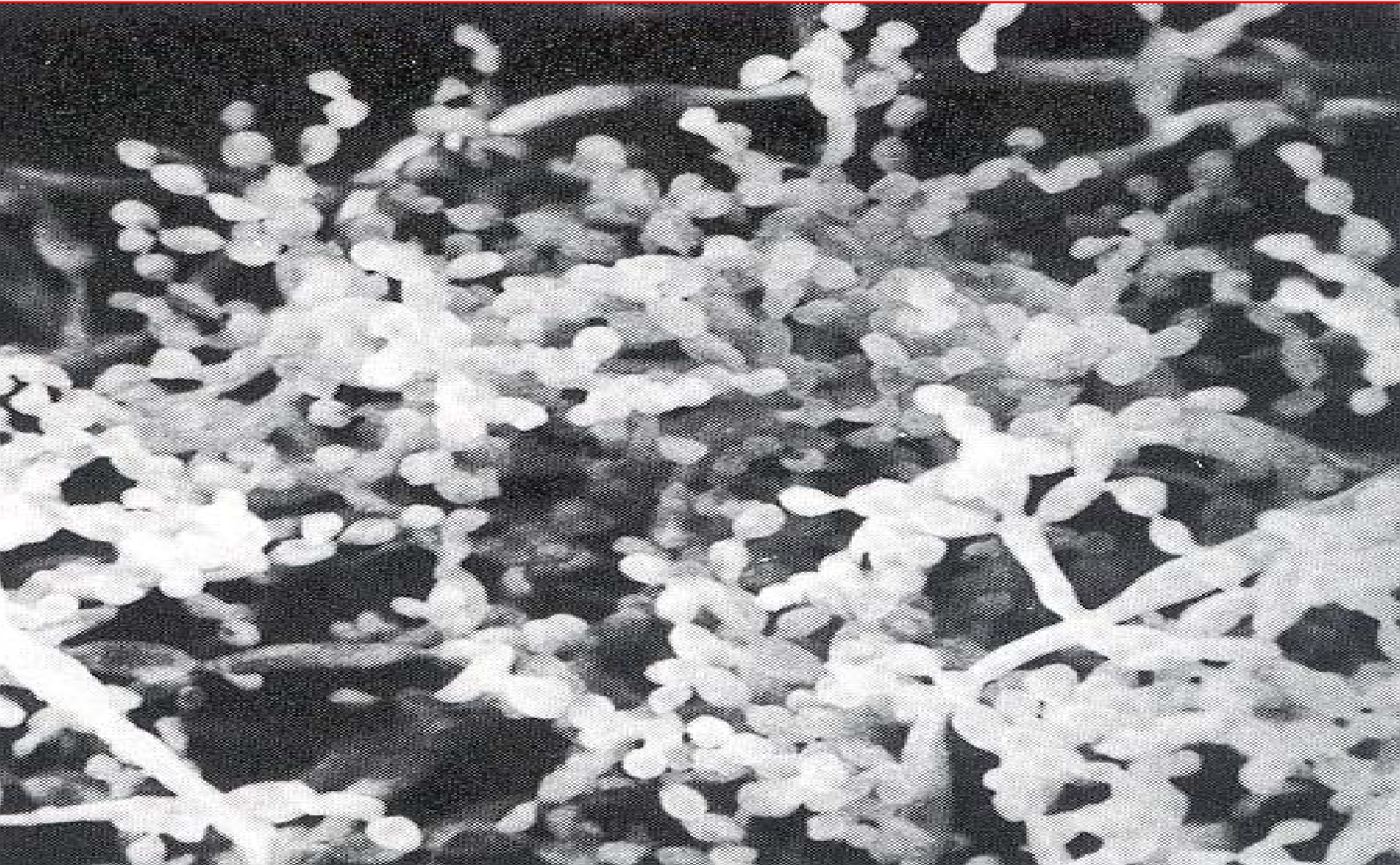




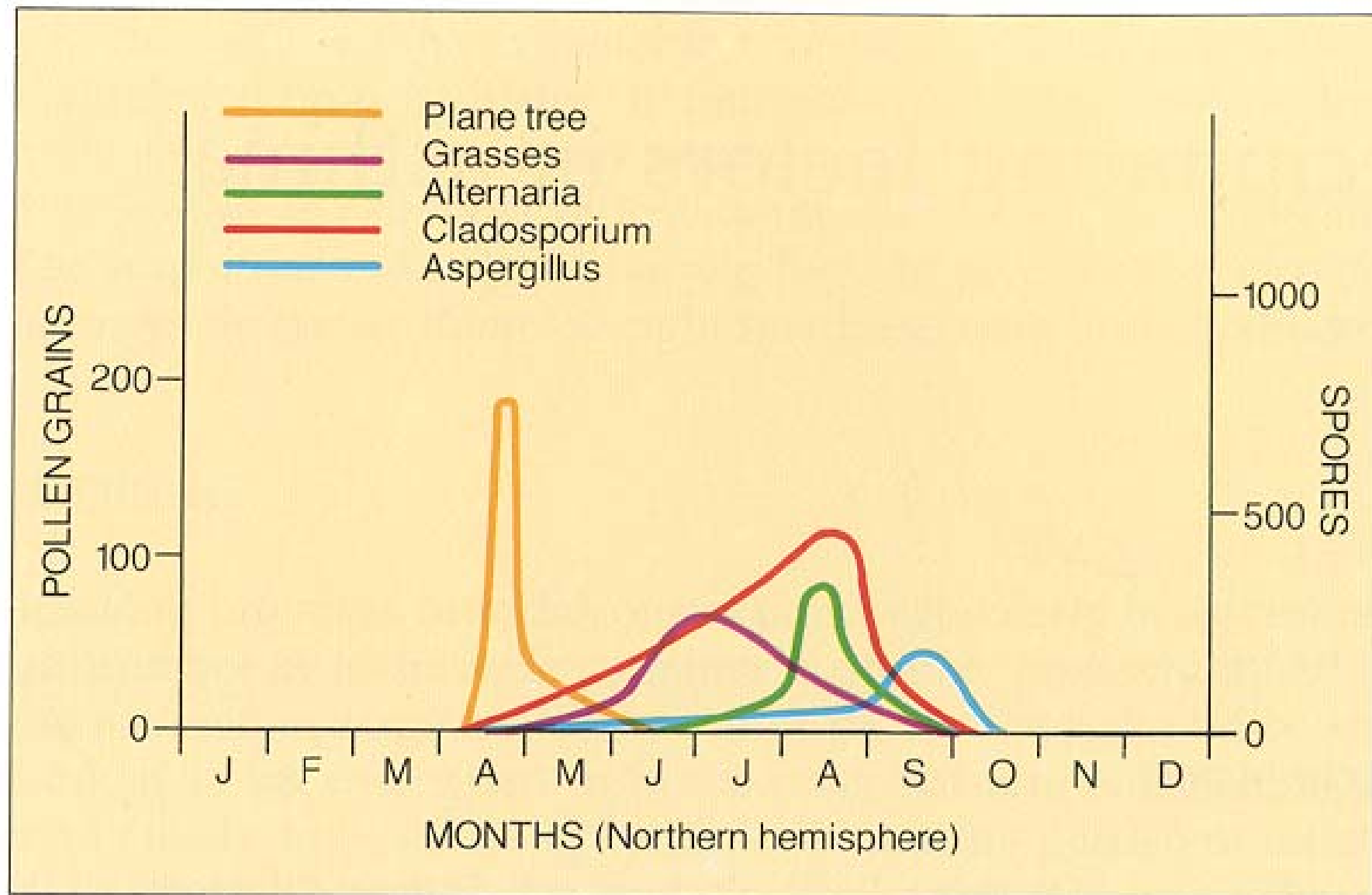
# Pyly



# Houby



# Sezónní výskyt alergenů

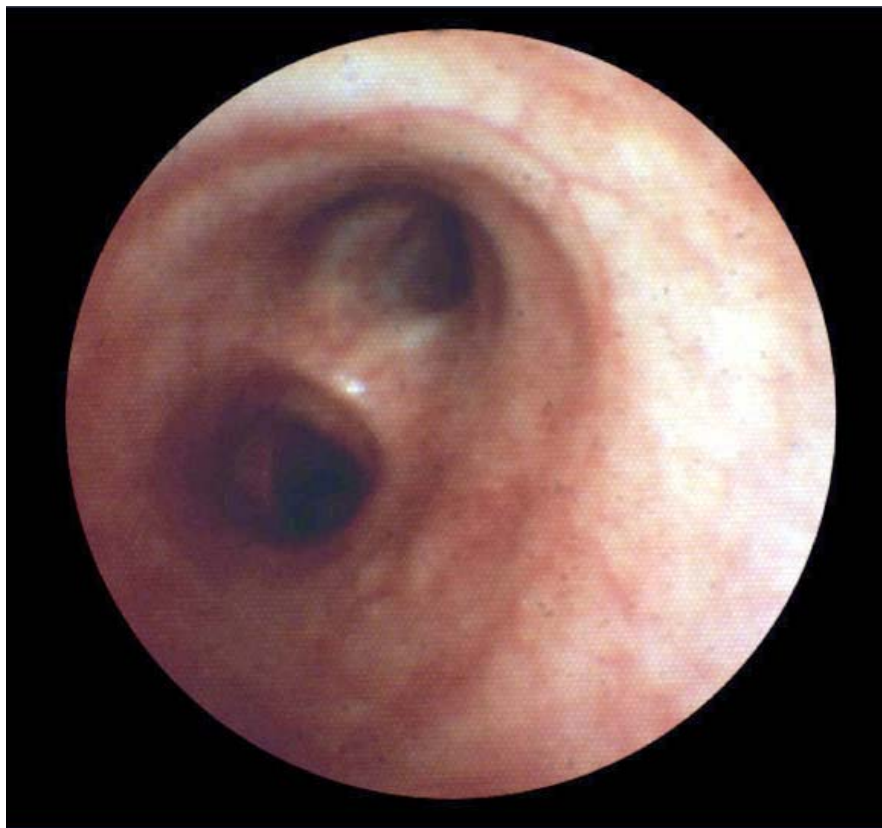




# Roztoči



# Bronchokonstrikce



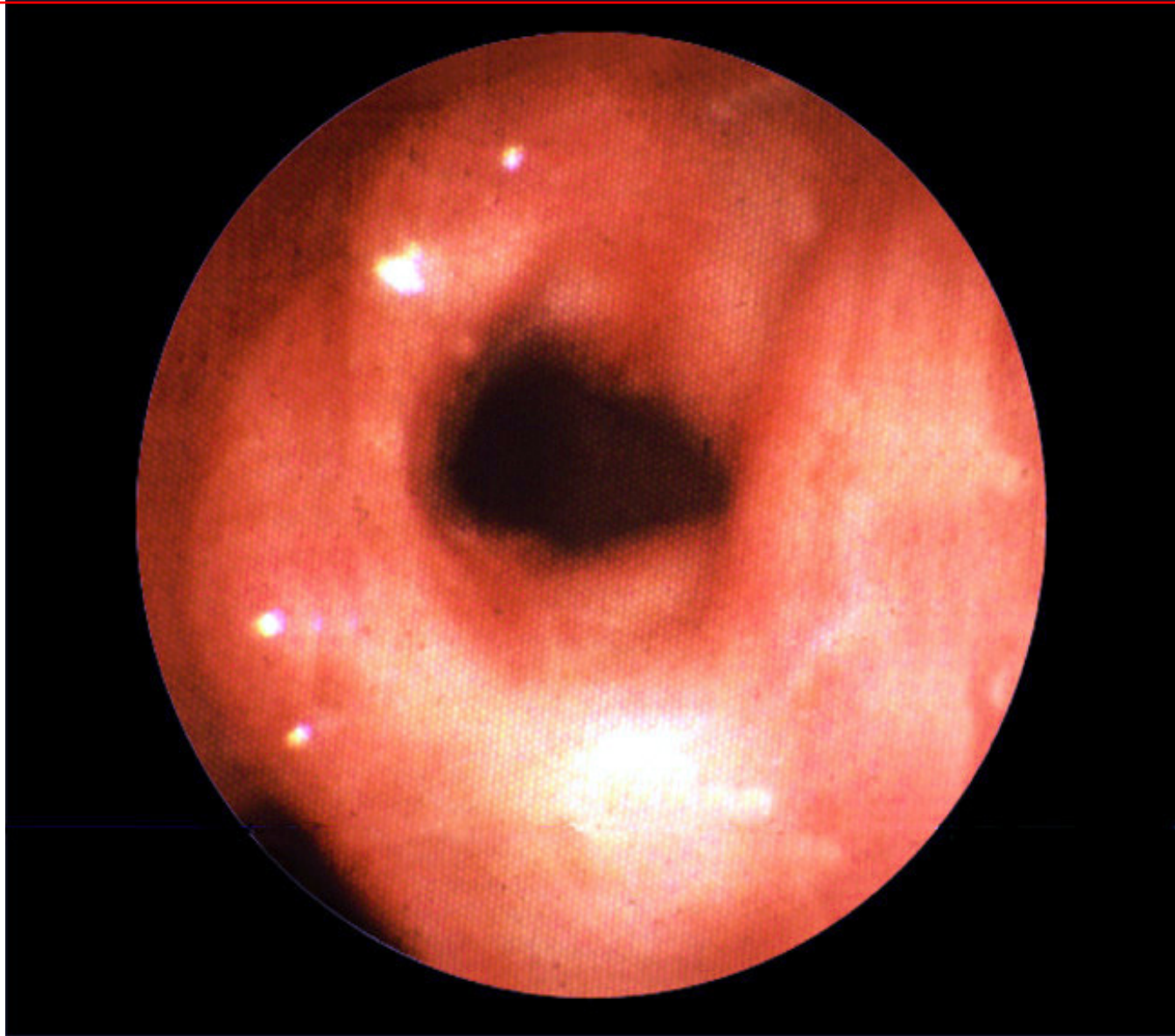
**Před**



**10 minut po  
provokaci  
alergenem**

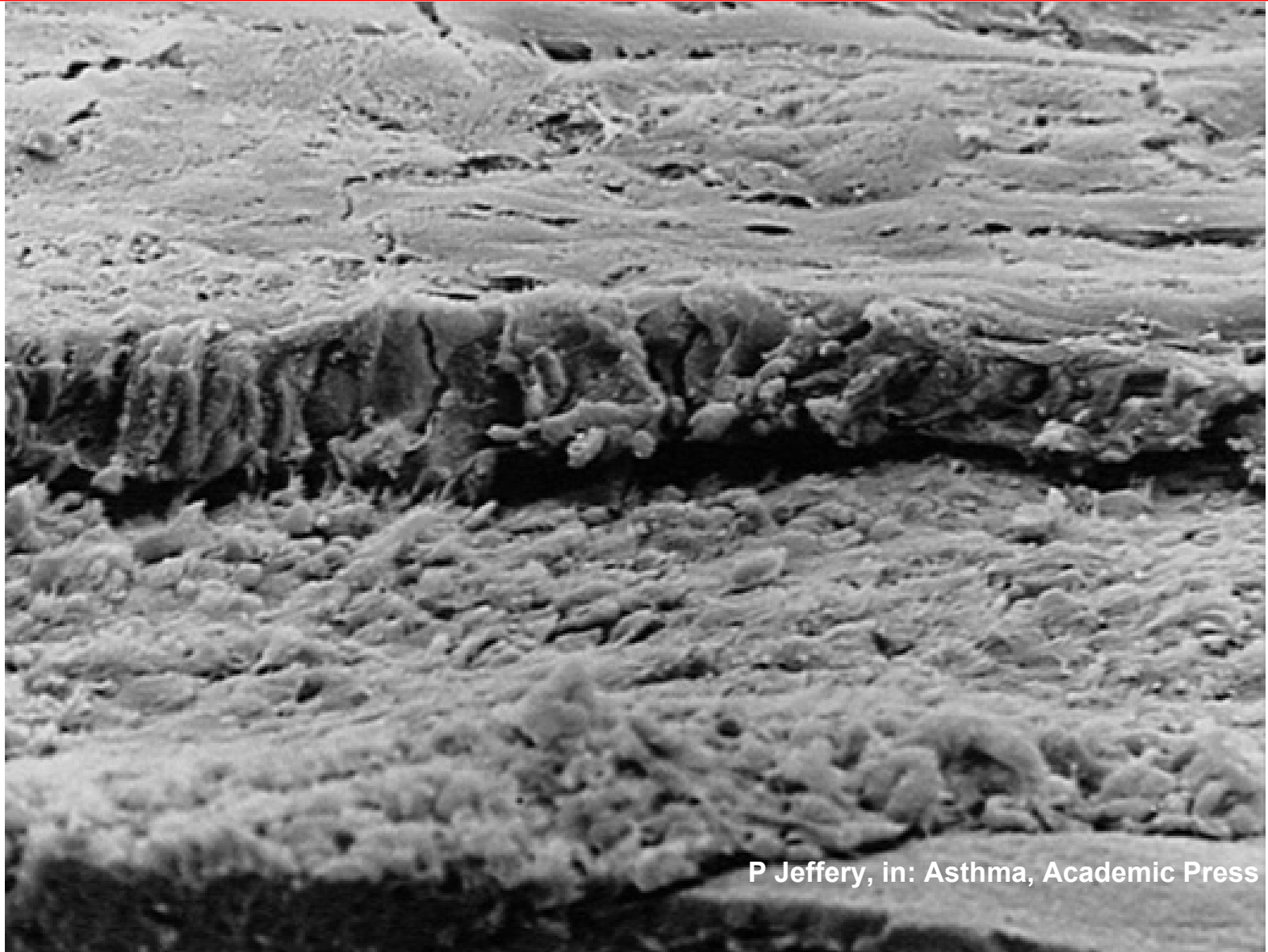
P Howarth

# Edém sliznice dýchacích cest





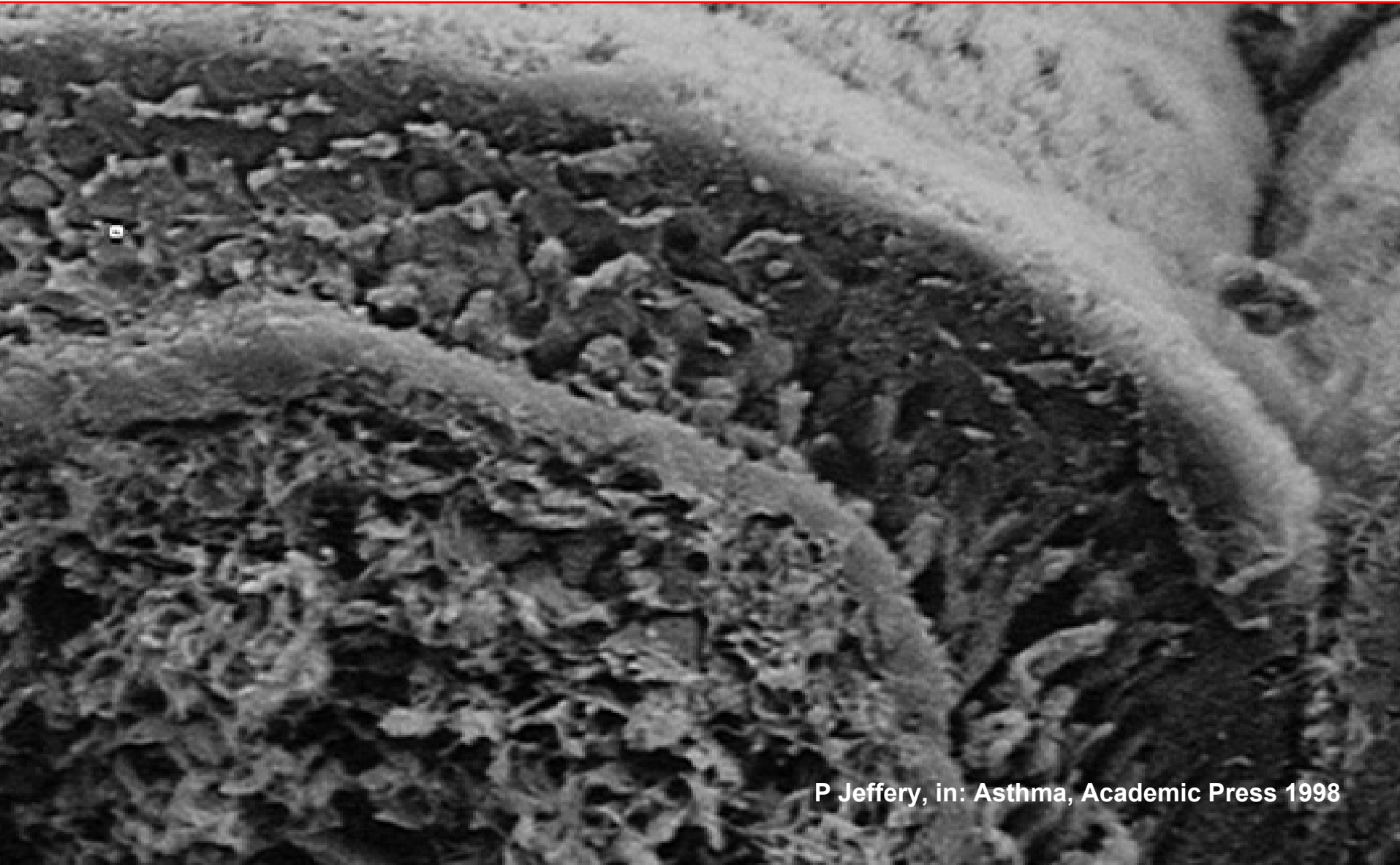
# Poškození epitelu



P Jeffery, in: Asthma, Academic Press

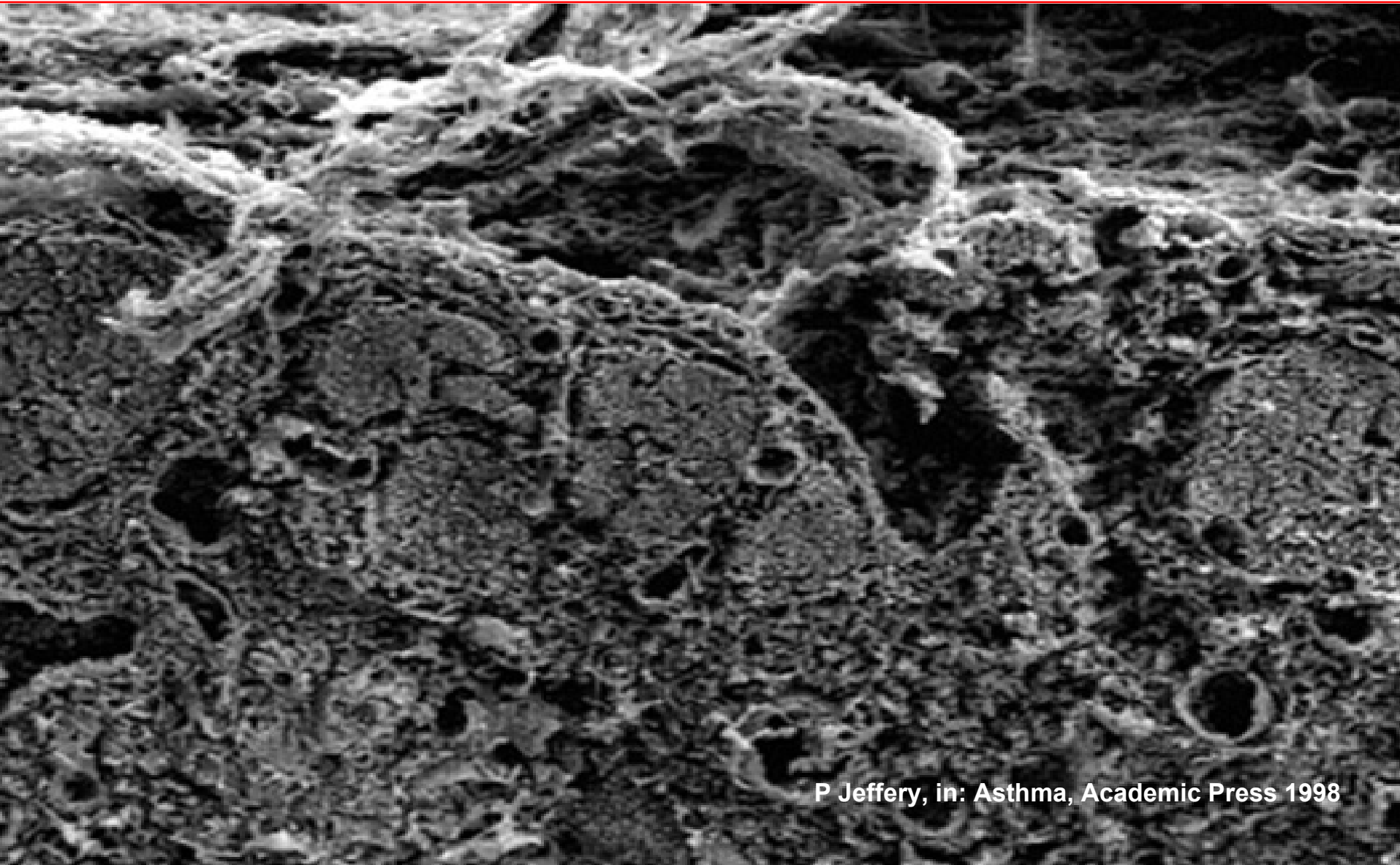


# Ztluštění bazální membrány



P Jeffery, in: Asthma, Academic Press 1998

# Hyperplazie hladké svaloviny



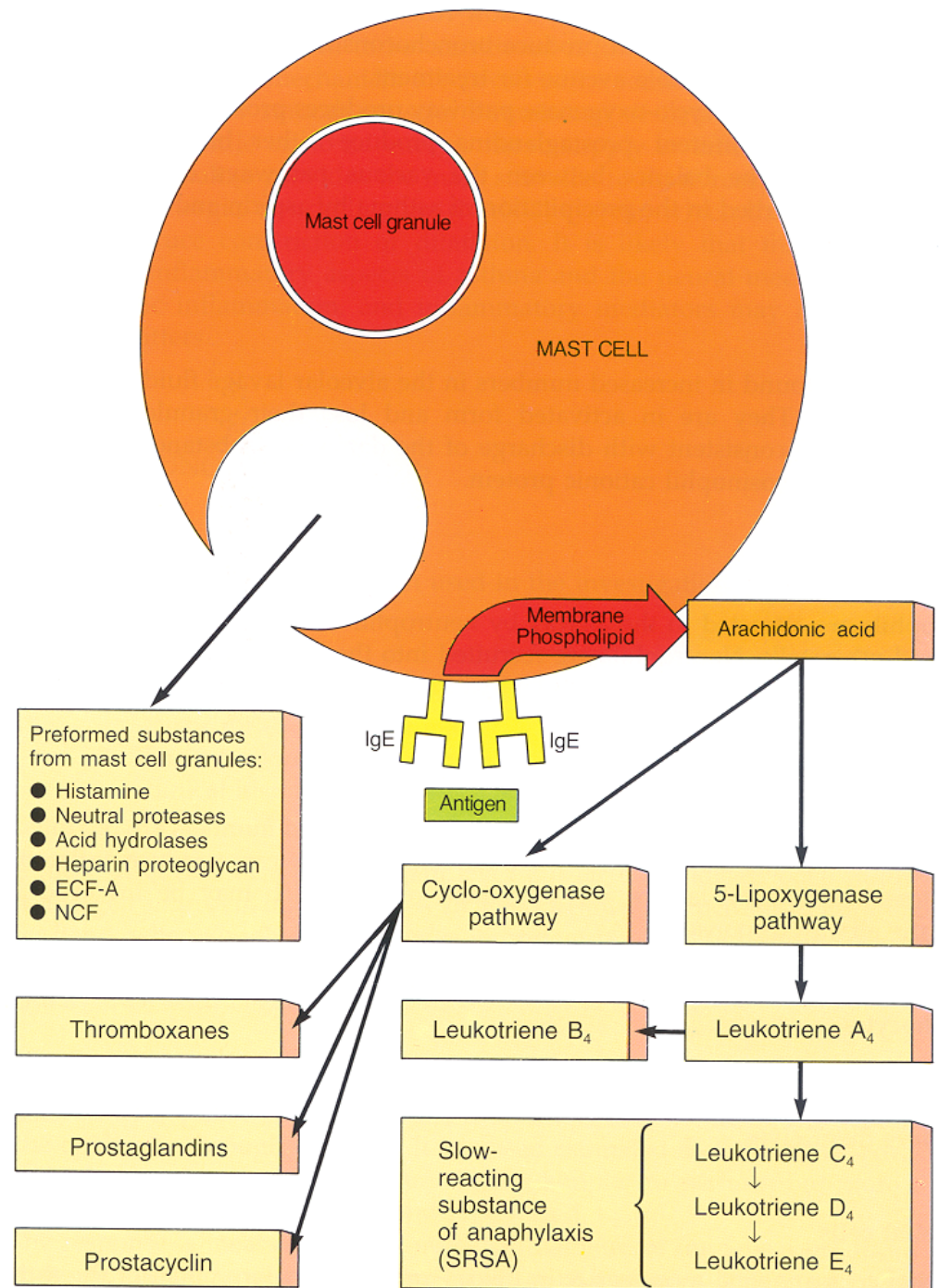
P Jeffery, in: Asthma, Academic Press 1998

# Astma a mediátory

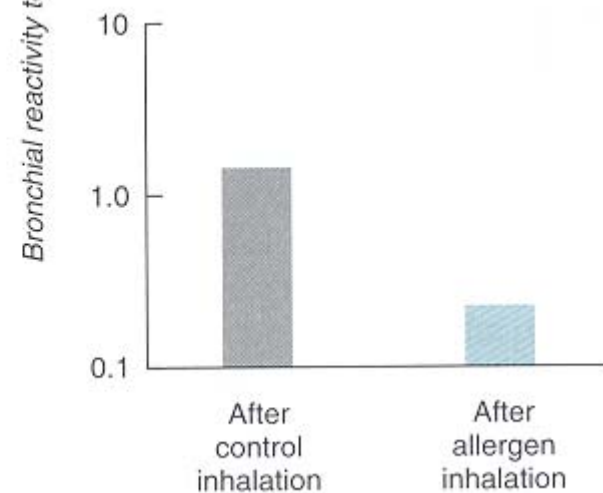
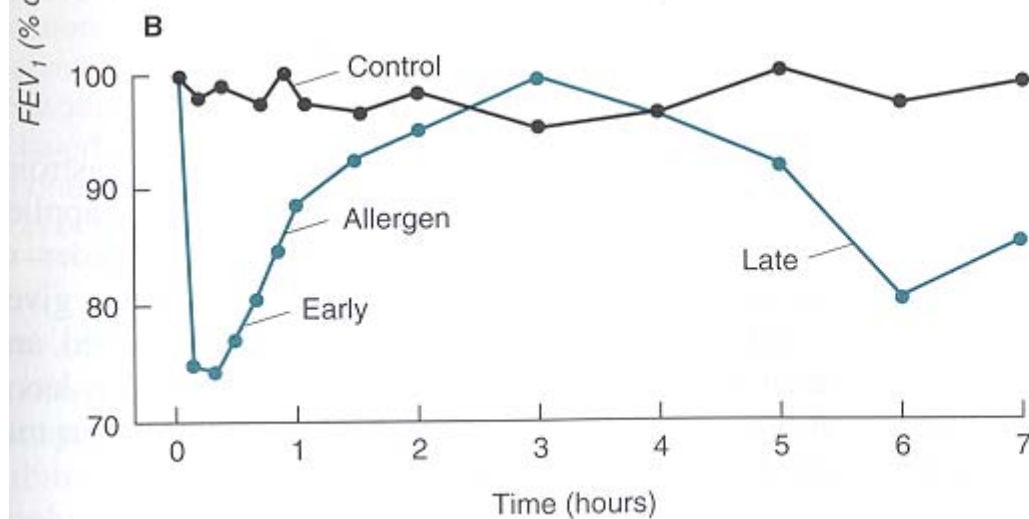
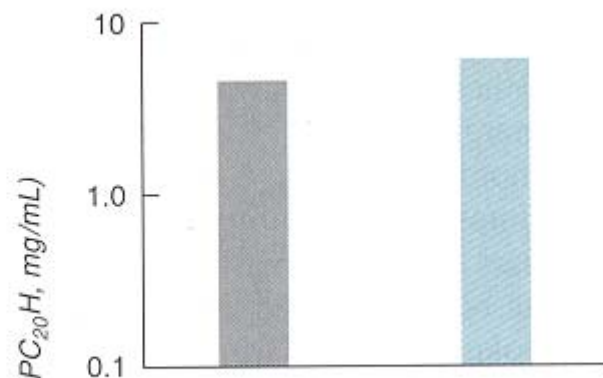
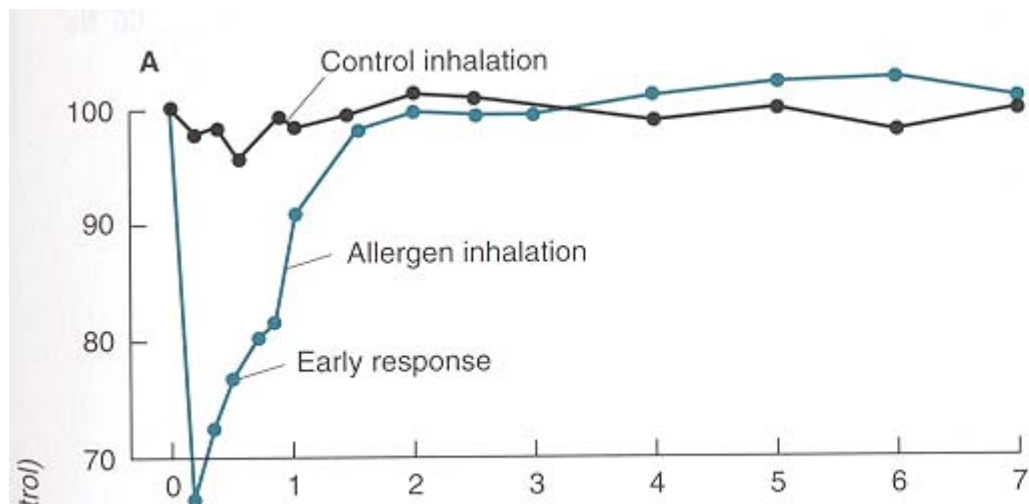
---

- Hyperreaktivita bronchů je výsledkem trvalého zánětu jako odpověď na různé stimuly - alergenů, viry, chemikálie apod. Zánětlivé mediátory - jsou uvolňovány z buněk - eozinofilů, neutrofilů, monocytů, mastocytů, makrofágů.
- **Histamin** je připraven
- Ostatní jsou metabolity k. arachidonové
- **Cyklooxygenáza** -  $\text{PGD}_2$
- **Lipoxygenáza** - leukotrieny
- **PAF**

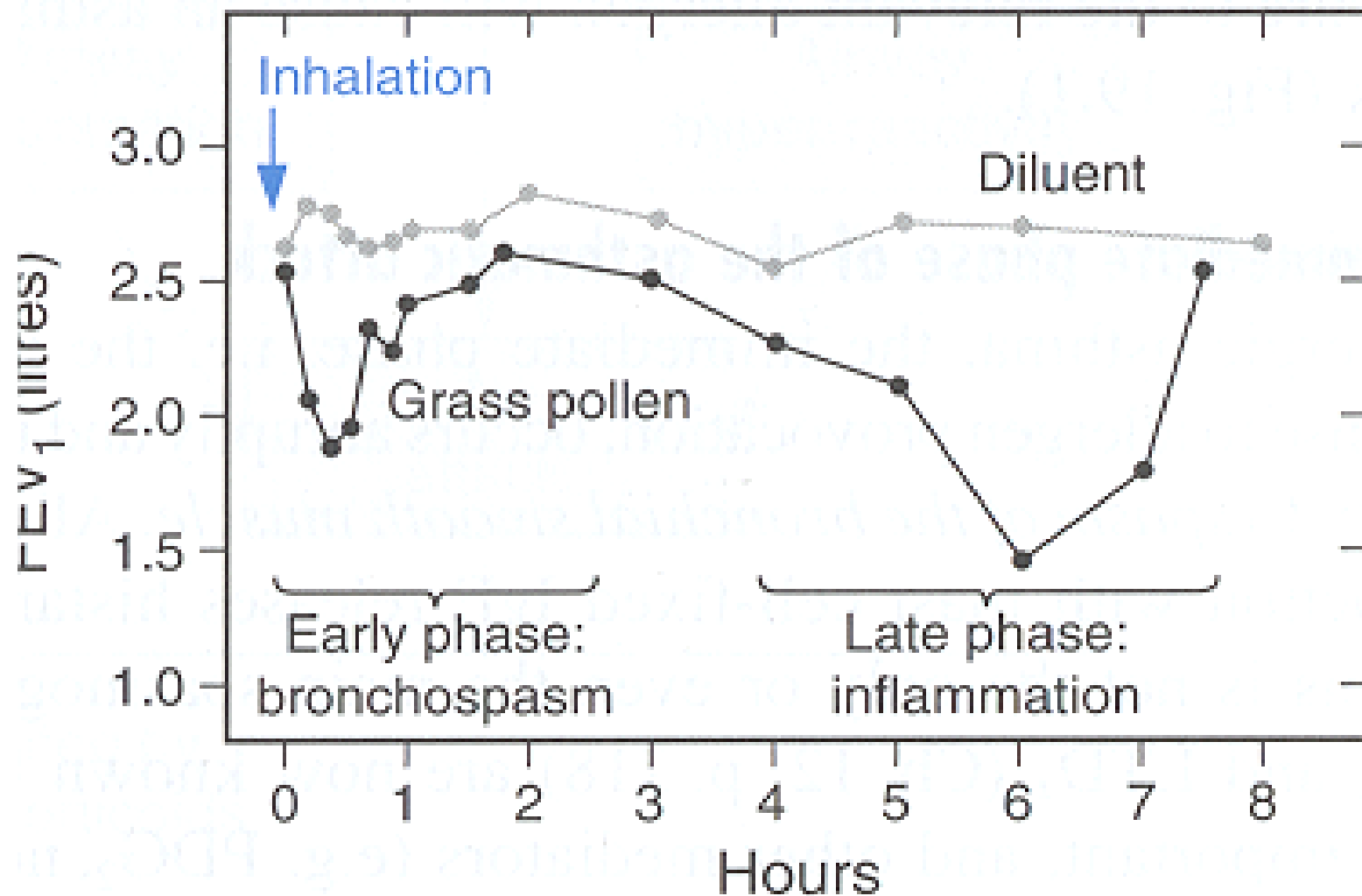
# Mediatory







# Časná a pozdní alergická reakce



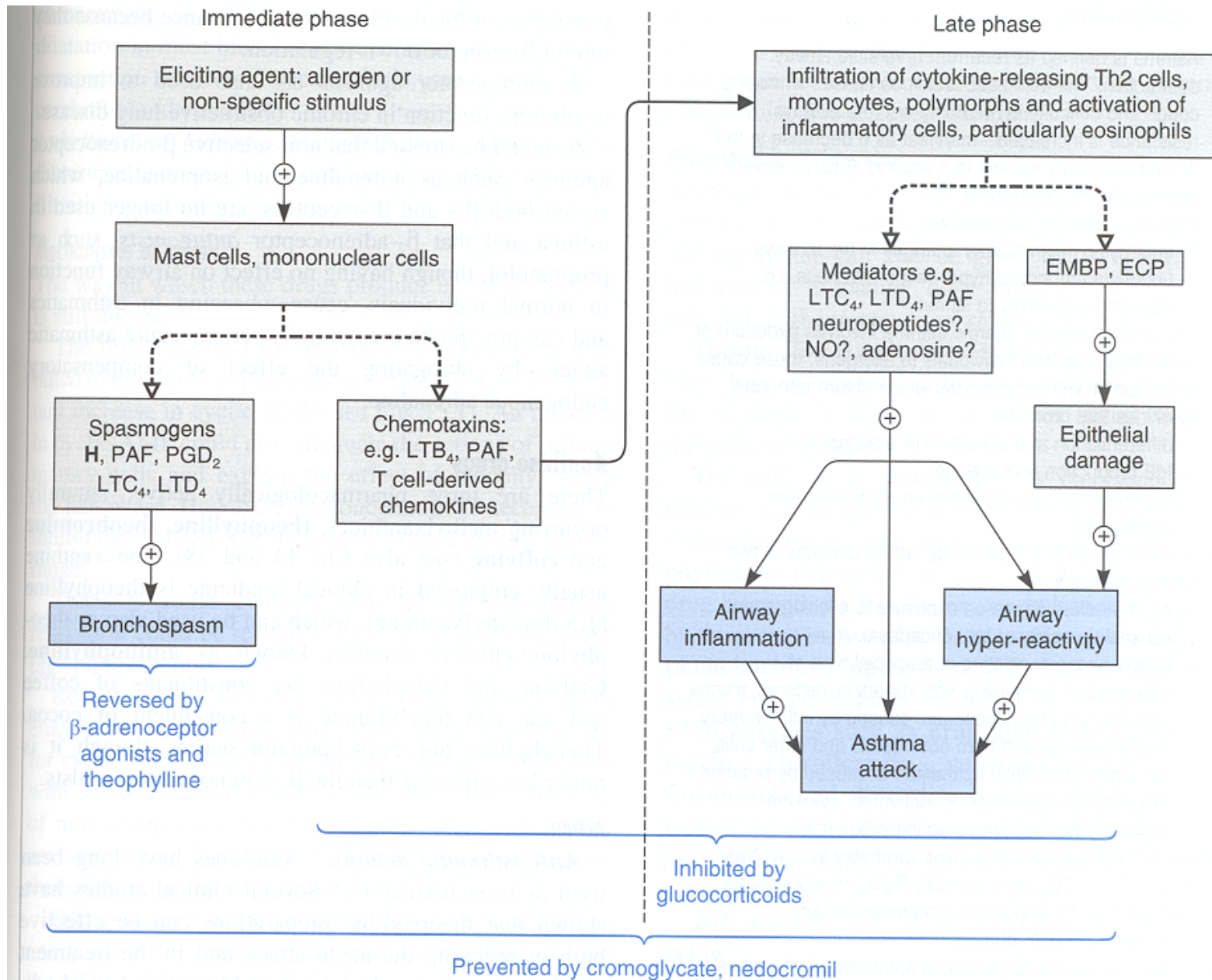


Fig. 19.3 Outline of the reactions thought to occur in asthma, with the actions of the main drugs. (1) Histamine

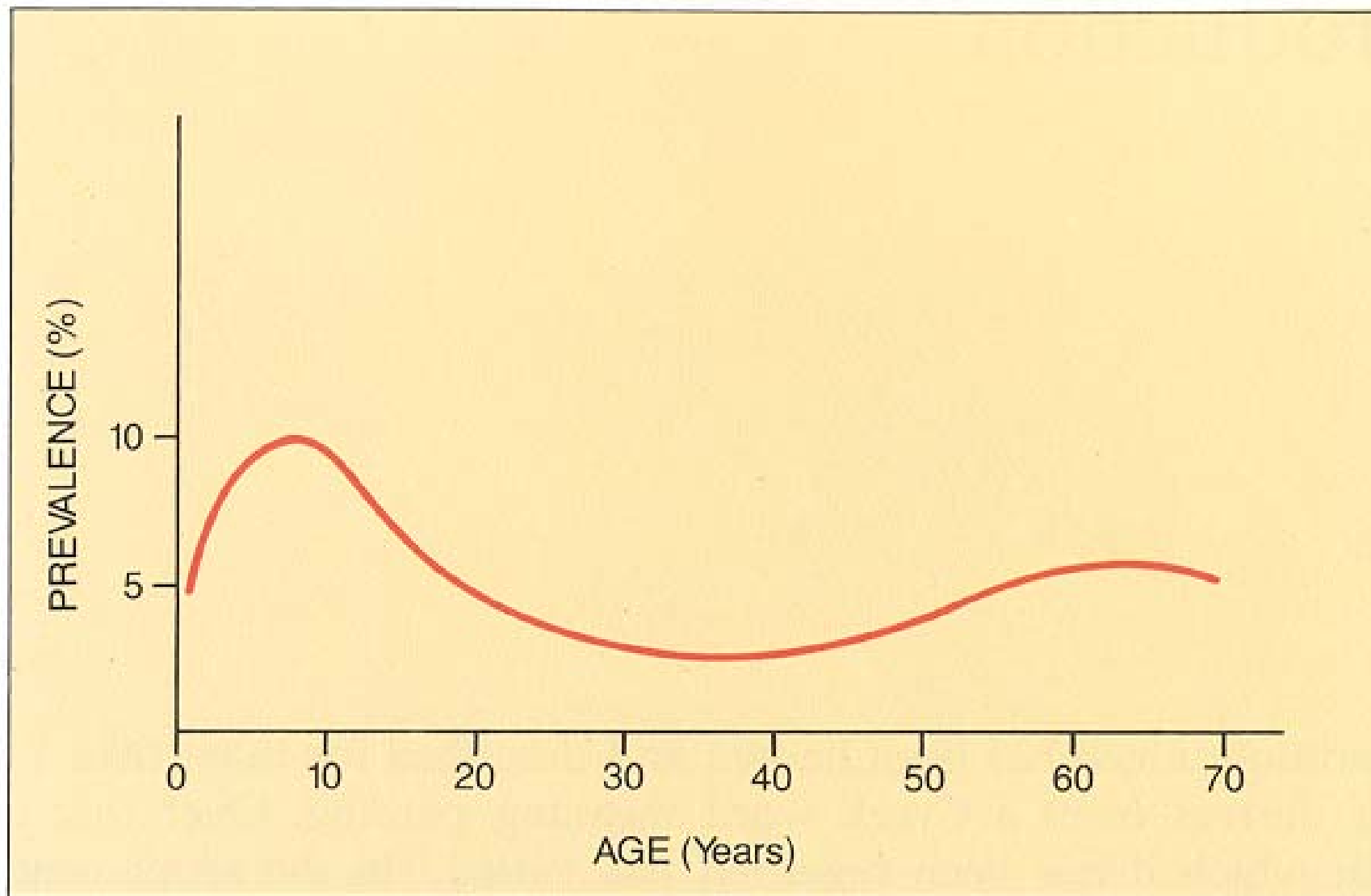
# Astma - epidemiologie

---

- **Prevalence se podle údajů liší - 3 - 10 %**
- **Převážně ambulantní léčení**
- **Spíše podcenění diagnózy zkresluje epidemiologické údaje**



# Věková prevalence astmatu



# Astma - cíl léčby

---

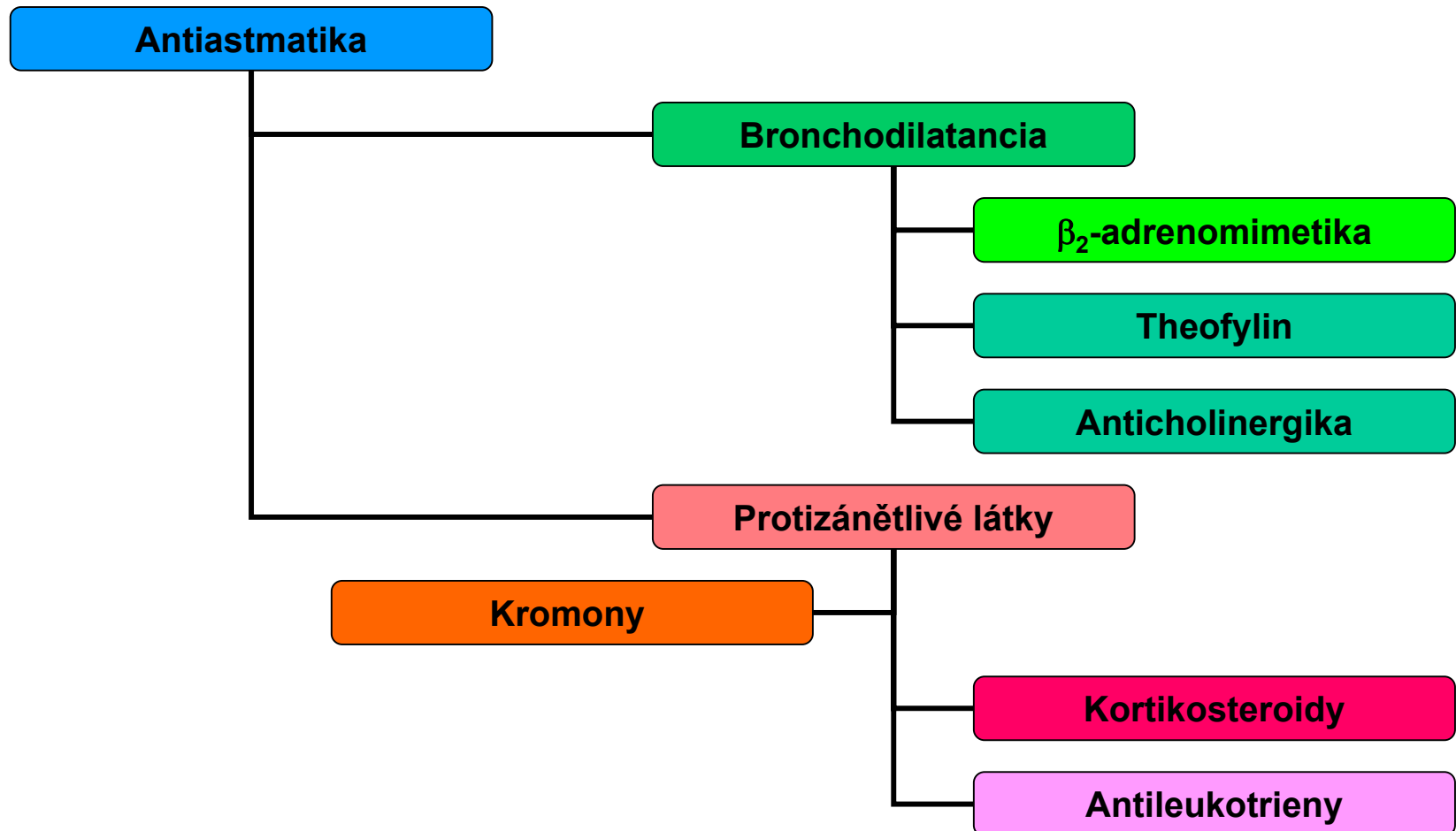
- **Udržet normální činnost (včetně cvičení)**
- **Udržet plicní funkci blízko normální hodnotě**
- **Předcházet obtížím (kašel, dušnost)**
- **Předcházet exacerbacím**
- **Vyvarovat se NÚ terapie**

# **Astma - léčba**

---

- **Výchova pacienta**
- **Kontrola prostředí**
- **Farmakoterapie**
- **Funkční monitorování**

# Astma - farmakoterapie





# Bronchodilatancia

## Anti-asthma drugs—bronchodilators

- $\beta_2$ -adrenoceptor agonists (e.g. salbutamol) are first-line drugs (for details see Ch. 8).
  - They act as physiological antagonists of the spasmogenic mediators, but have little or no effect on the bronchial hyper-reactivity.
  - Salbutamol is given by inhalation; its effects start immediately and last 3–5 h; it can also be given by intravenous infusion in status asthmaticus.
  - Salmeterol is given by inhalation; its duration of action is 12 h.
- Theophylline is a second-line drug.
  - It is a xanthine compound; the mechanism of action is uncertain but may be by inhibition of cyclic GMP- or cyclic AMP-phosphodiesterase.
  - It has a narrow therapeutic window; unwanted effects include chronotropic and inotropic effects on the heart, CNS stimulation and gastrointestinal disturbances.
  - It is given intravenously (by slow infusion) for status asthmaticus, or orally (as a sustained-release preparation) as a second-line treatment.
  - It is metabolised in the liver, and liver dysfunction and viral infections increase its plasma concentration and  $t_{1/2}$  (normally 12 h with sustained-release preparation).
  - Drug interactions with theophylline are important, some (e.g. some antibiotics) increase the  $t_{1/2}$ , others (e.g. antiepileptic drugs) decrease it.
- Muscarinic-receptor antagonists (e.g. ipratropium bromide) are second-line drugs (see Ch. 7 for details).
  - Ipratropium bromide binds to all muscarinic receptor subtypes ( $M_1$ ,  $M_2$  and  $M_3$ ); it inhibits acetylcholine-mediated bronchospasm. *It is given by aerosol inhalation.*

# Protizánětlivé látky

## Anti-asthma drugs—anti-inflammatory agents

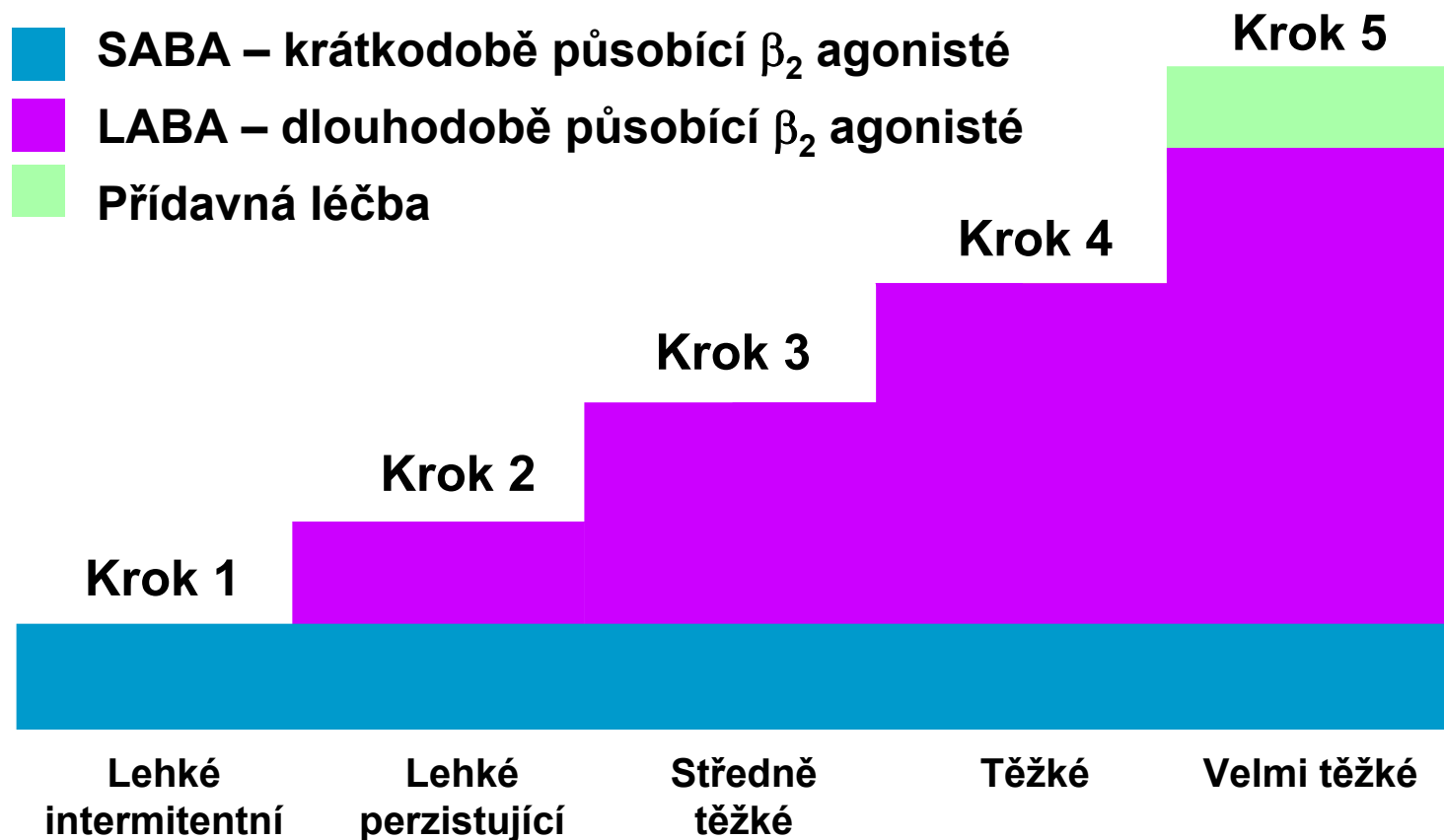
### Glucocorticoids (for details see Ch. 24)

- These reduce the inflammatory component in chronic asthma and are life-saving in *status asthmaticus* (acute severe asthma).
- They are not effective in the treatment of the immediate response to the eliciting agent.
- The mechanism of action involves decreased formation of cytokines, particularly those generated by Th2 lymphocytes (see Key Points Box on p. 423), decreased activation of eosinophils and other inflammatory cells, and decreased formation of prostaglandins and possibly of PAF, LTC<sub>4</sub> and LTD<sub>4</sub> (see Fig. 12.4).
- They are given by inhalation (e.g. beclomethasone); systemic unwanted effects are rare, but oral thrush and voice problems can occur. In deteriorating asthma, an oral glucocorticoid (e.g. prednisolone) or intravenous hydrocortisone is also given.

### Sodium cromoglycate

- Given prophylactically this can prevent both phases of asthma and reduce bronchial hyper-responsiveness in many but not all patients. Children are more likely to respond than adults.
- The mechanism of action is uncertain. Depression of release of neuropeptides, antagonism of tachykinin receptors, inhibition of cytokine release and inhibition of PAF interaction with platelets and eosinophils may be important; mast cell stabilisation is not.
- It is given by inhalation and acts locally. 10% is absorbed; it is excreted unchanged.
- Unwanted effects are minor respiratory tract irritation and (rarely) hypersensitivity.

# Kombinovaná antiastmatika (LABA) v léčbě astmatu



# Význam kombinované léčby astmatu

---

- Kombinovaná léčba je v kontrole astmatu v současné době nejvýznamnějším pokrokem.
- LABA jsou nejúčinnějším doplňkem léčby IKS.
- Kombinace IKS a LABA rychle zlepšuje všechny aspekty astmatu včetně výskytu exacerbací.
- Kombinace léků v jednom inhalátoru zlepšuje účinnost i compliance.



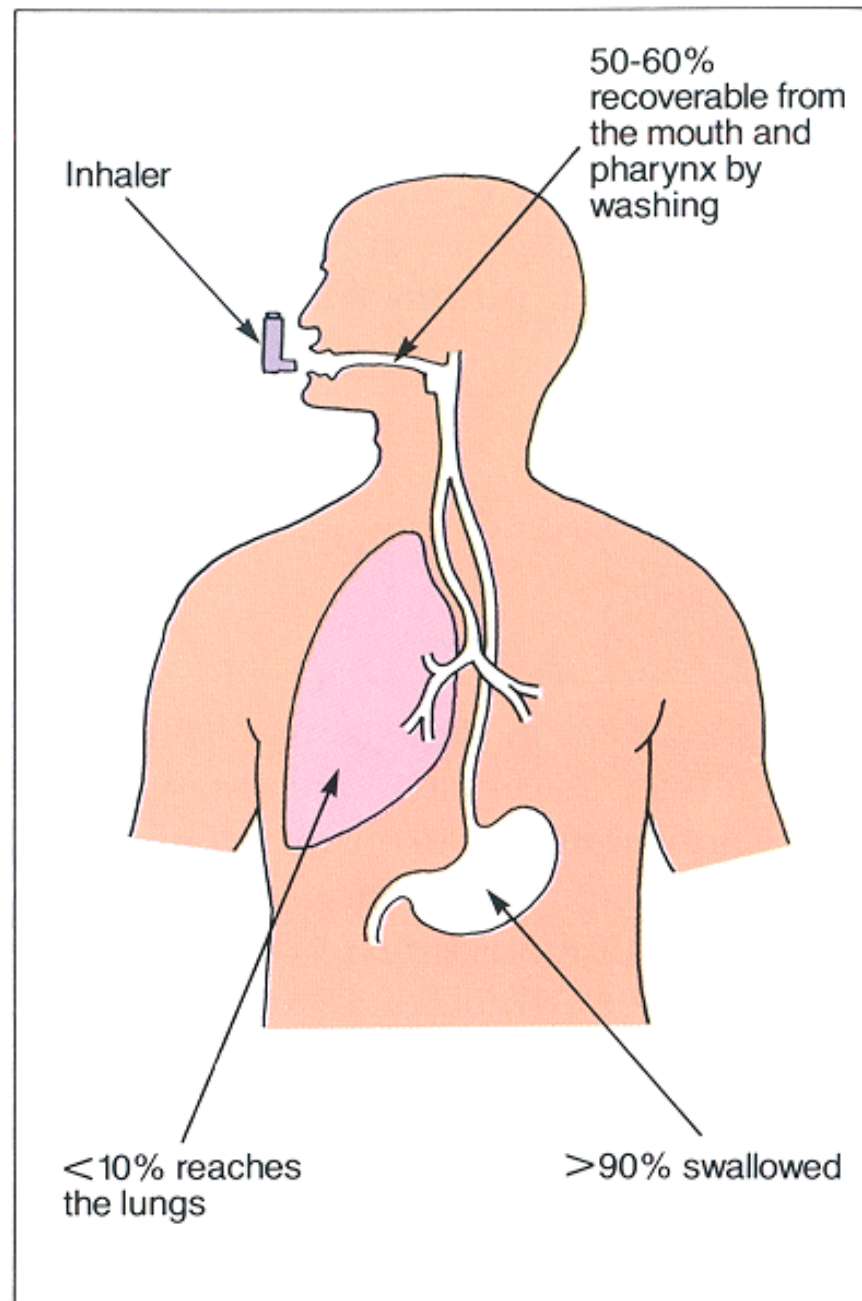
# Antiastmatika - aplikační cesty

---

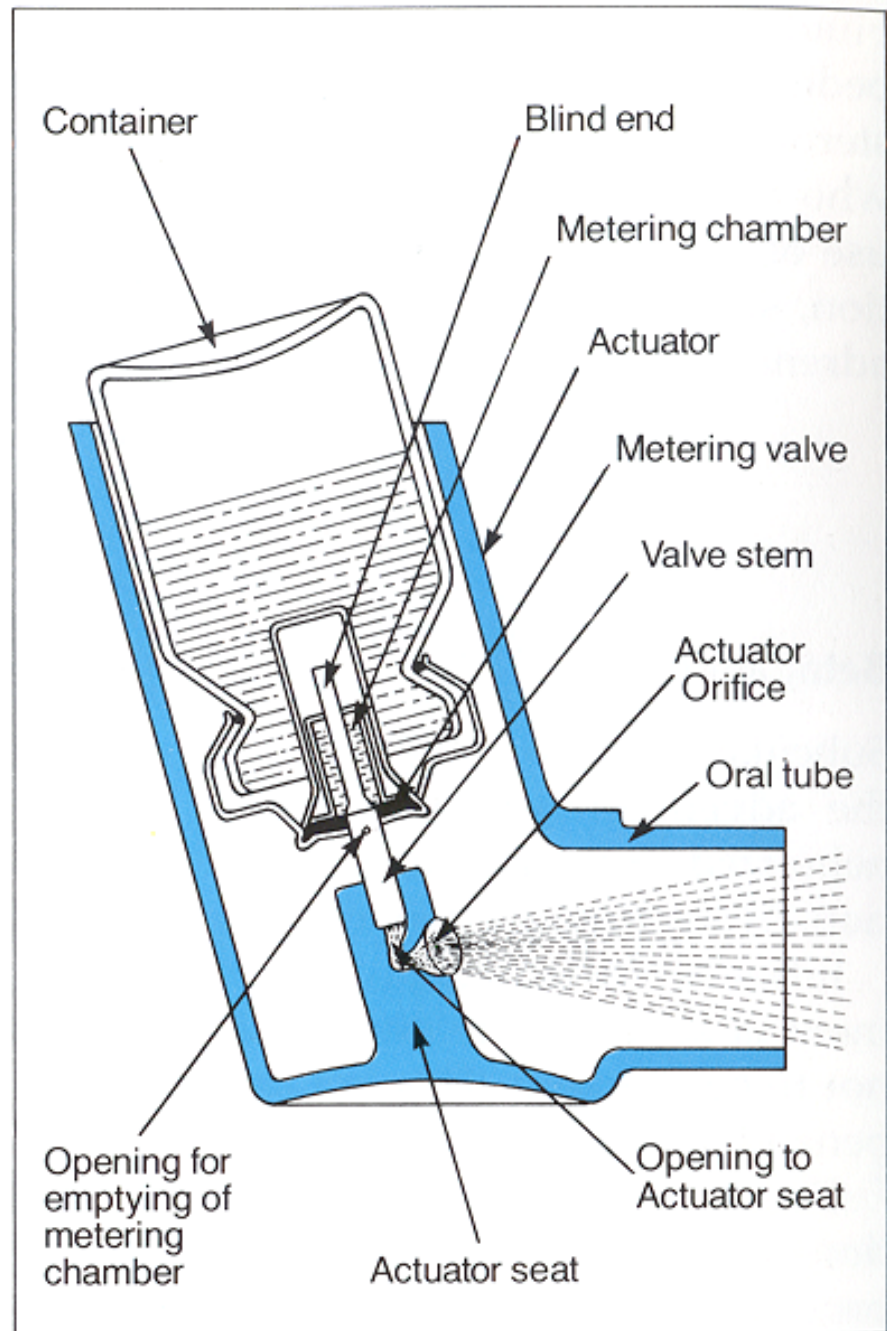
## Inhalační

- **Velikost částic 2 - 5  $\mu$** 
  - MDI - dózovaný aerosol (spray)
  - MDPI - prášky k inhalaci
  - spacers - velkoobjemové nádoby ke zlepšení inhalace
- **Léčiva - kortikosteroidy,  $\beta_2$ -mimetika, kromony, anticholinergika**
- **Minimum NÚ**

# Osud inhalovaného léčiva



# MDI aerosol bez CFC



# MDPI Turbohaler

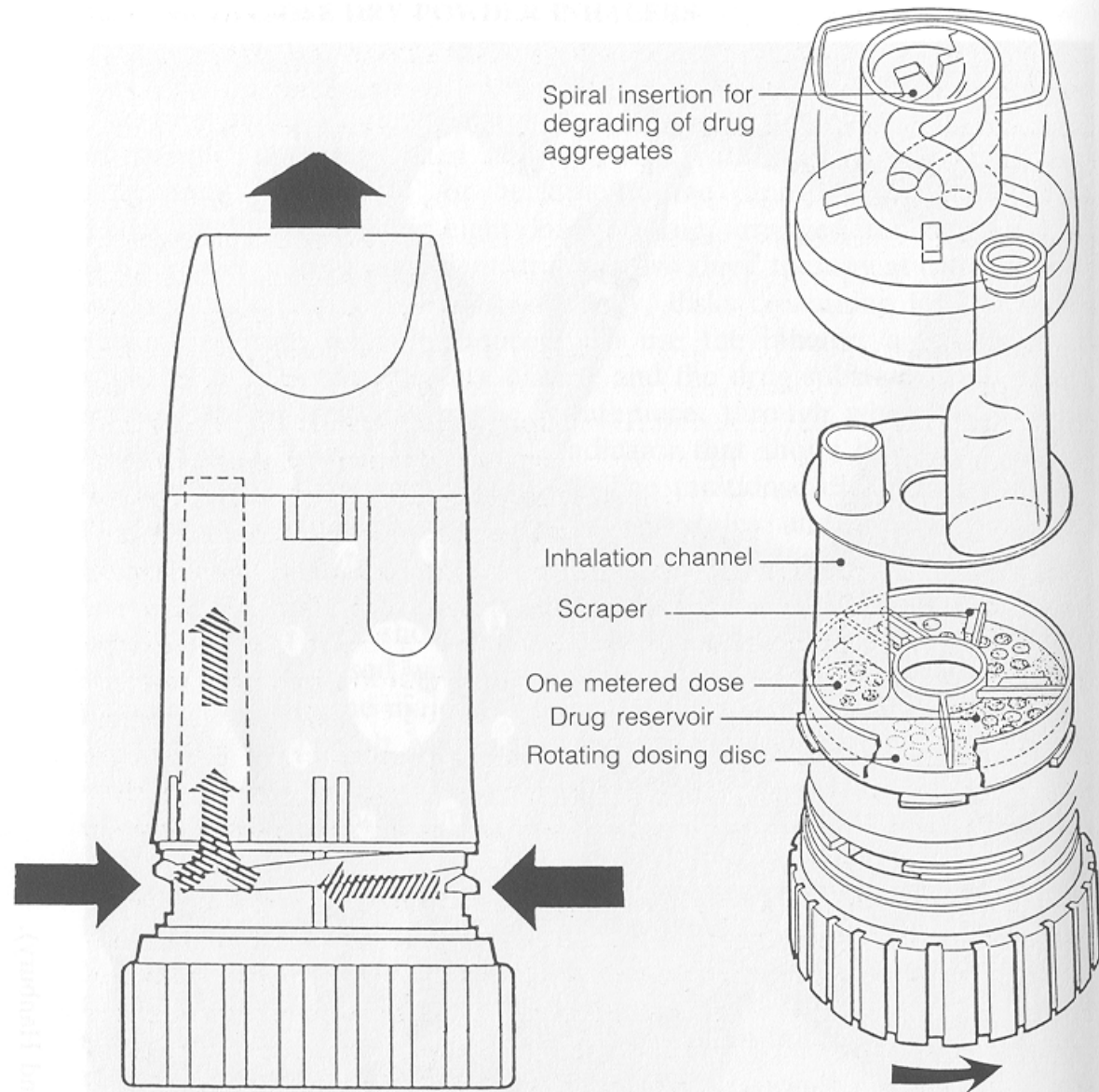
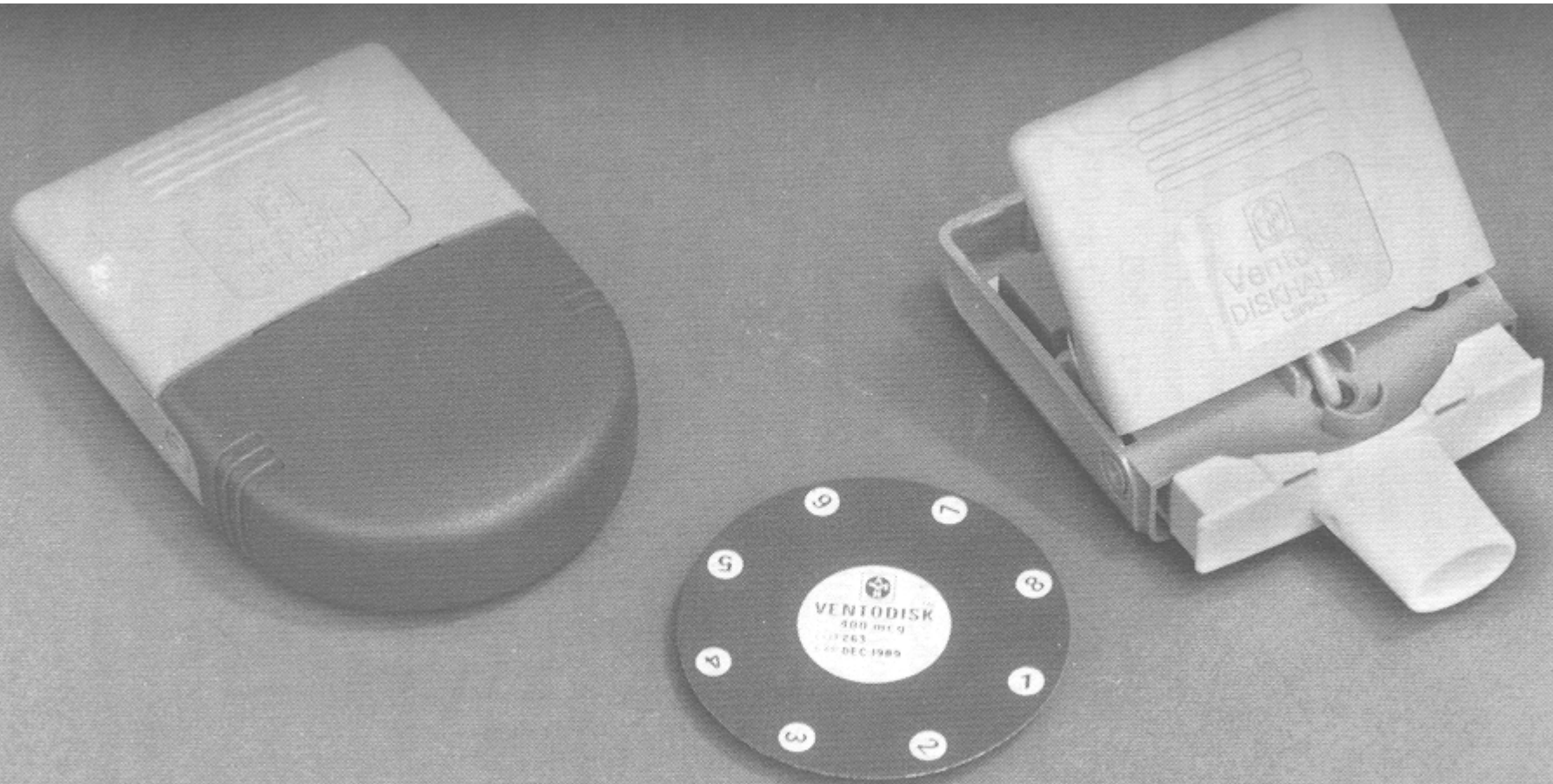


Figure 16.8 Turbohaler (Astra).



# MDPI - ...disk

---

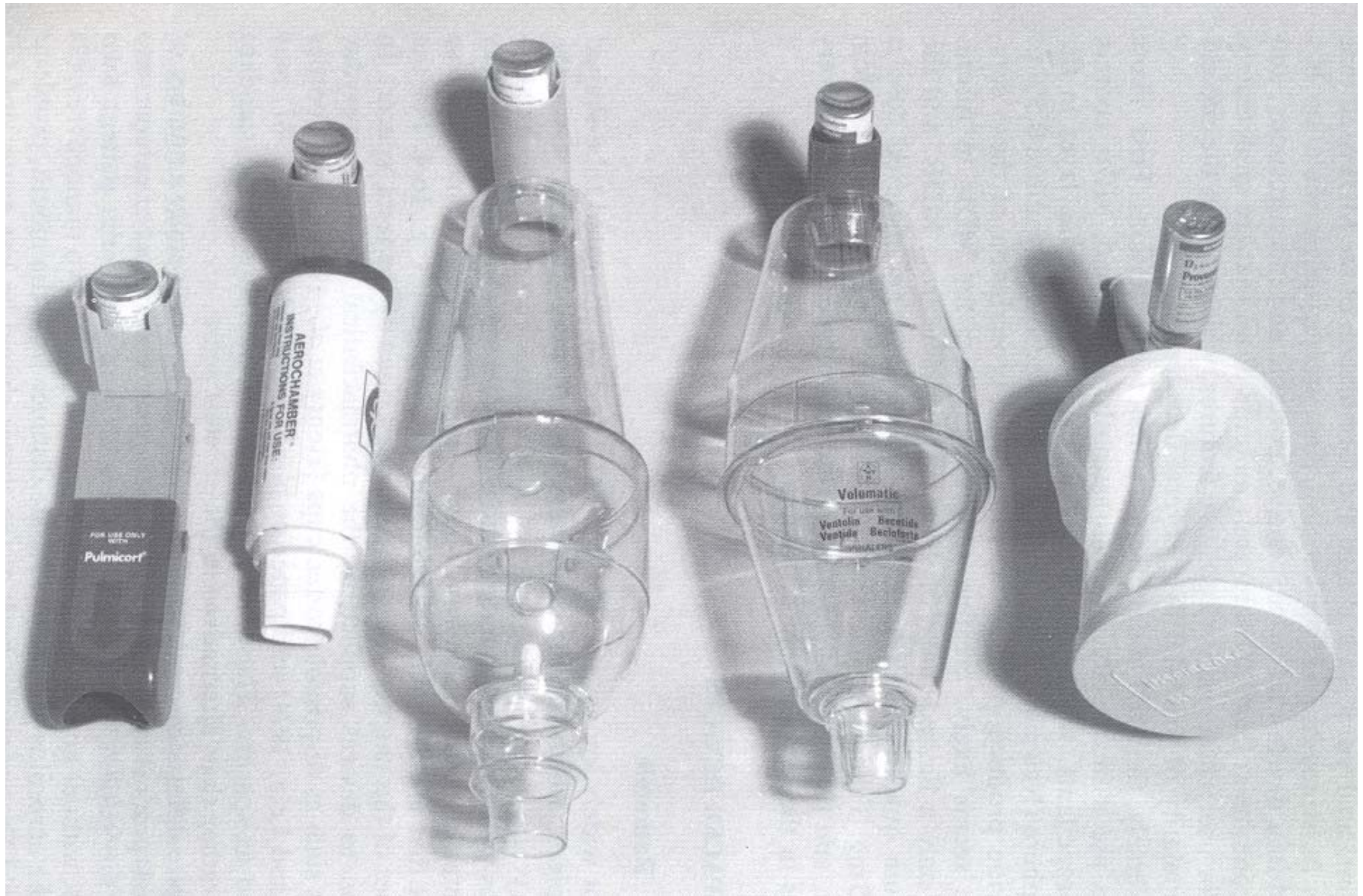


# MDPI - Discus

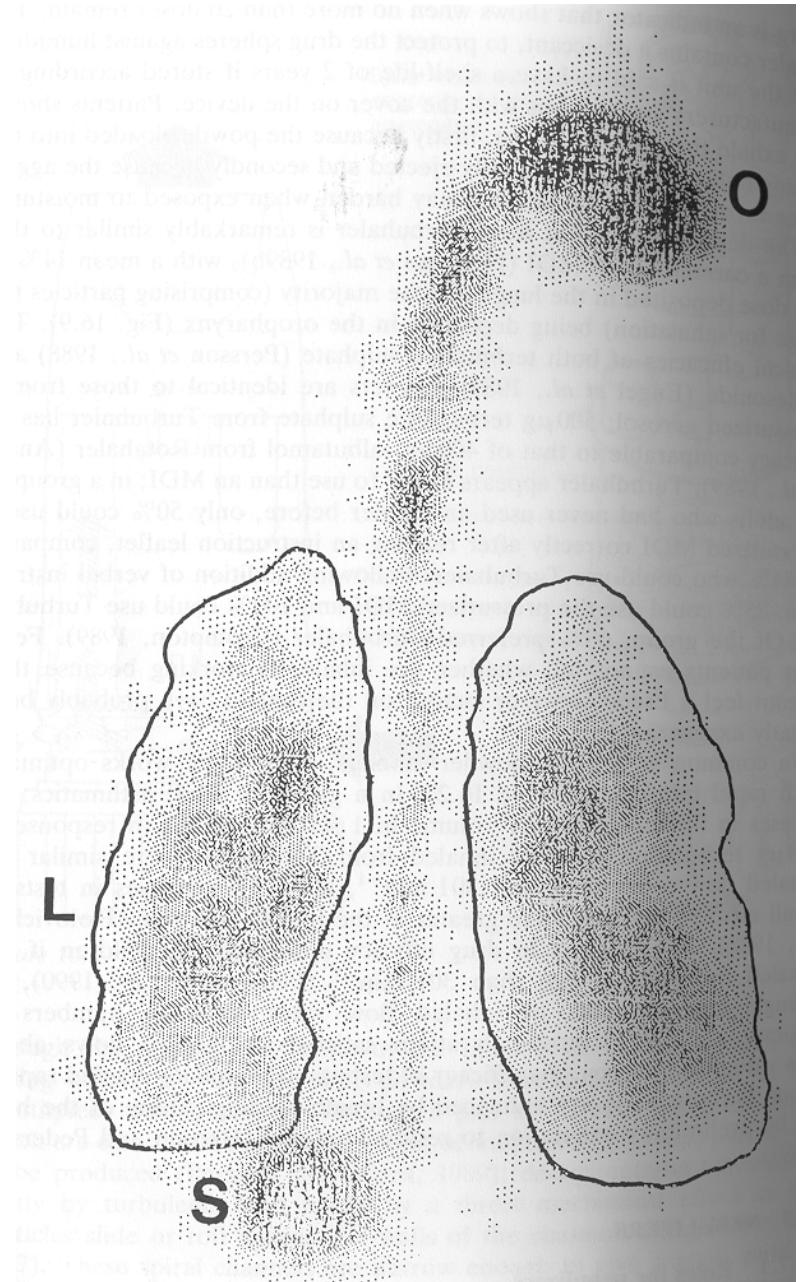




# Spacery



# Depoziční vzorec inhalovaného antiastmatika

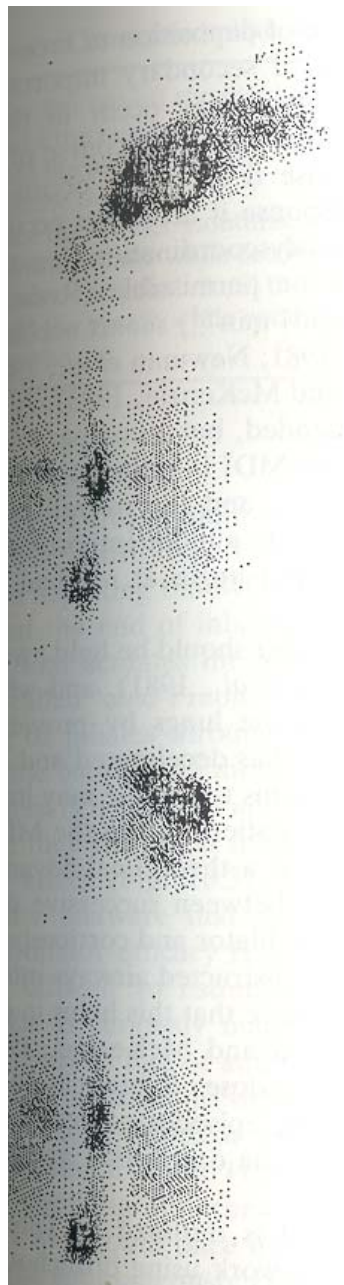




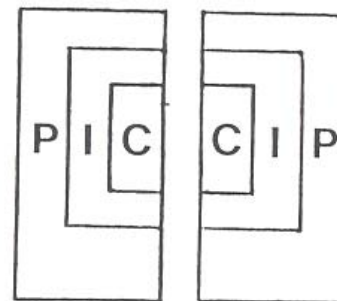
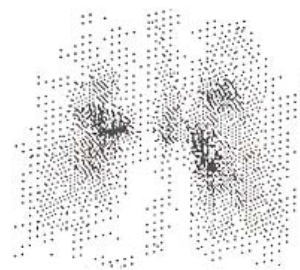
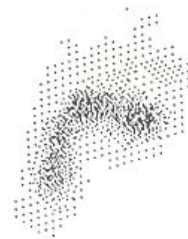
# Depoziční vzorec



# Depoziční vzorec



(c)



# Antiaстма - aplikační cesty

---

## Perorální

- Teofylin, dlouhodobě působící teofylin, kortikoidy,  $\beta$ -mimetika
- K dosažení stejného efektu jako u inhalačního podání je třeba 20x vyšší dávka
- Systémové NÚ časté

# $\beta_2$ -mimetika

---



# $\beta$ -mimetika - třídění podle specifity

	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$
<b>noradrenalin</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>	<b>++</b>	<b>+</b>
<b>adrenalin</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>
<b>isoprenalin</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>+++</b>	<b>+++</b>
<b>klonidin</b>	<b>-</b>	<b>+++</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>salbutamol</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>+++</b>
<b>terbutalin</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>+++</b>
<b>dobutamin</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>+++</b>	<b>+</b>

# Hlavní výsledky aktivace $\beta$ receptorů

---

- Stimulací  $\beta_1$  receptorů se zvyšuje srdeční akce - pozitivně inotropní a pozitivně chronotropní účinek, lipolýza a relaxace gastrointestinální hladké svaloviny
- Stimulací  $\beta_2$  receptorů dochází k bronchodilataci, vazodilataci, relaxaci viscerálního svalstva, glykogenolýze a svalovému třesu

# Receptor - základní pojmy

---

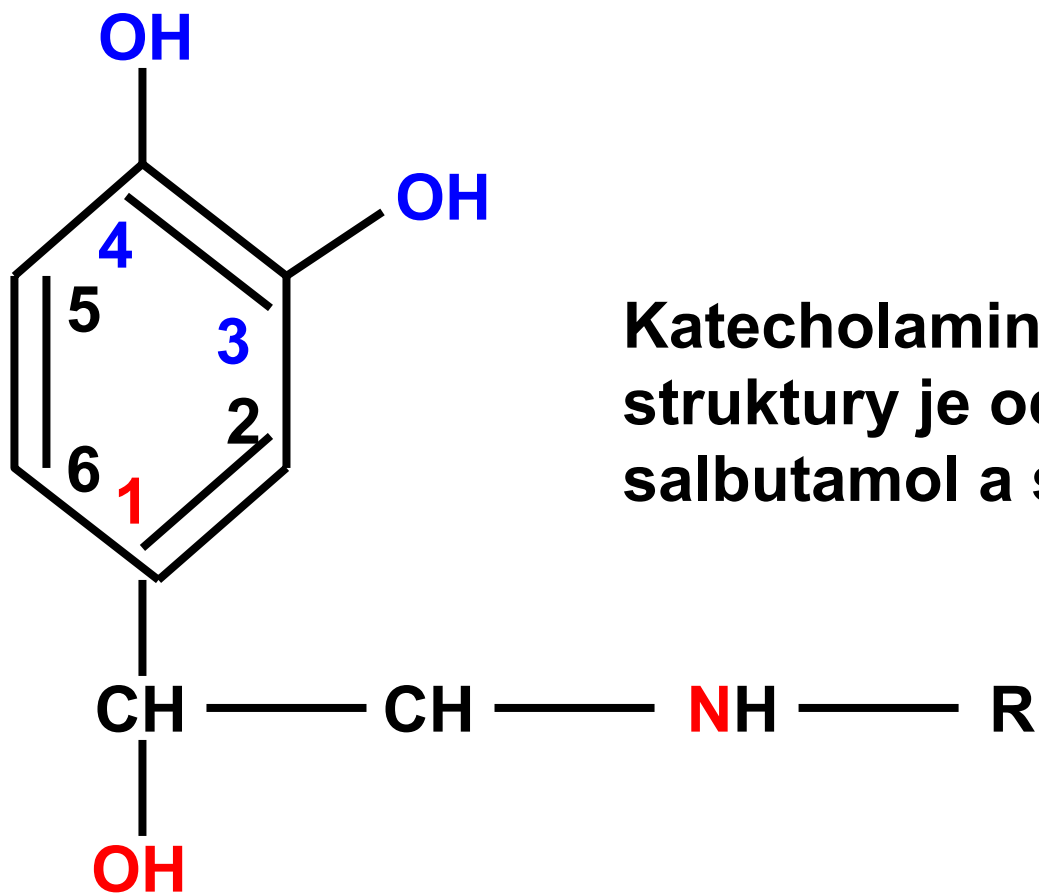
- **Receptory jsou makromolekuly jejichž úkolem je vázat mediátor a tuto vazbu transformovat v účinek**
- **Afinita - vazebnost**
- **Vnitřní aktivita - schopnost vyvolat účinek**
- **Antagonista inhibuje účinek agonisty**

# Obecná struktura $\beta$ -mimetik

---

- Na molekule adrenomimetik jsou 3 významná místa ovlivňující účinnost
  - skupina připojená na **N** postranního řetězce (velikost radikálu ovlivňuje afinitu)
  - **OH** na C1 postranního řetězce
  - **OH** v poloze meta a para (3 a 4) (substituce OH ovlivňuje vnitřní aktivitu)

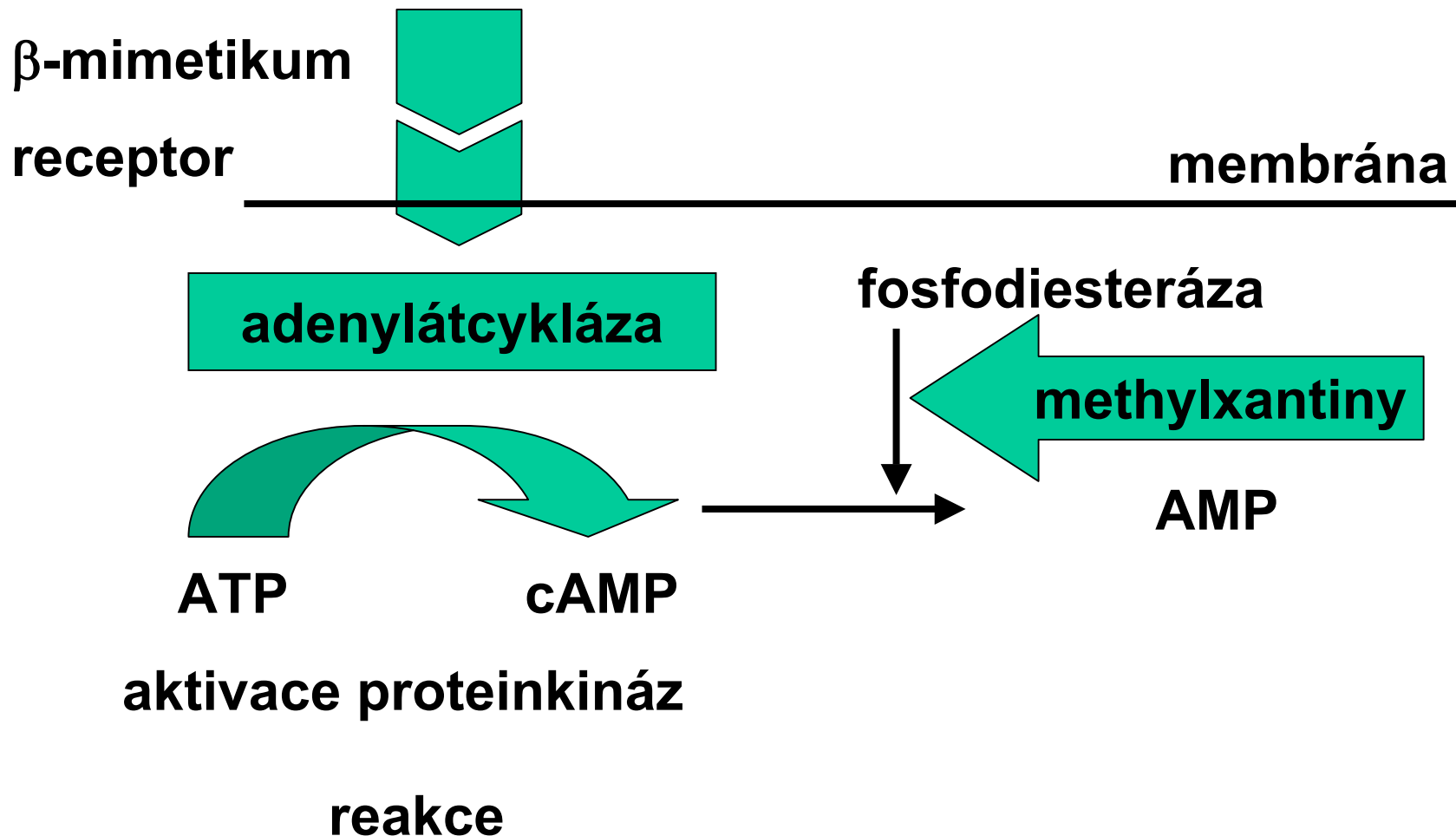
# Obečná struktura $\beta$ -mimetik



Katecholamin od jehož struktury je odvozen i salbutamol a salmeterol



# Mechanismus účinku $\beta$ -mimetik



# Srovnání selektivity $\beta$ -agonistů

			selektivita
	$\beta_2$	$\beta_1$	$\beta_2 : \beta_1$
<b>izoprenalin</b>	<b>1,0</b>	<b>1,0</b>	<b>1,0</b>
<b>fenoterol</b>	<b>0,6</b>	<b>0,005</b>	<b>120,0</b>
<b>formoterol</b>	<b>20,0</b>	<b>0,05</b>	<b>400,0</b>
<b>salbutamol</b>	<b>0,55</b>	<b>0,0004</b>	<b>1375,0</b>
<b>salmeterol</b>	<b>8,5</b>	<b>0,0001</b>	<b>85000,0</b>

# **$\beta$ -mimetika a hypokalemie**

---

- **Hypokalemie -  $\beta$ -adrenergní mechanismus zasahuje do transportu K.**
- **Aktivace K pumpy vede k vstupu K do buňky.**
- **Hypokalemii lze ovlivnit  $\beta$ -lytiky.**
- **Kombinace s theofyliny může zhoršit hypokalemii**

# **Obecné NÚ $\beta_2$ -mimetik**

---

- **Při vyšších dávkách se objevuje svalový třes**
- **Pocit bušení srdce**
- **Bolesti hlavy**
- **Paradoxní bronchospazmy (u inhalačních forem)**
- **Ojediněle alergie**

# Topická (inhalační) $\beta_2$ -mimetika

---

Generický název	Firemní název
<b>Terbutalin</b>	<b>Bricanyl</b>
<b>Fenoterol</b>	<b>Berotec</b>
<b>Formoterol</b>	<b>Foradil, Atimos, Forair, Formovent ...</b>
<b>Salbutamol</b>	<b>Ventolin, Ventodisc</b>
<b>Salmeterol</b>	<b>Serevent</b>
<b>Prokaterol</b>	<b>Alvesco</b>



# Systemová (p.o., i.v.) $\beta_2$ -mimetika

---

Generický název	Firemní název
<b>Terbutalin</b> <b>Klenbuterol</b> <b>Prokaterol</b>	<b>Bricanyl</b> <b>Spiropent</b> <b>Lontermin</b>

# Teofylin

---

# Teofylin

---

- **Mechanismus účinku**
  - Pravděpodobně kompetitivní inhibice adenosinových receptorů.
  - Teofylin je strukturně blízký adenosinu.
  - Tento účinek je prokazatelný v terapeutických koncentracích.
  - Inhibice fosfodiesterázy nikoli.
  - Therapeut. koncentrace 5-20  $\mu\text{g/L}$

# Teofylin

---

- **Malá terapeutická šíře**
- **Terapeutické okno 5 - 20  $\mu\text{g/l}$**
- **Nutnost monitorování hladin**
- **Velké rozdíly v clearance dány jaterním metabolismem (cytochrom P 450 CYP 3A4)**

# **Zvýšená clearance teofylinu**

---

- **Enzymová indukce**
  - rifampicin
  - fenobarbital
  - etanol
- **Kouření tabáku a marihuany**
- **Věk 1 - 16 let**



# **Snížená clearance teofylinu**

---

- **Enzymová inhibice**
  - **cimetidin**
  - **erytromycin, některé fluorochinolony**
  - **allopurinol**
- **Poruchy jaterní funkce**
- **Infekce, vakcinace**
- **Vysoký věk**

# Zhodnocení teofylinu

---

- **Nejsou účinnější než inhalační  $\beta$ -mimetika**
- **Mají aditivní účinek s  $\beta$ -mimetiky**
- **Výhodné pouze formy s řízeným uvolňováním**
- **Časté interakce a NÚ**

# Přípravky obsahující teofylin

---

Generický název	Firemní název
<b>Teofilin</b>  <b>Aminofilin</b>	<b>Aflonilum SR, Euphyllin CR, Teotard, Teoplus, Spophyllin retard</b> <b>Aminophyllinum retard, Syntophyllin</b>

# Anticholinergika

---

# Anticholinergika

---

- **Mechanismus účinku**
  - **kompetitivní inhibice postsynaptického cholinergního receptoru na vagovém zakončení**



# Anticholinergika

---

- Méně účinná než  $\beta$ -mimetika
- Aditivní účinek s  $\beta$ -mimetiky
- Možná náhrada teofylinů
  - Ipratropium
  - Tiotropium (CHOPN)

# Anticholinergika

---

Generický název	Firemní název
<b>Ipratropium</b> <b>Tiotropiuml</b>	<b>Atrovent</b> <b>Spiriva</b>

# Kromony

---

# Kromony

---

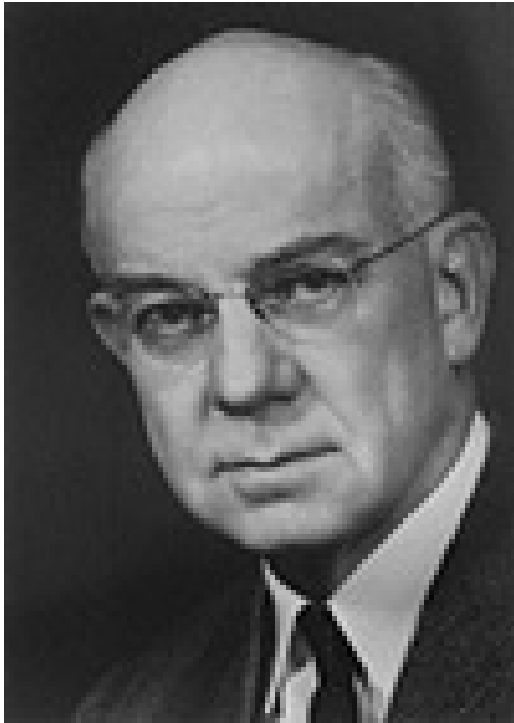
- **Mechanismus účinku**
  - **Kromě zábrany degranulace mastocytů působí i v pozdní fázi alergické reakce i na jiné buňky.**
  - **Výhodný v pediatrii.**
  - **Nedokromil – přípravek: Tilade**

# Glukokortikoidy

---



# Objev glukokortikoidů



**Kendall**  
**Edward Calvin**



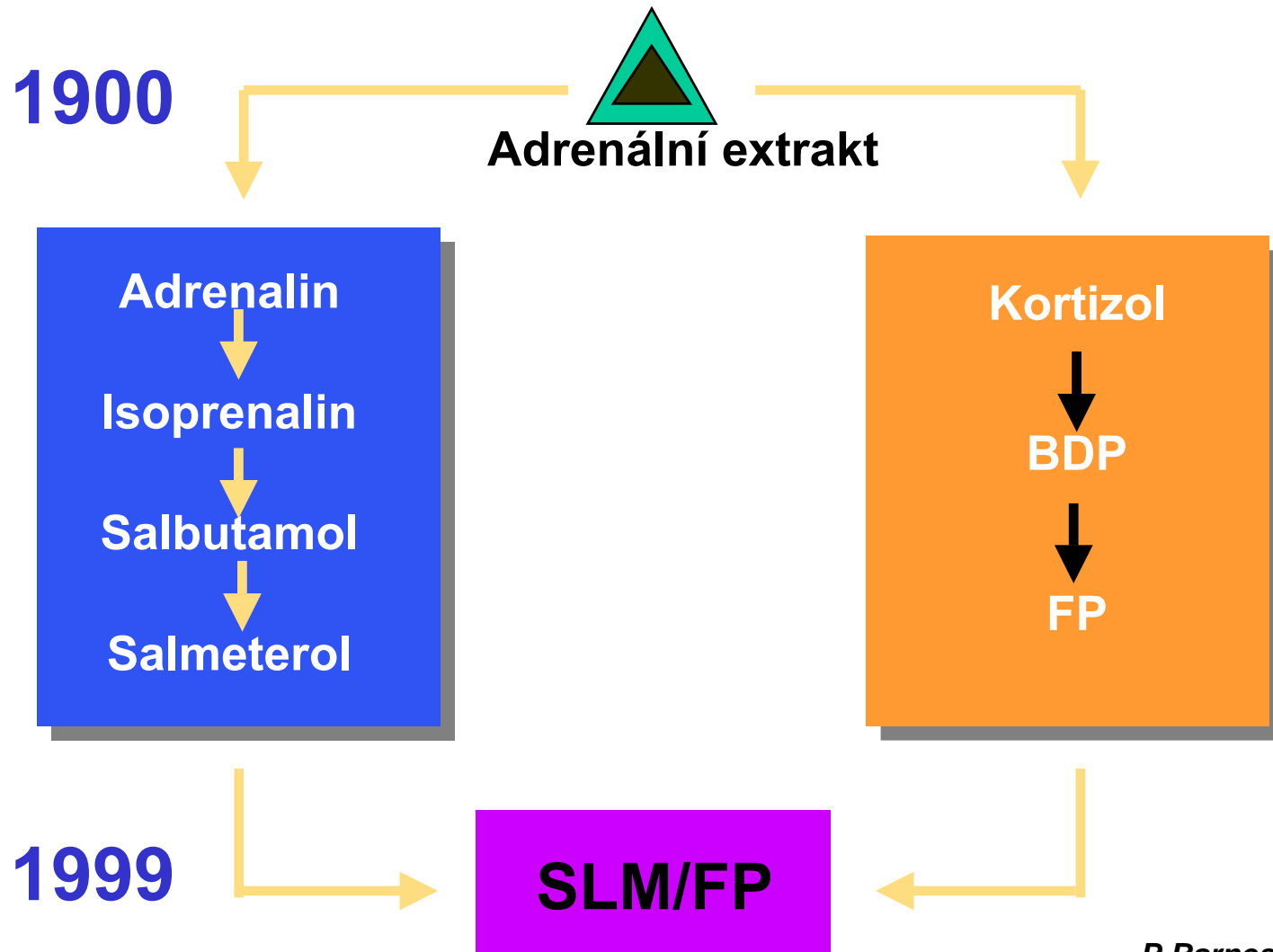
**Hench**  
**Philip Showalter**



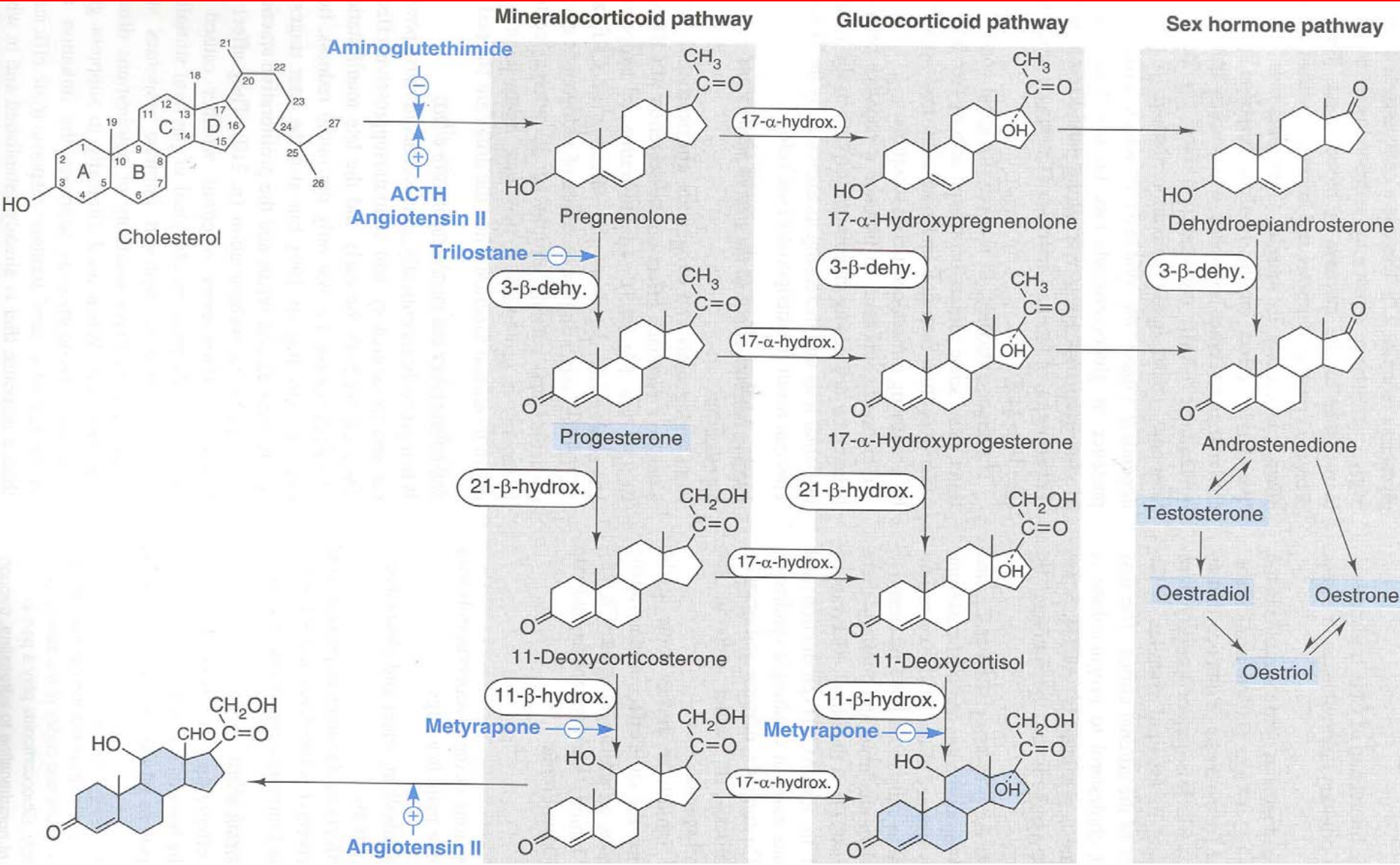
**Reichstein**  
**Tadeus**

**Nobelova cena Za fyziologii a medicínu - 1950**  
**“za jejich objev vztahující se k hormonům kůry nadledvin, jejich struktury a biologického působení”**

# Od adrenálního extraktu k moderním antiastmatikům



# Glukokortikoidy - zařazení



# Kortizol (I)

---

- Syntetizován v zóna fasciculata a reticularis nadledvin
- Denní produkce 20 mg
- Cirkadiánní rytmus řízen ACTH - ranní maxima, vliv potravy a světla
- Vázán na CBG ( $\alpha_2$ -globulin) - 75% a albumin - 5%, 20% volný
- Saturace CBG 20-30 $\mu$ g/dl

# Kortizol (II)

---

- Hladina CBG se zvyšuje v graviditě a po podání estrogenů (syntéza v játrech)
- Snížení u genetických defektů syntézy a hypoproteinemie
- Syntetické glukokortikoidy převážně vázány na albumin

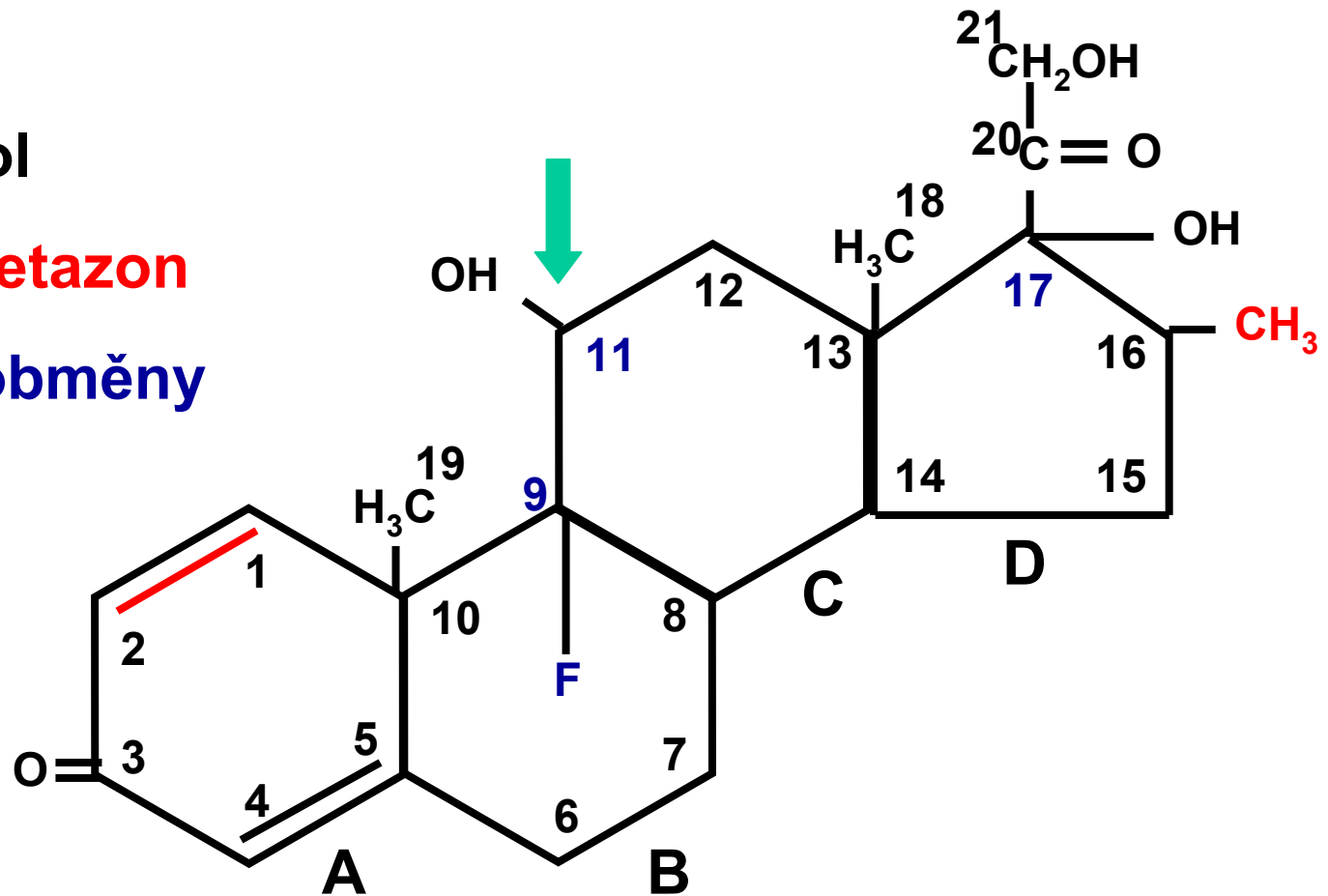


# Od kortizolu k syntetickým steroidům (I)

kortizol

betametazon

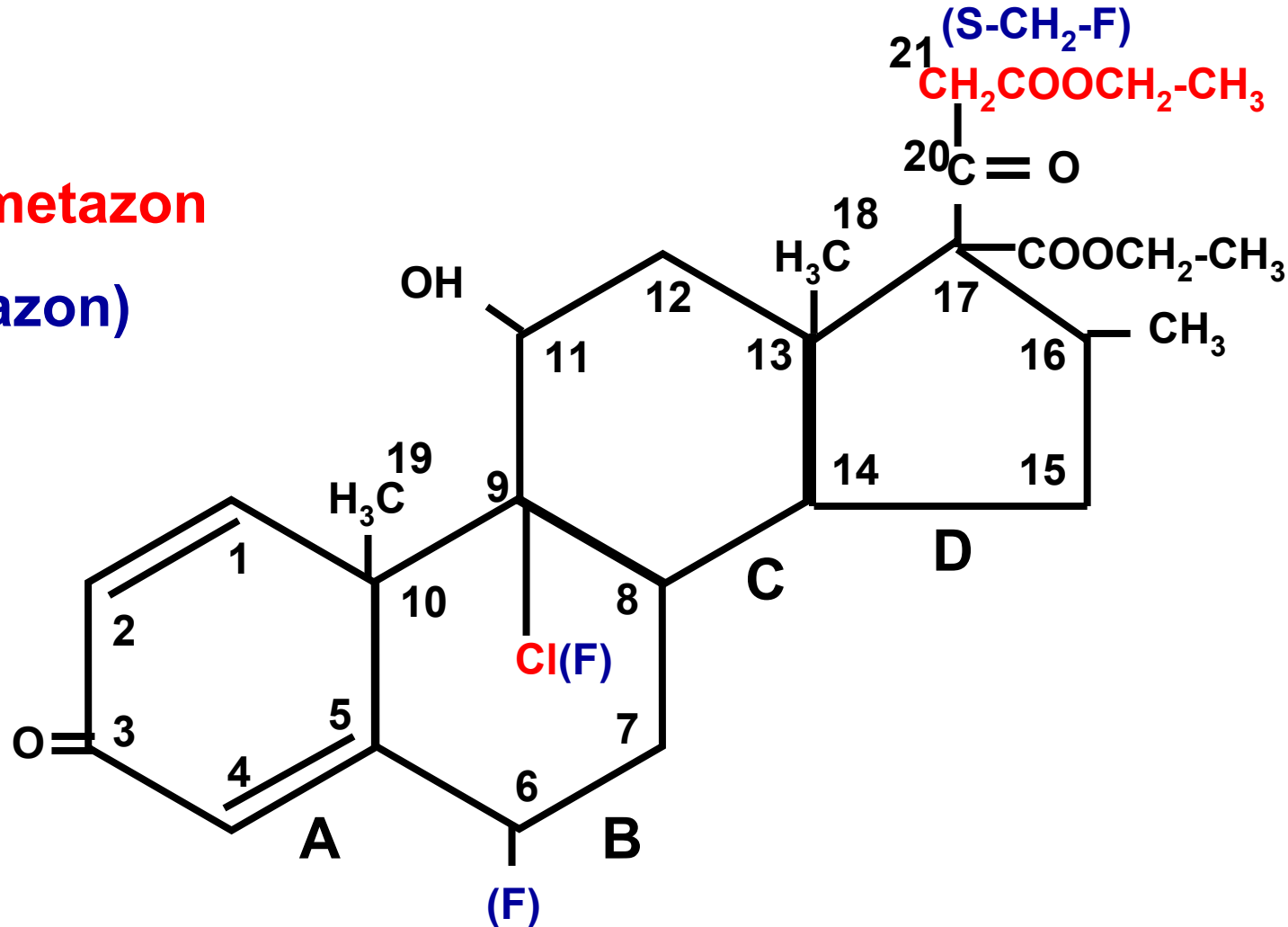
další obměny



# Od kortizolu k syntetickým steroidům (II)

beklometazon

(flutikazon)



# Syntetické glukokortikoidy (I)

---

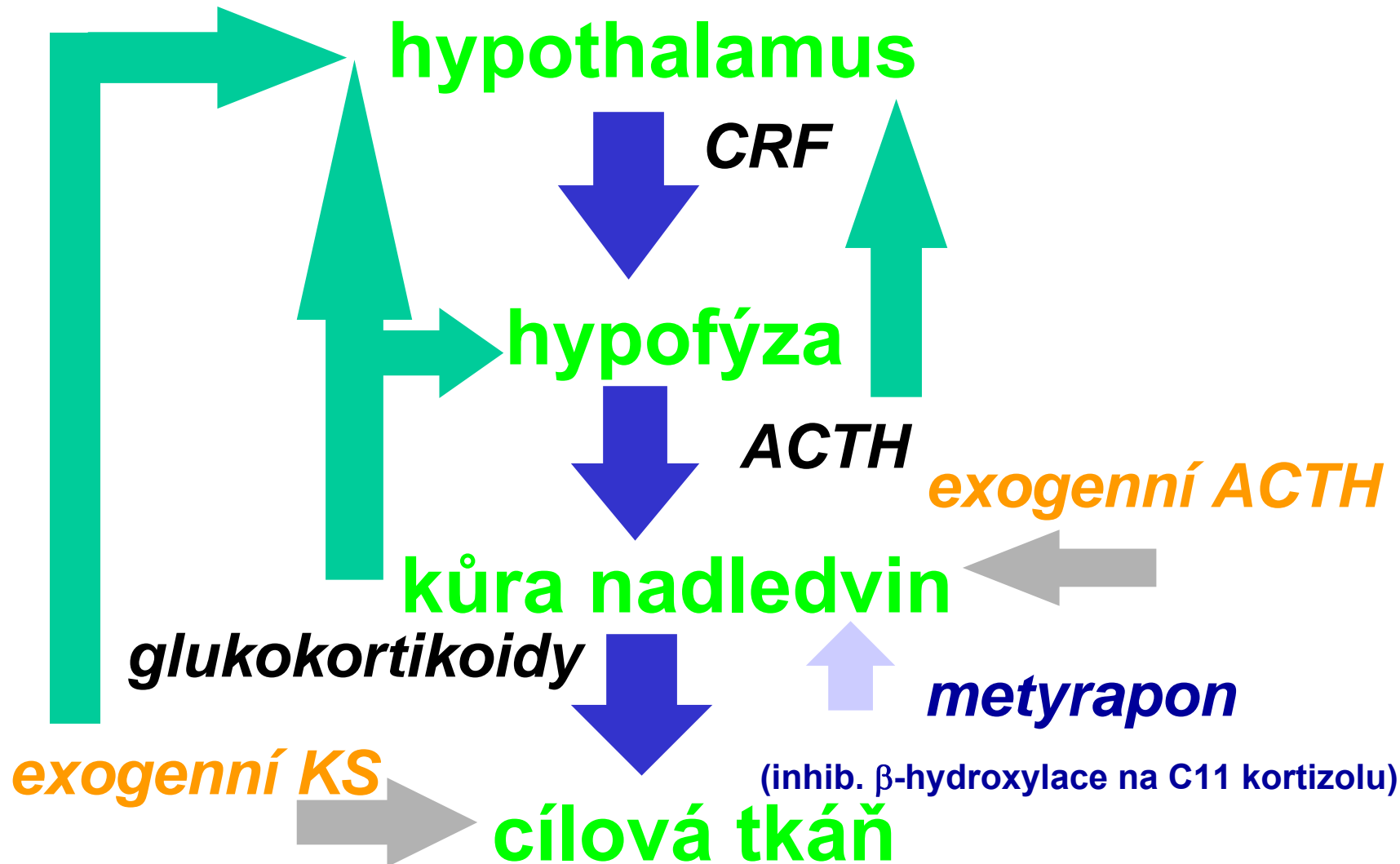
- Obměny molekuly mění vlastnosti
  - afinitu k glukokortikoidnímu resp. mineralokortikoidnímu receptoru
  - vazbu na proteiny
  - stabilitu postranního řetězce
  - metabolismy
- Halogenace na 9 pozici a nenasyčená  $\Delta$  1-2 vazba spolu s metylací na 2. nebo 16. pozici prodlužuje  $T_{0,5}$  o 50%

# Syntetické glukokortikoidy (II)

---

- Hydroxylová skupina v poloze 11 zvyšuje stabilitu
- $\Delta^1$  látky jsou eliminovány ve volné formě
- Některé syntetické látky jsou ve formě *prodrug* - prednison metabolizován na prednisolon
- Substituce na  $17\alpha$  pozici - vyšší topická aktivita

# Glukokortikoidy - regulace



# Glukokortikoidy

---

- **Mechanismus účinku**
  - **Obečně protizánětlivý účinek inhibice fluxu zánětlivých buněk, inhibice uvolňování zánětlivých mediátorů.**
  - **Indukce lipocortinu - pokles PDE, PAF a kyseliny arachidonové**

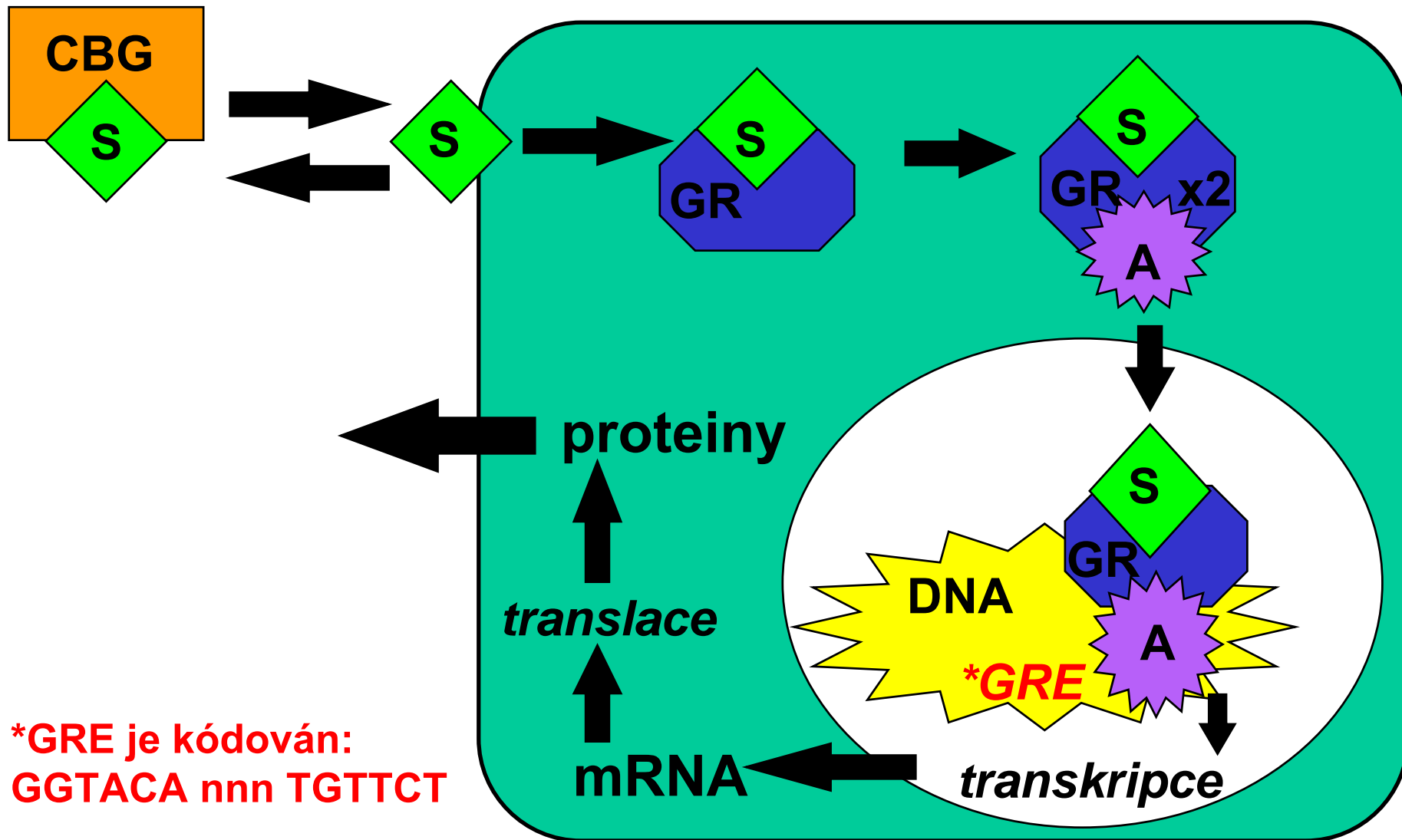


# Mechanismus účinku (I)

---

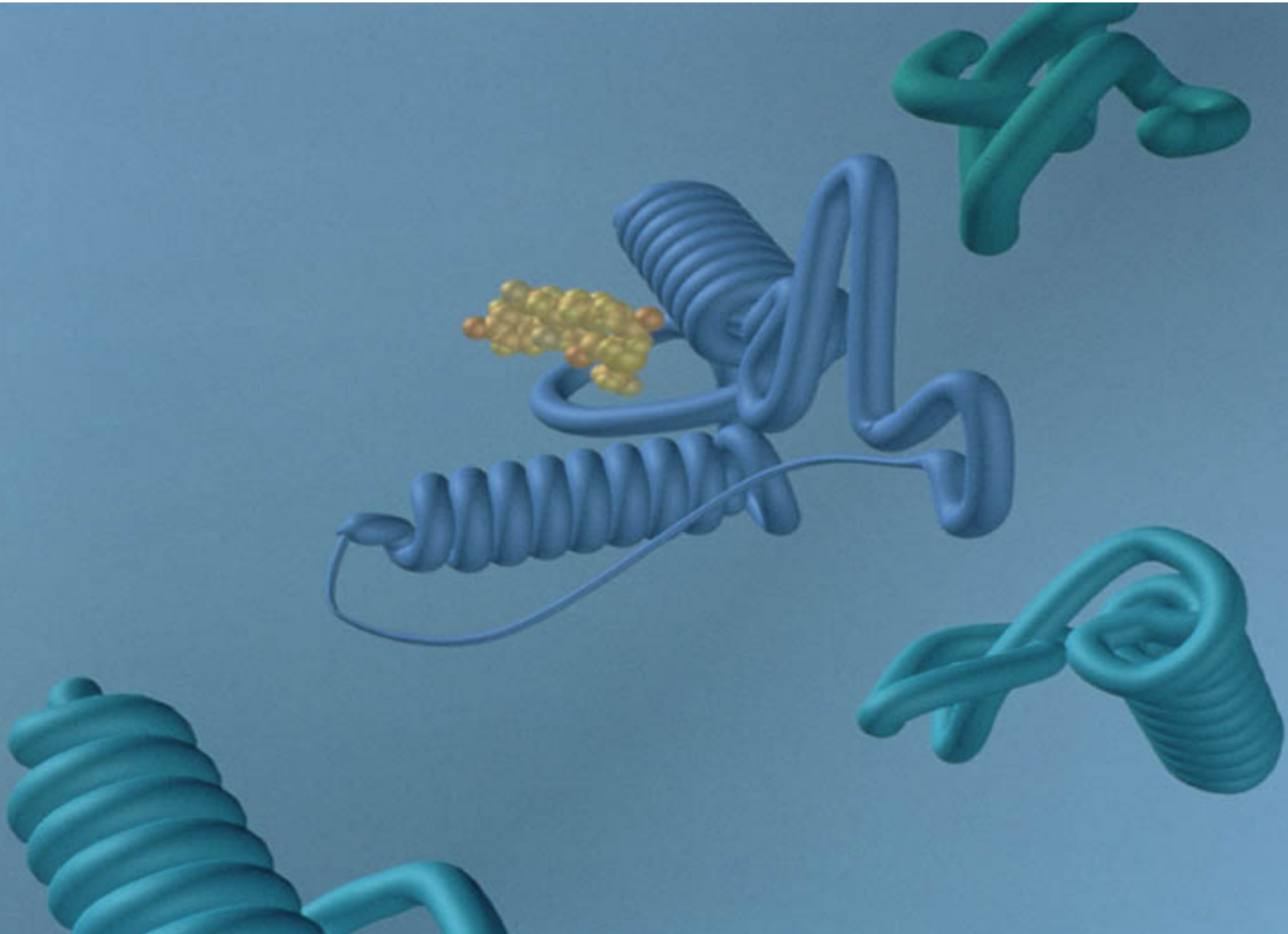
- ❶ Vstup do buňky
- ❷ Vazba na glukokortikoidní cytoplazmatický receptor
- ❸ Hormon - receptorový komplex, po aktivaci a vzniku dimeru přesun do jádra
- ❹ Interakce na úrovni genů a regulačních proteinů v oblasti GRE (transkripční mechanismy)
  - represe - (prevence transkripce) inhibice transkripčních faktorů AP-1, NF- $\kappa$ B a prozánětlivých působků (COX-2) *nebo*
  - zahájení transkripce (indukce) protizánětlivých působků annexinů (lipokortin-1)
- ❺ V nepřítomnosti hormonu je vazba receptorového proteinu inhibována
- ❻ Rychlá zpětná vazba (netranskripční) na úrovni membrány

# Mechanismus účinku (II)



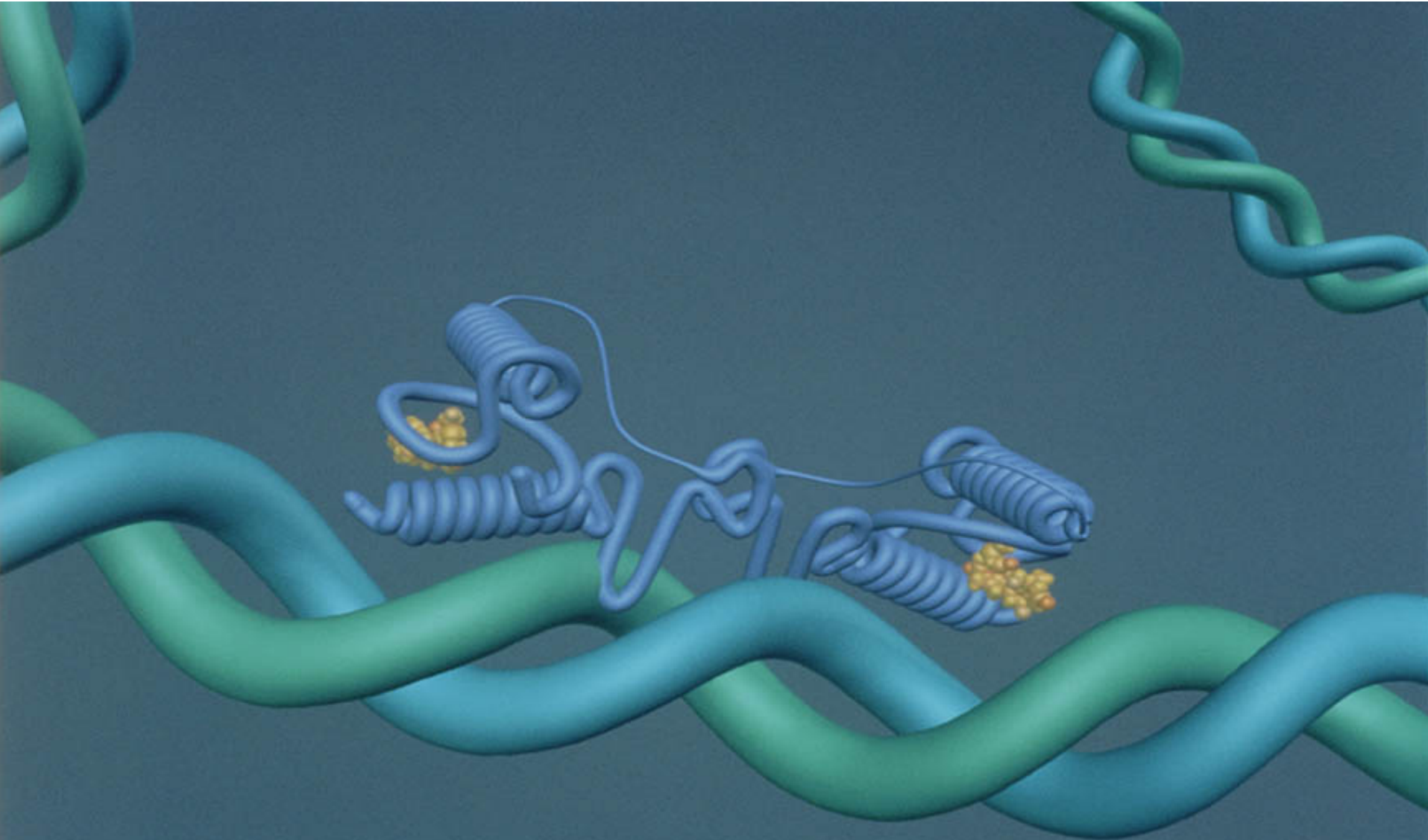
# Glukokortikoidní receptor (I)

---



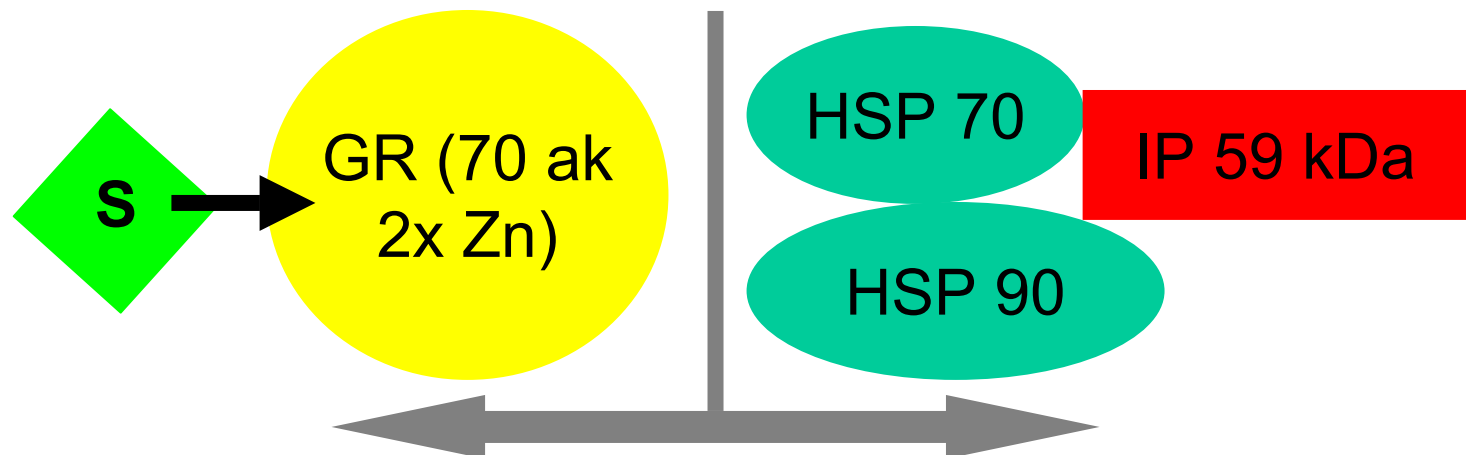
# Glukokortikoidní receptor (II)

---



# Glukokortikoidní receptor (III)

- GR patří superrodiny strukturálních proteinů (nukleárných receptorů) přenášející podněty malých lipofilních molekul (D vitamin, retinoidy, glukokortikoidy, thyteodní hormony)
- Stavba GR:



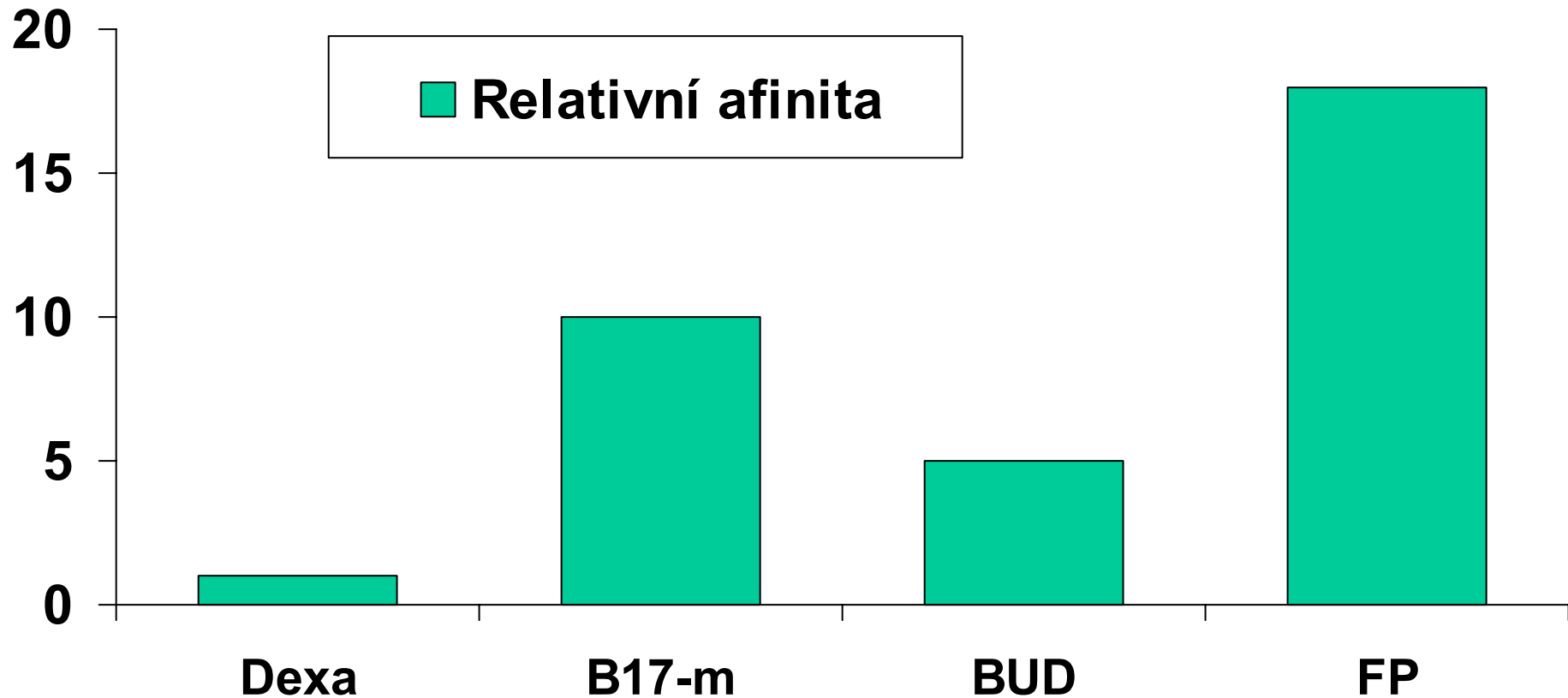
# Glukokortikoidní receptor (IV)

---

	<b>afinita k receptoru (mg/l)</b>	<b>vnitřní aktivita</b>
<b>Prednisolon</b>	<b>2,60</b>	<b>1,0</b>
<b>BDP (BMP)</b>	<b>0,03</b>	<b>86,7</b>
<b>Flunisolid</b>	<b>0,22</b>	<b>11,8</b>
<b>Triamcinolon acetonid</b>	<b>0,20</b>	<b>13,0</b>
<b>Budesonid</b>	<b>0,04</b>	<b>65,0</b>
<b>Flutikason propionát</b>	<b>0,02</b>	<b>130,0</b>



# Glukokortikoidní receptor (V)



# Glukokortikoidy v léčbě astmatu

---

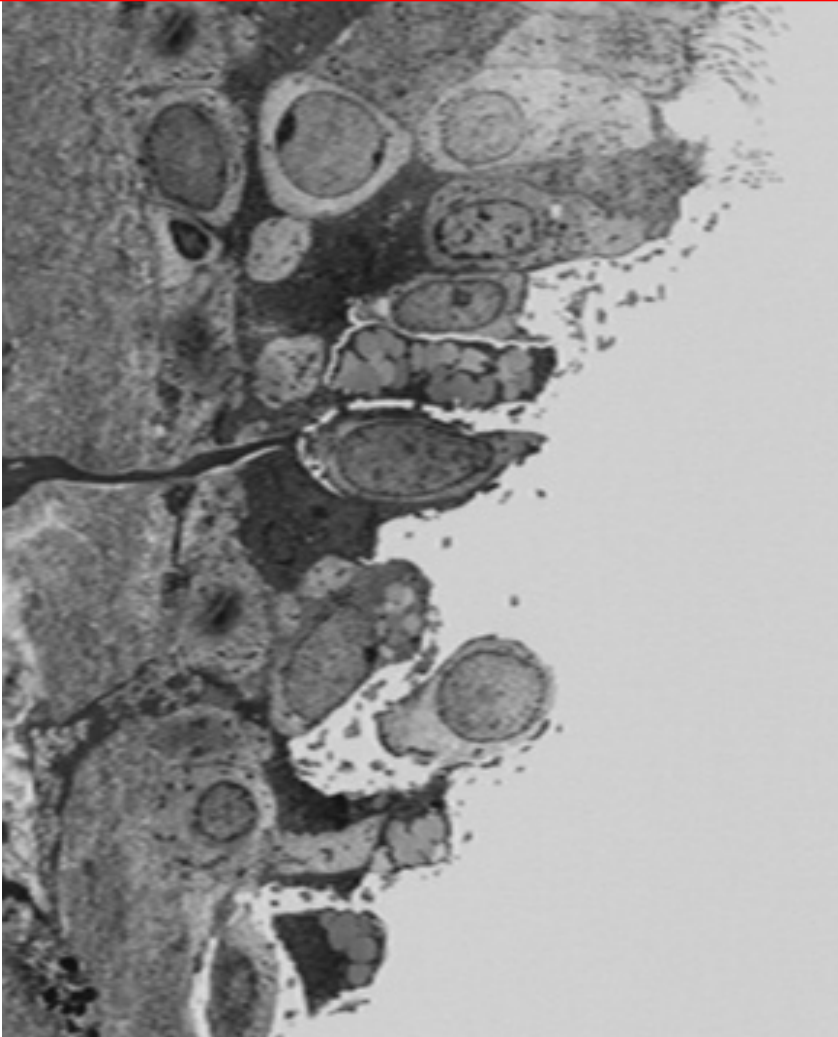
- **Hlavní význam má inhalační forma (MDI, MDPI)**
- **Perorální podání musí respektovat cirkadiánní rytmy (ráno - peak sekrece kortizolu)**
- **Parenterální forma jen pro těžké stavy**

# **Inhalační glukokortikoidy**

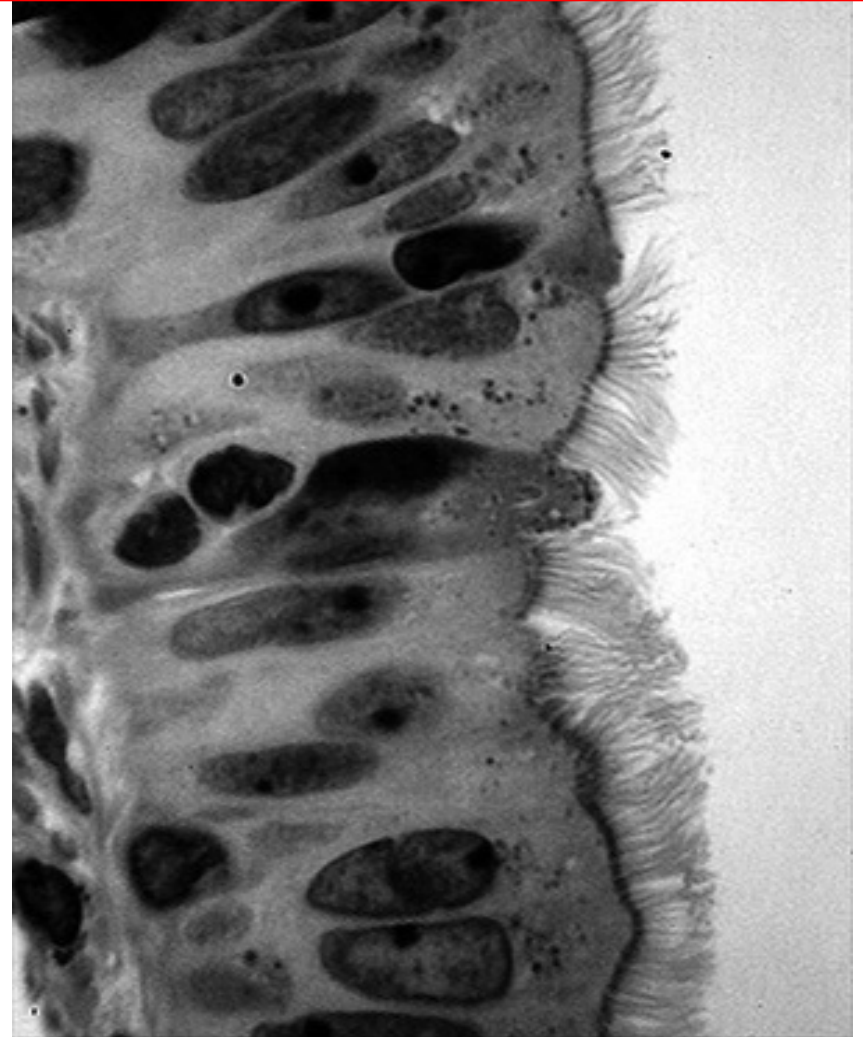
---

- **Pacient exponován nízkým dávkám**
- **Minimální vliv na HPA osu**
- **Prakticky neovlivňují růst**
- **Nejsou systémové účinky**
- **Lokálně občas kandidóza**

# Reparace epitelu po steroidní léčbě



**před**



**po**

# Topické (inhalační) steroidy

**Generický název**

**Firemní název**

**Beclometason**

**Aldecin, Becotide, Becodisc, Becloforte**

**Budesonid**

**Budair, Inflammide, Miflonid, Pulmicort,  
Pulmax ...**

**Flutikason**

**Flixotide**

**Mometason**

**Asmanex**

**Ciklesonid**

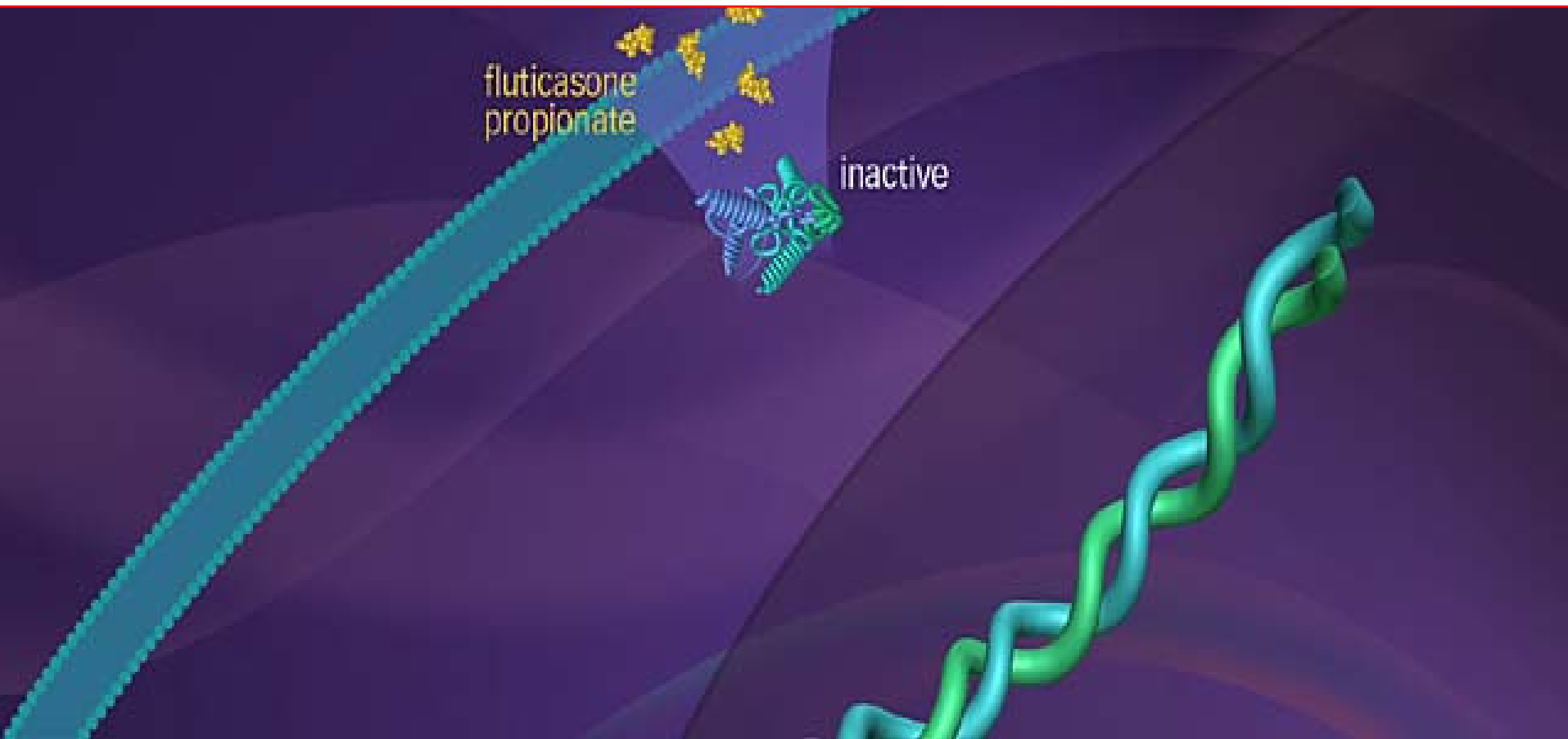
**Alvesco**

# **Komplementární mechanismus účinku kombinace $\beta_2$ -mimetika a glukokortikoidu**

---

**Příklad salmeterolu a fluticazon propionátu**

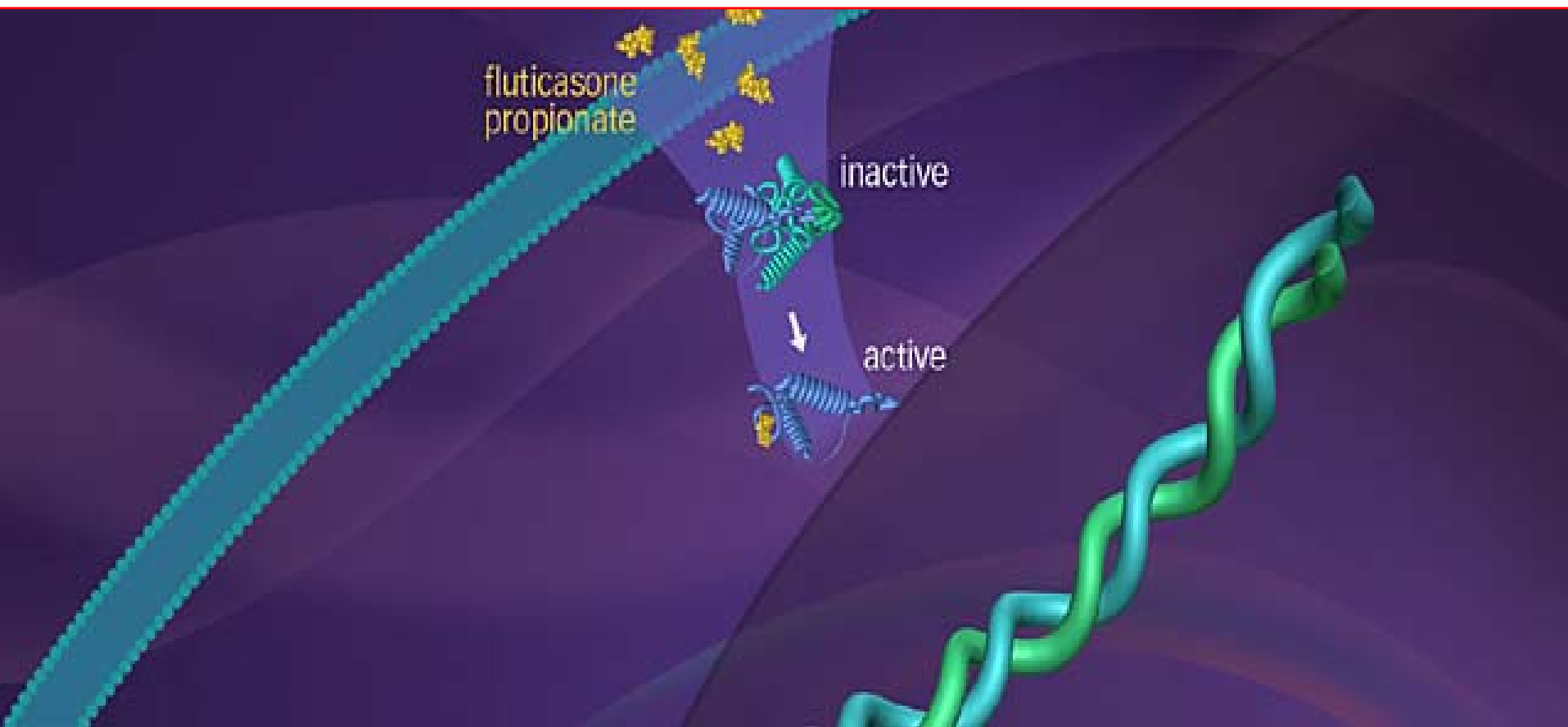
# Komplementární mechanismus účinku kombinace $\beta_2$ -mimetika a glukokortikoidu



Kortikosteroid, jako je FP, proniká buněčnou membránou, a získává tak přístup k intracelulárnímu inaktivnímu glukokortikoidnímu receptoru (GR).

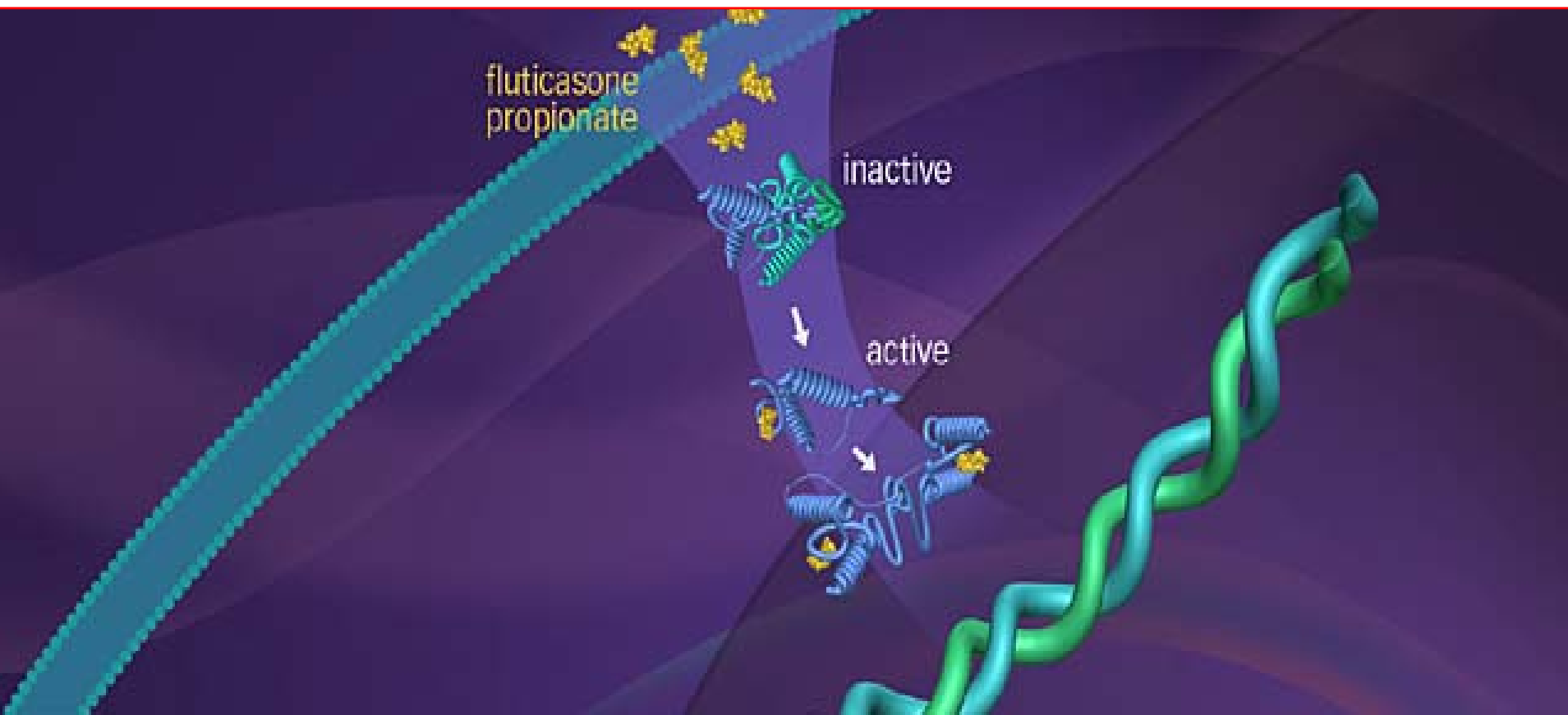


# Komplementární mechanismus účinku kombinace $\beta_2$ -mimetika a glukokortikoidu



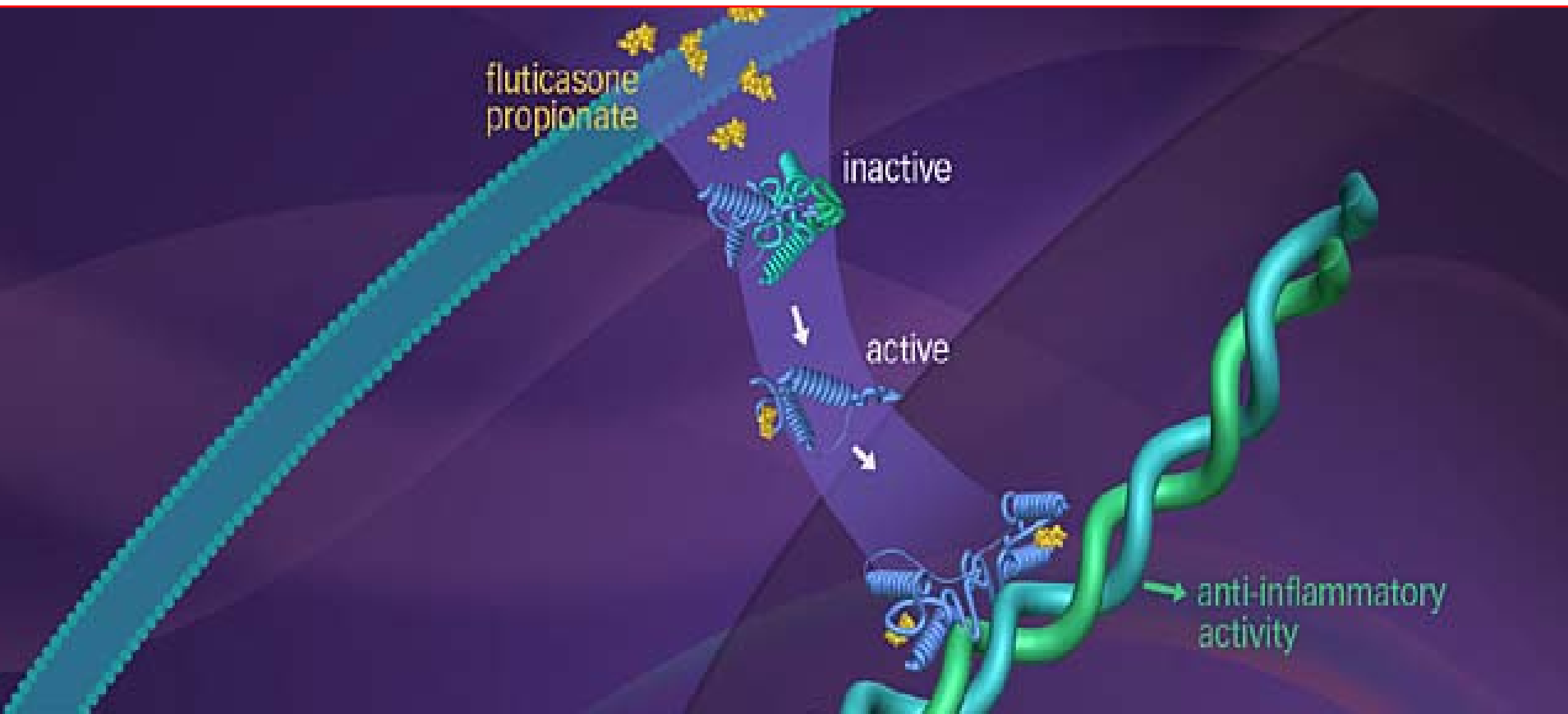
Molekula steroidu se váže na GR za vzniku aktivního komplexu steroid-receptor.

# Komplementární mechanismus účinku kombinace $\beta_2$ -mimetika a glukokortikoidu



Existují dva mechanismy účinku (obou se účastní aktivní receptorový komplex).  
Při prvním mechanismu se vytvoří dimer.

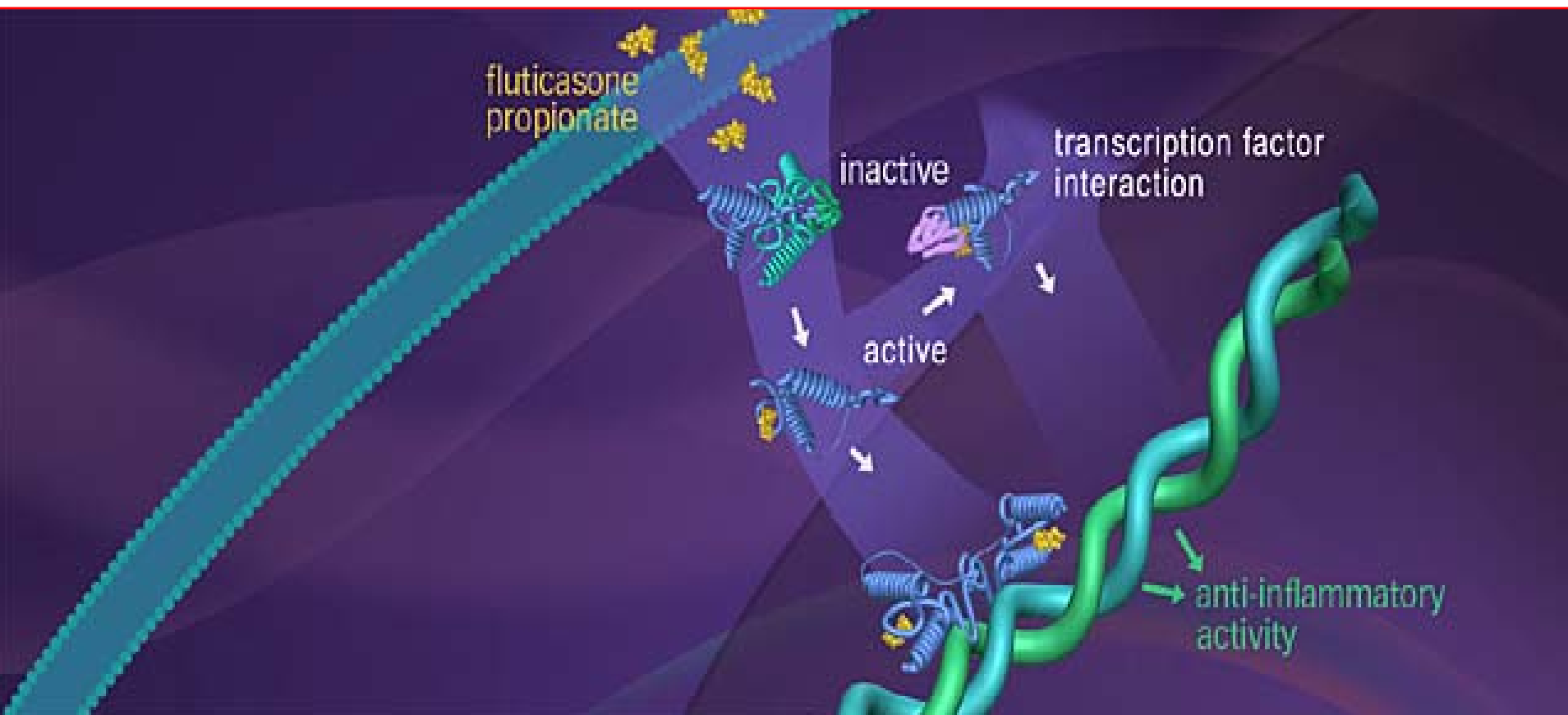
# Komplementární mechanismus účinku kombinace $\beta_2$ -mimetika a glukokortikoidu



Tento dimer se naváže na cílový gen, a to prostřednictvím specifické oblasti na tomto genu, zvané GRE (glucocorticoid-responsive element).

Molekula steroidu se tím ocitne v poloze, kde může modifikovat genovou transkripci mediátorů zánětu.

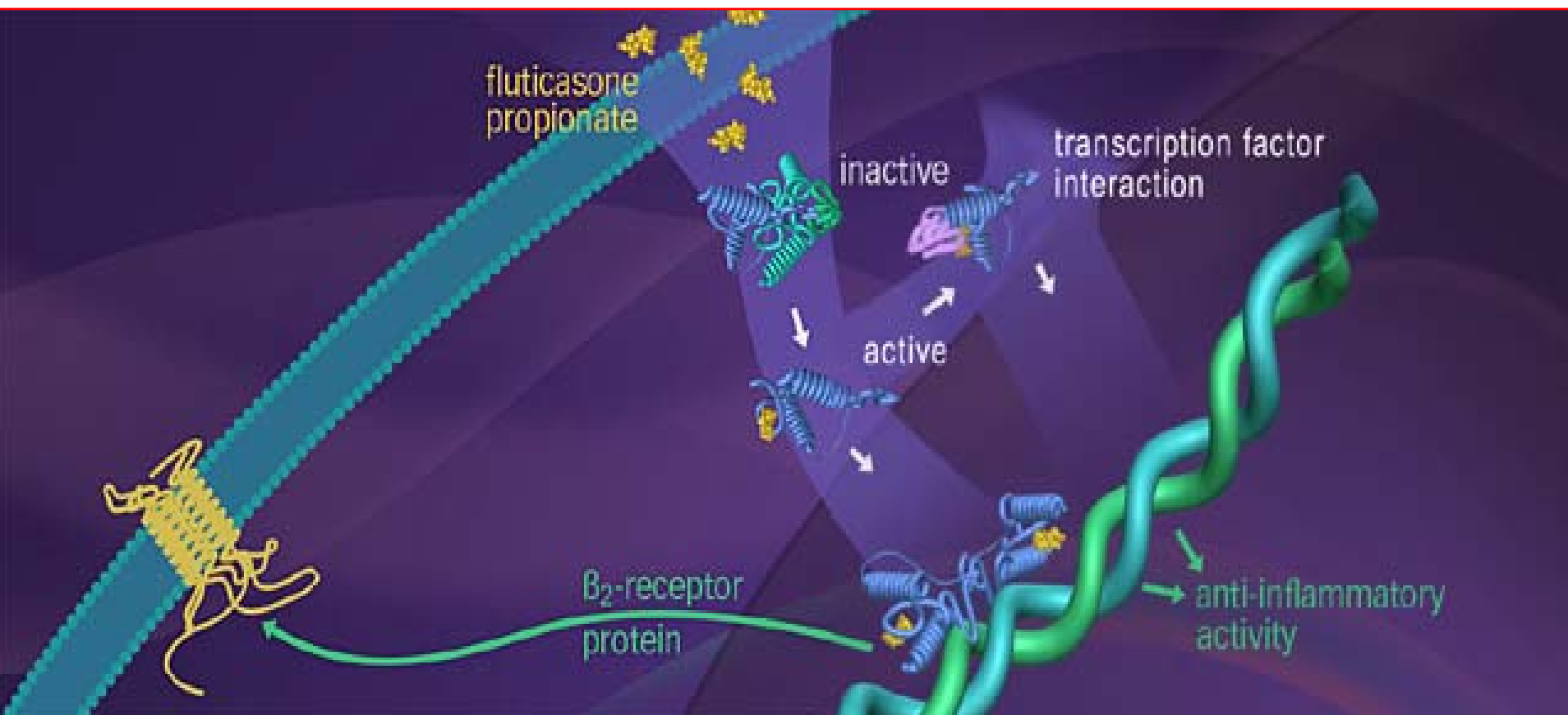
# Komplementární mechanismus účinku kombinace $\beta_2$ -mimetika a glukokortikoidu



Aktivní komplex steroid-receptor může interagovat i přímo s transkripčními faktory.

Také tato interakce se projeví protizánětlivým účinkem.

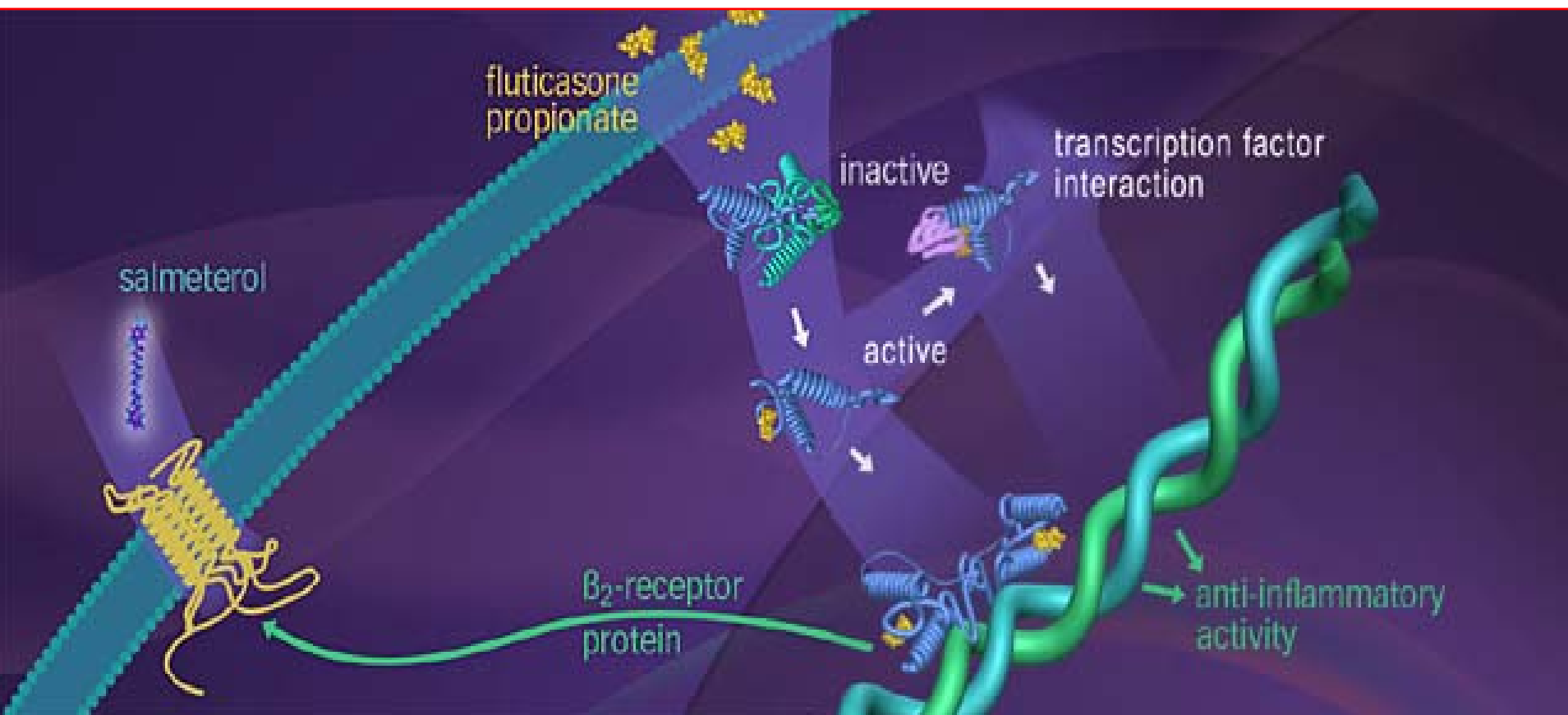
# Komplementární mechanismus účinku kombinace $\beta_2$ -mimetika a glukokortikoidu



Naváže-li se aktivní komplex steroid-receptor na gen  $\beta_2$ -receptoru, vede to k syntéze  $\beta_2$ -receptorového proteinu.

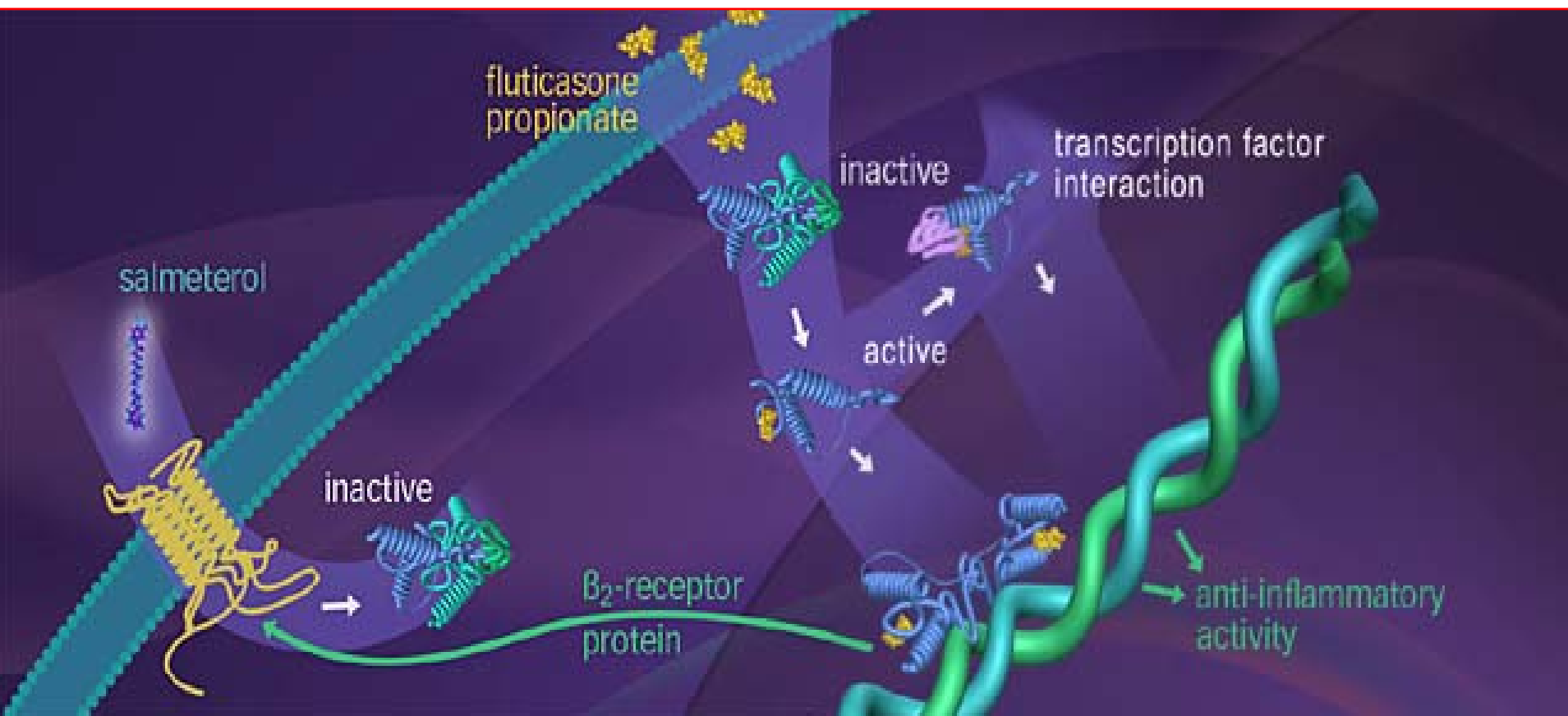
Tento receptorový protein je pak inkorporován do buněčné membrány.

# Komplementární mechanismus účinku kombinace $\beta_2$ -mimetika a glukokortikoidu



Dlouhodobě působící  $\beta_2$ -agonisté, jako je salmeterol, interagují s membránovými  $\beta_2$ -receptory.

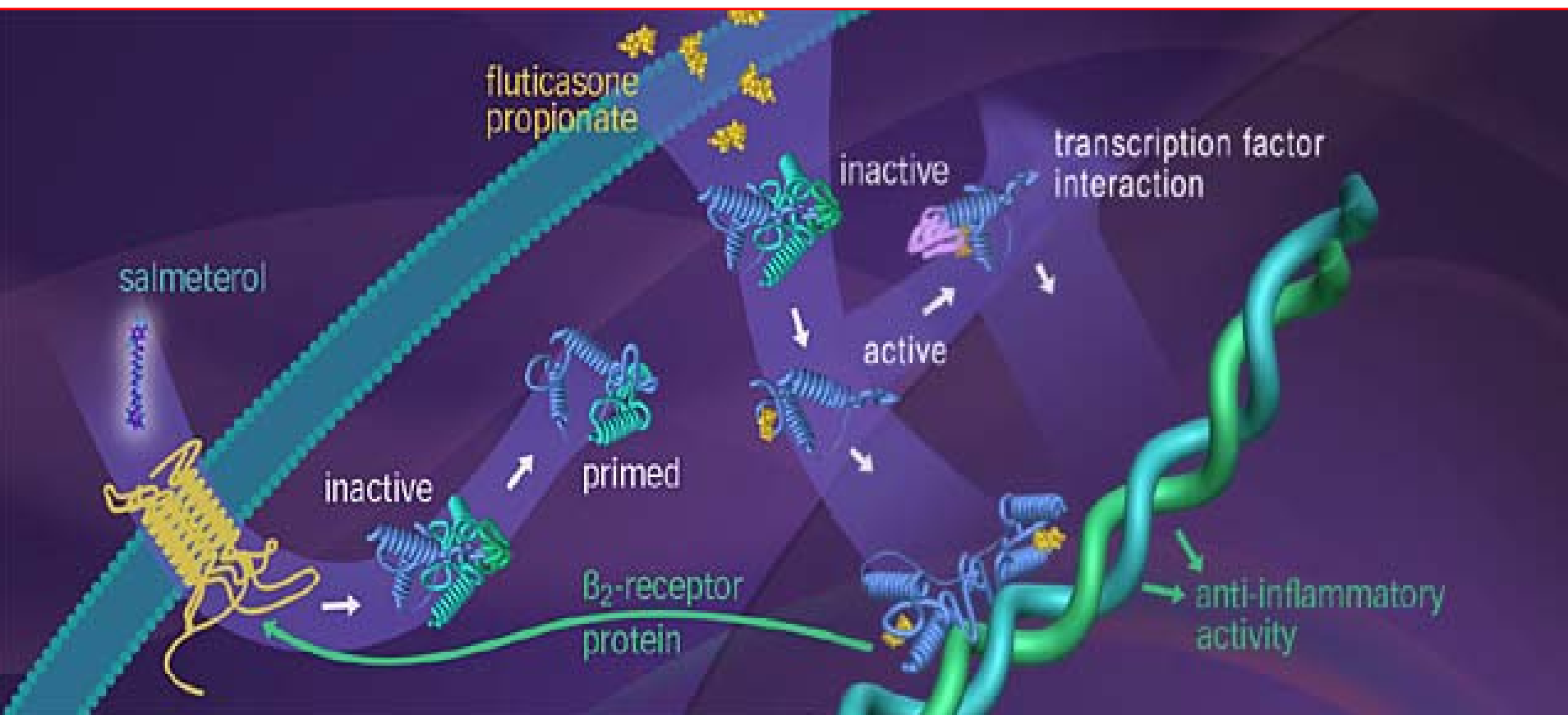
# Komplementární mechanismus účinku kombinace $\beta_2$ -mimetika a glukokortikoidu



Aktivovaný  $\beta_2$ -receptor spouští intracelulární biochemickou kaskádu, jejímž výsledkem je fosforylace GR.

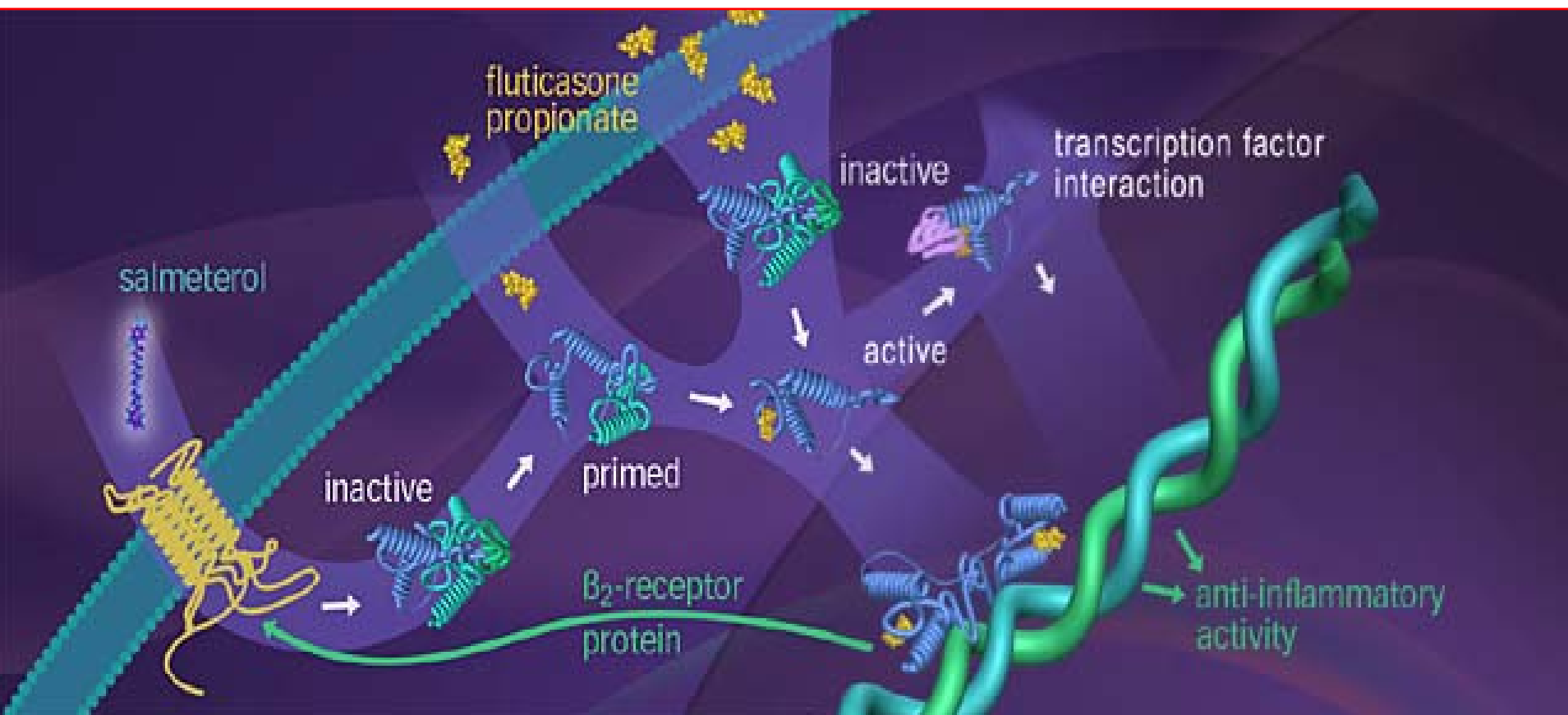


# Komplementární mechanismus účinku kombinace $\beta_2$ -mimetika a glukokortikoidu



Tato fosforylace převádí inaktivní GR do “připraveného stavu” či “do stavu pohotovosti” (primed state).

# Komplementární mechanismus účinku kombinace $\beta_2$ -mimetika a glukokortikoidu



Připravený (primed) GR potřebuje k vytvoření aktivního receptorového komplexu menší množství steroidu.

Výsledkem je zesílená protizánětlivá účinnost a zvýšená syntéza  $\beta_2$ -receptoru.

# Inhalační kombinace s $\beta_2$ -mimetiky

---

Generický název	Firemní název
<b>Fenoterol + ipratropium</b> <b>Salmeterol + fluticason</b> <b>Formoterol + budesonid</b>	<b>Berodual</b> <b>Seretide</b> <b>Symbicort</b>

# Antileukotrieny

---

# Leukotrieny

---

- **Leukotrieny jsou mediátory zánětu syntetizované z arachidonové kyseliny, která je produktem metabolismu buněčných membrán.**
- **U astmatu leukotrieny působí bronchokonstrikci, dále stimulují sekreci hlenu a přispívají ke vzniku obstrukce dýchacích cest.**
- **Antileukotrieny jsou látky, které mohou modifikovat průběh zánětu u různých onemocnění.**
- **U astmatu je možné antileukotrieny využít pro jejich protizánětlivé působení.**

# Antileukotrieny

---

- **Kompetitivní antagonisté receptoru pro leukotrieny (LTRA): *zafirlukast*, *pranlukast*, *montelukast*, *pobilukast*, *verlukast* ...**
- **Inhibitory syntézy leukotrienů (LTSI)**
  - **Inhibitory 5-lipoxygenázy (5-LO): *zileuton***
  - **Inhibitory proteinu aktivujícího 5-lipoxygenázu (FLAP)**

# Vliv antileukotrienů na astma (I.)

---

	broncho konstrikce	odpověď časná	odpověď pozdní	námaha
<b>zafirlukast</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>
<b>pranlukast</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>montelukast</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>pobilukast</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>
<b>zileuton</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>+</b>



# Vliv antileukotrienů na astma (II.)

---

	přecitl.	chlad	NSAID	chronik
<b>zafirlukast</b>	-	+	-	+
<b>pranlukast</b>	+	-	+	+
<b>montelukast</b>	-	-	+	+
<b>pobilukast</b>	-	-	+	-
<b>zileuton</b>	-	+	+	+

# Antileiktrieny

---

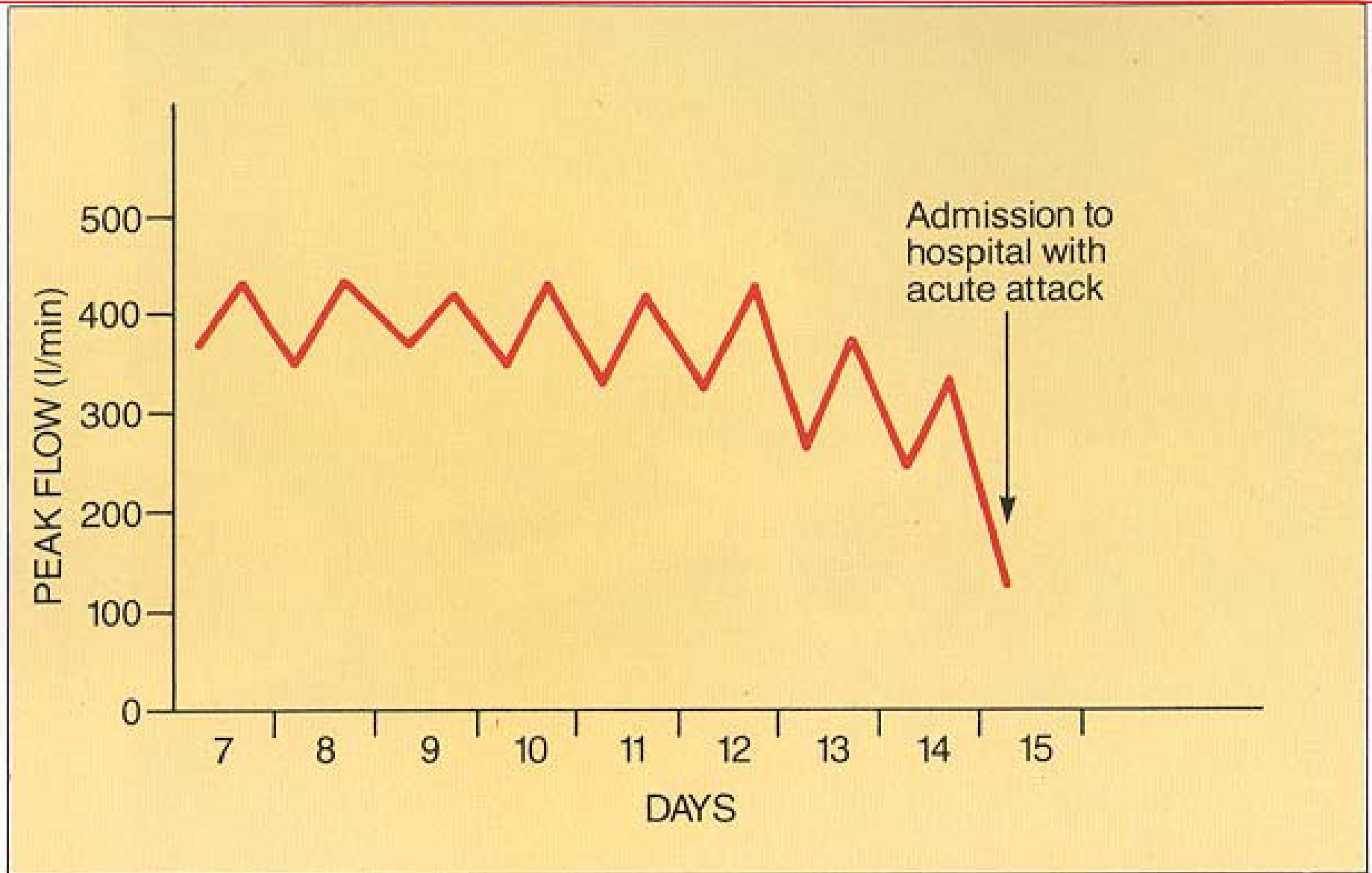
Generický název	Firemní název
Zafirlucast Montelucast	Accolate Singulair

# Vedení astmatického programu

---

- **Edukace pacientů a výchova k partnerství v kontrole choroby**
- **Stanovení a monitorování tíže astmatu dle příznaků a pokud lze, měřením plicních funkcí**
- **Vyhnutí se spouštěčům astmatu nebo jejich kontrola**
- **Vytvoření individuálního plánu dlouhodobé léčby**
- **Vytvoření plánu pro akutní exacerbaci**
- **Poskytnutí správné následné péče**

# Hodnocení PEF



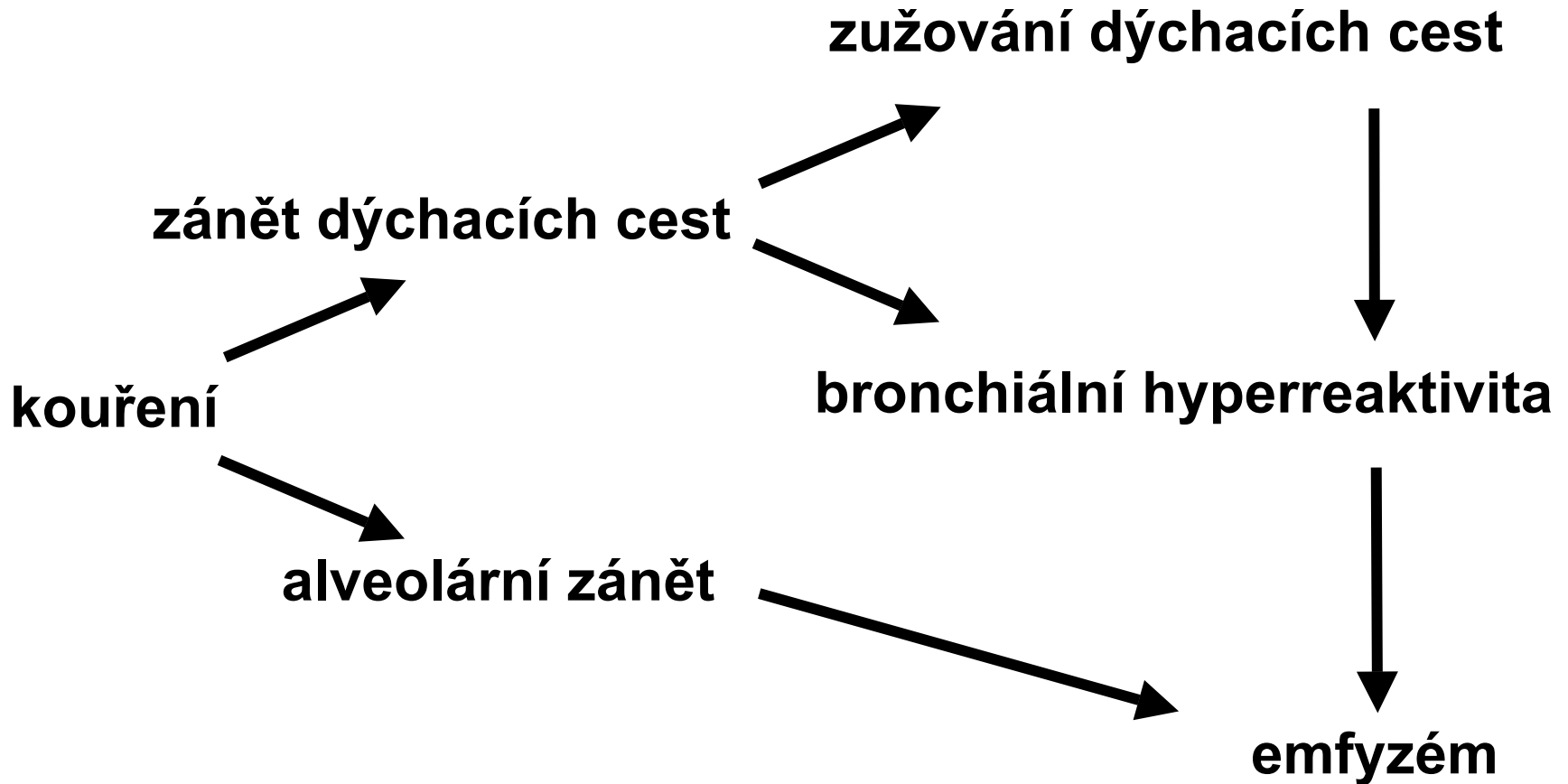
# CHOPN / COPD

---

- **Definice** - hypersekrece hlenu spolu s chronickým kašlem nejméně 3 měsíce v roce
- **Patologie** - hyperplasie a hypertrofie hlenových žlázek s produkcí hlenu a zánětlivou infiltrací peribronchiální tkáně. Důsledkem zánětlivých změn je brinchiální obstrukceobstrukce

# Patogeneze CHOPN a emfyzému

---



# **Etiologie CHOPN**

---

- **Exogenní**
  - respirační infekce
  - prostředí profesionální
  - ekologické vlivy
  - kouření
- **Endogenní**
  - věk
  - pohlaví
  - individuální predispozce
  - dysgamaglobulinémie
  - sinobrobchiální syndrom

# Rozdělení CHOPN

	A. Převážně emfyzém (pink-puffer)	B. Převážně bronchitida (blue-bloater)
<b>Klinický obraz</b>	vyšší věk (nad 60 roků) astenický habitus úbytek hmotnosti růžový – supějící klidová dušnost hrudník dlouhý, úzký	nižší věk (pod 40 roků) pyknický habitus obezita cyanotický – kašlající kašel s hnisavou expektorací hrudník široký
<b>Rentgenologické vyšetření</b>	zvýšená transparence bránice nízko uložená srdce úzké, svisle uložené	zmnožená kresba bránice v normě srdce normální velikosti
<b>Funkce</b>	objemy plic zvětšené celková kapacita a reziduální objem zvětšený	objemy malé celková kapacita a reziduální objem zmenšený



# Farmakterapie CHOPN

---

- Anticholinergika
- Selektivní  $\beta_2$ -mimetika
- Metylchantiny
- Glukokortikoidy
- Oxygenoterapie

---

# **Alergická rýma**

# Alergická rýma

## Intermittent symptoms

- <4 days per week
- or <4 weeks

## Persistent symptoms

- >4 days/week
- and >4 weeks

## Mild

- normal sleep
- normal daily activities, sport, leisure
- normal work and school
- no troublesome symptoms

## Moderate-Severe *one or more items*

- abnormal sleep
- impairment of daily activities, sport, leisure
- problems caused at work or school
- troublesome symptoms

# Farmakoterapie

---

- **Lokální dekonjestiva**
- **Antihistaminika**
- **Kromony**
- **Anticholinergika**
- **Kortikoidy lokálně**
- **Kortikoidy celkově**

# **Lokální dekongestiva**

---

**Látky ke snížení překrvení sliznice - dekonesci, vasokontrikční látky, sympatomimetika.**

**Dlouhodobě - hypoxie - chron. změny sliznice.**

# Topická nosní dekongestiva

---

Generický název	Firemní název
Fenylefrin	Vibrocil
Nafazolin	Sanorin
Nafazolin + antazolin	Sanorin - analergin
Oxymetazolin	Nasivin
Tetryzolin	Tyzin
Xylometazolin	Otrivin, Olynth, Nasenspray AL

# Kromony

---

- Kromoglykát sodný
  - působí stabilizaci žírných buněk, zabraňuje degranulaci
  - nutno užívat pravidelně 4-6x denně lokálně

# Anticholinergika

---

## Bromid ipratropia

- působí na parasymptická nervová zakončení, blokuje působení acetylcholinu - zabraňuje sekreci hlenu
- nutno aplikovat 3x denně



	Generický název	Firemní název
Nosní kromony	kromoglykát sodný	Allergocrom, Allergo-comod, Cromobene, Cromohexal
Nosní anticholinergika	ipratropium bromid	Atrovent
Antileukotrieny	montelukast zafirlukast	Singulair Accolate

# Antihistaminika I. generace

---

- **Antagonisté histaminových  $H_1$  receptorů**  
brání uvolnění histaminu / ten nedráždí nervová zakončení a nevyvolá  
kýchání, svědění, a sekreci/
- **Sedativní účinek** /způsobený průnikem přes  
hematoencefalickou bariéru/
- **Antiemetické působení** / u kinetóz/
- **Afinita i k muskarinovým receptorům**  
/ anticholinergní účinky-snížení hlenové sekrece /

# Antihistaminika II. generace

---

- **Selektivní působení** / nepronikají hematoencefalickou bariérou, nemají sedativní účinky/
- **Inhibují syntézu a uvolňování mediátorů** žírných buněk, monocytů i bazofilů; útlum prostaglandinů a leukotrienů
- **Tlumí migraci eozinofilů, chemotaxi a adhezi k endoteliím**

# Antihistaminika II. generace

---

- **Výhody**

- Rychlost nástupu účinku
- Dlouhé přetrvávání účinku
- Aktivní metabolity
- Dobrá compliance
- Systémové účinky (oční, kožní)

- **Nevýhody**

- Nežádoucí účinky: zvýšení váhy (*astemizol*)
- Vliv na myokard (*terfenadin*)
- Hepatotoxicita
- Lékové interakce s makrolidy a některými antimykotiky

# Antihistaminika II.generace

	Generický název	Firemní název
Systémová	Cetirizin  Loratadin  Terfenadin	Alerid, Cetirizin-SL, Letizen, Zodac, Zyrtec Claritin, Flonidan, Loratadin-SL Lotanax
Topická	Azelastin Levocabastin	Allergodil Livostin
S imunomodul. účinkem	Desloratadin Levocetirizin	Aerius Xyzal

# Kombinované léky

(antihistaminikum + dekonjestivum)

---

Generický název	Firemní název
Loratadin + pseudoefedrin	Clarinase
Fenylamin + pseudoefedrin	Disophrol
Carbinoxamin + fenylefrin	Rhinopront

# Kortikosteroidy

## celkové nežádoucí účinky

---

- **Potlačení imunitních reakcí** - pozor při infekcích bakteriálních, virových-herpes, mykotických...
- **Snížení fibroplastických procesů** - zpomalení hojení ran, atrofie kůže a podkoží
- Diabetogenní účinek
- Ovlivnění CNS - nespavost, neklid, závratě, manie, deprese
- Indukce glaukomu, katarakty
- Ulcerogenní účinek - exacerbace vředové choroby
- Osteoporosa
- Hypertenze
- Metabolické účinky - hyperlipidémie, hypercholesterolémie, disproportionální obezita
- Endokrinní účinky - útlum růstu u dětí

# Topické nosní steroidy

---

Generický název	Firemní název
Beclometason	Aldecin, Beconase, Beclomet, Nasobec
Budesonid	Rhinocort, Tafen
Flunisolid	Syntaris
Flutikason	Flixonase
Mometason	Nasonex
Triamcinolon	Nasacort



# Účinek léků na nosní příznaky

	kýchání	sekrece	obstrukce nosu	svědění nosu	oční příznaky
<b>H1 - antihistaminika</b>					
perorální	++	++	+	+++	++
nazální	++	++	+	++	0
topická oční	0	0	0	0	+++
<b>Kortikosteroidy</b>					
nazální	+++	+++	+++	++	++
<b>Kromony</b>					
nazální	+	+	+	+	0
topické oční	0	0	0	0	++
<b>Dekongestiva</b>					
nazální	0	0	++++	0	0
perorální	0	0	+	0	0
<b>Anticholinergika</b>	0	++	0	0	0
<b>Antileukotrieny</b>	0	+	++	0	++

Intervention	Seasonal		Perennial	
	adult	children	adult	children
oral H1-antihistamines	A	A	A	A
intranasal H1-antihistamines	A	A	A	A
intranasal corticosteroids	A	A	A	A
intranasal chromones	A	A	A	
anti-leukotrienes	A			
subcutaneous SIT	A	A	A	A
sublingual SIT	A	A	A	
nasal SIT	A	A	A	
allergen avoidance	D	D	D	D

SIT: specific immunotherapy

For sublingual and nasal SIT, the recommendation is only for very high dose treatment

---

# **Ostatní léčiva dýchacího systému**

# Antitusika

---

- Kodeinová
  - Kodein
  - Folkodin
  - Dextrometorfan
- Nekodeinová
  - Butamirát
  - Dropropizin
  - Pentoxyverin
  - Klobutinol

# Expektorancia

---

- Mukolytika a sekretolytika (stimulují bronchiální žlázy)
  - Acetylcystein
  - Karbocystein
  - Mesna
  - Ambroxol
  - Bromhexin
- Sekretomotorika (usnadňují transprt hlenu)
  - Éterické oleje (eukalyptový, mátový, anýzový)
- Ostatní
  - Kalium iodatum
  - Bromoform ...

# Surfaktanty

---

- Látky snižující povrchové napětí v alveolech
  - Kolfosceril (palmitát)
  - Fosfolipidy živočišného původu

# Medicinnální plyny

---

- **Kyslík** - nutnost vlhčení, dlouhodobě dráždí
- **Pneumoxid** - 95 %  $O_2$ , 5 %  $CO_2$
- **Oxyd uhličitý**
  - do 5 % stimuluje
  - 5 - 7 % působí slabost a závratě
  - nad 10 % působí narkoticky