

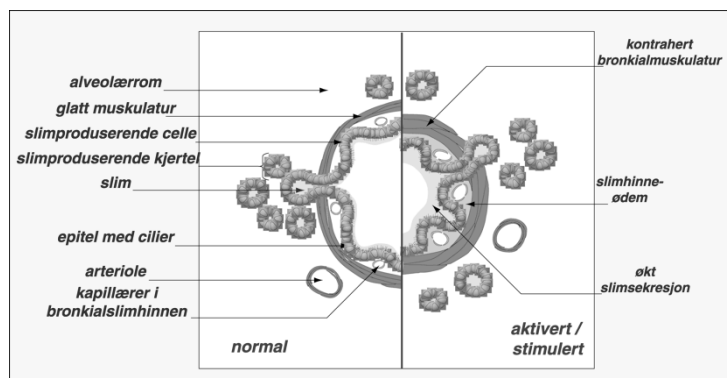
Behandling av asthma

Ueland, P.M

Astma: Problemets omfang

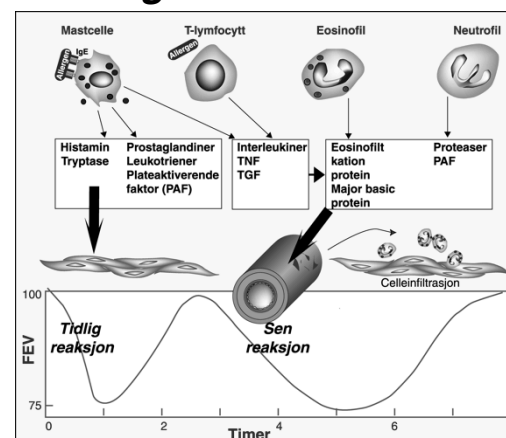
- Ca 5 % av befolkningen affiseres
- Vanligste kroniske sykdom i barnealderen
- Morbiditet: ca 3000 hospitaliseringer årlig
- Mortalitet: I underkant av 50 dødsfall årlig
- Forekomsten har vist betydelig økning i de siste 50-60 år og særlig fra omkring 1970

Patofysiologiske komponenter ved obstruktiv lungesykdom



Modifisert etter Simonsen, Aarbakke og Lysaa: Illustrert Farmakologi

Patogenesen ved astma



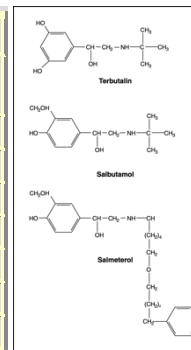
Klassifikasjon i henhold til virkning

- Blokkerer eller svekker bare tidlig respons
 - Beta-agonister
 - Teofyllin
 - Antikolinergika
- Blokkerer eller svekker bare sen respons
 - Kortikosteroider
- Blokkerer både tidlig og sen respons
 - Kromglukat

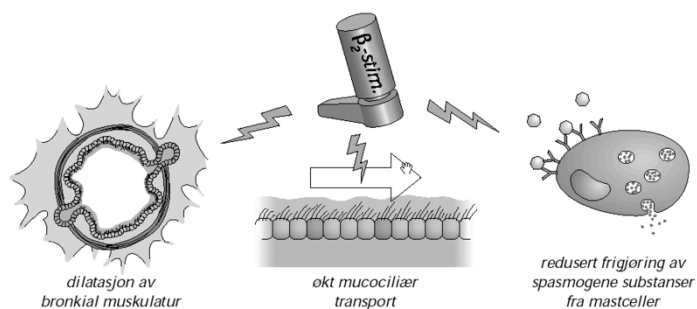
Selektive beta-2 agonister

Virkningsvarighet og dispensering

Legemiddel	Virkningstid (timer)	Administrasjon
Salbutamol (Ventolin, Salbuvent)	4-6	Inhal., p.o., inj.
Terbutalin (Bricanyl)	4-6	Inhal., p.o., inj.
Fenoterol (Berotec)	6-8	Inhal.
Salbutamol depottablett	12	p.o.
Salmeterol (Servent)	12	Inhal.
Formoterol (Foradil)	12	Inhal.
Bambuterol (Bambec)	24	p.o.

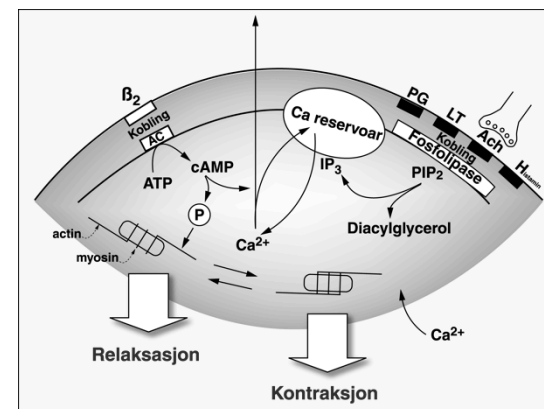


Selektive beta-2 agonister: Dynamikk



Fra Simonsen, Aarbakke og Lysaa: Illustrert Farmakologi

Selektive beta-2 agonister: Dynamikk



Selektive beta-2 agonister: Farmakokinetikk

- Gis p.o eller ved inhalasjon.
- Metaboliseres ikke ved COMT, men oftest ved glucuronidering eller sulfatkonjugering
- Liten første passasje effekt, og god biologisk tilgjengelighet
- Ved innhalasjon, effekt etter 5-15 min; maksimal effekt etter 30 min.
- Langsommere inntredende effekt ved p.o. administrasjon: Effekt først etter 0,5-1 t; maksimal effekt etter ca. 2 t.
- Bambuterol er prodrug for terbutalin.
- Salmeterol og formoterol er lipidløselig, og redistribusjon fra lipidholdige strukturer forklarer trolig lang virkningstid.

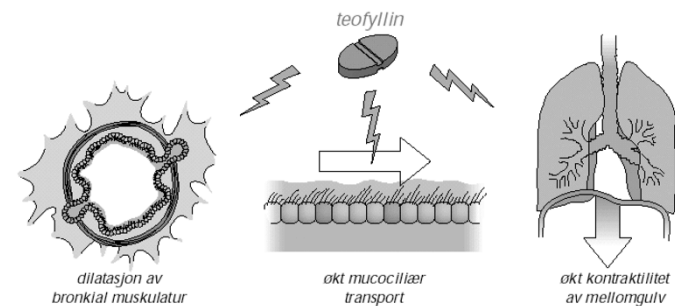
Selektive beta-2 agonister: Bruk

- Langtidsvirkende skal ikke brukes ved akutt anfall.
- Kortidsvirkende er førstevalg ved akutt forverring
- Kortidsvirkende er førstevalg for å hindre anstrengelsesutløst anfall.

Selektive beta-2 agonister: Bivirkninger og forsiktighetsregler

- Alvorlige bivirkninger sjelden.
- Tremor (β₂-effekt).
- Nervøsitet, uro.
- Vasodilatasjon, blodtrykksfall (β₂-effekt perifert).
- Reflektorisk takykardi.
- Arytmier.
- Hjertebank.
- Toleranseutvikling?
- Blodsukkerøkning hos diabetikere; hypokalemi.
- Forsiktig ved iskemisk hjertesykdom, hyperthyrose, takyarytmi.

Teofyllin: Dynamikk



Fra Simonsen, Aarbakke og Lysaa: Illustrert Farmakologi

Teofyllin: Farmakokinetikk, virkning, bruk og bivirkninger

Se egen forelesning på adressen:

<http://www.uib.no/people/mfapu/Pages/Presentations/Teofyllin.htm>

Glukokortikoider til inhalasjon

Glukokortikoider til inhalasjon		
Legemiddel	Salgsnavn	Formular
Beklometason	Aerobec	Aerosol
	Beclomet	Pulver
	Becotid	Aerosol
Budenison	Pulmicort	Aerosol, væske, pulver
Flunisolid	Flunitec	Aerosol
Flutikason	Flutide	Aerosol, pulver

Glukokortikoider til inhalasjon: Virkning og virkningsmekanismer

- Bindes til spesifikke reseptorer: hemmer dannelse av cytokiner, leukotriener, prostaglandiner og plateaktiverende faktor.
- Bruker substanser med liten mineralokortikoid effekt, men med en uttalt antiinflammatorisk profil.
- Senker antall inflammatoriske celler (neutrofile, eosinofile og mastceller)
- Virker ikke bronkodilaterende, men den antiinflammatorisk effekten motviker slimhinneødem.
- Tilleggseffekter er nedsatt mukøs sekresjon og økt mukociliær transport.

Glukokortikoider til inhalasjon: Kliniske effekter

- Ingen rask innsettende effekt
- Demper symptomene
- Hindrer eksaserbasjoner
- Hemmer hypersensitiviteten i luftvegene
- Forbedrer lungefunksjonen
- Restaurerer β -reseptor aktiviteten
- Forhindrer remodelering av luftvegene

Glukokortikoider til inhalasjon: Bruk

- Førstevalg ved behandling av voksne og barn > 5 år.
- Skal brukes kontinuerlig for å hindre anfall.
- Brukes ikke ved akutt eller refraktær astma.
- Ved akutt eller refraktær astma benyttes systemiske kortikosteroider.

Glukokortikoider til inhalasjon: Bivirkninger

- Oral candidiasis
- Dysfoni
- Hoste og bronkspasmer
- Systemiske effekter er sjeldne
 - Binyrebark suppresjon
 - Omfordeling av fettvev
 - Katarakt
 - Osteoporose
 - Veksthemming

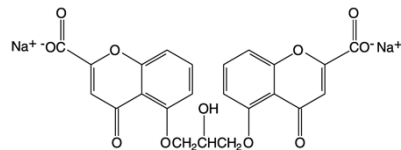
Glukokortikoider til systemisk bruk

Glukokortikoider		
Legemiddel	Salgsnavn	Administrasjon
Betametason	Celeston	i.v.
Metylprednison	Depotmedrol	i.v.
Triamcinolon	Kenacort	i.v.
Deksametason	Decadron	i.v., p.o.
Metylprednison	Medrol	p.o.

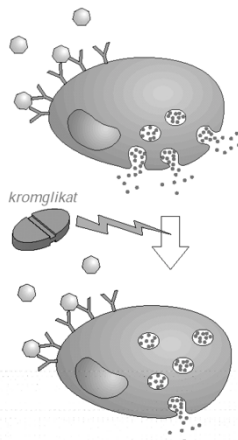
Glukokortikoider til systemisk bruk: Bivirkninger

- Ved store doser utover 2-3 uker.
- Cushing, infeksjonstilbøyelighet, veksthemming, osteoporose, nedsatt sårtilheling, muskelsvinn, hypertensjon, økt intraokulært trykk, forverring av ulcus og diabetes, psykiske fenomener.
- Binyrebarkinsuffisiens; unngås ved morgendose, event. dosering annenhver dag.
- Faren for bivirkninger avtar ved kombinasjon med andre astmamidler

Kromoglikat: Struktur og dynamikk



Kromoglikat



*Fra Simonsen, Aarbakke og Lysaa:
Illustrert Farmakologi*

Kromoglikat:

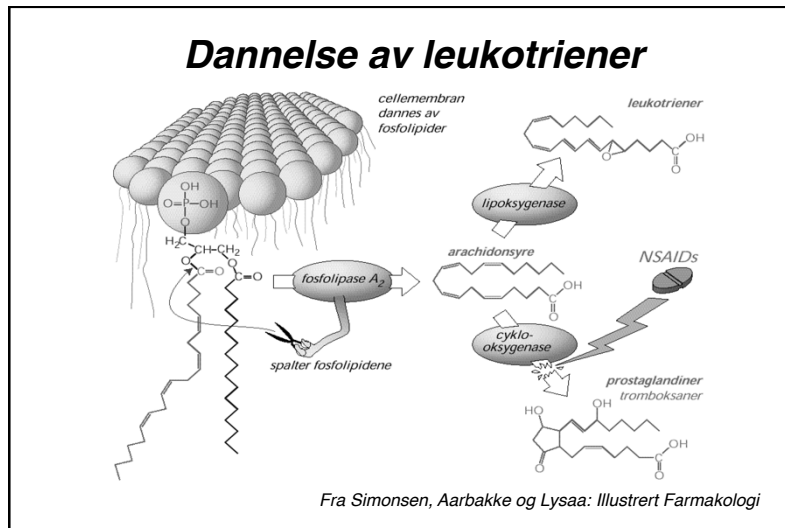
- Virker på cellemembranen.
- Hemmer frigjøring av histamin fra mastceller.
- Hemmer sensoriske C-fibre.
- Hemmer responsen til leukocytter på IgE.
- Hemmer aktivering av neutrofile, eosinofile og monocytter.
- Reduserer bronkial reaktivitet.
- Hemmer antigen- og anstrengelsesutløst astma.
- Ingen effekt på bronkospasmer.

Kromoglikat: Farmakokinetikk

- Administreres bare ved inhalasjon
- Bare 1 % absorberes
- Metabolisk stabilt; utskilles uforandret i urinen
- Biologisk halveringstid er ca 1 time; halveringstiden i blod er ca 20 min.

Kromoglikat: Bruk og bivirkninger

- Brukes også av barn.
- Behandling av mild til moderat astma
- Profylaktisk; ingen effekt på et pågående anfall
- Hemmer tidlig og sen astmatisk respons.
- Behandling av 2-3 måneders varighet for å fastslå effekt.
- Kun lokale bivirkninger
 - Sår hals
 - Hoste
 - Nysing
 - Munntørhet
 - Tett for brystet
 - Allergiske reaksjoner hos < 2%



Montelukast: Struktur og virkningsmekanisme

Montelukast

Montelukast

- Leukotrien-modulator.
- Leukotriener frisettes fra cellemembranen på aktiverte leukocytter.
- LTC₄, LTD₄ og LTE₄ dannes fra LTA₄, og er såkalte cyteinylleukotriener = SRS-A.
- Disse virker ved interaksjon med Cys-LT1 receptorer.
- Montelukast konkurrerer med LTD₄ for Cys-LT1 receptoren.

Montelukast: Farmakokinetikk

- Absorberes hurtig; peak konsentrasjon etter 3-4 t.
- Plasma t_{1/2} = 2.7-5.5 t
- Hepatisk metabolisme ved CYP3A og CYP2C9.
- Induktorer senker plasmakonsentrasjonen.
- Utskilles i gallen

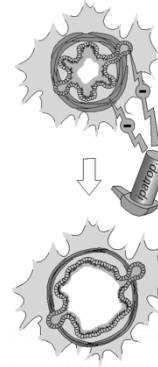
Montelukast: Virkning og bruk

- Peroralt preparat; noe pasienter misliker inhalasjon.
- Hemmer luftvegsrespons på anstrengelse og antigen.
- Effekt ved anstrengelsesindusert astma.
- Bronkodilerende effekten er additiv til den som oppnås med β-agonister.
- Tilleggsbehandling til kortikosteroider eller kortvirkende β-agonister når disse ikke gir tilstrekkelig effekt.
- God effekt på aspirin-indusert astma.
- Kan gis barn ≥ 2 år.

Montelukast: Bivirkninger og interaksjoner

- Få bivirkninger; trolig ikke bivirkninger utover placebo.
- Få interaksjoner.
- Økt metabolisme ved bruk av fenobarbital.
- Interaksjon vil forventes ved bruk av legemidler som omsettes ved CYP3A4: fenytoin og rifampicin

Ipratropiumbromid: Virkningsmekanisme og virkning



- Antikolinergt legemiddel; blokkerer m3-muskarinreceptoren, og senker derved IP3 og Ca⁺⁺.
- Gir bronkodilatasjon og redusert slimsekresjon
- Graden av bronkodilatasjon er mindre og effekten utvikles senere enn ved β 2-agonister, men effekten varer lenger.

Fra Simonsen, Aarbakke og Lysaa: Illustrert Farmakologi

Ipratropiumbromid: Farmakokinetikk

- Administreres ved inhalasjon.
- Liten absorpsjon.
- Plasma t_{1/2}= 3-4 t.
- Virkning etter 15 min, varighet 6 timer.

Ipratropiumbromid: Bruk og bivirkninger

- Vedlikeholdsterapi (ved kronisk bronkitt) og ved akutt, alvorlig astma.
- Brukes når β 2-agonister er kontraindisert (hjertesykdom, tyrotoksikose).
- Få klassiske antikolinerge bivirkninger pga liten absorpsjon.