

# Léčiva používaná u onemocnění dýchací



# Léčiva používaná u onemocnění dýchací soustavy

- antitusika
- expektorancia
- léčba AB
  - bronchodilatancia
  - protizánětlivé látky
  - antihistaminika
- léčba CHOPN
  - bronchodilatancia
  - protizánětlivé látky
  - ostatní LP

# Kaš

## el

- reflexní obranný mechanismus, který vzniká (mechanickým/chemickým) podrážděním receptorů na sliznici DC
- provází spoustu onemocnění, udržuje DC průchodné/čisté
- základní rozdělení:
  - suchý kašel
  - produktivní kašel
  - léky navozený...



# Léčba kašle

- při léčbě kašle je nutno znát o jaký typ se jedná - produktivní kašel je spojený s odchodem hlenů, je pro pacienta užitečný a není žádoucí jej tlumit
- neproduktivní kašel je pro nemocného zátěž a riziko poškození respiračního traktu, je třeba jej tlumit

# Antitusika

- léčba **suchého a dráždivého** kašle
- dělení:
  - látky kodeinového typu (*kodein, dextrometorfan*)
  - nekodeinová antitusika (*butamirát, dropropizin*)
- *kodein, dextrometorfan* – tlumí centrum pro kašel (prodloužená mícha)
  - ve vysokých dávkách - útlum dechového centra
  - malý analgetický účinek
- *butamirát* (Tussin, Stoptussin, Sinecod®) – centrální antitusikum
- *dropropizin* – periferní úč.- tlumí lokální dráždění v laryngotracheální oblasti + mírný antihistaminový úč. (léčba alergické kašle)
- *levodropropizin* (Levopront®) – levotočivý izomer racemického dropropizinu



# Expektorancia

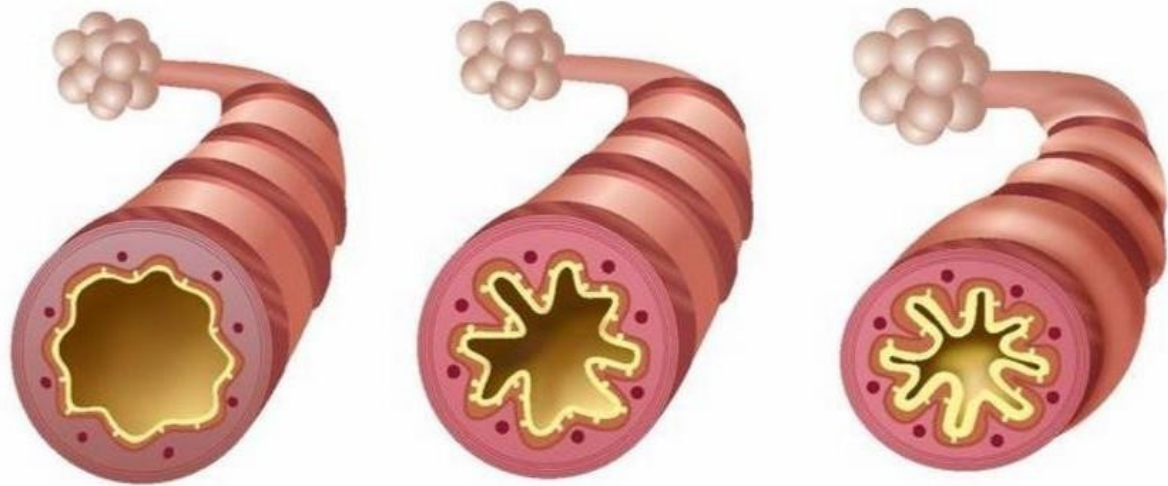
- látky k léčbě **produktivního** kašle – usnadňují vykašlávání
- dělení na:
  - mukolytika – snižují hustotu hlenu (*acetylcystein, erdostein, ambroxol, bromhexin*)
  - sekretomotorika – zvyšují aktivitu řasinek v DC
- *ambroxol* (Mucosolvan®) je aktivní metabolit *bromhexinu* (MÚ – rozpad mukopolysacharidů hlenu)
- *acetylcystein* (ACC®), *erdostein* (Erdomed®) – obsahují SH skupiny, které ruší disulfidické vazby v glykoproteinch = snížení viskozity hlenu
- *acetylcystein* – užití také jako *antidotum při otravách paracetamolem, prevence hepatotoxického působení rtg kontrastních látek*

# Látky přírodního původu

- obvykle součást kombinovaných přípravků a to jak expektoračních tak i antitusických
- mezi nejužívanější patří:
  - *extractum thymi*, *extractum matricariae*,  
*hederae helicis folii extractum*, *anisi etheroleum*,  
*tinctura aconiti* a *emetin*



# ASTMA BRONCHIALE



Normální  
dýchací cesty

Dýchací cesty  
při astmatu

Dýchací cesty  
při astmatické záchvatu



# Astma bronchiale (AB)

- **chronické zánětlivé onemocnění dýchacích cest**
- zvýšení průduškové reaktivity → pískoty při dýchání, tlaky na hrudi, dušnost, kašel (hlavně v noci a časně nad ránem)
- genetická predispozice, faktory prostředí (prašné ovzduší, kuřáctví)
  
- léčba: bronchodilatancia

protizánětlivé látky

# Léčba AB

- nejčastěji inhalační podání (práškový inhalátor, tlakový aerosolový dávkovač)
- méně perorální podání
- v akutním stavu – i.v. aplikace
- **úlevová léčba vs preventivní protizánětlivá terapie**



# Bronchodilatancia

## 1. $\beta_2$ -agonisté (BA)

- navození bronchodilatace, potlačení uvolňování mediátorů zánětu z mastocytů, ↓ cévní permeability
- NÚ: paradoxní bronchospasmus, tachykardie, arytmie, hypokalémie

a) SABA (RABA) – krátkodobě působící látky s rychlým nástupem účinku (maximum do 30 min)

- „úlevová antiastmatika“ – na akutní potíže (účinek cca 3-5 hod)
  - podání inhalační, perorálně (sirup, tbl.), i.v. a s.c. (terbutalin)
- *salbutamol, terbutalin, fenoterol*



# Bronchodilatancia

b) LABA – dlouhodobě působící (cca 12 hod)

- vhodná při nočních projevech, doplněk při perzistujícím astmatu
- podání inhalační

→ *salmeterol, formoterol*

c) ULABA – ultradlouhodobě působící (24h)

→ *olodaterol, indakaterol*



# Bronchodilatancia

## 2. parasymptolytika (antimuskarinika) (MA)

- blokují **muskarinové receptory**
- inhalační užívání
- při perzistujícím astmatu, při akutním stavu, i v terapii CHOPN
- málo NÚ (sucho v ústech, bolest hlavy, zácpa)
- opatrnost při glaukomu, hyperplazii prostaty (pouze riziko systémového vstřebávání)

# Brnochodilatancia

→ *ipratropium* (Berodual<sup>®</sup>), tzv. SAMA – kompetitivní inhibitor na M<sub>2</sub>- a M<sub>3</sub>- receptorech, menší účinek než β<sub>2</sub>-mimetika – účinek za 30-60min, trvá 4-6 hod

→ *aklidiinium* (Duaklir<sup>®</sup>), tzv. LAMA

→ *tiotropium* (Spiriva<sup>®</sup>), tzv. ULAMA  
– především u CHOPN, účinek přetrvává až 24 hod



# Bronchodilatancia

## 3. teofylin (Afonilum<sup>®</sup>, Euphyllin<sup>®</sup>)

- patří mezi methylxantiny
- inhibuje fosfodiesterázu 1-4, antagonistu adenosinového receptoru ( $A_1$ )
- působí bronchodilatačně, stimuluje dechové centrum, CNS; imunomodulační a protizánětlivé účinky;  $\uparrow$  TF a sílu stahu; působí vazodilatačně v plicích, ledvinách, koron. tepnách;  $\uparrow$  sekreci HCl, slabý diuretický efekt atd.
- **léčba perzistujícího AB, vhodný hlavně při noční dušnosti**
- slabší bronchodilatační účinek než  $\beta_2$ -mimetika
- má úzké terapeutické rozmezí/okno - časté NÚ až toxicita  $\rightarrow$  monitoring hladin (TDM)
- lékové interakce: metabolismus přes **CYP1A2** – vliv kouření !

# Protizánětlivé léky

## 1. kortikosteroidy

- tlumí zánětlivou složku (↓ tvorbu cytokinů)
- dlouhodobé užívání, zejména u **perzistujícího astmatu**
- měly by být užívány pravidelně, **ne dle potřeby !**

### a) inhalační kortikoidy

- nízké riziko celkových NÚ, hrozí lokální NÚ (kandidóza úst)
- paradoxní bronchospasmus !

→ *beklometazon, budesonid, fluticason, flunisolid, mometason, ciclesonid*



# Protizánětlivé léky

## b) systémově podávané kortikoidy

- u **těžkých astmatických stavů**

→ p.o. – *prednison, methylprednisolon* 3-10 dnů, 40-60mg

**(ne u akutního záchvatu)**

→ i.v. – přednostně *methylprednisolon*; výjimečně u těžkých forem  
*dexametason*

# Protizánětlivé léky

## 2. imunoprolaktika

- preventivní, udržovací léčba lehkého a středně těžkého perzistujícího astmatu
- *nedocromil* – plný účinek po několikátýdenní inhalaci, potlačuje kašel a brochokonstrikci po zátěži
  - KI – 1. trimestr gravidity
  - NÚ – podráždění DC, nauzea, bolest hlavy
- *ketotifen* – cps., sir., plný účinek za 8-12 týdnů, slabší než *nedocromil*, také H<sub>1</sub> antihistaminikum
  - nevhodné užívat v těhotenství, při laktaci a užívání p.o. antidiabetik

# Ostatní látky

## 1. antileukotrieny

(leukotrieny – mediátory zánětu, produkovány leukocyty)

- MÚ - antagonisté leukotrienových rec.
  - efekt - snižují eosinofily v perif.krvi, dýchacích cestách, zlepšení respiračních fcí, snížení podávaných kortikosteroidů
  - **doplňková léčba** pacientů s lehkým až středně těžkým perzistujícím astmatem, kteří jsou nedostatečně kontrolováni inhalačními kortikosteroidy a u nichž krátkodobě působící beta-agonisté podání „podle potřeby“ neposkytují dostatečnou klinickou kontrolu
  - profylaxe astmatu, pokud je rozhodující složkou bronchokonstrikce indukovaná tělesnou námahou
- *montelukast* (Castispir®)



# Ostatní látky

## 2. omalizumab (Xolair®)

- anti-IgE protilátka
- pro pacienty s **těžkým perzistujícím alergickým astmatem** s exacerbacemi astmatu navzdory vysokým dávkám inhalačních kortikosteroidů a dlouhodobě působících inhalačních  $\beta_2$ -mimetik
- jen u pacientů s **prokazatelně IgE** vyvolaným astmatem (alergická forma)
- aplikace s.c., vhodná dávka a četnost dávkování se určí podle výchozích hodnot IgE a hmotnosti pacienta (75-600 mg co 2-4 týdny s.c.)

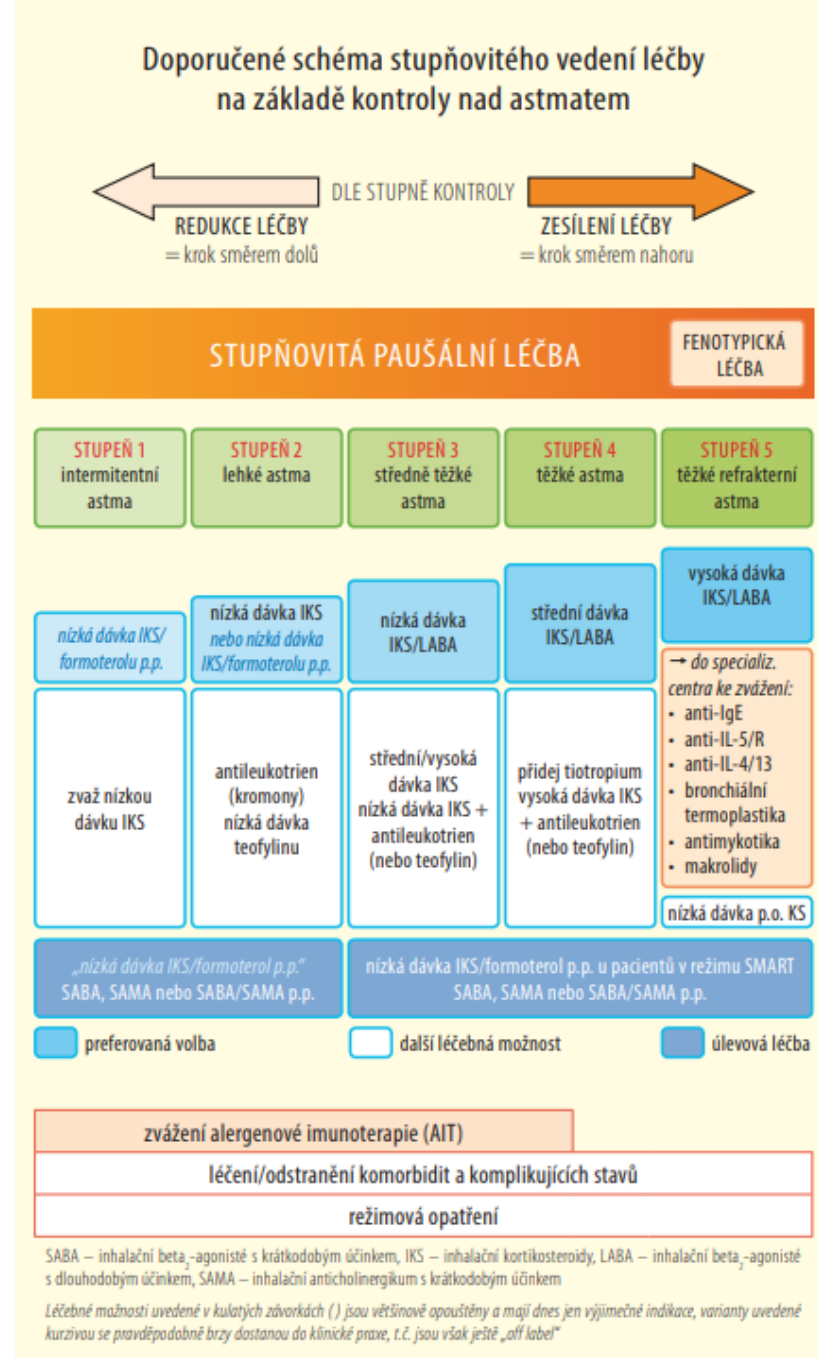


# Klasifikace astmatu + strategie léčby

Zdroj:

DOPORUČENÝ POSTUP DIAGNOSTIKY A LÉČBY BRONCHIÁLNÍHO ASTMATU, Sekce pro nemoci s bronchiální obstrukcí ČPFS .

Autoři: doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D., doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D., MUDr. Renata Dvořáková, a kol. Aktualizace 2019.



Obr. 2.3 Doporučené schéma stupňovitého vedení léčby na základě kontroly nad astmatem

# Chronická obstrukční plicní nemoc



# CHOPN

- CHOPN = chronická obstrukční plicní nemoc
- velmi často příčina invalidity a předčasné smrti
- zahrnuje chronickou bronchitidu a plicní emfyzém
- hlavním mechanismem je chronický zánět, **nejdůležitější činitel - kouření**
- obstrukce je u AB oproti CHOPN více reverzibilní
- důležitá je prevence a přestat kouřit
- progresivní onemocnění

# CHOPN

## léčb

### 1. dlouhodobě působící bronchodilatancia

#### **a** $\beta_2$ -mimetika

→ *formoterol, salmeterol* – účinek cca 12h

→ *indakaterol* – účinek za 5min, trvá až 24h

#### • anticholinergika

→ *tiotropium* (Spiriva®) – antagonist M<sub>1</sub> a M<sub>3</sub> receptorů; účinek 24hod

→ *aklidinium* (Bretaris®) – selektivní antagonist M<sub>2</sub> a M<sub>3</sub> receptorů; nástup za 30 min, délka cca 12hod

→ *glykopyrronium* (Seebri Breezhaler®) – ULAMA – 1x denně

#### • teofylin



# CHOPN léčba

## 2. krátkodobě působící bronchodilatancia

- pouze jako úlevová medikace
- $\beta_2$ -mimetika → *salbutamol, fenoterol, terbutalin*
- SAMA → *ipratropium*

## 3. protizánětlivé léky

- inhalační kortikoidy – hlavně u nemocných ve 3. a 4. stádiu s častými exacerbacemi
- v kombinaci s LABA
- *flutikason, budesonid*

# CHOPN léčba



## 4. roflumilast (Daxas®)

- inhibitor PDE 4, je nesteroidní protizánětlivá látka působící na systémový a plicní zánět spojený s CHOPN (těžké a velmi těžké stadia)
- účinek se obvykle objeví na počátku léčby a časem vymizí
- podává se v dávce 500mikrogr. 1x denně p.o.
- může způsobit výrazné snížení tělesné hmotnosti

## 5. další léky

- mukolytika, expektorancia – acetylcystein, erdostein
- vakcinace proti chřipce
- ATB preventivně

# Rozdíly mezi AB x CHOPN

	ASTMA BRONCHIALE	CHOPN
VĚK	mladší pacienti	nad 40 let
KOUŘENÍ	není přímá souvislost	kuřáci, ex-kuřáci
DUŠNOST	po expozici/ po námaze	během námahy
KAŠEL	večer	typicky ráno
EXPEKTORACE	není nebo málo	častá
VLIV GLUKOKORTIKOIDŮ	velký účinek	u méně než 20% pacientů
RTG	hyperinflace během záchvatu	hyperinflace
BUNĚČNÍ INFILTRACE	eosinofily	neutrofily

# Rozdíly mezi AB x CHC

Zdroj:

DOPORUČENÝ POSTUP DIAGNOSTIKY A LÉČBY BRONCHIÁLNÍHO ASTMATU, Sekce pro nemoci s bronchiální obstrukcí ČPFS. Autoři: doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D., doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D., MUDr. Renata Dvořáková, a kol. Aktualizace 2019.

■ **Tabulka 2.5** Diferenciálně-diagnostická kritéria astmatu a CHOPN, použitelná k diagnóze ACO [sloučeno podle 10, 62, 95, 98]

POSOUZENÍ PŘÍTOMNOSTI JEDNOTLIVÝCH ZNAKŮ TYPICKÝCH PRO ASTMA A CHOPN		
posuzované příznaky	astma	CHOPN
<i>propuknutí nemoci</i>	• většinou před 20. rokem	• většinou po 40. roku
<i>symptomy</i>	• variabilita, často i v řádu hodin, resp. minut • zhoršování v noci a časně ráno • spouštěče: vedle námahy i emoce, včetně smíchu, expozice prachu a alergenům (vazba na sezonu, kontakt se zvířaty atp.)	• perzistence bez ohledu na léčbu • špatné vs dobré dny, ale obvykle každodenní příznaky a námahová dušnost • chronický kašel a expektorace předcházejí stavy dušnosti, bez vztahu ke spouštěčům
<i>variabilita funkce plic (spojitost s hypertrofií hladké svaloviny a přítomností mastocytů)</i>	• průkaz variabilní, resp. reverzibilní obstrukce, event. BHR = (výrazně) pozitivní BD, event. pozitivita BKT	• perzistující obstrukce = postBD FEV <sub>1</sub> /FVC < 0,7
<i>funkce plic v bezpříznakovém období</i>	• normální	• abnormální
<i>eozinofilie (predikce odpovědi na kortikosteroidy)</i>	• ↑ FENO (≥ 50 ppb) ↑ eozinofily ve sputu (≥ 3 %)	• nízké/normální FENO • bez eozinofilie sputa
<i>skiagram hrudníku</i>	• normální	• známky hyperinflace
<i>osobní + rodinná anamnéza</i>	• předchozí lékařem stanovená diagnóza astmatu • projevy atopie v dětství, rodinná zátěž alergií a/nebo astmatu	• předchozí lékařem stanovená diagnóza CHOPN, chronické bronchitidy nebo emfyzému • závažná expozice rizikovým faktorům (kouření, spalování biomasy, pracovní zátěž)
<i>vývoj v čase</i>	• nebývá progres v čase, sezónní nebo roční variabilita příznaků • spontánní zlepšení nebo bezprostřední zlepšení po bronchodilatancích, event. zlepšení po IKS během týdnů	• pozvolná progres v čase • po terapii RABA pouze limitovaná klinická odpověď • bez zlepšení po IKS
STANOVENÍ (PRAVDĚPODOBNÉ) DIAGNÓZY		
znaky typické pro astma		znaky typické pro CHOPN
astma . . . . . pravděpodobně astma . . . . .		. . . . . pravděpodobně CHOPN . . . . . CHOPN
ACO		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bližší charakteristika, resp. počet uvedených znaků odlišuje astma a CHOPN.</li> <li>• Pozitivita více typických znaků (3 a více) astmatu nebo CHOPN svědčí pro danou diagnózu.</li> <li>• Podobný počet znaků pro astma a CHOPN svědčí pro ACO.</li> </ul>		

# zapamatovat

- rozdíl mezi suchým/neproduktivním a produktivním kašlem a jak je vhodné je léčit (suchý tlumit /produktivní netlumit)
- znát příklady antitusik x expektorancií
- léčba AB – úlevová (bronchodilatační) vs preventivní dlouhodobá protizánětlivá terapie (především kortikoidy)
- léčba CHOPN, CHOPN a kouření
- rozdíly AB vs CHOPN