

FARMAKOTERAPIJA ASTME

prof.dr. Aleš Mrhar

mag. Mateja Praprotnik, mag.farm

Epidemiologija astme

Prevalenca astme je v razponu od 1 do 10% vsega prebivalstva,

- pri otrocih znaša prevalenca do 30%.
- pri odraslih znaša prevalenca do 5%.
- V ZDA prevalenca astme narašča zadnjih dvajset let, v vseh starostnih skupinah:
 - leta 1980 je bila prevalenca astme 30,7 oseb/1000 prebivalcev,
 - leta 1993/94 je znašala 53,8 oseb/1000 prebivalcev,
 - leta 1995 je znašala 56,8 oseb/1000 prebivalcev.

Epidemiologija astme

Popolnih epidemioloških podatkov o astmi v Sloveniji nimamo.

O pogostosti astme v Sloveniji sklepamo po številu bolnišničnih zdravljenj te bolezni.

Po nepopolnih podatkih je pogostost astme v Sloveniji:

- **v otroški dobi do 4% populacije,**
- **pri odrasli populaciji okrog 1,5%,**

Epidemiologija astme

Umrljivost za astmo je manj proučevana.

V razvitem svetu je umrljivosti za astmo precej stabilna in sorazmerno majhna.

Umrljivost narašča v ZDA, zadnjih 20 let za 25%.

Umrljivost zaradi astme se v Sloveniji zmanjšuje:

- leta 1975 je zaradi astme umrlo 80 bolnikov,
- leta 1980 je zaradi astme umrlo 94 bolnikov,
- leta 1994 je zaradi astme umrlo 31 bolnikov.

Večina bolnikov, ki so umrli je bilo starih nad 65 let.

Definicija astme

Astma je bolezen, ki jo označuje kronično vnetje dihalnih poti.

Pri vnetju sodelujejo številne celice, zlasti mastociti, eozinofilci in limfociti-T.

Vnetje povzroči pri občutljivih osebah ponavljajoče simptome:

- kašelj,
- piskanje,
- dušenje in
- tiščanje v prsnem košu

Simptomi so navadno najbolj izraženi ponoči in v zgodnjih jutranjih urah. Običajno so simptomi povezani s pomembno, variabilno obstrukcijo v dihalih. Z vnetjem je povezana bronhialna preodzivnost na številne dražljaje.

Bronhialna preodzivnost

Tem močnejše je vnetje, toliko bolj je izražena bronhialna preodzivnost. Bronhialno preodzivnost ugotovimo pri skoraj vseh bolnikih z astmo.

Nespecifična bronhialna preodzivnost

Večina bolnikov z astmo se z bronhospazmom odzove na inhalacije

- histamina
- metaholina
- žveplovega dioksida
- na hladen zrak in telesni napor

Našteti dejavniki, v enakem odmerku, pri zdravih ljudeh ne povzročijo reakcije ali sprožijo le nepomemben bronhospazem.

Bronhialna preodzivnost

Specifična bronhialna preodzivnost

Inhalacije alergenov sprožijo bronhospazem le pri bolnikih z astmo, ki so nanje občutljivi.

Za dokaz in kvantificiranje bronhialne preodzivnosti se uporabljajo bronhialni provokacijski testi. Od provokativnih snovi sta najbolj proučevana histamin in metaholin.

Bolniki s hujšo stopnjo bronhialne preodzivnosti

- imajo težje oblike astme
- porabijo več zdravil in
- imajo večjo cirkadiano variabilnost zožitve bronhijev

Cirkadiana variabilnost astme

Cirkadiana variabilnost simptomov in zožitev bronhijev sta značilna za astmo.

Zožitev bronhijev je pri bolnikih z astmo najintenzivnejša med drugo in četrto uro zjutraj. Poveča se normalno cirkadiano nihanje bronhialnega tonusa.

Pri zdravem človeku nihanje ne presega 10% vrednosti posameznih parametrov pljučne funkcije, zato se teh oscilacij ne zaveda.

Pri bolnikih z astmo amplitude cirkadianih nihanj dosežejo 50%.

Takšna nihanja povzročijo pri bolnikih z astmo, nočno astmo, ki jo ima vsaj 50% bolnikov.

K nočni astmi dodatno prispeva:

- nočno povečanje holinergičnega tonusa
- nočno zmanjšanje izločanja adrenalina ter kortizola.

Smrt zaradi astme je najpogostejša v zgodnjih jutranjih urah.

Cirkadiana variabilnost astme

Cirkadiano variabilnost ocenjujemo s serijskimi merjenji največjega pretoka zraka med izdihom (PEF).

Cirkadiano variabilnost ocenimo z vsaj dvema merjenji PEF na dan, zjutraj in zvečer, pred uporabo in po uporabi bronhodilatatorja.

Amplituda, ki presega 20%, je značilna za astmo.

Takšne meritve pogosto razkrijejo presenetljivo variabilnost astme.

Cirkadiana variabilnost astme

Bronhialna preodzivnost v veliki meri določa amplitude cirkadianih nihanj zožitve bronhijev.

Čim večja je preodzivnost, tem večje amplitute v pljučni funkciji ima bolnik.

Cirkadiana variabilnost astme je toliko bolj izražena, kolikor močnejše je vnetje bronhijev.

Povečana pogostost nočne astme kaže na povečano vnetje bronhijev.

Velikost amplitude cirkadianega nihanja in velikost bronhialne preodzivnosti odražata jakost astmatskega vnetja bronhijev.

Klasifikacija astme

Astmo po funkcijskih in kliničnih kazalcih razdelimo na:

- intermitentno astmo
- blago persistentno astmo
- zmerno persistentno astmo
- hudo persistentno astmo

Klasifikacija astme določa:

- diagnostični postopek
- terapevtski poseg
- opredeljuje prognozo bolezni

Stopnjo persistentne astme ocenjujemo s:

- simptomi
- pljučno funkcijo
- porabo zdravil

Ocena hudosti persistentne astme

Ocena hudosti persistentne astme pred zdravljenjem

Hudost astme ocenimo pred zdravljenjem, ali če bolnik prejema samo bronhodilatator.

Ni nujno, da so pri bolniku prisotni vsi simptomi in znaki.

Hudost astme določimo glede na najhujši simptom ali znak.

Ocena hudosti persistentne astme ob zdravljenju s protivnetnimi zdravili

Ob zdravljenju astme s protivnetnimi zdravili opredelimo hudost astme glede na odziv na trenutno predpisana zdravila.

Tabela 1: Ocena hudosti persistentne astme

STOPNJA	SIMPTOMI	POSLABŠANJA ASTME	NOČNA ASTMA	PLJUČNA FUNKCIJA
1. stopnja Intermitentna astma	simptomi občasno, < 1 krat tedensko	občasna, kratka in blaga	< 10 krat letno	FEV1 ali PEF > 80% normalne vrednosti variabilnost PEF < 20%
2. stopnja Blaga persistentna astma	simptomi < 1 krat dnevno	redka, lahko motijo spanje	> 2 krat mesečno	FEV1 ali PEF > 80% normalne vrednosti variabilnost PEF 20-30%
3. stopnja Zmerna persistentna astma	simptomi vsak dan	pogosta, lahko motijo spanje ali telesne aktivnosti	> 1 krat tedensko	FEV1 ali PEF 60-80% variabilnost PEF > 30%
4. stopnja Huda persistentna astma	kontinuirani simptomi	zelo pogosta	pogosta, večkrat na noč	FEV1 ali PEF < 60% normalne vrednosti variabilnost PEF > 30%

Ocena hudosti persistentne astme

Bolnika, ki se zdravi z zdravili za blago persistentno astmo, in ima še vedno simptome, uvrstimo v zmerno persistentno astmo.

Bolnika, ki se zdravi z zdravili za zmerno persistentno astmo, in ima še vedno simptome, uvrstimo v težko persistentno astmo.

Bolnik, ki se zdravi z zdravili, za eno od težavnostnih stopenj astme in je brez težav, ima ustrezna zdravila za težavnostno stopnjo astme ali pa ima teh zdravil celo preveč.

Ogrožajoči dejavniki za nastanek astme

Alergeni

Inhalacija alergenov

- povzroči takojšnjo bronhialno obstrukcijo in/ali
- pozno reakcijo z obstrukcijo čez nekaj ur
- povzroči ali poveča bronhialno preodzivnost

Po enkratnem stiku z alergenom bronhialna preodzivnost lahko traja več tednov.

Večina bolnikov z astmo, 75-85%, ima pozitivne kožne teste z inhalacijskimi alergeni.

Ogrožajoči dejavniki za nastanek astme

Pomembni alergeni

- pelodi (trave, drevesa, pleveli)
- živali (pes, mačka, konj, ovca)
- dom (pršica, hišni prah, molj, ščurki)
- plesni (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Mucor*)
- redkeje hrana (ribe, raki, moka, mleko, jajca, orehi)
- aditivi v hrani (tartrazin, benzoati, bisulfiti, glutamat,
- snovi v bivalnem okolju, ki niso alergeni, vendar vplivajo na potek astme, tobačni in lesni dim, močne vonjave, kozmetika
- osvežilci prostorov, para pri kuhanju, dim pri cvrtju, čistila in barve, ozon in žveplov dioksid.

Ogrožajoči dejavniki za nastanek astme

Infekcije dihal

Okužbe z virusi, klamidijami in mikoplazmo povzročijo poslabšanje astme. Bakterijske okužbe le redko povzročijo poslabšanje astme.

Napor

Hladen in suh zrak, ki pride v dihalne poti med fizičnim naporom, povzroči bronhospazem pri osebi z bronhialno preodzivnostjo.

Psihološki dejavniki

Psihološki dejavniki ne povzročajo astme, lahko pa pomembno vplivajo na težo, pogostost in trajanje simptomov ter vodenje in prognozo bolezni.

Nosečnost

Stabilnost astme se pri tretjini bolnic med nosečnostjo izboljša, pri tretjini se poslabša, pri tretjini se ne spremeni.

Ogrožajoči dejavniki za nastanek astme

Zdravila

nesteroidna protivnetna zdravila,
antagonisti adrenergičnih receptorjev β_2 ,
ACE inhibitorji,
pirazolonski analgetiki.

Rinitis, sinusitis, nosni polipi

Bolezni nosu in obnosnih votlin poslabšajo astmo.
Sekret, ki zateka v nazofarinks sproži kašelj,
možna je tudi aspiracija v spodnje dihalne poti.

Gastroezofagealni refluks

Pri bolnikih z astmo je pogostost gastroezofagealnega refluksa vsaj trikrat večja kot v splošni populaciji.

Gastroezofagealni refluks lahko povzroči kašelj, čeprav bolnik nima astme.
Poslabšanje astme pogosteje sproži epizodo refluksa kot pa obratno.
Pri nekaterih bolnikih zdravljenje refluksa ugodno vpliva na potek astme.

Diagnoza astme

Diagnoza astme temelji na

- podatkih iz anamneze
- telesnem pregledu
- meritvah pljučne funkcije

Anamneza vsebuje podatke

- simptomi
- vzorec pojavljana simptomov
- dejavniki, ki poslabšajo stanje astme
- razvoj bolezni in zdravljenje
- anamneza prejšnjih bolezni

Diagnoza astme

Telesni pregled

- prisotnost rinitisa
- znaki atopije,
- frekvenca dihanja,
- dihalni zvoki

Meritve pljučne funkcije

- vitalna kapaciteta (VK)
- forsirana vitalna kapaciteta (FVC)
- forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi izdiha (FEV1),
 - največji pretok zraka med izdihom (PEF)
 - plinska analiza krvi in še nekatere drugi testi

Zdravljenje astme

Z zmanjšanjem vnetja se astma klinično in funkcijsko izboljša.

Vnetje zmanjšamo z odstranitvijo alergenov in z zdravljenjem z zdravili.

Zdravila za zdravljenje astme

Zdravila za dolgotrajni nadzor astme

Uporabljajo se dnevno za doseg in ohranjanje nadzora nad persistentno astmo.

- peroralni glukokortikoidi
- inhalacijski glukokortikoidi
- kromoglicinska kislina
- nedokromil
- dolgo delujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2
- teofilin
- antagonisti levkotrienskih receptorjev

Zdravila za hitro olajšanje

Uporabljajo se za hitro olajšanje akutne obstrukcije dihal in spremljajočih simptomov.

- kratko delujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2
- antiholinergiki
- sistemski glukokortikoidi

<p>1.stopnja Intermitentna astma</p>	<p>Pri astmi ob naporu športnikov je primerno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi. Za poskus z antagonisti levkotrienskih receptorjev se odločimo pri dovolj motečih simptomih.</p>	<p>Kratko delujoči inhalacijski agonist adrenergičnih receptorjev β_2 po potrebi, ob simptomih, pred fizičnim naporom ali izpostavljenostjo alergenu. Intenziteta zdravljenja je odvisna od težavnostne stopnje poslabšanja. Uporaba kratko delujočega inhalacijskega agonista adrenergičnih receptorjev β_2 več kot 2x tedensko je znak za uvedbo zdravil za dolgotrajni nadzor astme.</p>
<p>2.stopnja Blaga persistentna astma</p>	<p>Dnevna uporaba: nizka doza inhalacijskega glukokortikoida. Pri bolnikih pri katerih pričakujemo nesodelovanje pri zdravljenju z inhalacijskimi glukokortikoidom uporaba antagonista levkotrienskih receptorjev. Kombinacija dolgo delujočega agonista adrenergičnih receptorjev β_2 in inhalacijskega glukokortikoida pri bolnikih pri katerih pričakujemo nesodelovanje pri zdravljenju s samim inhalacijskim glukokortikoidom, in pri bolnikih z izrazito astmo ob naporu.</p>	<p>Kratko delujoči inhalacijski agonist adrenergičnih receptorjev β_2 po potrebi, ob simptomih, vendar ne več kot 3-4x/dan. Intenziteta zdravljenja je odvisna od težavnostne stopnje poslabšanja. Dnevna uporaba kratko delujočega inhalacijskega agonista adrenergičnih receptorjev β_2 ali njegova povečana uporaba kaže na potrebo po uvedbi dodatnih zdravil za dolgotrajni nadzor astme.</p>
<p>3.stopnja Zmerna persistentna astma</p>	<p>Dnevna uporaba: inhalacijski glukokortikoid (200-500 μg) ali kombinacija inhalacijskega glukokortikoida (200-500μg) in dolgo delujočega agonista adrenergičnih receptorjev β_2. V primeru še vedno nestabilne astme dodatek antagonista levkotrienskih receptorjev.</p>	<p>Kratko delujoči inhalacijski agonist adrenergičnih receptorjev β_2 po potrebi. Inhaliranje, po potrebi v primeru simptomov, vendar ne več kot 3-4x/dan. Intenziteta zdravljenja je odvisna od težavnostne stopnje poslabšanja. Povečana uporaba kratko delujočega inhalacijskega agonista adrenergičnih receptorjev β_2 kaže na potrebo po uvedbi dodatnih zdravil za dolgotrajni nadzor astme.</p>
<p>4.stopnja Težka persistentna astma</p>	<p>Dnevna uporaba: kombinacija inhalacijskega glukokortikoida (800-2000 μg/dan ali več) in dolgo delujočega inhalacijskega agonista adrenergičnih receptojev β_2. Ob še vedno nestabilni astmi dodatek antagonista levkotrienskih receptorjev in peroralnega metilprednizolona, v najmanjši dnevni dozi, vsako jutro. Lahko dodatek peroralnega teofilina in imunosupresiva.</p>	<p>Kratko delujoči inhalacijski agonist adrenergičnih receptorjev β_2 po potrebi, ob simptomih. Intenziteta zdravljenja je odvisna od težavnostne stopnje poslabšanja. Povečana uporaba kratko delujočega inhalacijskega agonista adrenergičnih receptorjev β_2 kaže na potrebo po uvedbi dodatnih zdravil za dolgotrajni nadzor astme.</p>

Glukokortikoidi

Lipofilni in s pasivno difuzijo prehajajo celično membrano.

Vežejo se na glukokortikoidne receptorje, ki se nahajajo v citoplazmi tarčnih celic.

Glukokortikoidni receptorji so prisotni v skoraj vseh celicah. Največ jih je v celicah bronhialnega epitelija in v endoteliju bronhialnih žil.

Po vezavi na glukokortikoidni receptor se nastali kompleks glukokortikoid-receptor pomakne v jedro celice, kjer z vezavo na DNK uravnava transkripcijo (aktivacijo ali supresijo) tarčnih genov.

Na ta način glukokortikoidi zavirajo sintezo citokinov (interlevkinov IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 in GM-TNF-alfa) in posledično zmanjšajo število in stopnjo aktivacije vnetnih celic (eozinofilcev, makrofagov, mastocitov in limfocitov).

Glukokortikoidi

Zvečajo transkripcijo nekaterih genov in tako povečajo sintezo nevtralnih endopeptidaz, kar povzroči zvečano razgradnjo bronhokonstriktornih peptidov.

Spodbujajo sintezo protivnetnih beljakovin (lipokortina-1) ki delujejo zaviralno na fosfolipazo A2 in s tem zavirajo nastajanje bronhokonstriktornih levkotrienov, prostaglandinov in faktorja aktivacije trombocitov.

Preko nastajanja vazokortina zmanjšujejo prepustnost postkapilarnih venul.

Preprečitev vnetja se klinično manifestira kot razširjanje bronhijev, kar ugotavljamo z merjenjem največjega pretoka zdraka (PEFR).

Glukokortikoidi

Inhalacijski glukokortikoidi zmanjšujejo bronhialno preodzivnost za neposredne in posredne dražljaje.

Zmanjšajo pozno reakcijo na inhalirani alergen in zmanjšajo bronhialno preodzivnost. Podaljšano zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi zmanjša takojšno reakcijo na inhalirani alergen. Učinek na bronhialno preodzivnost je počasen, največji učinek utegne nastopiti šele po letu ali več podaljšanega zdravljenja.

Zmanjšujejo vnetje bronhijev, posledica zmanjšanega vnetja so:

- blažji simptome astme
- zmanjšana bronhialna preodzivnost
- izboljšana pljučna funkcija
- manjše število akutnih poslabšanj astme

Podaljšano zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi zmanjša možnost trajne okvare pljuč, ki je posledica nezdravljenega persistentnega vnetja bronhijev.

Glukokortikoidi

Inhalacijski glukokortikoidi se med seboj ločijo po farmakoloških lastnostih:

- stopnja afinitete za receptor
- obsega absorpcije v pljučih in v črevesju
- hitrosti metabolizma
- ne razlikujejo se v celotnem očistku, ki je visok.

Tabela 3: Farmakološke lastnosti inhalacijskih glukokortikoidov beklometazondipropionata (BMD), beklometazonmonopropionata (BMP), budezonida (BUD), flutikazonpropionata (FP) in flunisolida (11,14).

Učinkovina	Biolška razpolovna doba (h)	Relativna afiniteta: glukokortikoid-receptor	Volumen porazdelitve (L/kg)	Topnost v vodi (mg/L)	Delež učinkovine po prvem prehodu skozi jetra (%)	Očistek (L/kg)
BMD/BMP	0,1/6,5	0,4/1,1*	•	0,1/10	•	•
BUD	2,3-2,8	1*	2,7-4,3	14	6-13	0,9-1,4
FP	3,7-14,4	2,3♣	3,7-8,9	0,04	< 1	0,9-1,3
flunisolid	1,6	0,2*	1,8	100	21	1,0
Legenda	* v pljučih ♣ v timusu podgan • ni podatka					

Glukokortikoidi

Razlike v fizikalno kemijskih in farmakoloških lastnostih vplivajo na:

- **protivnetne učinke glukokortikoidov na sluznici**
- **sistemsko farmakokinetiko glukokortikoidov**

Za visoko učinkovitost in selektivnost inhalacijskih glukokortikoidov so

pomembne lipofilne skupine na glukokortikoidnem jedru.

Kadar so lipofilne skupine na steroidnem jedru (obroč D) optimalno izbrane, ima glukokortikoid:

- **visoko afiniteto za glukokortikoidni receptor**
- **daljši čas zadrževanja v tkivih po lokalni aplikaciji**
- **hitro inaktivacijo z jetrnim metabolizmom po sistemski absorpciji**

Glukokortikoidi

V primeru, da je aplikacija inhalacijskega glukokortikoida pravilna, pride v pljuča 10-30% doze inhaliranega zdravila. Ta vrednost variira in je odvisna od zdravila in sistema inhalacije. Če bolnik pri inhaliranju ne uporablja nastavka, ostali del doze, približno 80%, pogoltne. Pogoltnjeni del doze, se po absorpciji iz gastrointestinalnega trakta metabolizira v jetrih in le majhen del doze se prenese v sistemski krvni obtok. Delež učinkovine, ki ostane v pljučih, se praktično v celoti absorbira iz pljuč v sistemski krvni obtok.

Biološka uporabnost inhalacijskega glukokortikoida je odvisna od:

- doze, ki dospe v pljuča,
- sistemske absorpcije pogoltnjene doze.

Odstotki sistemske absorpcije so različni in so odvisni od fizikalno kemijskih lastnosti glukokortikoidov.

Glukokortikoidi

Lokalni neželeni učinki inhalacijskih glukokortikoidov

- Ustna kandidoza je sorazmerna uporabljeni dozi glukokortikoida. Odvisna je od celotne dnevne doze glukokortikoida, ne glede na število posameznih doz. Izpiranje ust z vodo po inhalaciji glukokortikoida zmanjša količino sistemske absorbiranega glukokortikoida in prepreči ustno kandidozo. Uporaba inhalacijskih nastavkov zmanjša ustno kandidozo. Simptomatsko kandidozo zdravimo z lokalnimi protiglivičnimi zdravili pri čemer inhalacijskega zdravljenja z glukokortikoidi ne prekinemo.
- Prehodna hripavost
Povzročajo jo steroidna mioopatija mišic grla, ki je reverzibilna. Verjetno je hripavosti manj po inhalaciji glukokortikoida v prašnih delcih in izpiranju ust z vodo, takoj po inhalaciji. Uporaba podaljškov za inhaliranje z velikim volumnom ne zmanjšuje pogostosti pojavljanja hripavosti.
- Refleksni kašelj in draženje v grlu verjetno povzročajo aditivi plinov v pršilu.

Glukokortikoidi

Sistemiški neželeni učinki inhalacijskih glukokortikoidov

Inhalacijski glukokortikoidi predpisani podaljšan v velikih dnevni dozah, imajo klinično pomembne sistemske neželene učinke.

Nastanejo predvsem zaradi dela učinkovine, ki se skozi pljuča absorbira v kri in dela učinkovine, ki ga bolniki pogoltnejo s slino. Do 20% prispeva k temu tudi delež učinkovine, ki se resorbira v ustih.

Sistemiški učinki inhalacijskih glukokortikoidov so odvisni od:

- doze glukokortikoida,
- farmakokinetike glukokortikoida,
- mesta depozicije glukokortikoida (prebavila, pljuča)
- individualnih lastnosti bolnika.

Glukokortikoidi

Lahko povzročijo motnje v delovanju osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza. Upočasnijo rast pri otrocih in mladostnikih.

Ta učinek se lahko pojavi po aplikaciji velikih doz inhalacijskih glukokortikoidov, vendar je bolj pogost pri peroralnih glukokortikoidih in je posledica dolgotrajnejše supresije osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza .

Osteoporoza in z njo povezani kostni zlomi so pri uporabi inhalacijskih glukokortikoidov redki, včasih se pojavijo pri dolgotrajni uporabi velikih doz učinkovine. Dnevna doza 1000 µg beklometazona ali enakovrednega odmerka drugega inhalacijskega glukokortikoida, zahteva spremljanje mineralne gostote kosti.

Posteriorsna subkapsularna katarakta je zaplet pri dolgotrajnem zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi. Ni dokazov, da bi inhalacijski glukokortikoidi zvečali tveganje za pojav katarakte.

Tanjšajo kožo in povzročajo podkožne krvavitve.

Glukokortikoidi

Beklometazondipropionat

Po inhalaciji beklometazondipropionata, del učinkovine pride v pljuča, od koder se hitro absorbira v krvni obtok. Pogoltnjeni del učinkovine se po absorpciji iz gastrointestinalnega trakta metabolizira pri prvem prehodu skozi jetra, pri čemer nastane monopropionat. Nastali monopropionat ima bistveno večjo vezavno afiniteto za glukokortikoidne receptorje kot dipropionat in se v jetrih 2-4 krat počasneje inaktivira kot budesonid. Pri jetrnem metabolizmu monopropionata nastane aktivni metabolit beklometazon, ki ima 1/3 vezavne sposobnosti dipropionata in 1/10 vezavne sposobnosti monopropionata. Večji del absorbirane doze (35-76%) se izloči z blatom, preostali del (do 14%) pa se izloči v obliki metabolitov z urinom.

Za zdravljenje astme se uporablja beklometazondipropionat, v obliki inhalacij s pomočjo inhalatorjev, običajno 200-600 μ g/dan, pri težkih oblikah astme do 2000 μ g/dan, pri otrocih, starejših od 4 let do 400 μ g/dan.

Glukokortikoidi

Budezonid

Po inhalaciji zdravila z inhalatorjem, ob uporabi nastavka, se v sistemski krvni obtok absorbira 70% budezonida, ki pride v pljuča. Vrh serumske koncentracije je dosežen v prvi uri po inhalaciji, biološka razpolovna doba je 2-3 ure, kar kaže na minimalno presnovo budezonida v pljučih. Ima majhno biološko uporabnost zaradi obsežnega metaboliziranja pri prvem prehodu jetra (90%). Glavna metabolita, 6- β -hidroksibudezonid in 16- α -hidroksiprednisolon, imata manj kot 1% glukokortikoidne aktivnosti budezonida. Budezonid ima najboljše razmerje med lokalnimi in sistemskimi učinki in je poleg flutikazona najpogosteje izbran inhalacijski glukokortikoid.

Za zdravljenje astme se uporablja v obliki inhalacij s pomočjo inhalatorja, dnevna doza je 400 μ g/dan, pri težkih oblikah astme lahko 1,6mg/dan, vzdrževalne doze morajo biti nižje od 400 μ g/dan, vendar ne nižje od 200 μ g/dan. Predpisana doza za otroke je 50-400 μ g/dan.

Glukokortikoidi

Flutikazonpropionat

Po inhalaciji zdravila z inhalatorjem, se pogoltnjen del učinkovine slabo absorbira iz gastrointestinalnega trakta in se nato metabolizira pri prvem prehodu skozi jetra. Zaradi majhne biološke uporabnosti povzroča v glavnem le lokalne učinke v pljučih, brez značilnih sistemskih učinkov. Flutikazonpropionat se od vseh uporabljenih inhalacijskih glukokortikoidov najbolje porazdeljuje, njegov volumen porazdelitve je 3-5 krat večji kot pri drugih inhalacijskih glukokortikoidih in ima največjo afiniteto za receptorje ter najdaljšo biološko razpolovno dobo. To je posledica njegove lipofilnosti. Zaradi te lastnosti se tudi počasneje raztaplja in zato dlje časa deluje lokalno protivnetno. Dolga biološka razpolovna doba ($t_{1/2} = 4-14$ ur) poveča možnost kumulacije učinkovine pri ponavljajočih dozah in je verjetno povezana z visoko lipofilnostjo, ki rezultira v visoki tkivni vezavi in volumnu porazdelitve.

Začetna doza pri nekontrolirani astmi je 100-250 μ g, pri blagi astmi do 500 μ g in pri težki astmi 1000 μ g. Pri otrocih starejših od štirih let je začetna doza 50-100 μ g, 2-krat dnevno.

Kromoglicinska kislina

Deluje blago do zmerno protivnetno. Natančen mehanizem protivnetnega delovanja ni poznan. Domnevajo, da protivnetno delovanje temelji na blokadi kloridnih kanalov, ki sodelujejo v celični aktivaciji, stabilizaciji membrane mastocitov ter inhibiciji aktivacije in sproščanja mediatorjev vnetja iz eozinofilcev in epitelnih celic.

Lahko prepreči alergijski odziv na številne alergijske in nealergijske stimulse, na primer inhibira tudi akutne odzive na vadbo, mrzel zrak in SO₂

Kromoglicinska kislina je zelo varna učinkovina, brez neželenih učinkov in se lahko uporablja tudi pri otrocih.

Pri odraslih bolnikih se uporablja le redko, pri hujših oblikah astme, z namenom zmanjšati porabo velikih količin peroralnih glukokortikoidov.

Ugodni učinki kromoglicinske kisline se pokažejo po nekaj tednih .

Kromoglicinska kislina

Se slabo absorbira iz gastrointestinalnega trakta, biološka uporabnost je le 1%

Po inhalaciji zdravila le 8-10% doze pride v pljuča, od koder se hitro absorbira in se nespremenjena izloča z urinom in žolčem. Večji del inhalirane doze bolnik poje in se nespremenjena izloči z blatom. Biološka razpolovna doba po inhalaciji ali po peroralni aplikaciji je približno 80 minut.

Neželeni učinki so pogosto prehodni.

Inhalacija lahko povzroči prehodni bronhospazem, težko dihanje, kašelj, zamašitev nosu in draženje grla.

Uporablja se v dozi 10mg 4x/dan ali 6-8x/dan, v obliki inhalacij. Ko se astma stabilizira dozo znižamo na 5mg 4x/dan.

Antagonisti levkotrienskih receptorjev

Cisteinil levkotrieni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) so močni vnetni eikozanoidi, ki se sproščajo iz raznih celic, tudi iz mastocitov in eozinofilcev. So pomembni mediatorji astme, vežejo se na cisteinil levkotrienske receptorje (Cys-LT1), ki se nahajajo v dihalnih poteh in so odgovorni za številne reakcije, kot so bronhokonstrikcija, mukozna sekrecija, prepustnost krvnih žil in kopičenje eozinofilcev. Čeprav so vsi cisteinil levkotrieni agonisti na Cys-LT1 receptorju, je LTE_4 šibkejši kot LTC_4 ali LTD_4 .

So približno tisočkrat močnejši bronhokonstriktorji kot histamin.

Montelukast in zafirlukast :

- sta selektivna, visoko afinitetna antagonistata Cys-LT1-receptorja
- zavirata fiziološki učinek LTC_4 , LTD_4 in LTE_4 na Cys-LT1 receptorju
- preprečujeta zgodnje in pozne bronhokonstriksijske vplive inhalacijskih alergenov in iritantov
- delujeta protivnetno in izboljšata simptome astme .

Antagonisti levkotrienskih receptorjev

Nekatere raziskave so pokazale, da lahko z levkotrienskimi antagonisti zmanjšamo odmerek inhalacijskega glukokortikoida, potrebnega pri preventivnem zdravljenju.

Levkotrienski antagonisti delujejo zmerno bronhodilatatorno. Pri sočasni aplikaciji agonista adrenergičnih receptorjev β_2 se bronhodilatatorni učinki seštevajo .

Ker je premalo dokazov o njihovi učinkovitosti, levkotrienskih antagonistov običajno ne priporočajo kot edino protivnetno zdravilo za astmo.

Izbirno protivnetno zdravilo za intermitentno astmo in blago persistentno astmo so le v primeru, če bolnik predpisanega inhalacijskega glukokortikoida ne more ali noče uporabljati.

Antagonisti levkotrienskih receptorjev se uporabljajo ob poslabšanju astme, sproženem z acetilsalicilno kislino.

Montelukast

Montelukast se po peroralni aplikaciji hitro in skoraj popolnoma absorbira iz gastrointestinalnega trakta.

Najvišjo plazemsko koncentracijo po aplikaciji 10 mg filmsko obložene tablete doseže 3 ure po aplikaciji zdravila.

Hrana ne vpliva na biološko uporabnost in C_{max} . Biološka uporabnost je 73%.

Veže na plazemske beljakovine (99%).

Volumen porazdelitve montelukasta znaša povprečno 8-11 litrov.

Minimalno prehaja skozi hematoencefalno bariero.

Metabolizira s pomočjo jetrnih encimov.

Montelukast in njegovi metaboliti se izločajo z žolčem.

Biološka razpolovna doba montelukasta pri zdravih mladih odraslih je od 2,7-5,5 ur.

Montelukast

V primerjavi s placebom, 5 mg žvečljiva tableta montelukasta dnevno, pri otrocih zmanjša poslabšanja astme in izboljšala splošne ocene staršev o kakovosti življenja, povezane za astmo.

Montelukast izboljša jutranji FEV₁, zmanjša potrebo po uporabi agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 .

Priporočena doza za odrasle je 10 mg/dan, za otroke stare od 6 do 14 let pa 5 mg/dan .

Neželeni učinki so navadno blagi in ne zahtevajo prekinitve zdravljenja (bolečine v trebuhu, glavobol).

Lahko se pojavijo preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo, angioedemom, pruritusom in urtikarijo .

Zafirlukast

Po peroralni aplikaciji se zafirlukast hitro absorbira iz gastrointestinalnega trakta.

Najvišjo plazemsko koncentracijo doseže 3 ure po aplikaciji.

Aplikacija skupaj s hrano zmanjša tako odstotek kot hitrost absorpcije in biološko uporabnost za 40%.

Vezava na plazemske beljakovine je 99%.

Metabolizira se v jetrih.

Zafirlukast in njegovi metaboliti se izločajo v glavnem z blatom, le 10% se ga izloči z urinom.

Biološka razpolovna doba je približno 10 ur.

Majhne količine prehajajo skozi placentu.

Majhne količine se izločajo v mleko.

Zafirlukast

Možne so interakcije zafirlukasta z zdravili, ki se primarno metabolizirajo z jetrnim citokromom P450.

Podaljša delovanje varfarina. Terfenadin in teofilin lahko znižata plazemsko koncentracijo zafirlukasta, eritromicin zmanjša biološko uporabnost zafirlukasta. Ob sočasni uporabi acetilsalicilne kisline se lahko zviša plazemska koncentracija zafirlukasta.

Uporablja se pri blagi-zmerni astmi peroralno, 20 mg 2-krat na dan.

Običajno poročajo o naslednjih neželenih učinkih: glavobol, povečana incidenca za infekte respiratornega trakta in prebavnih motnjah.

Lahko zviša vrednosti jetrnih encimov, vendar sta simptomatski hepatitis in hiperbilirubinemija redka.

Nekateri poročajo tudi o generalizirani bolečini, mialgiji, vročini in omotici .

Agonisti adrenergičnih receptorjev β_2

Delujejo agonistično na adrenergične receptorje β_2 na membranah gladkih mišic bronhov in povzročajo bronhodilatacijo.

Mišice bronhov vsebujejo veliko število adrenergičnih receptorjev β_2 . Stimulacija teh receptorjev povzroči preko G proteina aktivacijo adenilat-ciklaze, ki pretvori ATP v cAMP. Nastali cAMP pomaga pri fosforilaciji in tako omogoča deponiranje kalcija v endoplazmatskem retikulumu. Zaradi tega se zniža koncentracija prostega intracelularnega kalcija, ki je potreben za mišično kontrakcijo in sproščanje vnetnih mediatorjev. To posledično vodi v zmanjšanje mišičnega tonusa.

Agonisti adrenergičnih receptorjev povečajo prevodnost kalijevih kanalov v mišicah dihalnih poti, kar povzroči hiperpolarizacijo membrane in relaksacijo.

Delujejo agonistično na adrenergične receptorje β_2 na mastocitih in eozinofilcih ter zmanjšujejo izločanje histamina in drugih vnetnih mediatorjev.

Agonisti adrenergičnih receptorjev β_2

Glede na nastop maksimalnega učinka in trajanje učinka ločimo:

- kratkotrajno delujoče agoniste adrenergičnih receptorjev β_2
- dolgotrajno delujoče agoniste adrenergičnih receptorjev β_2

Uporabljajo se:

- v obliki inhalacij kot raztopine ali praški za inhaliranje (fenoterol, salbutamol, salmeterol)
- v obliki tablet, sirupov ali injekcij za sistemsko zdravljenje (prokaterol, salbutamol).

Kratko delujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2

Kratkotrajno delujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 :
salbutamol, fenoterol, prokaterol

Učinek nastopi po nekaj minutah, traja 3-6 ur, najmočnejši učinek nastopi po 15-20 minutah.

Inhalacijski kratkotrajno delujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 so zdravila izbora pri akutnih simptomih bronhospazma.

Zaradi hitrega začetka delovanja so primerni za:

- zdravljenje in preprečevanje napadov pri blagi persistentni astmi,
- za zdravljenje akutnih poslabšanj pri zmerni in težki persistentni astmi.

Kratko delujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2

Neželeni učinki

- tremor skeletnih mišic
- tahikardija in palpitacije
- Hipokaliemija je pogostejša pri uporabi parenteralnih oblik zdravil in vnosu zdravil z nebulatorjem.
- Pri inhalaciji paradoksnu bronhospazem, s takojšnjim poslabšanjem piskanja, po vnosu zdravila.

Kratko delujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2

- Dolgotrajna redna uporaba, večkrat dnevno, agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 , brez sočasne uporabe inhalacijskega glukokortikoida, poveča bronhialno preodzivnost in poslabša astmo.
- Pri redni uporabi agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 se razvije toleranca, ki je inhibirana z antagonisti adrenergičnih receptorjev β_2 .
- Pri dolgotrajni uporabi agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 zmanjšajo izražanje gena za adrenergične receptorje β_2 , izražanje tega gena pa povečajo glukokortikoidi, kar je zelena pozitivna interakcija med tema skupinama zdravil.
- Ob sočasni uporabi glukokortikoidov, diuretikov in ksantinov se poveča možnost hipokaliemije.

Kratko delujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2

Fenoterol

Fenoterol se iz gastrointestinalnega trakta nepopolno absorbira.

Metabolizira se pri prvem prehodu skozi jetra.

Izloča se z urinom in žolčem.

Učinek nastopi 2-3 minute po inhalaciji in traja 6-8 ur.

200 μ g doza fenoterola povzroči vsaj dvakrat močnejši bronhodilatacijski učinek kot 200 μ g doza salbutamola.

Prokaterol

Prokaterol je močan bronhodilatator, 10 μ g doza prokaterola povzroči enak bronhodilatacijski učinek kot 100 μ g doza salbutamola.

Po inhalaciji nastopi učinek po 5 minutah in traja do 8 ur.

Kratko delujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2

Salbutamol

Po inhalaciji zdravila pride v spodnje dihalne poti 10-20% doze, ostali del doze zdravila ostane v podaljšku ali se odloži v orofarinksu in pride v prebavila.

Učinkovina, ki se odloži v dihalnih poteh, se absorbira v pljučna tkiva in v krvni obtok ter se v pljučih ne presnavlja.

Metabolizira se v jetrih.

Izloča s sečem v nespremenjeni obliki ali kot fenolni sulfat.

Pri bolnikih, ki potrebujejo več kot eno dozo inhalacijskega agonista adrenergičnih receptorjev β_2 na dan, je priporočena doza 100-200 μ g 3-4 krat/dan. Odmerek za otroke je 100 μ g 3-4 krat/dan.

Kratko delujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2

Kadar inhalacija salbutamola ni učinkovita, se salbutamol lahko aplicira peroralno v obliki sulfata v 2-4 mg dozi 3-4 krat/dan.

Višje peroralne doze, do 8 mg 3-4 krat/dan, so le redko učinkovitejše kot nižje doze in jih bolniki ne prenašajo dobro.

Začetne doze za starejše bolnike morajo biti nižje.

Doza za 2-6 let stare otroke je 1-2 mg 3-4 krat/dan, za starejše otroke pa 2 mg 3-4 krat/dan.

Pri težjih oblikah astme salbutamol apliciramo s pomočjo nebulatorja 2,5-5mg do 4 krat/dan ali nepretrganih odmerkih 1-2 mg/uro v izotonični raztopini natrijevega klorida.

Po inhalaciji zdravila nastopi bronhodilatacija čez 5-15 minut in traja 3-6 ur.

Po peroralni aplikaciji nastopi učinek v 30 minutah, največji bronhodilatacijski učinek nastopi čez 2-3 ure in traja do 8 ur.

Dolgo delujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β_2

Salmeterol

Salmeterol je dolgotrajno delujoči selektivni agonist adrenergičnih receptorjev β_2 .

Močan in dolgotrajno delujoč zaviralec sproščanja histamina, levkotrienov in prostaglandina D2 iz mastocitov.

Zavira zgodnji in pozni odgovor na inhalirane alergene, ki traja po enkratni dozi dlje kot 30 ur, potem ko bronhodilatacijski učinek ni več zaznaven.

Primeren je za dolgotrajno, redno zdravljenje, dvakrat dnevno, za nadzor nad simptomi astme.

Zaradi poznega začetka delovanja, po 10 do 20 minutah, se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih poslabšanj astme. Njegov popoln učinek nastopi običajno šele po aplikaciji večih doz.

Uporablja se ob sočasni uporabi inhalacijskih glukokortikoidov. Dodatek salmeterola inhalacijskemu glukokortikoidu, predpisanem v majhni ali zmerni dozi, izboljša pljučno funkcijo, reducira simptome bolezni in zmanjša potrebo po uporabi kratko delujočega agonista adrenergičnih receptorjev β_2 .

Antiholinergiki

Ipratropijev bromid

Veže se na presinaptične avtoinhibitorne M2 receptorje (povečano sproščanje acetilholina in s tem bronhokonstrikcija)

Veže se na postsinaptične M3 receptorje (bronhodilatacija)

Bronhodilatorni učinek nastopi 3-10 minut po inhalaciji, 80% maksimalnega učinka nastopi po 30 minutah, maksimalni učinek nastopi po 60 do 90 minutah in traja 4 do 6 ur .

Po inhalaciji le majhen del ipratropijevega bromida pride v sistemske cirkulacijo. Del odmerka, ki bolnik poje, se slabo absorbira iz gastrointestinalnega trakta.

Ipratropij in njegovi metaboliti se izločajo z urinom in blatom .

Ipratropijev bromid

Bronhodilatacija, ki jo povzroči ipratropijev bromid pri bolnikih z astmo, nastopi kasneje in je običajno manj intenzivna kot tista, ki jo povzročajo agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 .

Variabilnost v odzivnosti na ipratropijev bromid, pri bolnikih z astmo, najverjetneje odseva razlike v moči parasimpatičnega tonusa in stopnjo do katere so holinergične poti udeležene pri simptomih individualnih bolnikov. Zato moramo korist terapije ipratropija oceniti pri vsakem posamezniku .

Ipratropij je sorazmerno učinkovitejši pri starejših bolnikih, saj se s starostjo zmanjša odzivnost za agoniste adrenergičnih receptorjev β_2 , ne zmanjša pa se antiholinergike.

Ipratropijev bromid

Običajna inhalacijska doza 20-40 μ g 3-4x/dan.
Maksimalna enkratna doza je 80 μ g.

Za otroke stare 6-12 let je običajna doza 20-40 μ g 3x/dan, za mlajše od 6 let pa 20 μ g 3x/dan .

Lahko se uporablja tudi v obliki inhalacijske raztopine, za nebulator v dozah 100-500 μ g do 4x/dan.
Za otroke stare 3-14 let je običajna nebulizacijska doza od 100-500 μ g do 3x/dan .

Neželeni učinki so redki, občasno suha usta,

redko se pojavijo sistemski učinki kot je retenca urina in obstipacija.

Nebulizacija ipratropijevega bromida lahko povzroči paradoksalni bronhospazem.

Ipratropijev bromid in fenoterol

Kombinacija ipratropijevega bromida in fenoterola povzroči:

- bronhodilatacijo s stimulacijo simpatika (agonist adrenergičnih receptorjev β_2 , fenoterol) in
- inhibicijo parasimpatika (antiholinergik, ipratropijev bromid).

Ta dva različna mehanizem delovanja se med seboj dopolnjujeta, zato je bronhodilatacijski učinek večji, kot pri uporabi le enega od njiju

Dodatek antiholinergika, pri bolnikih z astmo, poveča bronhodilatacijski učinek agonista adrenergičnih receptorjev β_2 za 5-10%.

Teofilin

Inhibira fosfodiesterazo (PDE-4), ki katalizira hidrolizo cAMP v AMP in cGMP v GMP. Zaradi povečane koncentracije cAMP se zmanjša koncentracija intracelularnega kalcija, kar privede do relaksacije gladkih mišic.

Posledica inhibicije fosfodiesteraze (PDE-4) je tudi inhibicija sinteze ter izločanja vnetnih mediatorjev iz različnih celičnih vrst.

Teofilin je kompetitivni antagonist adenozina na adenzinskem receptorju. Adenozin lahko povzroči bronhokonstrikcijo pri bolnikih z astmo in potencira sproščanje vnetnih mediatorjev iz mastocitov pljuč. Teofilin tako relaksira gladke mišice dihal in ga zato uvrščamo med bronhodilatatorje.

Teofilin

Izboljša mukociliarni očistek,

poveča moč krčenja prepone,

stimulira dihalni center,

širi periferno ožilje,

poveča diurezo,

deluje pozitivno inotropno in kronotropno na srčno mišico.

Je šibak bronhodilatator in deluje tudi protivnetno.

Pred uporabo inhalacijskih glukokortikoidov je bil teofilin najpogosteje uporabljeno zdravilo za zdravljenje astme.

Teofilin

- **Ozek terapevtski indeks**
- **Neželeni učinki: slabost, bruhanje, glavobol, tahikardija, tremor, zmedenost, epileptični napadi pri akutni zastrupitvi**
- **Relativno majhna učinkovitost**
- **Se le redko uporablja.**

Aminofilin

Sol teofilina in etilendiamina.

Njegovo delovanje in uporaba sta podobna teofilinu.

Ima prednost pred teofilinom, kadar se zahteva večja vodotopnost, v primeru intravenske aplikacije.

V telesu se iz aminofilina hitro sprosti teofilin.

Uporablja se za zdravljenje astme in KOPB intravensko.

Dozo je potrebno določiti vsakemu posamezniku, zaradi vpliva številnih dejavnikov na farmakokinetiko teofilina in kontrolirati serumsko koncentracijo teofilina.

Aminofilin

Pri zdravljenju akutnih, težkih oblik bronhospazmov se aplicira aminofilin počasi v obliki injekcij ali infuzij, da se zmanjša možnost neželenih učinkov. Hitrost intravenske aplikacije ne sme preseči 25 mg/min.

Bolnikom, ki ne prejemajo aminofilina, teofilina ali drugih ksantinov se aplicira i.v. 250-500mg aminofilina v 20 minutah.

Prehitra intravenska aplikacija terapevtskih doz aminofilina (500mg) lahko rezultira v nenadni smrti, verjetno zaradi srčne aritmije.