

Farmakoterapija hronične opstruktivne bolesti pluća (НОВР)

Vesna Vujić-Aleksić, dr med.

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i
kliničku farmakologiju



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE



Hronična opstrukтивna bolest pluća (HOBP)



- HOBP je često, sprečivo oboljenje koje se karakteriše perzistentnim respiratornim simptomima (dispneja, kašalj, iskašljavanje) i ograničenjem protoka vazduha kroz disajne puteve koje je uzrokovano abnormalnostima disajnih puteva i/ili alveola, najčešće zbog izloženosti štetnim česticama i gasovima.
- Za razliku od inflamacije u astmi koja zahvata velike disajne puteve, HOBP nastaje mješavinom bolesti malih disajnih puteva (hronični bronhitis) i destrukcijom parenhima (emfizem), pri čemu učešće svake komponente varira od osobe do osobe.



Faktori rizika za nastanak HOBP



- Pušenje cigareta
- Profesionalna izloženost prašini, hemikalijama i štetnim isparenjima
- Zagađenost vazduha
- Lošiji socio-ekonomski status
- Infekcije (HIV, tuberkuloza)
- Genetski faktori (nedostatak α 1 antitripsina)
- Astma, hronični bronhitis



HOBP-patogeneza



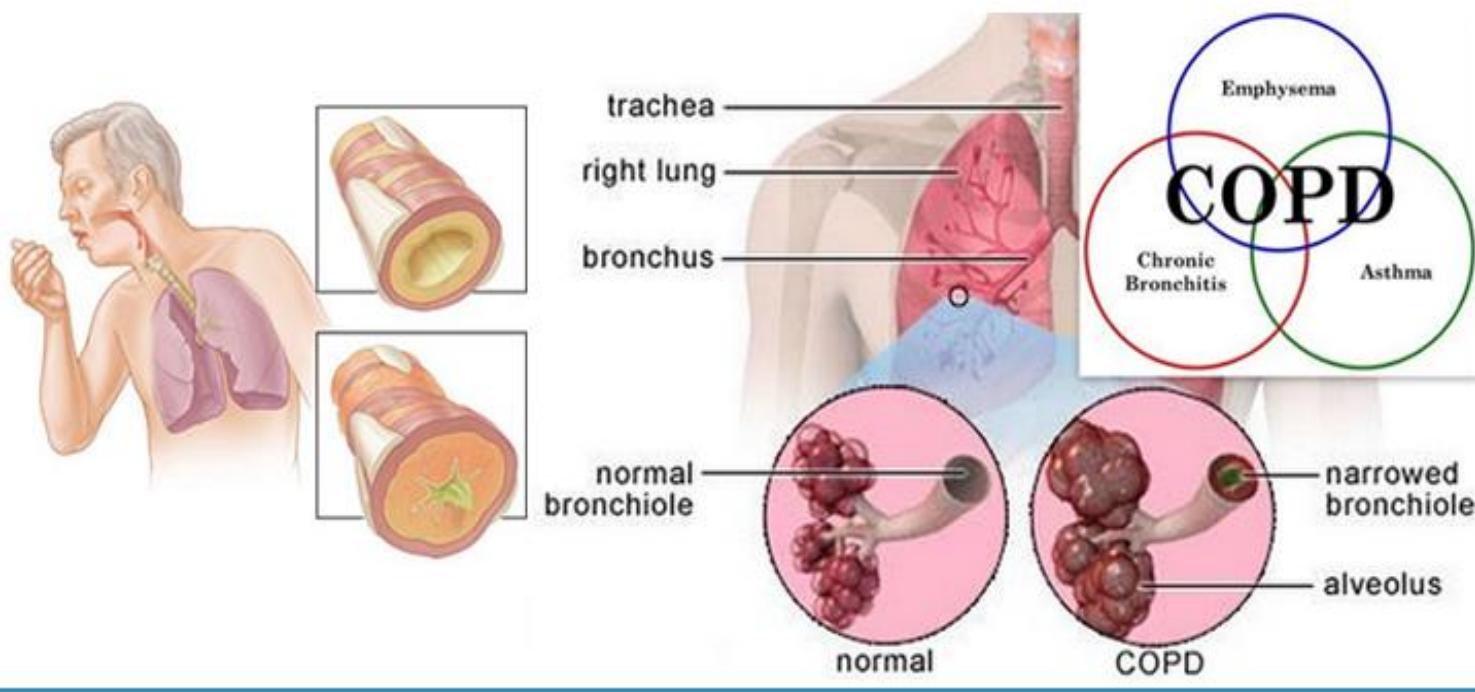
- U malim disajnim putevima nastupa fibroza, što dovodi do redukcije FEV_1 i FEV_1/FVC , opstrukcije i/ili uništavanja alveola i elastinskih vlakana u parenhimu pluća (emfizem).
- Emfizem je prouzrokovан djelovanjem proteaza, uključujući elastazu, koje se oslobođaju tokom inflamatornog odgovora. Dolazi do destrukcije alveola, poremećaja razmjene gasova (hipoksemija i hiperkapnija) i respiratorne insuficijencije.
- U malim disajnim putevima i parenhimu pluća postoji hronična upala (bronhitis), koja se karakteriše povećanim brojem makrofaga, neutrofila i T-limfocita. Bronhitis je praćen hipersekrecijom mukusa i kašljem.



ХОВР-изглед disajnih puteva



A progressive disease affecting your lungs and the ability to breathe.



HOBP-dijagnoza



- Dijagnozu HOBP treba razmotriti kod svakog bolesnika kod koga postoje dispneja, hronični kašalj, iskašljavanje i/ili podatak o izloženosti faktorima rizika za nastanak bolesti.
- Spirometrija, kao ponovljiva i objektivna metoda mjerjenja ograničenja protoka vazduha u plućima, je neophodna za postavljanje dijagnoze. $FEV_1/FVC < 0,7$, potvrđuje prisustvo perzistentne opstrukcije, odnosno, HOBP kod pacijenata sa karakterističnim simptomima i značajnom izloženošću štetnim agensima.
- Diferencijalna dg: astma (overlap sindrom!), SI, TBC...



Izgled pacijenta sa ХОВР



COPD

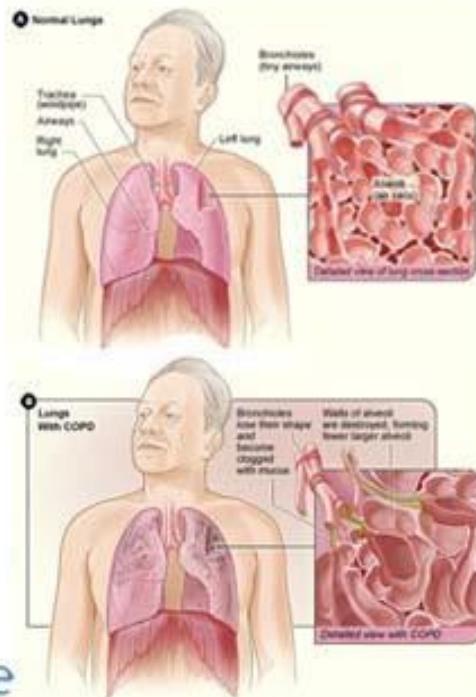
CHRONIC AIRFLOW LIMITATION
"EMPHYSEMA AND CHRONIC BRONCHITIS"

- Easily Fatigued
- Frequent Respiratory Infections
- Use of Accessory Muscles to Breathe
- Orthopneic



- Wheezing
- Pursed-Lip Breathing
- Chronic Cough
- Barrel Chest
- Dyspnea
- Prolonged Expiratory Time
- Bronchitis - Increased Sputum
- Digital Clubbing

Health & Love Page



HOBP-ciljevi procjene



- Utvrđivanje nivoa ograničenja protoka vazduha kroz disajne puteve
- Utvrđivanje uticaja bolesti na pacijentov zdravstveni status
- Utvrđivanje rizika za buduće događaje (kao što su egzacerbacije, hospitalizacije, smrtni ishod)
- Otkrivanje i liječenje komorbiditeta koji mogu uticati na ishod bolesti (kardiovaskularne bolesti, disfunkcija skeletalnih mišića, metabolički sindrom, osteoporozu, depresiju, anksioznost, rak pluća).





Procjena težine HOBP

1. procjena spirometrijskog nivoa opstrukcije (GOLD 1, 2, 3, 4)
2. procjena stepena težine simptoma; CAT upitnik (*COPD Assessment Test*) i mMRC skala dispnee (*modified Medical Research Council Dyspnea scale*)
3. procjena rizika od egzacerbacije (podaci o egzacerbacijama u prethodnoj godini u medicinskoj dokumentaciji, uključujući hospitalizaciju zbog egzacerbacije u prethodnoj godini)



HOBP-klasifikacija prema nivou opstrukcije



Stadijum	Karakteristike	Simptomi
I STEPEN (GOLD1): Blaga	FEV ₁ / FVC < 70% FEV ₁ ≥ 80% od predviđenog	Hroničan kašalj, iskašljavanje (osoba ne mora biti svjesna da ima oštećenu funkciju pluća)
II STEPEN (GOLD 2): Srednje teška	FEV ₁ /FVC < 70% 50% ≤ FEV ₁ < 80% predviđenog	+ Otežano disanje koje ispoljava pri naporu (pacijenti se obraćaju ljekaru zbog hroničnih respiratornih simptoma ili egzacerbacije bolesti)
III STEPEN (GOLD 3): Teška	FEV ₁ / FVC < 70% 30% ≤ FEV ₁ < 50% predviđenog	Teži nedostatak vazduha, smanjeno podnošenje napora (ponavljane egzacerbacije utiču na ponašanje pacijenta)
IV STEPEN (GOLD 4): Veoma teška	FEV ₁ / FVC < 70% FEV ₁ < 30% predviđenog	(kvalitet života pogoršan, egzacerbacije mogu da ugroze život)

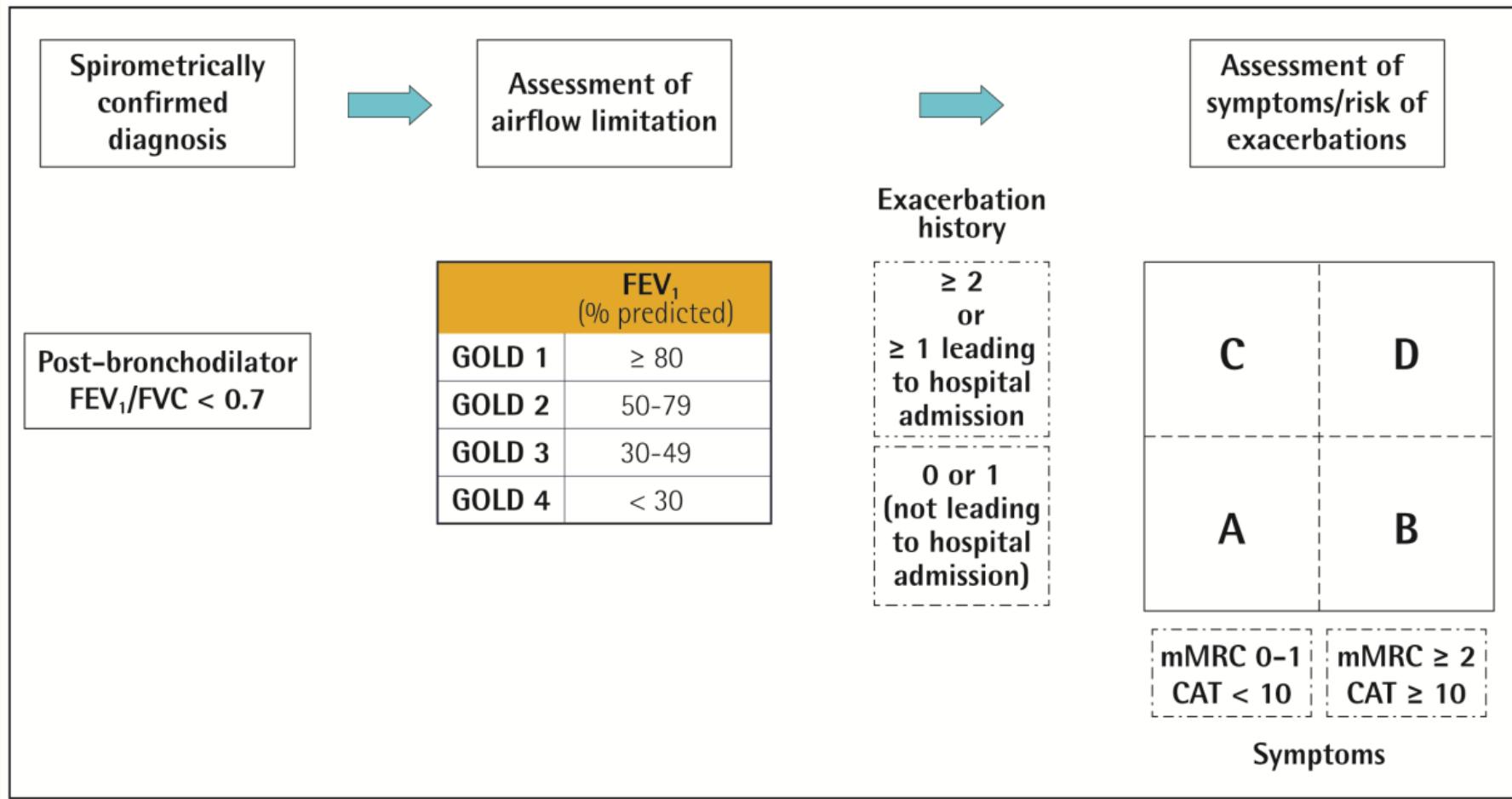
FEV₁-forsirani ekspiratori volumen u 1. sekundi

FVC-forsirani vitalni kapacitet

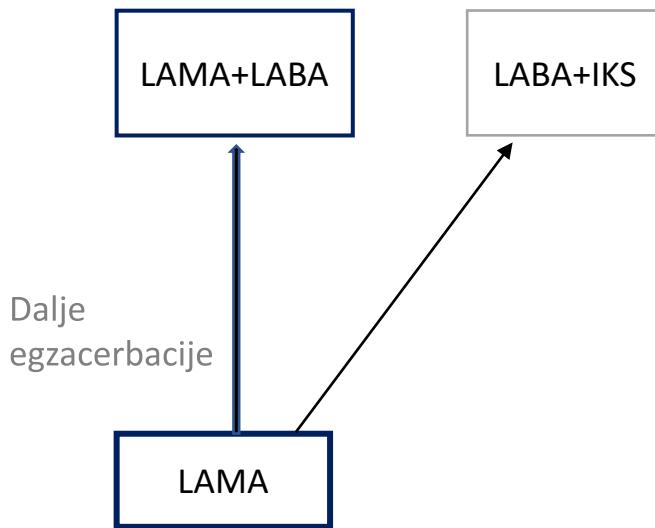


ABCD HOBP (GOLD smjernice 2017)

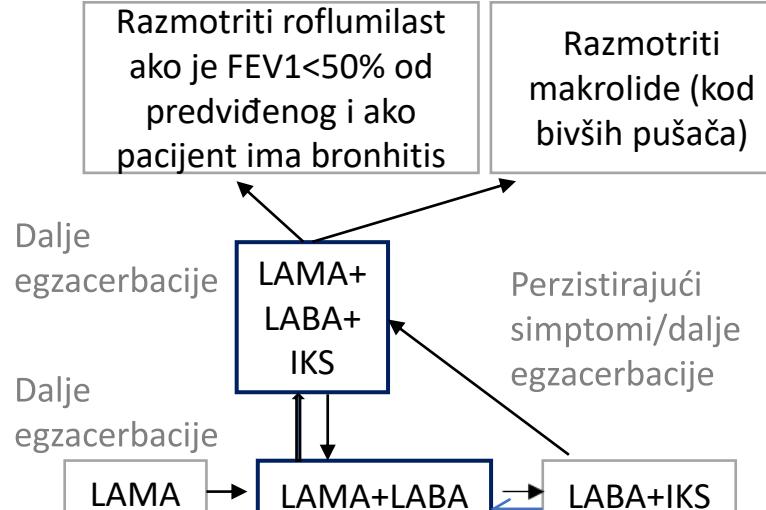
Figure 2.4. The refined ABCD assessment tool



Grupa C



Grupa D



Grupa A

Nastaviti, prekinuti ili
pokušati sa alternativnim
bronhodilatatorom

Evaluacija simptoma

Bronhodilatator

Grupa B

LAMA+LABA

Perzistirajući
simptomi

Dugodjelujući bronhodilatator
(LABA ili LAMA)

HOBP-ciljevi liječenja



REDUKCIJA SIMPTOMA:

- Olakšanje simptoma
- Popravljanje tolerancije na napor (vježbanje)
- Unapređenje zdravstvenog statusa

REDUKCIJA RIZIKA:

- Prevencija progresije bolesti
- Prevencija i tretman egzacerbacija
- Smanjenje smrtnosti



HOBP-prevencija, nefarmakološka terapija



- Prestanak pušenja (bihevioralne intervencije ili farmakološke-nikotinska supstitucionna terapija sa bupropionom ili vareniklinom)
- Vakcinacija protiv gripa i pneumokoka
- Pulmonalna rehabilitacija
- Terapija kiseonikom (kao dugotrajna obično u poodmaklom stadijumu bolesti)
- Mehanička ventilacija
- Hirurgija (bulektomija, resekcija plućnog parenhima, transplantacija pluća)



HOBP-farmakoterapija



- Bronchodilators are the main drugs for symptomatic treatment of HOBP. They increase FEV₁. They are used as needed or regularly for prevention or reduction of symptoms and exacerbation. They are:
 1. **selektivni *β2 adrenergičkih receptora*, kratkodjelujući (short acting β2 adrenergic agonists, SABA) i dugodjelujući (long acting β2 adrenergic agonists, LABA);**
 2. **antimuskarinski bronchodilatori, kratkodjelujući (short acting antimuscarinic, SAMA) i dugodjelujući (long acting antimuscarinic, LAMA);**
 3. **metilksantini (teofilin) ;**
 4. **inhalatori glukokortikoidi-IKS.**
- The choice depends on availability and individual response regarding the benefit of therapy and side effects.



HOBP-selektivni agonisti β_2 adrenergičkih receptora (1)



- *Stimulišu β_2 adrenergičke receptore na glatkim mišićima bronhija, što povećava stvaranje cAMP-a i dovodi do bronhodilatacije*
- SABA (*salbutamol, terbutalin*) djeluju trenutno (u prvih 5 min, efekat traje 3-4h) i koriste se po potrebi, za ublažavanje simptoma. Oblici: rastvor za nebulizaciju/raspršivanje, dozirani inhalator pod pritiskom, tablete, sirup, rastvor za i.v. primjenu
- LABA (*fenoterol, formoterol, salmeterol*) djeluju odloženo (10-20 min dejstvo traje 12h), značajno popravljaju FEV₁ i plućne volumene, dispneju, zdravstveni status, broj egzacerbacija, te smanjuju hospitalizacije. Koriste se redovno.



HOBP-selektivni agonisti β_2 adrenergičkih receptora (2)



NDL:

- Sinusna tahikardija u mirovanju
- Potencijal za izazivanje poremećaja srčanog ritma kod osjetljivih osoba (posebno kod pacijenata starije životne dobi koji pored HOBP imaju i srčano oboljenje, što može izazvati ortostatsku hipotenziju i padove)
- Pogoršanje somatskog tremora kod viših doza
- *Pacijenti koji imaju HOBP i SI treba da koriste kardioselektivne β blokatore (atenolol, bisoprolol, metoprolol)*



HOBP-antimuskarinski bronhodilatatori

- Neselektivno blokiraju M3 receptore u glatkim mišićima bronha, time blokirajući bronhokonstriktorni efekat AcH i izazivajući bronhodilataciju (“lokalni oblik atropina”)
- **SAMA** (ipratropium, oksitropium): bronhodilatacija se razvija sporije nego sa β_2 agonistima (maksimalna 30-90 min), pa se koristi 3-4 puta dnevno 2 inhalacije
- **LAMA** (tiotropium, aklidinium...): 1-2 puta dnevno
- Efekti: povećanje FEV₁, smanjenje simptoma, poboljšanje podnošenja napora, smanjenje učestalosti egzacerbacija, poboljšanje zdravstvenog stanja, poboljšanje kvaliteta spavanja
- NRL: limitirana zbog slabe resorpcije sa epitela, ali se mogu javiti antiholinergičke NRL (suha usta, zamagljen vid, tahikardija)





HOBP-metilksantini

- **Relaksacija glatkih mišića bronha zbog inhibicije jednog izoenzima fosfodiesteraze (PDE), uz posljedično povećanje cAMP i/ili cGMP, što dovodi do bronhodilatacije**
- Teofilin, aminofilin
- Koristiti ih kao treću liniju kad nema odgovora na inhalaciju β 2-agonista i antiholinergika, IZBJEGAVATI KAO MONOTERAPIJU
- **NDL:** mučnina i tahikardija. Toksičnost dozno zavisna (TDM kod osoba starije životne dobi), brojne interakcije jer se metaboliše putem CYP1A2 i CYP2E1 (npr. sa hinolonima, barbituratima, imidazolom), klirens opada sa godinama (potrebno prilagođavanje doze)





HOBP-kombinovana bronhodilatatorna terapija

- Može povećati nivo bronhodilatacije sa manjim rizikom od NDL, nego primjena samo jednog bronhodilatatora.
- Kombinacija SABA i SAMA je superiornija u popravljanju FEV₁ i simptoma nego svaki posebno (npr. fenoterol+ipratropium, salbutamol+ipratropium)
- Primjena LABA i LAMA u jednom inhalatoru 2 puta dnevno u manjoj dozi također popravlja simptome i zdravstveni status kod pacijenata sa stabilnom HOBP (npr. formoterol+aklidinium).



Inhalatori glukokortikoidi



- Flutikazon, beklometazon, budesonid, mometazon
- Nisu preporučeni kao dugoročna monoterapija u HOBP.
- Kombinovani sa LABA efektivniji su nego svaka komponenta ponaosob u poboljšanju funkcije pluća i smanjenju egzacerbacije kod pacijenata sa egzacerbacijama i blagom do veoma teškom HOBP (npr. formoterol+budesonid, salmeterol+flutikazon)



ХОБР-други lijekovi



- Antitusici-kontraindikovani
- Inhibitori fosfodiesteraze 4 (PDE4)-roflumilast, za smanjenje broja egzacerbacija kod teške do veoma teške ХОБР koja je udružena sa hroničnim bronhitisom i čestim pogoršanjima
- Antibiotici se ne preporučuju, osim ako egzacerbacija nije izazvana infekcijom ili kod bivših pušača sa egzacerbacijama uprkos adekvatnoj terapiji (makrolidi)
- Mukolitici-mogu, ali korist mala
- Opioidi-za olakšanje dispnee u teškim slučajevima
- Kiseonik-u palijativnom zbrinjavanju, određena korist čak i ako pacijent nije hipoksemičan



HOBP-inhaleri



RESPTREC™
RESPIRATORY TRAINING
& EDUCATOR COURSE

COPD MEDICATIONS

www.resptrec.org
www.lung.ca

Short-Acting Bronchodilators

SAMA

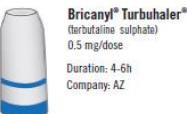
(Short-Acting Muscarinic Antagonist)
USE REGULARLY OR PRN



Atrovent® MDI
(ipratropium bromide)
20 mcg/dose
Duration: 4-6h
Company: BI
*nebulus also available



Aeromir® MDI
(salbutamol sulphate)
100 mcg/dose
Duration: 4-6h
Company: Valeant



Bricanyl® Turbuhaler®
(terbutaline sulphate)
0.5 mg/dose
Duration: 4-6h
Company: AZ



Ventolin® Diskus®
(salbutamol sulphate)
200 mcg/dose
Duration: 4-6h
Company: GSK



Ventolin® MDI
(salbutamol sulphate)
100 mcg/dose
Duration: 4-6h
Company: GSK
*nebulus and generic brands available

Company Key:
AZ - AstraZeneca Canada Inc.
BI - Boehringer Ingelheim Canada Ltd
GSK - GlaxoSmithKline Inc
Novartis - Novartis Pharmaceuticals Canada Inc
Takeda - Takeda Canada Inc.
Valeant - Valeant Canada

Dose = one inhalation
MDI = Metered Dose Inhaler

* Maximize drug delivery & decrease side effects by using a spacer (chamber) with metered-dose inhalers
* Video instructions found at: www.sk.lung.ca/devices
* Product information found at: www.sk.lung.ca/drugs
* Detailed information on the drugs can be found on the Canada Product Database at: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd/indexeng.jsp>
* Additional RESPtREC™ resources and most current electronic versions available at: www.sk.lung.ca/respcd-resources
* Note: may not be a complete list of COPD medications

THE LUNG ASSOCIATION™

Long-Acting Bronchodilators

LAMA

(Long-Acting Muscarinic Antagonist)
USE REGULARLY



Incruse® Ellipta®
(umeclidinium bromide)
62.5 mcg/dose
Duration: 24h
Company: GSK



Seebri® Breezhaler®
(glycopyrronium bromide)
50 mcg/dose
Duration: 24h
Company: Novartis



Spiriva® Handihaler®
(tiotropium bromide monohydrate)
18 mcg/dose
Duration: 24h
Company: BI



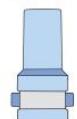
Spiriva® Respimat®
(tiotropium bromide monohydrate)
2.5 mcg/dose
Duration: 24h
Company: BI



Tudorza® Genuair®
(aclidinium bromide)
400 mcg/dose
Duration: 12h
Company: AZ

LABA

(Long-Acting Beta2-Agonist)
USE REGULARLY



Foradil® Aerolizer®
(formoterol fumarate)
12 mcg/dose
Duration: 12h
Company: Novartis



Onbrez® Breezhaler®
(indacaterol maleate)
75 mcg/dose
Duration: 24h
Company: Novartis



Serevent® Diskus®
(salmeterol xinafoate)
50 mcg/dose
Duration: 12h
Company: GSK



Striverdi® Respimat®
(olodaterol hydrochloride)
2.5 mcg/dose
Duration: 24h
Company: BI
*Approved by Health Canada but may not be available yet

Combination Inhalers

Corticosteroid and LABA

USE REGULARLY
**Gargle and spit after each use



Advair® Diskus®
(fluticasone propionate/salmeterol xinafoate)
100/50; 250/50; 500/50 mcg doses
Duration: 12h
Company: GSK
*only the Advair® Diskus® has been approved for COPD use.



Breo® Ellipta®
(fluticasone furoate/vilanterol trifluoroate)
100/25 mcg/dose
Duration: 24h
Company: GSK



Symbicort® Turbuhaler®
(budesonide/formoterol fumarate)
100/6; 200/6 mcg doses
Duration: 12h
Company: AZ

SAMA and SABA

USE REGULARLY



Combivent® Respimat®
(ipratropium bromide/salbutamol sulphate)
20/100 mcg/dose
Duration: 4-6h
Company: BI
*nebulus also available

LAMA and LABA

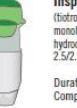
USE REGULARLY



Anoro® Ellipta®
(umeclidinium bromide/vilanterol trifluoroate)
62.5/25 mcg/dose
Duration: 24h
Company: GSK



Duakir® Genuair®
(acindinium bromide/formoterol fumarate dehydrate)
400/12 mcg/dose
Duration: 12h
Company: AZ



Inspiro® Respimat®
(tiotropium bromide monohydrate/olodaterol hydrochloride)
2.5/2.5 mcg dose
Duration: 24h
Company: BI



Additional Medications

Oral Corticosteroid (OCS):
Prednisone (Apotex, Teva, Jaapharm, Pro Doc Ltée)

Methylxanthines:
(e.g. theophylline, crixophylline, etc.)

Phosphodiesterase-4 inhibitor:
Daxas® (roflumilast) (Takeda)

© Copyright 2016



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE



Vujić-Aleksić V.

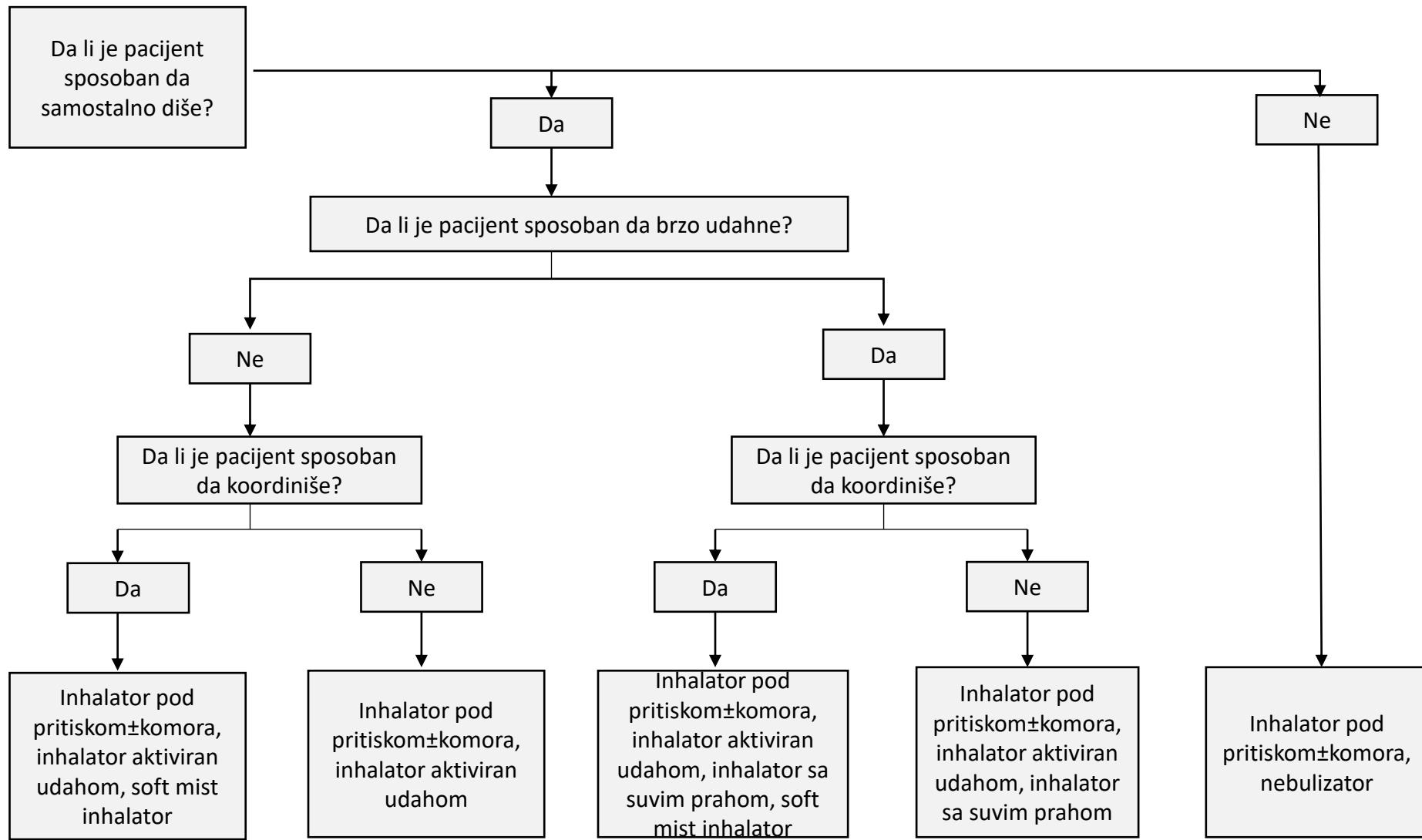
23

HOBP-algoritam za izbor inhalera



- Izbor inhalera treba biti individualno prilagođen svakom pacijentu i zavisi od dostupnosti, cijene, propisivača i, najvažnije, pacijentove sposobnosti i sklonosti
- Neophodno je obezbijediti edukaciju o pravilnoj primjeni inhalera pacijentu i provjeravati tehniku kod svake posjete
- Primjena inhalera zahtijeva određenu snagu mišića ruku, sposobnost brzog udaha i mogućnost koordinacije udaha i stiska šake
- Na osnovu prisustva/odsustva gore navedenih preduslova, primjenjuju se različite vrste inhalera (*vidi algoritam za izbor inhalera na sljedećem slajdu*)





HOBP-liječenje egzacerbacija



- Akutno pogoršanje respiratornih simptoma koje rezultira dodatnom terapijom, precipitirajući faktor najčešće respiratorne infekcije
- SABA, sa ili bez SAMA, se inicijalno primjenjuju (velike doze)
- Terapija održavanja sa LABA uvodi se što je prije moguće (prije otpusta)
- Sistemske kortikosteroidi mogu popraviti plućnu funkciju i skratiti hospitalizaciju, ali terapija ne treba trajati duže od 5-7 dana
- Antibiotici, ako su indikovani, mogu ubrzati oporavak, smanjiti rizik od relapsa i neuspjeha terapije, te skratiti hospitalizaciju, ali terapija ne treba trajati duže od 5-7 dana
- Neinvazivna mehanička ventilacija treba biti prvi način ventilacije kod pacijenata sa akutnom respiratornom insuficijencijom koji nemaju kontraindikacije





Hvala na pažnji



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE

