

ZDRAVLJENJE ASTME IN KRONIČNE OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI

Tina Morgan
Bolnišnica Golnik-KOPA



Bolezen

1. vzrok in mehanizmi (patofiziologija)

2. posledice (simptomi, znaki = **klinična slika**)- ne kažejo se nujno na tistem organu, v katerem je izvor bolezni !

npr. na pljučih se lahko kažejo tudi nepljučne bolezni:

- srčno popuščanje
- sistemske vezivnotkivne bolezni (pljučne manifestacije revmatoidnega artritisa,...)

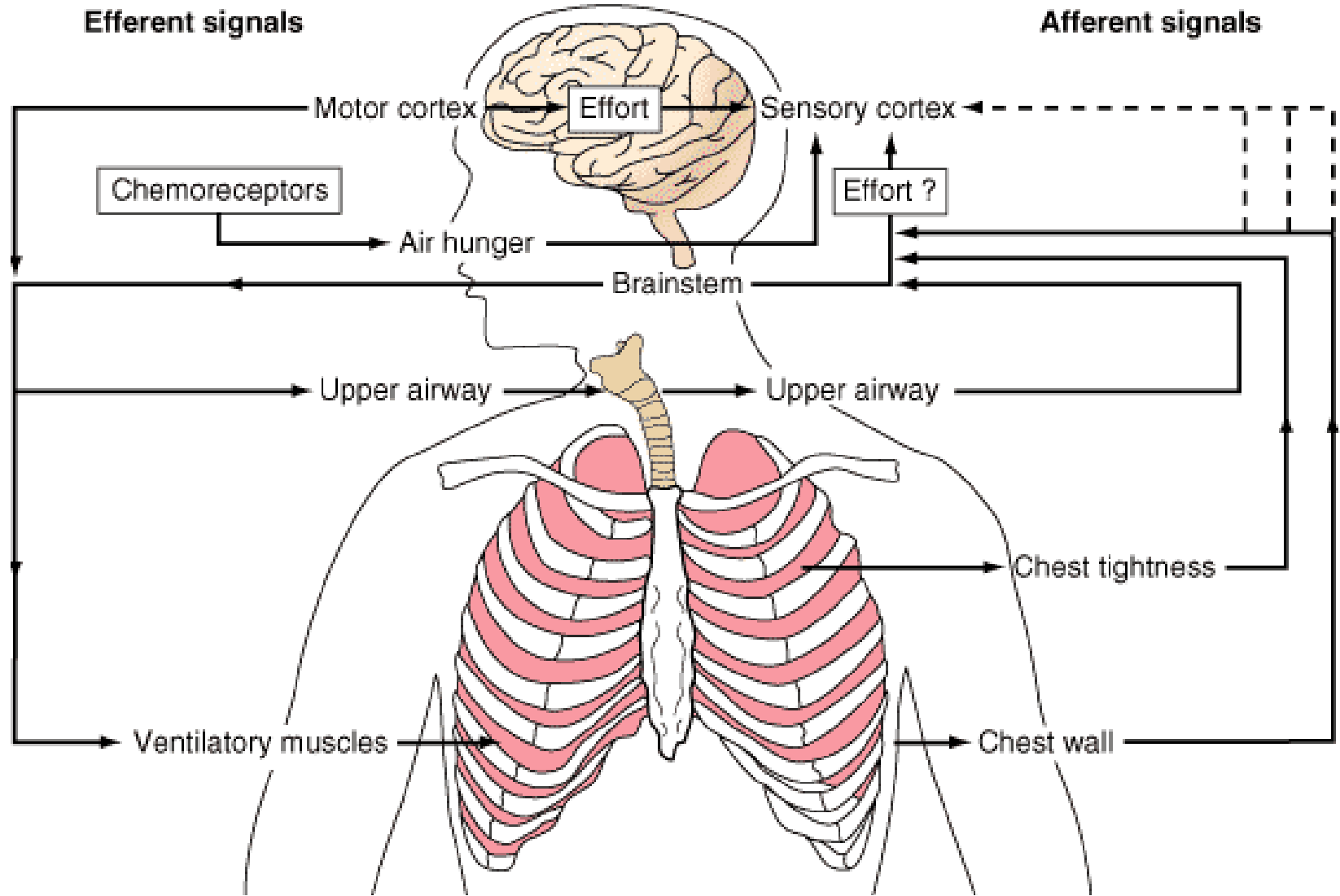
Diferencialna diagnoza je skupek vseh diagnoz, ki so možne glede na klinično sliko.

O diagnozi se zdravniki odločijo s pomočjo laboratorijskih, funkcijskih in slikovnih preiskav.

Kaj (lahko) imata astma in KOPB skupnega?

1. **dispnejo**- neprijeten občutek napora pri dihanju (subjektiven občutek, simptom)
2. s spirometrijo izmerimo **obstrukcijo**
3. zdravimo ju **z istimi zdravili**, vendar na **povsem drugačen način!**
4. lahko soobstajata

Zakaj čutimo dispnejo?



Diferencialna diagnoza dispneje

- pljučne bolezni:

obstruktivne pljučne bolezni: astma, KOPB, bronhiektazije
parenhimske pljučne bolezni: pljučnica, pnevmokonioze
pljučnožilne okluzivne bolezni: pljučna embolija

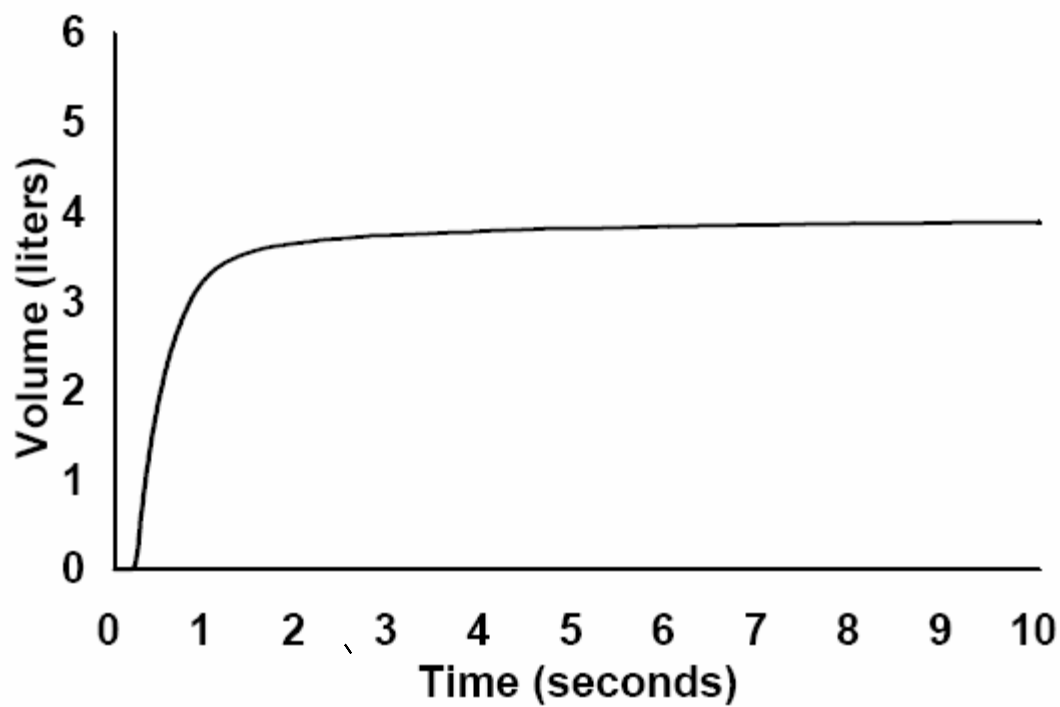
- bolezni prsnega koša in mišičja:

kifoskolioza, ankilozirajoči spondilitis,...

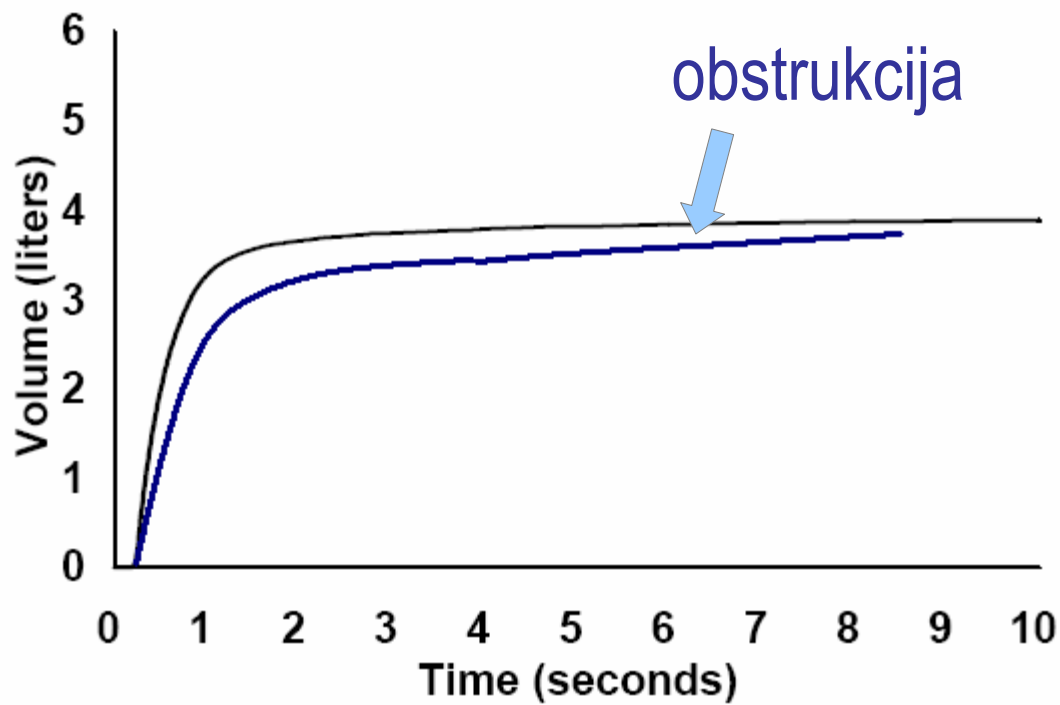
- srčne bolezni:

srčno popuščanje, mitralna insuficienca,...

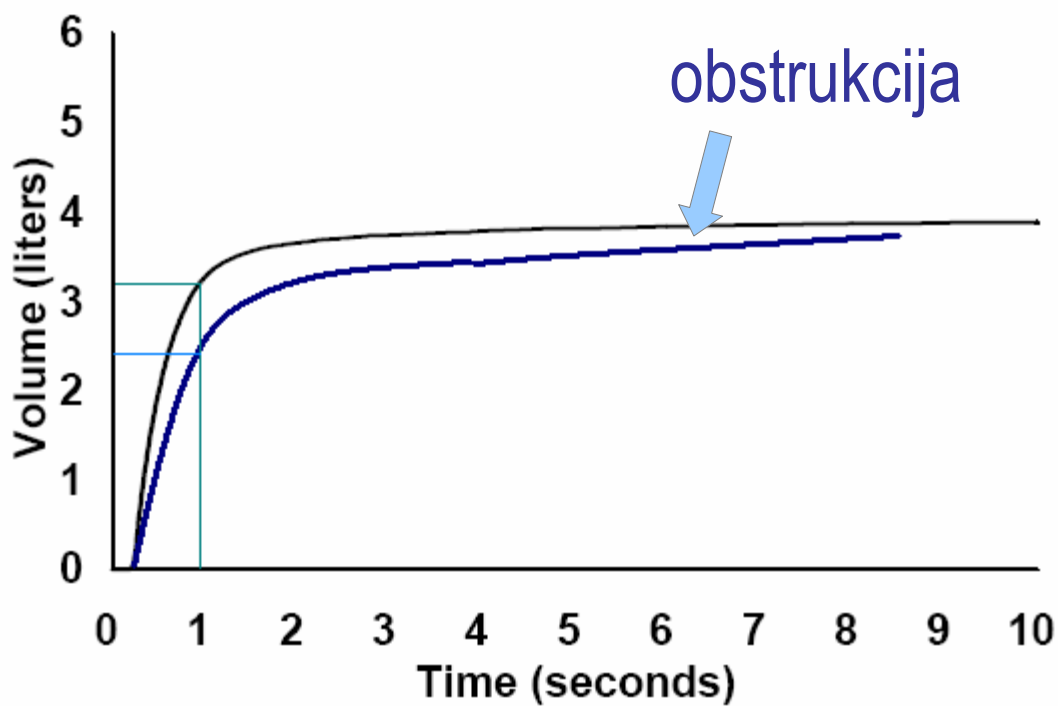
Spirometrija- krivulja volumen-čas (izdih)



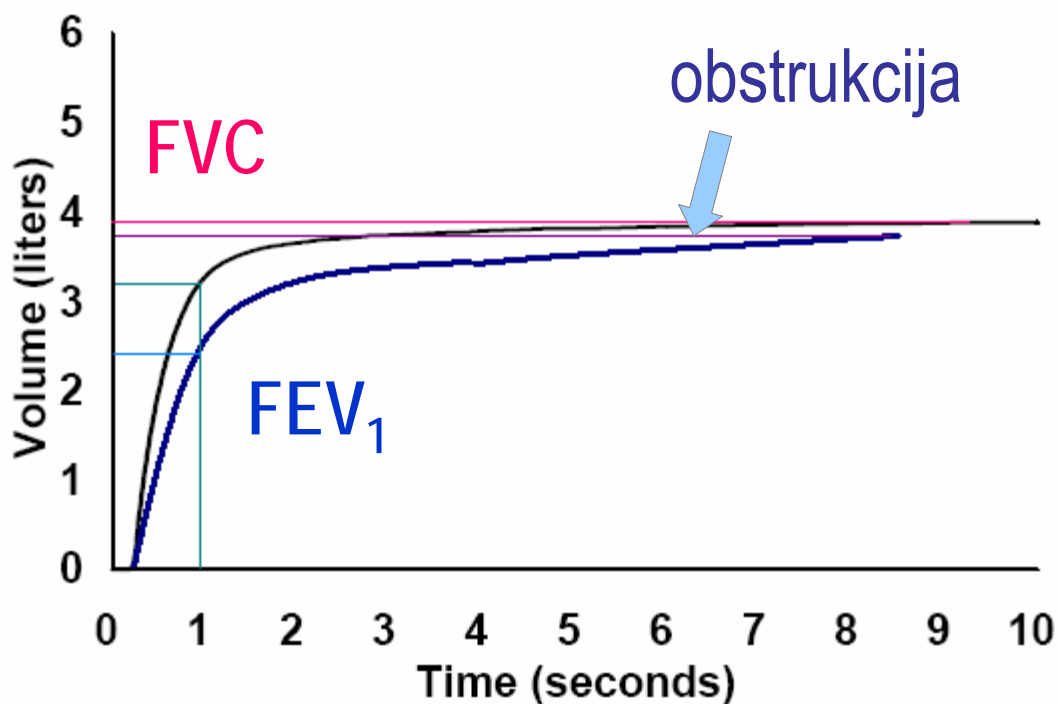
Spirometrija- krivulja volumen-čas (izdih)



Spirometrija- krivulja volumen-čas (izdih)



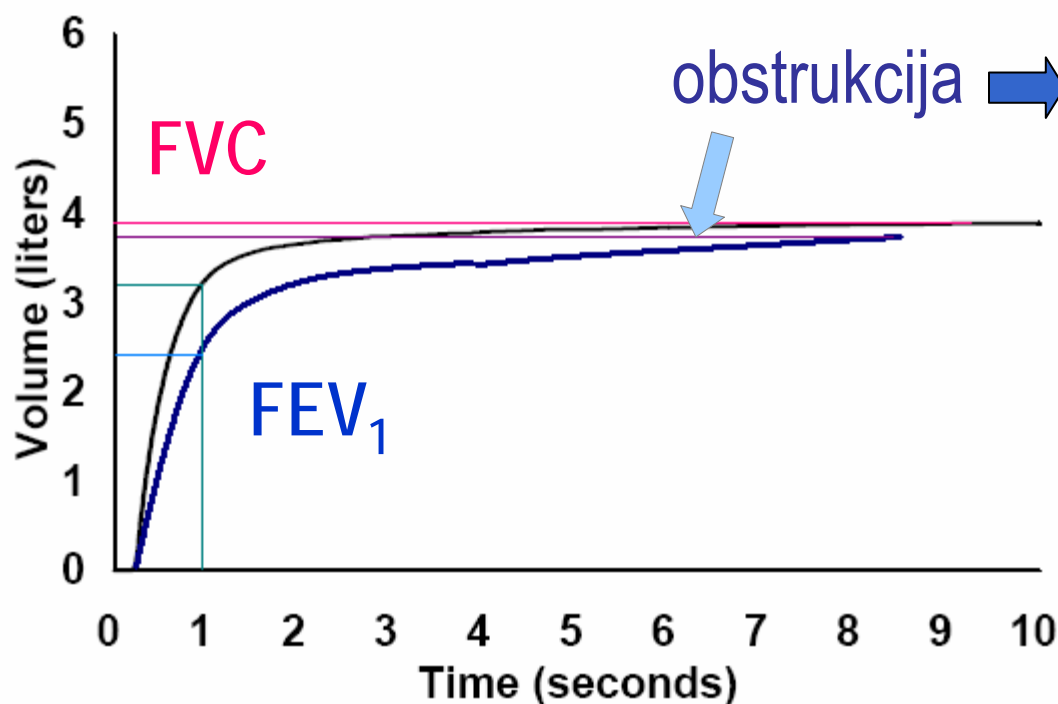
Spirometrija- krivulja volumen-čas (izdih)



FEV₁- *forced expiratory volume* (v prvi sekundi izdiha)

FVC- *forced vital capacity*

Spirometrija- krivulja volumen-čas (izdih)



$$\frac{FEV_1}{FVC} < 90 \% \text{ norme}$$

Tiffenaujev indeks (TI)

FEV₁- *forced expiratory volume* (v prvi sekundi izdiha)

FVC- *forced vital capacity*

Common Respiratory Diseases by Diagnostic Categories

Obstructive

Asthma

Chronic obstructive lung disease (chronic bronchitis, emphysema)

Bronchiectasis

Cystic fibrosis

Bronchiolitis

Restrictive—Parenchymal

Sarcoidosis

Idiopathic pulmonary fibrosis

Pneumoconiosis

Drug- or radiation-induced interstitial lung disease

Restrictive—Extraparenchymal

Neuromuscular

Diaphragmatic weakness/paralysis

Myasthenia gravis^a

Guillain-Barré syndrome^a

Muscular dystrophies^a

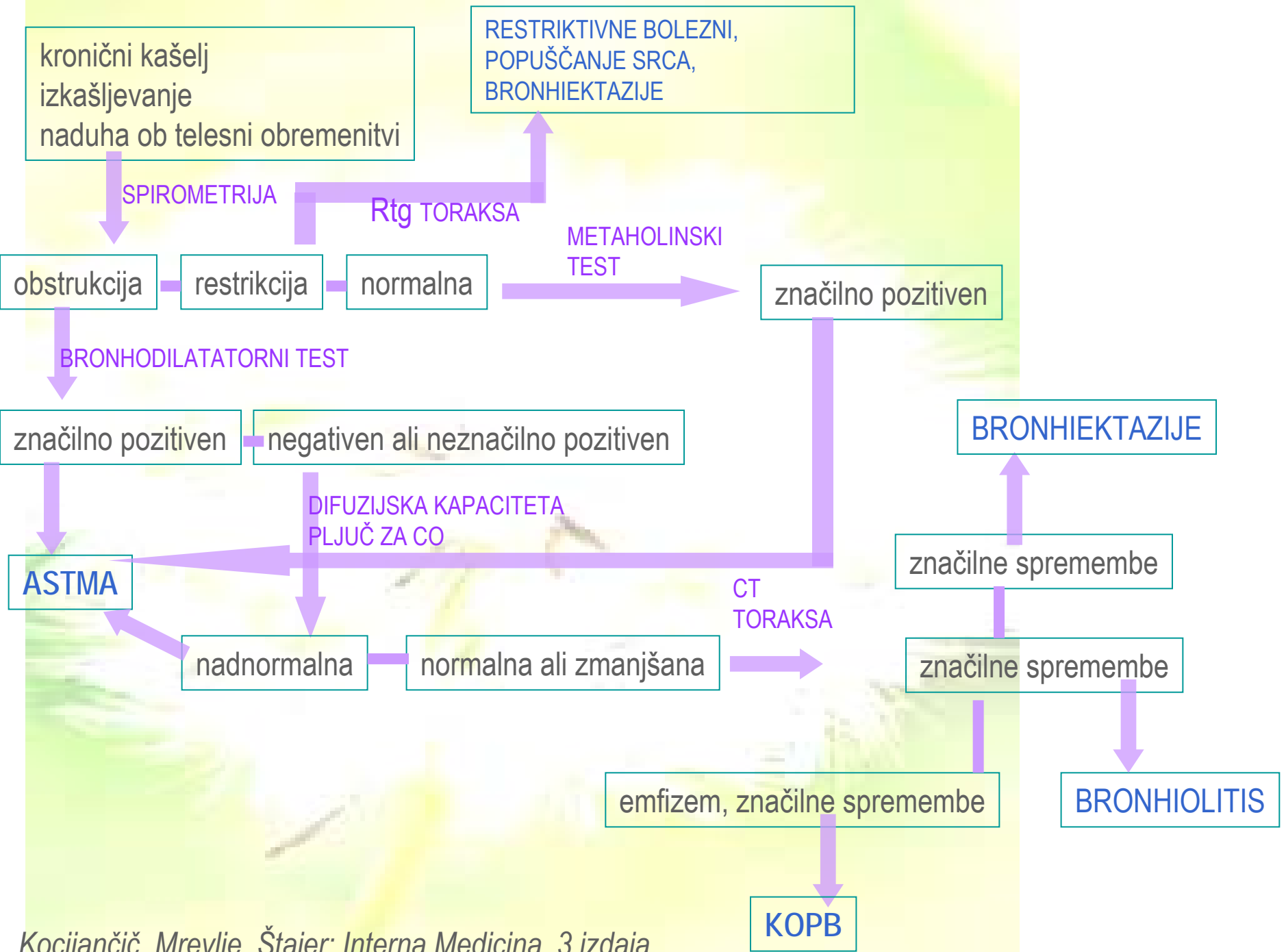
Cervical spine injury^a

Chest wall

Kyphoscoliosis

Obesity

Ankylosing spondylitis^a



Astma-patofiziologija

- vzrok težav je perzistentno vnetje dihalnih poti (osnovni vzrok neznan)
- poglavitne celice: limfocit Th2 , eozinofilec, mastocit
- ostale celice: makrofagi, nevtrofilci, fibroblasti, epitelne, endotelne celice
- citokini, adhezijske molekule, kemokini, ...

Figure 4-2. Inflammation and Remodeling in Asthma

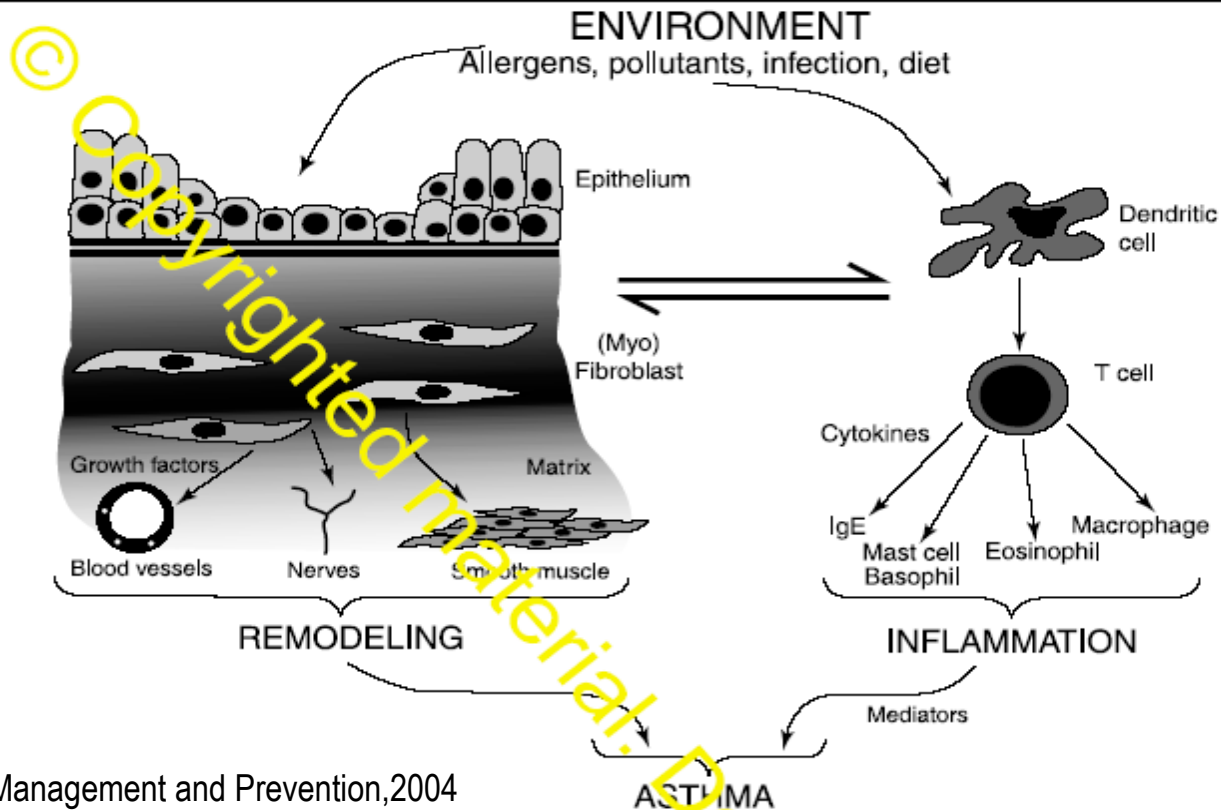
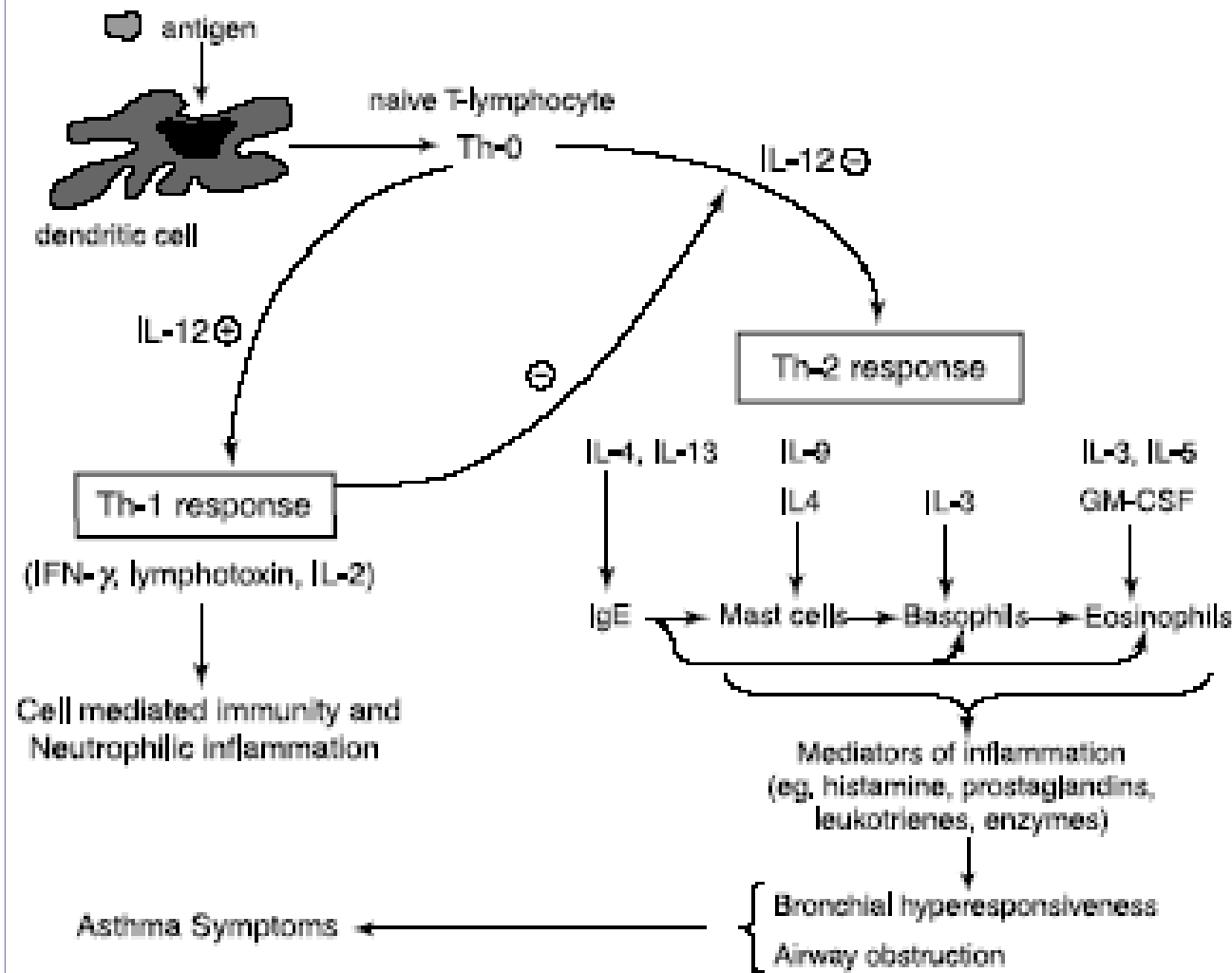


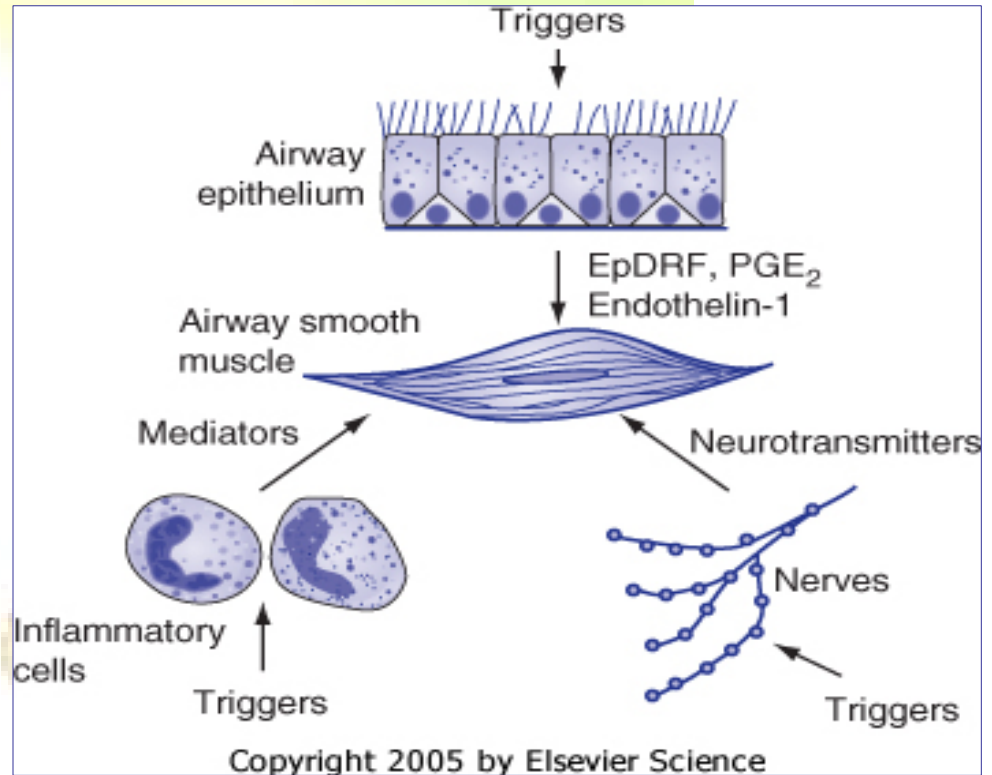
Figure 4-1. Pathogenesis of Asthma



Iztirjen imunski odziv (v smer aktivacije limfocitov- celic pomagalk-Th2) vzdržuje astmatsko vnetje.

Astmatsko vnetje

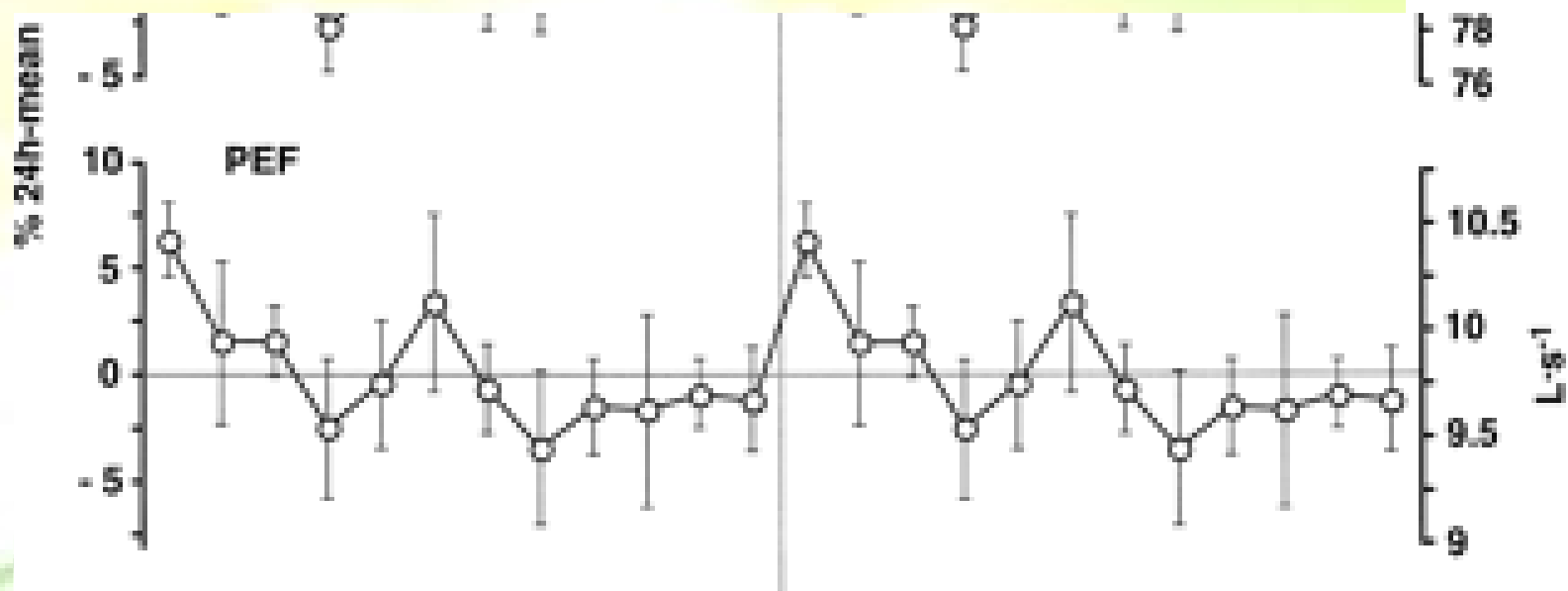
- eozinofilno vnetje
- nespecifična bronhialna preodzivnost
- zapora je reverzibilna (vsaj v zgodnjih fazah bolezni)
- trajno preoblikovanje bronhov



Akutno poslabšanje:

bronhospazem
edem sluznice
povečano izločanje sluzi

Cirkadiana variabilnost PEF pri zdravem človeku



PEF= peak expiratory flow- največji pretok med izdihom (merimo s PEF-metrom)

Variabilnost, večja od 20%, je značilna za astmatika.

Astma

ALERGIJSKA

- stik z alergenom **poslabša** astmo
- mehanizem poslabšanja je vezava alergena na IgE, ki se nahajajo na površini mastocitov → degranulacija, sproščanje vnetnih mediatorjev
- navadno se pojavi v otroštvu, mladosti

NEALERGIJSKA

- alergijske senzibilizacije ne najdemo
- pogosto težje vodljiva od alergijske
- značilno se pojavi kasneje v življenju

Astma-klinična slika

piskanje
dispneja
stiskanje v prsnem košu
kašelj
izkašljevanje
dispneja ob telesni obremenitvi
nočna astma

Izražen je lahko le en simptom ali pa več, slika je lahko variabilna.

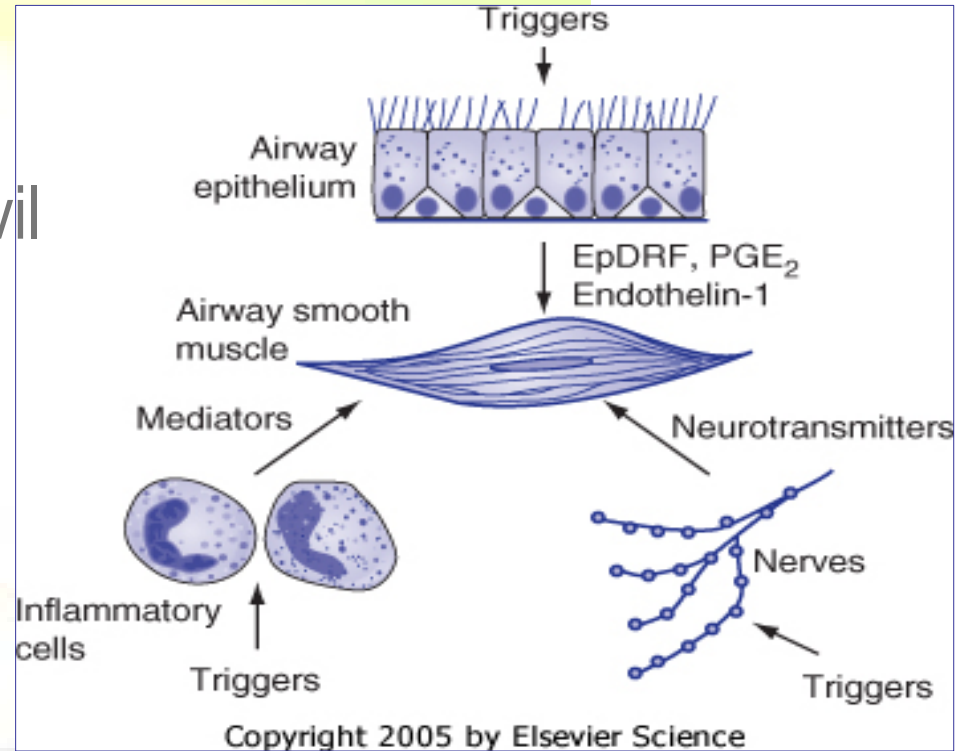
Vse “oblike” zdravimo enako! Vzrok je vedno vnetje!

Astma je smrtno nevarna bolezen, tudi če se kaže npr. samo s kašljem.

Velik del astmatikov je v najbolj produktivnih letih življenja !

Astma-sprožilci poslabšanj

neprejemanje protivnetnih zdravil
stik z alergenom
virusne okužbe
hladen oz. suh zrak
dražljivci
telesni napor
močno čustvovanje
predmenstrualno obdobje
zdravila: blokatorji beta, NSAR, propafenon?



Astma- terapija

1. nefarmakološki ukrepi
izogibanje alergenom- iskanje alergenov, alergološka obravnava
(svetovanje!)
2. farmakoterapija

Perzistentna astma, stabilna bolezen- farmakoterapija izbora

PREPREČEVALCI- PROTIVNETNA ZDRAVILA

Glukokortikoidi (največkrat inhalacijski) ali antilevkotrieni REDNO (VSAK DAN)

OLAJŠEVALCI- BRONHODILATORJI

Adrenergični agonisti beta 2, kratkodelujoči PO POTREBI

Manj pogosto v uporabi še:

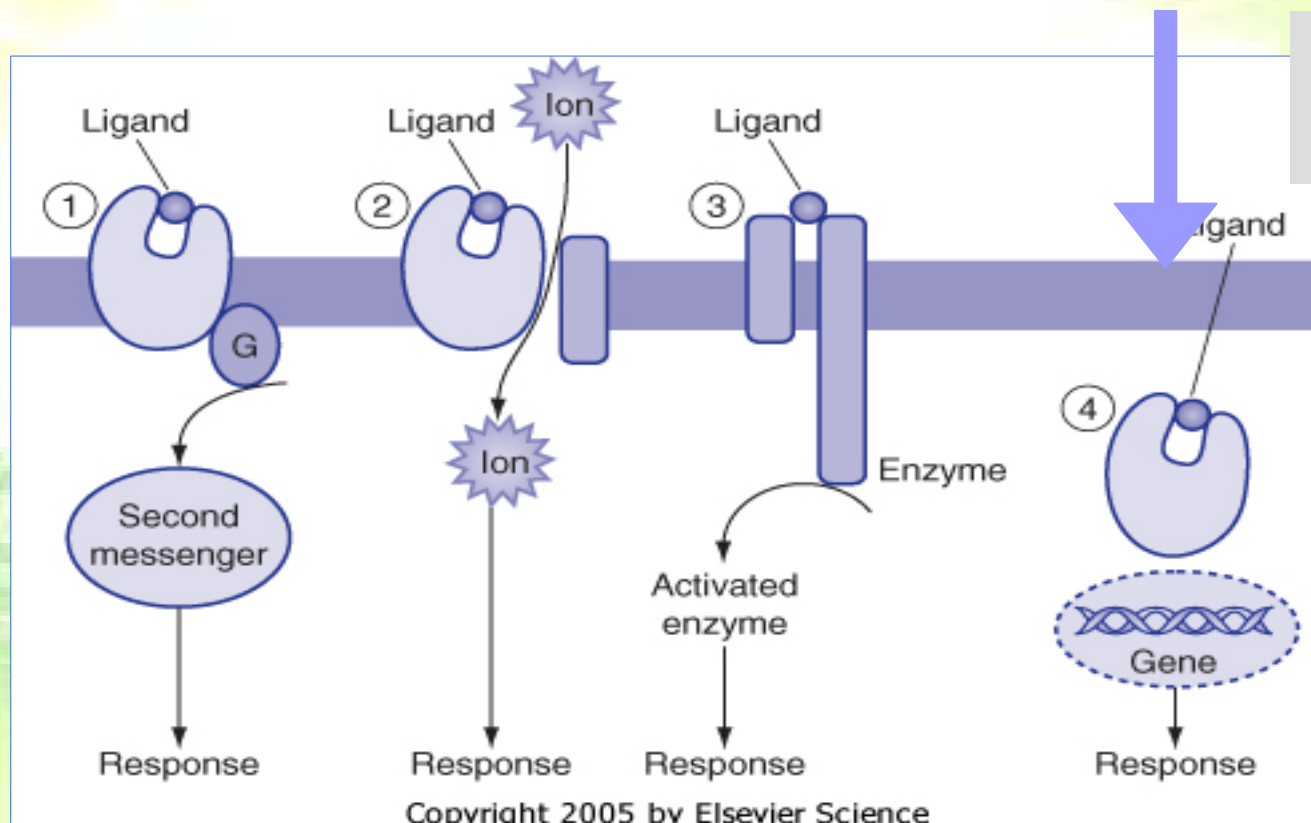
teofilin, ciklosporin in monoklonsko protitelo omalizumab

Intermitentna astma, stabilna bolezen

kratkodelujoči beta 2 agonist po potrebi

Glukokortikoidi

Zavirajo transkripcijo provnetnih in povečujejo transkripcijo protivnetnih proteinov (encimov, citokinov, adhezijskih molekul, ...)



Iz mehanizma sledi:
učinek nastopi počasi!

Delujejo na
limfocite,
eozinofilce,
dendritične
celice...

Ob dobrem odzivu in rednem prejemanju na 3 mesece odmerek manjšamo do najmanjšega še učinkovitega odmerka!!!

Inhalacijski glukokortikoidi- IGK

klinični učinki

zmanjšanje bronhialne preodzivnosti

preprečevanje poslabšanj

preprečevanje ireverzibilnega preoblikovanja- nepopolno? (še ni konsenza)

neželeni učinki-lokalni

hripavost

ustna kandidiaza



preprečujemo z
uporabo nastavkov
(buč), s spiranjem
ust po vsaki
aplikaciji

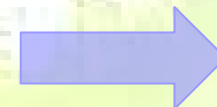
klinični učinki- sistemski

zaviranje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza

osteoporoza

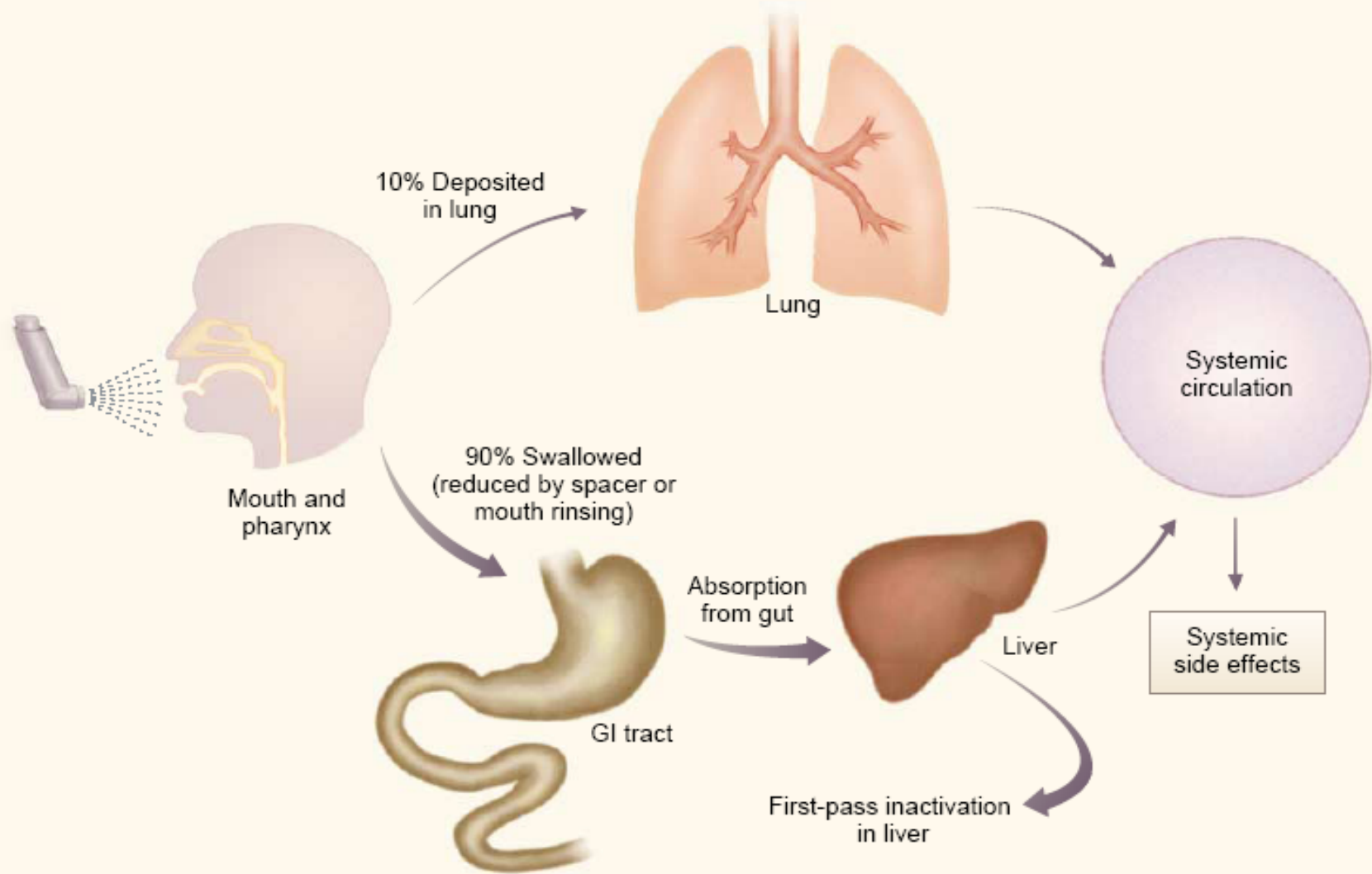
zastoj rasti pri otrocih

glavkom, katarakta



ob uporabi
majhnih oz.
zmernih
odmerkov
zelo malo
verjetni!

Inhalacijski glukokortikoidi- kinetika



Inhalacijski glukokortikoidi- primerljivost odmerkov

	Majhen odmerek	Zmeren odmerek	Velik odmerek
beclometazon ali budesonid v pršilu	< 500 µg	500 - 1000 µg	> 1000 µg
budesonid Turbuhaler	< 400 µg	400-600 µg	> 600 µg
flutikazon pršilo ali Diskus mometazon	<250 µg 200-400 µg	250-500 µg 400-800 µg	>500 µg >800 µg

Odmerki so različni zaradi različne jakosti spojin ter različne dostave v bronhe z različnimi inhalatorji.

Antilevkotrieni: montelukast, zafirlukast

- Farmakološko pravilneje- zaviralci receptorjev za cisteinil levkotriene tipa 1- CysLT₁
- Lahko zdravila prvega izbora za trajno zdravljenje blage perzistentne astme, sicer kot dodatek IGK
- Odziv različen- ob odsotnosti učinka ukinemo!
- Zelo varna zdravila

Beta- 2 agonisti

- Agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2
- Kratkodelujoči (**salbutamol, fenoterol**) so bronhodilatatorji izbora
- Dolgodelujoči (**salmeterol, formoterol**) se dlje zadržujejo na receptorju, kljub in vitro ugotovljenim učinkom na imunske celice v zdravljenju nimajo pomembnejše protivnetne vloge
- Ob stalni stimulaciji se receptor beta desensitizira!

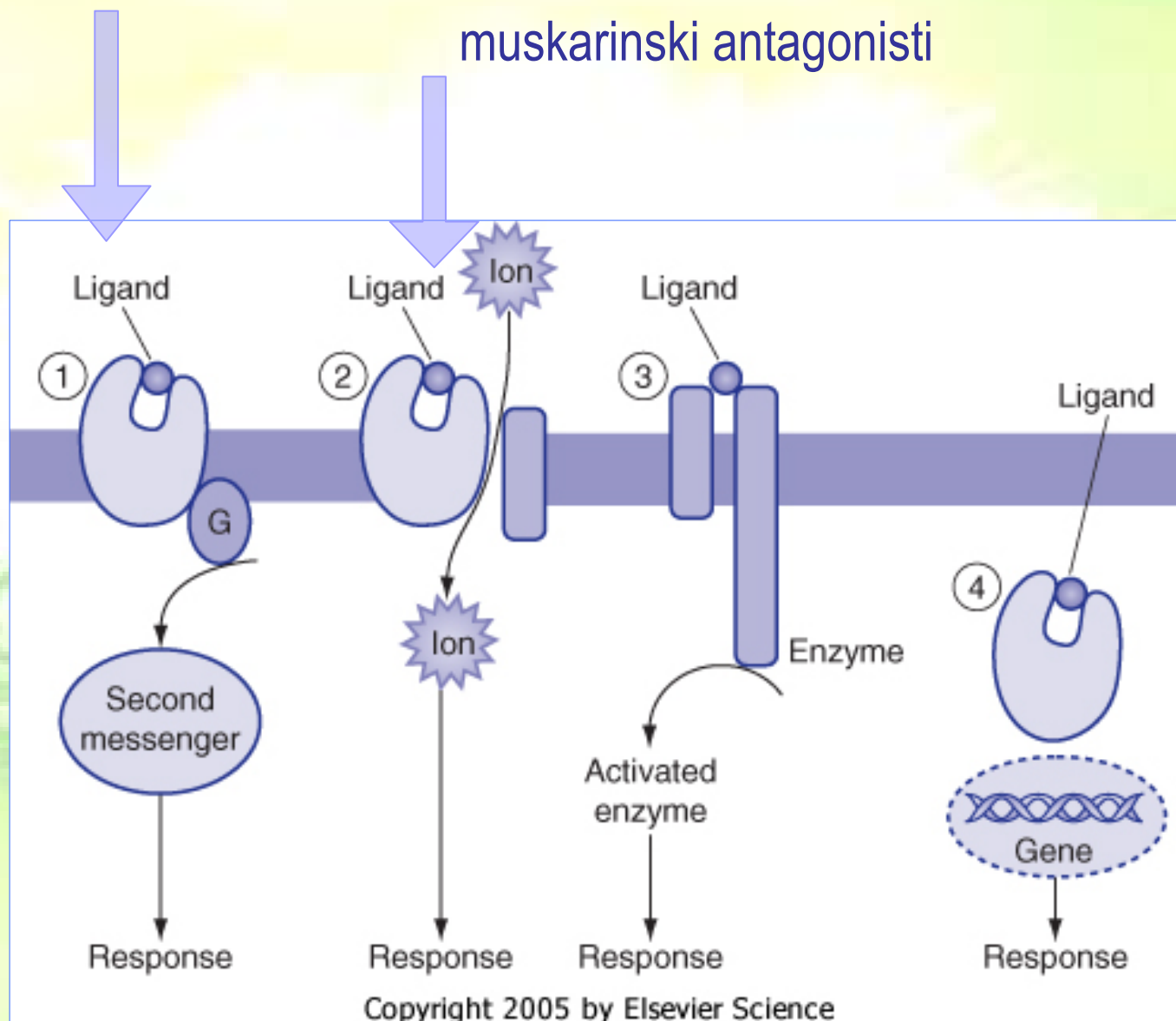
Dolgodelujoče agoniste β_2 dodajamo le, če z zmernimi odmerki IGK ne uspemo doseči ustreznega nadzora astme.

Še prej je potrebno preveriti komplianco!

Če je astma dobro urejena, bolnik sploh ne potrebuje bronhodilatatorja.

Beta 2 agonisti, mehanizem

muskarinski antagonisti



Beta 2 agonisti, neželeni učinki

- tahikardija- refleksna, zaradi periferne vazodilatacije
direktna stimulacija srca

Lahko problematična pri starejših bolnikih in veliki dovzetnosti za aritmije, sočasni terapiji s teofilinom,...

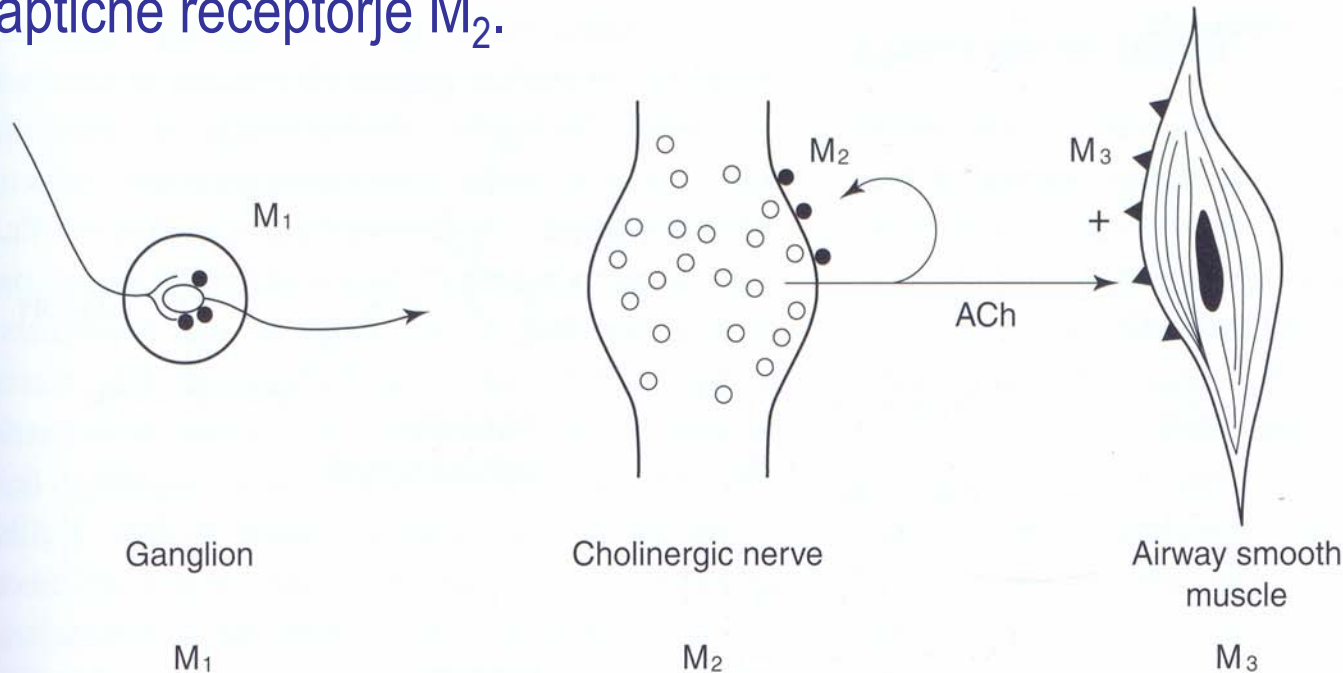
- tremor- hiter razvoj tolerance
- hipokaliemija (klinično pomembna ob akutnih poslabšanjih, ob aplikaciji velikih odmerkov nebuliziranih zdravil)

Ipratropijev bromid

Bronhialno avtonomno živčevje je v glavnem holinergično. Aktivacija receptorjev M_3 povzroči bronhokonstrukcijo in povečanje izločanja sluzi.

Antiholinergiki ne odpravijo povsem bronhokonstrukcije.

- indikacija- v kombinaciji z beta agonistom ob težkih poslabšanih astme
- pri astmi nikoli monoterapija
- ipratropij je neselektivni antagonist muskarinskih receptorjev- zavira tudi presinaptične receptorje M_2 .



Parasimpatikus in bronhiji

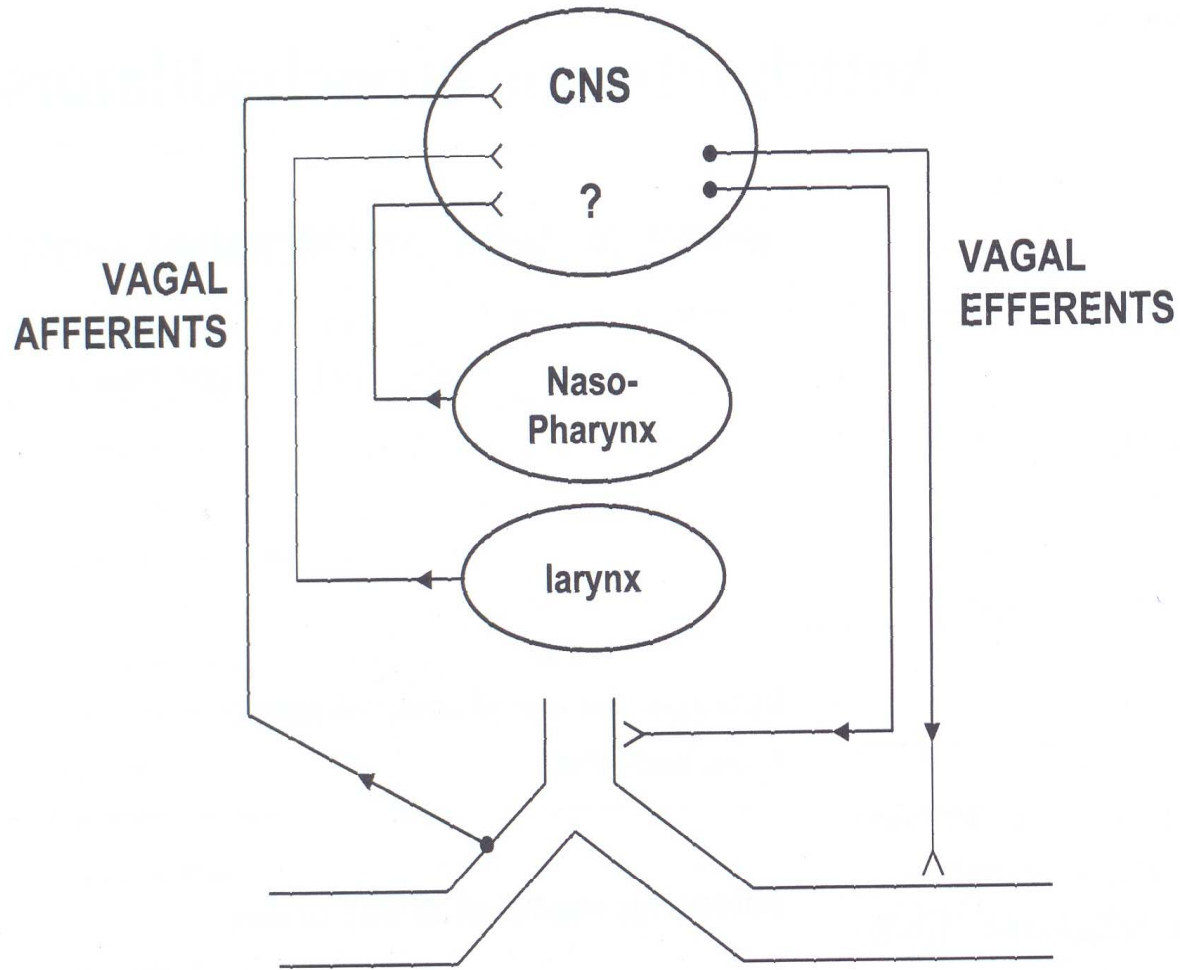


Fig. 4.1 Diagrammatic representation of vagal reflex pathways from irritant receptors through vagal afferents, central nervous system (CNS), and vagal efferents to effector cells in the airways. Reproduced from *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:856–870, ref 5, with permission.

Teofilin

- farmakologija: zaviralec fosfodiesteraz, adenozijskih receptorjev
- zdravilo pri trajnem zdravljenju astme izgublja pomen
- deluje blago bronhodilatatorno (v večjih odmerkih) in protivnetno (morda preko aktivacije jedrnih encimov- histonskih deacetilaz)
- velika verjetnost interakcij, ozek terapevtski indeks
- **pozor: eliminacija z metabolizmom- jetrna funkcija** (okvara jeter, poslabšanje kroničnih pljučnih ali srčnih bolezni, hipoksemija), močni inhibitorji citokromov
- **pozor na znake toksičnosti:** slabost, bruhanje, tahikardija, tremor, palpitacije, aritmije, glavobol, stimulacija CŽS, nespečnost, ...
- “previdnost” pri nagnjenosti k aritmijam (hipertiroidizem, stanje po MI), ulkusni razjedi, refluksu.

Ciklosporin

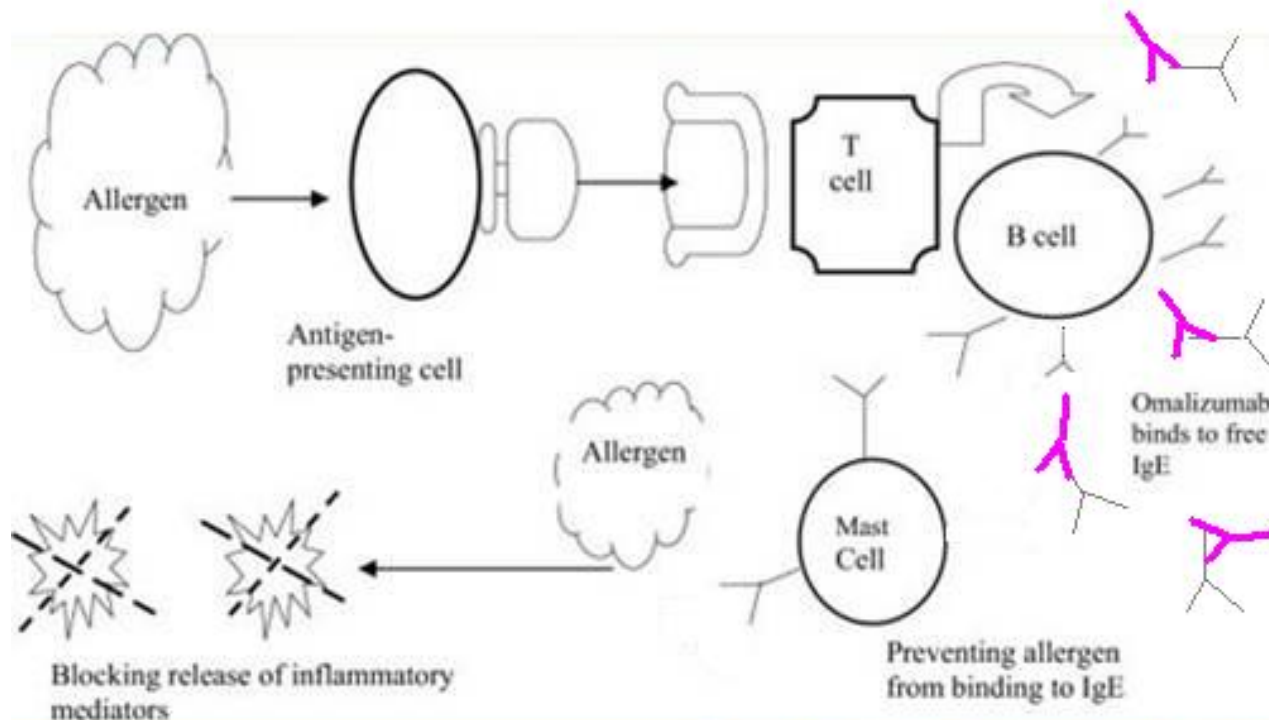
- ciklični polipeptid naravnega izvora
- inhibitor kalcinevrina, ključnega encima v znotrajceličnih poteh signalizacije, ki omogočajo aktivacijo limfocitov T → preprečevanje transkripcije provnetnih genov
- ozek terapevtski indeks (nefrotoksičnost!)
- obsežno se metabolizira predvsem z izoencimom CYP 3A4 → veliko interakcij
- terapevtska vloga- protivnetno zdravilo za zmanjšanje potrebe po peroralnih GK- redko uporabljan

Omalizumab (Xolair)[®]

Je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo razreda IgG proti človeškim IgE.

Veže se na Fc regijo prostih imunoglobulinov in tako prepreči njihovo vezavo na celice (mastocite, makrofage, eozinofilce, dendritične celice). Na celici vezanih protiteles ne prepozna .

Le za zelo težke oblike astme, za zmanjšanje potrebe po glukokortikoidih p.o.



Ocena teže astme ob pojavu- upoštevamo ob prvem predpisu zdravil

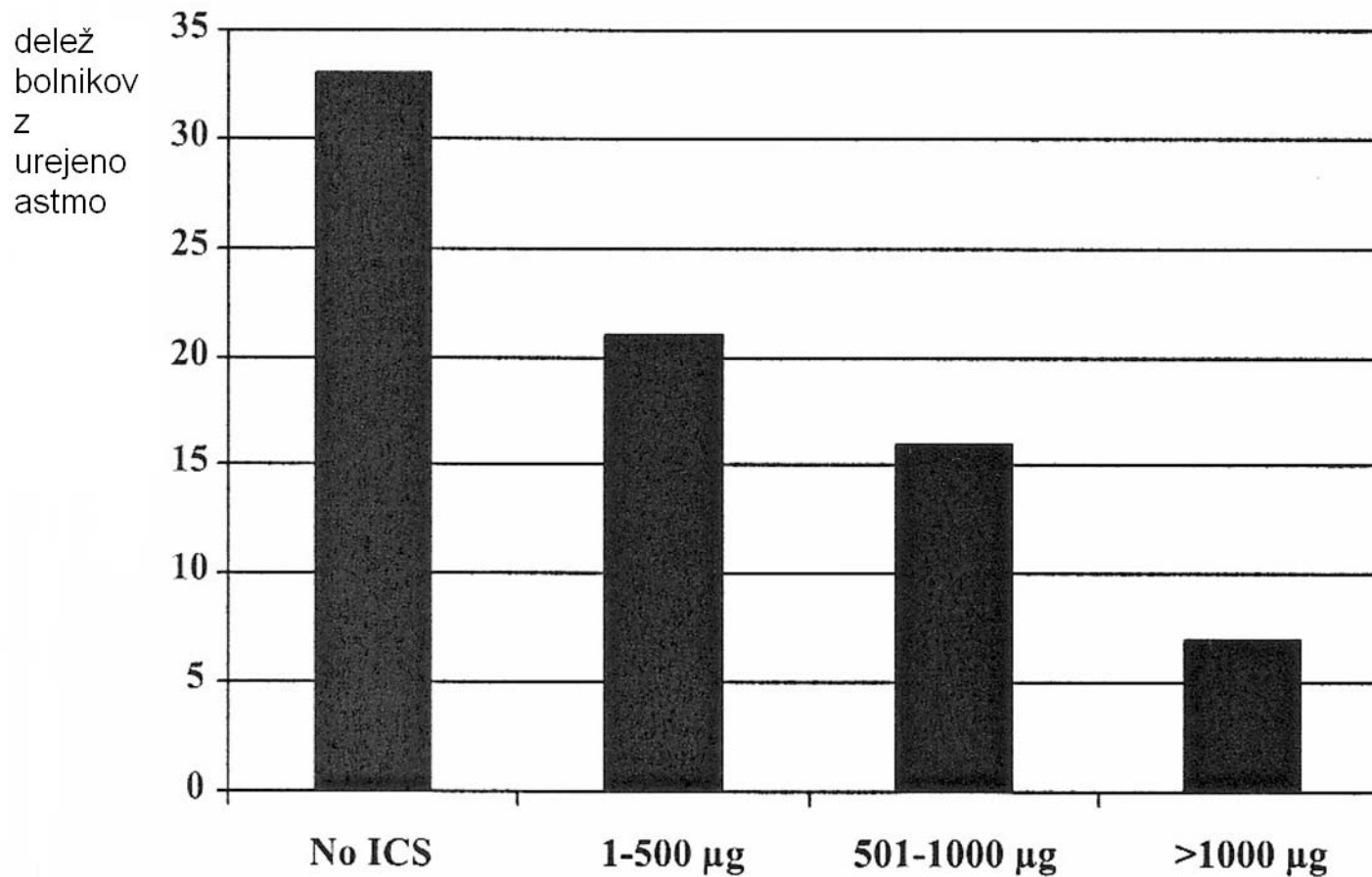
TEŽA ASTME	simptomi ali raba olajševalca	poslabšanja astme	nočna astma	FEV ₁ in/ali PEF	variabilnost PEF
intermitentna	< 1 x/ teden	Zelo redka	Največ 10/leto	> 80%	20- 30%
blaga perzistentna	< 1 x/ dan	redka, lahko motijo spanec	> 2x/ mesec	> 80%	20- 30%
zmerna perzistentna	vsak dan	pogosta, lahko motijo spanec ali telesne dejavnosti	>1x/ teden	60- 80%	> 30%
huda perzistentna	stalno	zelo pogosta	pogosta, lahko večkrat na noč	< 60%	> 30%

Pri načrtovanju terapevtskih ukrepov se raje kot na ocenjeno težo astme naslanjamo na UREJENOST bolezn:

kazalci bolezenskega stanja	Idealno stanje
dnevni simptomi	brez
nočna astma	brez
telesna dejavnost	normalna
poslabšanja astme	brez
odsotnost z dela ali od pouka	nikoli
potreba po kratkodelujočem bronhodilatatorju	nikoli
vrednost FEV ₁ ali PEF	Normalna
variabilnost vrednosti PEF	manj kot 12 %
upad pljučne funkcije	ne

Trajno vodenje astme glede na ocenjeno težo bolezn je zastarelo.

V študiji najdejo: "Urejenost astme je obratno sorazmerna z odmerkom IGK"



Zdravljenje akutnega poslabšanja astme

Blago poslabšanje

Kriteriji: blaga dispneja, tiščanje v prsih, kašelj, manjša telesna zmogljivost, nočni kašelj. **PEF ali FEV₁ po bronhodilatatorju >80%** najboljše (predvidene) vrednosti ali norme ali trend zmanjševanja PEF v zaporednih dneh.

Zdravljenje:

Simpatikomimetik beta 2 po potrebi

Bolnik 4-krat poveča dnevni odmerek IGK

Kontrolni pregled glede na potek poslabšanja.

Zmerno poslabšanje

Kriteriji: Simptomi so moteči. Dnevne aktivnosti so okrnjene. Nočna prebujanja. Bolnik pove cel stavek še v eni sapi. Pulz < 110/minuto, frekvenca dihanja < 25/minuto.

PEF ali FEV₁ po bronhodilatatorju 50% - 80% najboljše vrednosti ali norme

Zdravljenje:

1. Če se astma poslabša nenadoma, bolnik inhalira simpatikomimetik beta 2 (5-20 vdihov), 1 vdih / minuto. Čez 20-30 minut je treba kontrolirati pljučno funkcijo.

Bolnik prejme **32-64 mg metilprednizolona p.o.**

Nadaljni ukrepi glede na potek astme.

2. Če se astma počasi slabša, je potrebno za nekaj dni dodati sistemski glukokortikoid ob vsakodnevnem zdravniškem nadzoru, ali pa bolnika hospitalizirati.

Akutno poslabšanje astme- 2

Težko poslabšanje

Kriteriji: huda dispneja, ortopneja, uporaba pomožnih dihalnih mišic. Bolnik ne more povedati stavka v eni sapi. Pulz >110 /minuto, frekvenca dihanja >25 /minuto.

PEF ali FEV₁ po bronhodilatatorju <50 % najboljše (predvidene) vrednosti.

Zdravljenje:

kisik, simpatikomimetik beta₂ (20-40 vdihov), 1 vdih / minuto ter morda tudi parasimpatikolitik. Takoj damo 64 mg metilprednizolona p.o.

Načeloma hospitalizacija. Med prevozom v bolnišnico mora bolnik prejemati kisik in inhalirati bronhodilatator.

Življenje ogrožujoče poslabšanje astme

Kriteriji: Apatija, izčrpanost. Tih prsni koš pri avskultaciji, bradikardija, frekvenca dihanja > 40 /minuto, ali bradipneja, ali paradokсно dihanje. Paradokсни pulz > 15 mmHg

in PEF ali FEV₁ po bronhodilatatorju < 33 % najboljše (predvidene) vrednosti.

Zdravljenje: kisik, simpatikomimetik beta₂ (20-40 vdihov), 1 vdih / minuto do izboljšanja v kombinaciji s parasimpatikolitikom. Ob slabem odzivu na inhalacijski bronhodilatator damo 0,5 mg adrenalina i.m. Takoj damo 64 mg metilprednizolona p.o.

Takojšnja hospitalizacija. Med prevozom v bolnišnico mora bolnik prejemati kisik in inhalirati bronhodilatator.

Posebni pojmi

- krhka astma
- od steroidov odvisna astma
- za steroide neodzivna astma
- **aspirinska astma**- neustrezno poimenovanje intolerance za aspirin oz. NSAR (zaviralce COX-1). Ni alergija, t.j. ni posredovana s protitelesi. Odziv je torej odvisen od zaužitega odmerka (interindividualne razlike v odzivnosti). Verjetno gre za moteno regulacijo sinteze eikozanoidov (levkotrienov, prostaglandinov). Poslabšanje ob zaužitju zdravila je lahko zelo hudo, se pa hitro pojavi toleranca. Bolniki navadno prenašajo učinkovine, bolj selektivne za COX-2 in paracetamol (testiranje prenašanja v bolnišnici!). Pojavi se lahko kadar koli v življenju.

Večja verjetnost aspirinske intolerance je pri bolnikih z nealergijsko astmo in nosnimi polipi. Prevalenca: 5-15 % odraslih astmatikov.

Komorbidnosti, ki lahko slabšajo astmo

- GERB (gastroezofagealna refluksna bolezen)
- anksiozna motnja
- čustvene težave
- alergijski rinitis (rinokonjunktivitis)- izcedek iz nosu, zamašen nos, srbeč nos, pordele, solzne in srbeče oči

Komorbidnosti zdravimo!

KRONIČNA OBSTRUKTIVNA PLJUČNA BOLEZEN (KOPB/COPD)

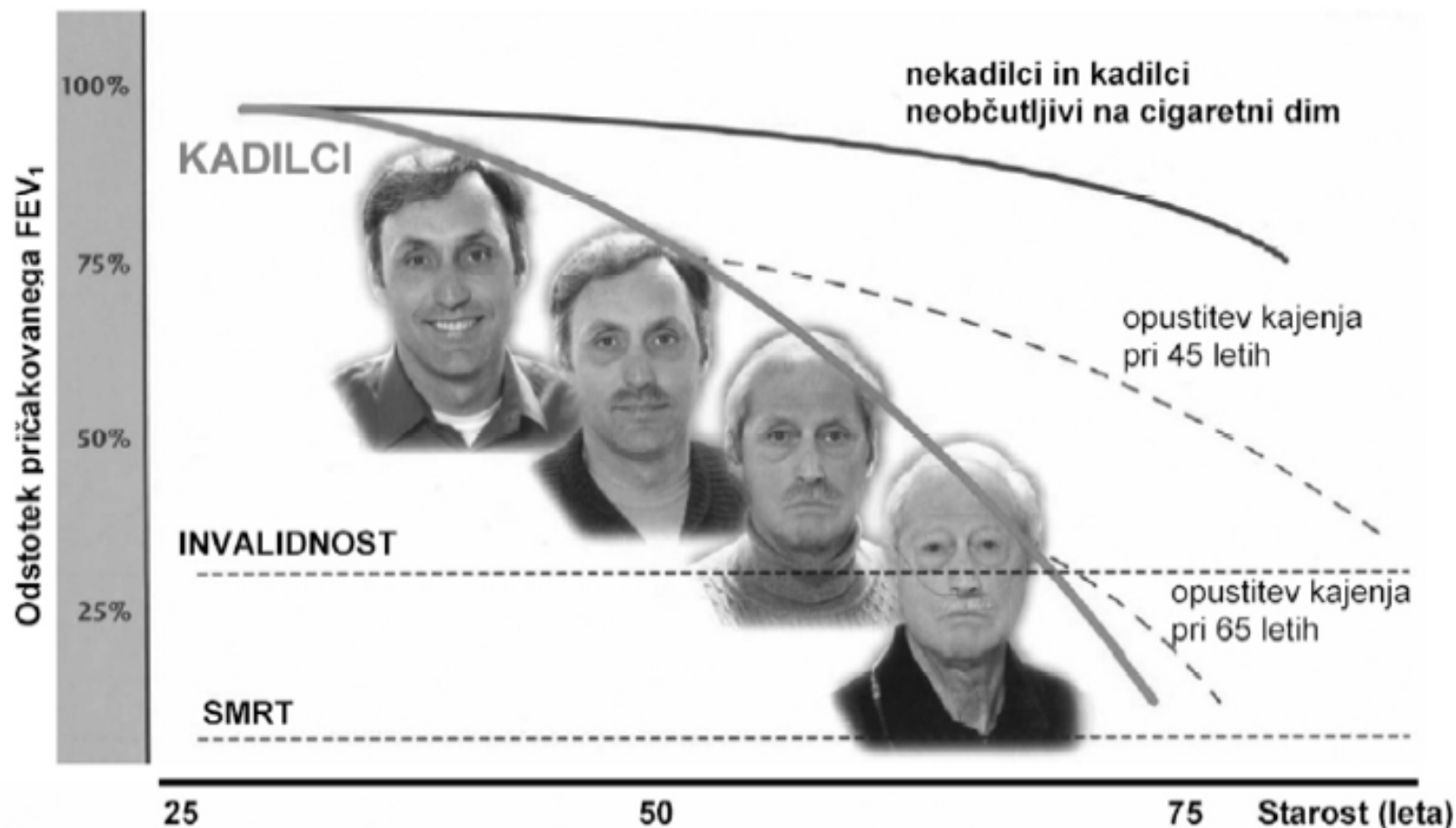
Prav tako kronična vnetna bolezen dihal. Najdemo lahko

- kronični bronhitis (hipersekretorni proces v velikih dihalnih poteh)
- bolezen malih dihalnih poti
- emfizem

Prispevek posameznih entitet je pri bolnikih rahko različen.

Kateri prispeva(jo) k obstrukciji?

Fletcherjeva krivulja upada pljučne funkcije



KOPB

- V Sloveniji zaradi KOPB letno umre \approx 600 ljudi
- Dejavniki tveganja:
 - dolgotrajna izpostavljenost (ob hkratni predispoziciji) delcem, dražljivcem v vdihanem zraku, (cigaretnemu) dimu.
 - dedne genske anomalije (pomanjkanje α_1 - antitripsina)
- V Sloveniji 90% KOPB-jevcev zboli zaradi kajenja
- 20% kadilcev razvije KOPB
- enota izpostavljenosti cigaretom je zavoječek-leto (eno leto zavoječek cigaret na dan)

KOPB-patofiziologija

- Vnetje velikih, malih dihalnih poti, pljučnega žilja.
- Poglavitne vnetne celice so nevtrofilci, alveolarni makrofagi, limfocit CD8
- Bronhialni epitel izloča TNF- α → **sistemsko vnetje**, propadanje organizma (povečan bazalni metabolizem, apoptoza skeletnomišičnih celic, zmanjšanje apetita,...)
- obstrukcija je malo ali nereverzibilna
- akutno poslabšanje sprožijo bakterijske obušbe (akutni bronhitis, pljučnica,...)

KOPB-klinična slika

- počasi napredujoča dispneja ob naporu, v končnem stadiju tudi v mirovanju
 - obilno izkašljevanje
 - telesno propadanje
 - sodčast prsni koš
 - značilni vzorci dihanja (ustnična pripora, pomožno dihalno mišičje, ugrez medrebrnih prostorov, nadključničnih jamic, epigastrija med vdihom)
 - podaljšan izdih
- kasnejši znaki

Stadiji KOPB

Stadij	Karakteristike
0: Nevarnostni	Normalna spirometrija Kronični simptomi - kašelj, izkašljevanje
I: Blaga KOPB	$FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 > = 80\%$ norme s kroničnimi simptomi kašlja ali izkašljevanja ali brez njih
II: Zmerna KOPB	$FEV_1/FVC < 70\%$ $30\% < = FEV_1 = < 80\%$ norme s kroničnimi simptomi kašlja ali izkašljevanja ali naduhe ali brez njih
III: Huda KOPB	$FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 < 30\%$ norme ali $FEV_1 < 50\%$ norme z respiracijsko insuficienco ali dekompenzacijo kroničnega pljučnega srca

Stopnjo KOPB opredelimo na podlagi parametrov pljučne funkcije.

Stopenjsko zdravljenje KOPB

0: ogroženost	I: blaga	II: zmerna	III: huda	IV: zelo huda
Izogibanje dejavnikom tveganja; cepljenje proti gripi				
Kratkodelujoči agonist receptorjev β_2 po potrebi				
<ul style="list-style-type: none">• dolgodelujoči bronhodilatator v rednih razmakih• rehabilitacija				
ob pogostih poslabšanjih IGK				

Bolezni ne zdravimo, lajšamo dispnejo.

Upada pljučne funkcije z zdravili ne zaustavimo.

Le z opustitvijo kajenja zmanjšamo hitrost upada pljučne funkcije.

Zdravila dodajamo, v končni fazi pride v poštev TZKD. Aplikacija kisika v trajanju najmanj 17 ur na dan podaljšuje življenje. *Zakaj?*

Zdravila pri KOPB

- bronhodilatatorji:

 kratkodelujoči: beta agonisti, antiholinergiki (ipratropijev bromid)

 dolgodelujoči: dolgodelujoči agonisti beta 2, tiotropijev bromid

Bronhodilatatorje bolniki jemljejo v rednih razmakih, pa tudi po potrebi. Kljub temu, da pljučne funkcije ne izboljšajo, lajšajo občutek dispneje.

- inhalacijski glukokortikoidi:

zmanjšajo pogostost akutnih poslabšanj. Indicirani pri težki obliki bolezni ob pogostih poslabšanjih.

- teofilin: protivnetno delovanje? navada-placebo? bronhodilatatorno delovanje?

Akutno poslabšanje KOPB

- ob sumu na bakterijsko okužbo (povečana količina in sprememba barve izpljunka- zelen, rjav; visoki vnetni parametri) uvedemo antibiotik
- peroralni glukokortikoid- metilprednizolon nekaj dni
- kisik in nebulzirani bronhodilatatorji večkrat dnevno