

FARMAKOLOŠKA TERAPIJA KRONIČNE OBSTRUKTIVNE PLJUČNE BOLEZNI

Darinka Trinkaus

UDK/UDC 616.24-008.4-085

PHARMACOLOGICAL THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

DESKRIPTORJI: respiracijska insuficienca-terapija z zdravili

DESCRIPTORS: respiratory insufficiency-drug therapy

IZVLEČEK – V sestavku so opisana sredstva za zdravljenje kronične obstruktivne pljučne bolezni, način njihovega delovanja, pripravki, odmerki ter stranski učinki.

ABSTRACT – The article describes the substances for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease, their modes of effect, preparations, doses and side effects.

Uvod

Bronhodilatator izbora je pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) antiholinergično zdravilo. Zaradi aditivnega delovanja ga je priporočljivo aplicirati v kombinaciji z betaadrenergičnim agonistom. Optimalni način dajanja bronhodilatatorja je v obliki aerosola, ker dosežemo zaželeno bronhodilatacijo z majhnim odmerkom zdravila in nepomembnimi stranskimi učinki. Teofilin uporabljamo zaradi slabše bronhodilatacije in pogostejših stranskih učinkov v primerjavi z inhalacijskimi bronhodilatatorji redkeje. Vprašanje protivnetnega zdravljenja pri KOPB ostaja odprto, nanj bo dala odgovor multicentrična študija, ki je v teku. Okvirno je opisana še ostala diferentna terapija pri bolnikih s KOPB.

Bronhodilatatorna terapija

Antiholinergiki

Antiholinergiki so pri bolnikih s KOPB bronhodilatatorji izbora. So vsaj tako potentni kot betaadrenergični agonisti (BAA). Po aplikaciji antiholinergika pride do bronhodilatatornega odziva tudi pri tistih kroničnih obstruktivnih bolnikih, ki so imeli »ireverzibilno obstrukcijo« po aplikaciji BAA in teofilina.

Način delovanja

Pri bolnikih s KOPB je glavni vzrok za obstrukcijo dihal v strukturnih spremembah perifernih dihalnih poti, ki niso reverzibilne na bronhodilatatorje. Delno reverzibilnost obstrukcije lahko dosežemo z vplivom na povišan tonus vagusa, ki je prisoten pri bolnikih s KOPB. Povišan tonus vagusa povzroča bronhospazem in hipersekrecijo bronhialnih žlez. Inhibicijo holinergičnega tonusa dosežemo direktno z antiholinergiki ali indirektno z betaadrenergičnimi agonisti.

Pripravki, odmerki in stranski učinki

Sintetični pripravek ipratropium bromid apliciramo v obliki aerosola iz pršilnika. Na našem tržišču je na razpolago v kombinaciji z betaadrenergičnim agonistom fenoterolom v odmerku 20 µg ipratropium bromida in 50 µg fenoterola pri eni inhalaciji (berodual).

Idealno se bronhodilatatorji uporabljajo v obliki aerosola, ker pride do optimalne bronhodilatacije ob majhnem odmerku in minimalnih stranskih učinkih.

Pomembna je pravilna tehnika inhalacije iz pršilnika (glej tabelo).

Tabela. Pravilna tehnika inhalacije zdravila v obliki aerosola.

-
1. Stresi pršilnik.
 2. Pršilnik drži 3–5 cm pred široko odprtimi ustmi.
 3. Normalno izdahniti.
 4. Sproži pršilnik.
 5. Globoko počasi vdahni, vdih naj traja okoli 5 sekund.
 6. Zadrži dihanje 10 sekund.
 7. Pred ponovno aplikacijo zdravila počakaj 1 minuto.
-

S pravilno tehniko vdihavanja pride v pljuča 10% aplicirane količine zdravila.

Veliko bolnikov, posebej starih, ne obvlada pravilne tehnike inhalacije aerosola. V takih primerih se poslužujemo nastavka, ki ga pritrdimo na pršilnik.

S kombinacijo ipatropium bromida in fenoterola dosežemo aditiven učinek, ki nastopi zaradi fenoterola hitro, že po nekaj minutah, in traja zaradi ipratropium bromida 6 ur. Standardni odmerek je 4-krat dnevno 2 vdih. Pri standardnem doziranju so stranski učinki minimalni, včasih v obliki suhih ust in opstipacije.

Atropin apliciramo v obliki aerosola iz nebulizatorja v bolnišnici. Pripravek je 1% atropin sulfat v odmerku 0,1 do 0,5 ml, ki ga dajemo na 4–6 ur. Pri višjih odmerkih pride do izraženih stranskih učinkov, kot so suha usta, grenak okus, motnje vida, tahikardija, opstipacija, težave z uriniranjem, pordela koža.

Prek nebulizatorja pride v pljuča večja količina zdravila kot iz pršilnika, če uporabljamo standarde priporočenega odmerka za oba načina aplikacije. Bolnik vdihava aerosol iz nebulizatorja spontano, lahko ga apliciramo tudi prek ventilatorja. Prav tako lahko prek ventilatorja dajemo tudi aerosol iz pršilnika prek posebnega nastavka (aerochamber).

Betaadrenergični agonisti (BAA)

So najmočnejši bronhodilatatorji pri astmatikih. Pri astmi je bronhospazem pomembna komponenta v obstrukciji dihal, ki je poleg povišanega holinergičnega tonusa tudi posledica alfaadrenergične aktivnosti in delovanja mediatorjev mastocitov. Tem dejavnikom se direktno upirajo BAA. Pri bolnikih s KOPB je učinek BAA manj izrazit, pri nekaterih bolnikih bronhodilatacije s spremembo v FEV1 niti ne moremo dokazati.

Način delovanja

Bronhodilatacijo povzroči stimulacija beta 2 adrenergičnih receptorjev in aktivacija adenil ciklaze. Zaradi povečane koncentracije cikličnega 3',5'-AMP pride do relaksacije gladkih mišic dihalnih poti.

Selektivnost, dolžina delovanja in pripravki

Adrenalin je bil prvi bronhodilatator v uporabi. Deluje neselektivno na alfa, beta 1 in beta 2 adrenergične receptorje. Stimulacija alfa receptorjev v žilah povzroči vazokonstrikcijo. Beta 1 receptorji se nahajajo v srcu, njihova stimulacija poveča moč kontrakcije, srčno frekvenco in vzdražljivost. Stimulacija beta 2 receptorjev v dihalnih poteh povzroči bronhodilatacijo, v žilah pa vazodilatacijo. Delovanje BAA druge generacije je selektivnejše – usmerjeno na beta 1 in beta 2 receptorje, predstavnika te skupine sta isoproterenol in metaproterenol (Alupent).

Novejši BAA tretje generacije – salbutamol (ventolin), fenoterol (berotec) in terbutalin (bricanyl) so selektivni, delujejo na beta 2 adrenergične receptorje.

Najnovejši BAA četrte generacije so dolgo delujoči, prav tako selektivni za beta 2 receptorje. Apliciramo jih na 12 ur. Mednje sodijo prokaterol (lontermin) in drugi.

Bronhodilatatorni učinek BAA pri bolnikih s KOPB

Bolniki s KOPB se lahko odzovejo z delnim izboljšanjem v pljučni funkciji po inhalaciji BAA. Pri nekaterih pa ne pride do izboljšanja v pljučni funkciji, kar ne pomeni, da se bolnik sčasoma ne bo odzval na isti ali drug BAA. Akuten odziv na BAA pri enkratni meritvi je zaradi slabe reproducibilnosti neuporabno vodilo glede reverzibilnosti obstrukcije.

Učinki na srce in žile

Ti učinki so odvisni od odmerka in se kažejo zaradi pridruženega kronotropnega (povečanja srčne frekvence) in batmotropnega (povečanja vzdražljivosti) delovanja s palpitacijami, tahikardijo in aritmijami. BAA povzročijo vazodilatacijo perifernih in pljučnih žil, česar posledica je znižanje afterloada desnega in levega prekata in refleksna tahikardija.

Ostali učinki BAA

BAA povečajo mukociliarni klirens, zavrejo takojšnjo astmatično reakcijo na inhalirani alergen, znižujejo nivo serumskega kalija. V višjem odmerku povzročajo tremor.

Pripravki BAA in odmerki

Optimalna aplikacija zdravila je v obliki aerosola.

Bolniki s KOPB inhalirajo BAA redno, srednje dolgo delujoče na 6 ur 1–2 vdiha, dolgo delujoče na 12 ur.

V primeru pridružene astmatične komponente je število vdihov ob napadu dušenja večje, odvisno od trajanja dušenja. Maksimalno priporočljiv odmerek je 1 vdih ventolina na minuto do 12 vdihov vsako uro. Bolnika moramo skrbno nadzorovati in meriti vitalne funkcije – pulz, krvni tlak, frekvenco dihanja. Pozorni moramo biti na srčni ritem in na pojav stenokardije pri bolnikih z ishe-

mično boleznijo srca. Spremljati moramo pljučno funkcijo z merjenjem PEF-a oziroma spirometrijo. S plinsko analizo arterijske krvi ugotavljamo morebitno pridruženo respiracijsko insuficienco, ki jo ustrezno zdravimo s kisikom.

Zdravljenje vsakega bolnika mora biti individualno, prilagojeno stopnji poslabšanja in pojavom stranskih učinkov.

Peroralna oblika BAA pride v poštev pri bolnikih, pri katerih inhalacija aerosola v kakršnikoli obliki ni uspešna. Doze so 1 do 2 tbl. ventolina na 6 ur in 1 do 2 tbl. lontermina na 12 ur.

Pri akutnih poslabšanjih bolnikov s KOPB, ki se zdravijo v bolnišnici, lahko apliciramo BAA v obliki aerosola iz nebulizatorja (ventolin).

Za bolnišnično zdravljenje imamo na voljo tudi parenteralne pripravke BAA, kot sta adrenalin in salbutamol. Prvega apliciramo s.c. v odmerku 0,5 mg, po potrebi čez 15 minut ponovno. Če ni izboljšanja, čez 6 ur enak odmerek ponovimo. Maksimalni odmerek je 2 mg na dan. Salbutamol dajemo v obliki intravenske infuzije v odmerku 5–50 µg na minuto. Pri parenteralni aplikaciji moramo biti še posebej pazljivi zaradi stranskih učinkov, ki so najpogostejši pri tem načinu dajanja zdravila.

Teofilin

Izkušnje kažejo, da to kontroveržno zdravilo pomaga večini bolnikov s KOPB. Slabi strani teofilina sta, da ni močan bronhodilatator in da ima ozko terapevtsko okno. Na metabolizem teofilina vplivajo številni dejavniki, katerih učinka ne moremo predvideti. Kljub naštetim pomanjkljivostim uporabljamo teofilin v zdravljenju bolnikov s KOPB, kadar drugi bronhodilatatorji niso učinkoviti, in zaradi pridruženega delovanja na druge organe pri napredovali obliki KOPB.

Načina delovanja

Najpomembnejši je verjetno vpliv na vstop kalcijevih ionov v mišične celice ali prenos oziroma mobilizacija vskladiščenega kalcija v sarkoplazmatskem retikulumu. Povečanje cikličnega 3',5'-AMP z inhibicijo fosfodiesteraze prispeva k učinkovanju v manjši meri. Vpleteni so še drugi neznani mehanizmi.

Bronhodilatatorni učinek

Pri večini bolnikov s KOPB lahko dokažemo delno izboljšanje v pljučni funkciji po zdravljenju s teofilinom. Pri nekaterih je lahko bronhodilatatorni učinek omejen in ga ne moremo odkriti s preprostimi pljučnimi funkcijskimi testi. Bolnik s KOPB lahko klinično odgovori na zdravljenje, a se FEV1 in PEF ne spremenita. Lahko se poveča toleranca na napor. Na fiziološko izboljšanje lahko kažejo spremenjeni pljučni volumni.

Vpliv na moč in učinkovitost dihalnih mišic

Študije nekaterih avtorjev kažejo na to, da teofilin izboljša moč in učinkovitost dihalnih mišic. Teofilin poveča krvni obtok trebušne prepone, kar naj bi prispevalo k preprečevanju ali odpravi mišične utrujenosti te glavne dihalne mišice. Ni še pojasnjeno, če teofilin signifikantno ščiti pred razvojem utrujenosti.

Učinki na srce in žilje

Teofilin dilatira pljučno žilje in lahko zmanjša pljučno hipertenzijo. Deluje inotropno na srce in zmanjša afterload – izboljša oslabiljeno funkcijo desnega prekata. Ta učinek lahko prispeva k povečani toleranci za napor in izboljšani kvaliteti življenja.

Ostali učinki teofilina

Teofilin poveča centralni respiratorni stimulus in lahko izboljša mukociliarni klirens. Zavira zgodnjo in lahko zmanjša kasno reakcijo na alergen, metaholin in druge senzibilizatorje z oviranjem vtoka nevtrofilcev v pljuča in tako zmanjšuje vnetje dihalnih poti.

Pripravki in odmerki

Pri kroničnem zdravljenju uporabljamo preparate teofilina s počasnim sproščanjem v prebavilih (retardni teofilini). Bolniki jemljejo zdravilo na 12 ur. Serumska koncentracija teofilina je pri retardnih oblikah v 24 urah dokaj enakomerna. Pri uporabi navadnih tablet teofilina ali aminofilina in i.v. injekcij aminofilina pride do prevelikih nihanj serumske koncentracije teofilina lahko v toksično območje in pod terapevtsko raven. Hitrost metabolizma teofilina je genetsko določena, poleg tega vplivajo na metabolizem številni dejavniki, kot so starost, teža, dieta, boleznin in zdravila.

V praksi je najprimerneje začeti zdravljenje z razmeroma nizkim odmerkom – na primer 200 mg retardnega teofilina dvakrat dnevno na 12 ur. Če je terapevtski odziv neustrezen, odmerek povečamo za 100–200 mg dnevno čez nekaj dni. Serumsko koncentracijo teofilina izmerimo čez nekaj dni po spremembi odmerka, ko se koncentracija uravnesi (steady state). Vzorec seruma vzamemo 4 ure po zaužitju zdravila, koncentracija mora biti v terapevtskem območju, ki je med 10–20 mg/l oziroma 55–110 $\mu\text{mol/l}$. Če se pojavijo stranski učinki, določimo serumsko koncentracijo in po potrebi znižamo odmerek. V stabilnem stanju določamo serumsko koncentracijo enkrat letno. Retardni pripravki teofilina so: teotard 200 in 350 mg, teolin R 125 in 300 mg, durophyllin in aminophyllin R, ki je zmes 80% teofilina in 20% etilendiamina.

Ob hkratnem jemanju drugih zdravil je potrebno upoštevati njihov vpliv na metabolizem teofilina. Metabolizem pospešijo: fenobarbiton, fenitoin, rifampicin in poleg zdravil kajenje cigaret, upočasnijo pa cimetidin, eritromicin in propranolol.

Če se odločimo v akutnem poslabšanju stanja pri bolniki s KOPB za i. v. aplikacijo aminofilina, apliciramo na začetku le pol ampule (125 mg), če je bil bolnik predhodno na retardni obliki teofilina. Intravensko zdravljenje z aminofilinom, kot tudi zdravljenje akutnega poslabšanja kronične respiracijske insuficience z dekompenzacijo kroničnega pljučnega srca vodimo varno le s sprotnim določanjem serumske koncentracije teofilina. Pri srčni dekompenzaciji in okvarah jeter, kjer se teofilin metabolizira, je hitrost metabolizma teofilina upočasnjena.

Stranski učinki teofilina

Že v območju terapevtskih serumskih koncentracij se lahko pojavijo stranski učinki, kot so tremor, nespečnost, palpitacije, aritmije, navzeja, bruhanje, krvavi-

tev iz gastrointestinalnega trakta. Pri višjih toksičnih koncentracijah pride do smrtno nevarnih srčnih aritmij in krčev, ki so lahko prva manifestacija predoziranja teofilina.

Glukokortikoidi

Mesto glukokortikoidov (GK) v terapiji KOPB ni dokončno opredeljeno. V kolikor prispeva k obstrukciji dihal pri KOPB vnetje in ne ireverzibilne strukturne spremembe in v kolikor bi se s protivnetno terapijo upočasnilo napredovanje bolezni, so glukokortikoidi teoretično indicirani. V teku je prospektivna študija o učinkih glukokortikoidov v aerosolu pri bolnikih s KOPB.

Način delovanja

Glukokortikoidi delujejo prek stimulacije sinteze novih proteinov, zato je njihov učinek viden šele čez nekaj ur. Glukokortikoidi zmanjšujejo tvorbo bronhokonstriktornih mediatorjev, inhibirajo kemotakso vnetnih celic, stabilizirajo lizosomske membrane, zmanjšujejo hipersekrecijo bronhialne sluzi idr. Končni učinek je protivnetno in posredno bronhodilatatorno delovanje.

Indikacije za terapijo s glukokortikoidi pri bolnikih s KOPB

V skupini bolnikov s KOPB je potrebno diferencirati podskupino bolnikov s kronično astmo. Pri njih je stalna terapija s glukokortikoidi povezana z upočasnjenim slabšanjem v pljučni funkciji in boljšim preživetjem. Bolniki s kronično astmo imajo za razliko od tistih z emfizemsko obliko KOPB pogosteje astmo v anamnezi, so nekadilci, imajo pozitivne kožne teste, eozinofilijo v krvi ali sputumu, dober bronhodilatatorni odgovor po bronhodilatatorjih in izrazito izboljšanje po glukokortikoidni terapiji.

Druga podskupina bolnikov s KOPB, pri kateri pride v poštev zdravljenje z glukokortikoidi, je tista, ki je na optimalni bronhodilatatorni terapiji in klinično stabilna vsaj 2 meseca. Glukokortikoide dajemo v odmerku 30 do 40 mg prednisona dnevno 2 do 3 tedne. Tisti, pri katerih dokažemo po tem zdravljenju 20 do 30% povečanje FEV1, so kandidati za trajno glukokortikoidno zdravljenje v odmerku 10 mg prednisona dnevno. Prolongirana kortikoidna terapija bi lahko upočasnila upad pljučne funkcije. Kortikosteroidni poskus je uspešen pri okoli 20% bolnikov s KOPB.

V zdravljenju akutnega poslabšanja KOPB se glukokortikoidi niso pokazali za koristne.

Stranski učinki

Pri višjih odmerkih in prolongiranem zdravljenju z glukokortikoidi je najpomembnejše proinfekciозno delovanje, pojav osteoporoze, supresija nadledvične žleze in krvavitev iz želodca. Drugi neugodni stranski učinki so poslabšanje sladkorne bolezni in arterijske hipertenzije, pridobivanje na teži, tanka ranljiva koža, katarakta in drugo. Pri kratkotrajni nekajdnevni terapiji tudi z visokimi odmerki do teh zapletov ne pride.

Antibiotiki

Antibiotiki so indicirani pri zdravljenju gnojnega bronhitisa in bakterijske pljučnice, ki sta najpogostejša vzroka poslabšanja KOPB.

Klinično ugotovimo gnojni bronhitis s pojavom povečane in gnojne ekspektoracije. Bolniki imajo normalno ali zmerno povišano telesno temperaturo, število levkocitov je normalno ali zmerno povišano.

Pri pljučnici je poleg prisotnega gnojnega izkašljevanja telesna temperatura povišana, pogosto nad 38 °C, bolniki imajo levkocitozo. Na rentgenogramu prsnih organov je viden infiltrat na pljučih.

Dihalne poti bolnikov s KOPB so običajno kolonizirane z orofaringealno aerobno bakterijsko floro. Najpogosteje izolirane bakterije iz traheobronhialnega sistema so: streptococcus pneumoniae, hemophilus influenzae in branhamella catarrhalis. Ni še pojasnjeno, ali povzročijo zagon bronhitisa virusi ali pa so vpletene bakterije, ki kolonizirajo dihalne poti. Najbolj učinkoviti antibiotiki proti tem bakterijam so: sulfametoksazol- trimetoprim (bactrim), eritromicin, amoksicilin (hiconcil), cefaklor (alfacet) idr. Te antibiotike uporabljamo empirično pri zdravljenju zagona gnojnega bronhitisa 7 do 10 dni. Pred uvedbo antibiotičnega zdravljenja zaradi gnojnega bronhitisa ni potrebno kultivirati sputuma na bakterije, če je bolnik neprizadet. Če ni kliničnega odziva kmalu po uvedbi antibiotikov, če je bolnik prizadet in v primeru pljučnice, vodimo antibiotično zdravljenje na osnovi občutljivosti na antibiotik izolirane bakterije iz sputuma.

Imunska terapija

Priporočljivo je bolnike s KOPB vsako leto vakcinirati proti gripi. Med epidemijo gripe se je pokazala za koristno zaščita z amantadinom. Profilaktična vrednost pnevmokokne vakcine, ki naj bi bolnike s KOPB zaščitila pred pnevmokokno pljučnico, ni bila jasno dokazana.

Mukokinetiki, mukoregulatorji

Kljub splošnemu prepričanju, da je voda edino sredstvo, ki razredči sputum, ni bilo možno dokazati, da se po povečanem vnosu vode poveča količina izkašljane sluzi.

Mukolitik acetilcistein (fluimukan) cepi mukoproteinske molekule.

Nekatere študije poročajo o kliničnem izboljšanju po dolgotrajni uporabi acetilcisteina pri bolnikih s KOPB. Na voljo je v obliki aerosola, ki ga apliciramo prek nebulizatorja, in v peroralni obliki. Zaradi antioksidantnih lastnosti bi teoretično lahko ščitil pljuča pred nadaljnjo okvaro s toksičnimi kisikovimi radikali. Ti se sproščajo iz aktiviranih makrofagov in nevtrofilcev pri vnetju in z drugimi mediatorji razgrajujejo pljučni parenhim.

Mukoregulatorja bromheksin (bisolvon) in karbocistein (mucodyne) naj bi zmanjšala viskoznost sputuma.

Literatura

1. Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of a round table meeting held in Boston, May 1990. Boehringer Ingelheim.
2. Gross NJ, Skorodin MS. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N Engl J Med* 1984; 311: 421-5.
3. Rudd R. Corticosteroids in chronic bronchitis. *Br Med J* 1984; 288: 1553-4.
4. Šuškovič S, Šorli J. Principi medikamentnega zdravljenja astme. *Zdrav Vestn* 1990; 59: 423-6.
5. Ziment I. Pharmacologic therapy of obstructive airway disease. *Clin Chest Med* 1990; 11: 461-8.