

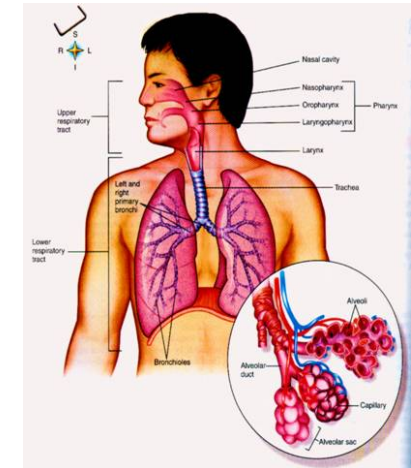
Patofyziologie výměny plynů v plicích. Řízení dýchání Nemoci plic

21. 11. 2007

Přednáška pro všeobecné lékařství

Funkce respiračního systému

- Úzká spolupráce se srdcem a krví ve snaze extrahovat kyslík z vnějšího prostředí a zbavovat se nežádoucích plynů, především CO₂.
- Plice fungují jako výkonné měchy, které vypuzují použitý vzduch, přinášejí čerstvý vzduch a míchají jej se vzduchem, který v nich zůstal.
- Pro výměnu plynů musejí mít plice dostatečný povrch.
- Stěny alveolů musejí klást minimální odpor difúzi plynů.
- Funkce plic tedy vyžadují širokou expozici plicního povrchu zevnímu prostředí. Tento povrch může být poškozen prachy, plyny a infekčními agens.
- Ochrana plic proti těmto vlivům je prioritní a dosahuje se jí kombinací strukturálních a imunologických obranných sil.

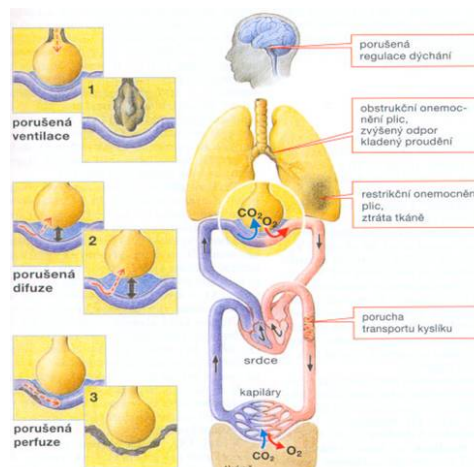


Respirační systém - patofyziologie

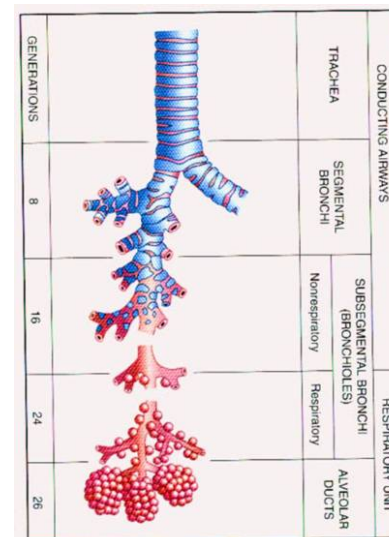
- zahrnuje (v užším slova smyslu, na úrovni plic) poruchy:

- Ventilace
- Difúze
- Perfúze

- Tato klasifikace je schematická, zpravidla podle primárního typu postižení. V reálné patofyziologické situaci jsou tyto poruchy přítomny většinou současně.



Trachea, bronchy a bronchioly



- Trachea je dlouhá 10-12 cm. Lehce posunuta k pravé straně, v místě cariny se dělí na hlavní pravý a levý bronchus.
- Carina leží pod juncí manubrium sterni a chrupavkou druhého pravého žebra.
- Pravý bronchus probíhá vertikálněji než levý, takže inhalované částice se dostávají spíše do něho. Pravý hlavní bronchus se dělí na bronchy horního a intermediálního laloku. Bronchus intermediálního laloku se dále dělí na bronchy středního a dolního laloku.
- Nalevo se hlavní bronchus dělí na bronchy horního a dolního laloku.
- Každý lobární bronchus se dále dělí na segmentální a subsegmentální bronchy.
- Celkem dochází mezi tracheou a alveoly k celkem 25 větvením.

- Nos (ústa), hrtan, trachea, bronchy & bronchioly (mrtvý prostor)
- Filtr, ohřev & zvlhčení vzduchu

	Name	Division	Diameter (mm)	How many?	Cross-sectional area (cm)
Conducting system	Trachea	0	15-22	1	2.5
	Primary bronchi	1	10-15	2	↓
	Smaller bronchi	2	1-10	4	
		3			
		4			
		5			
6-11	1 x 10 ⁴				
Bronchioles	12-23	0.5-1	2 x 10 ⁴	100	
Exchange surface	Alveoli	24	0.3	8 x 10 ⁷	5 x 10 ³
				3-6 x 10 ⁸	>1 x 10 ⁶

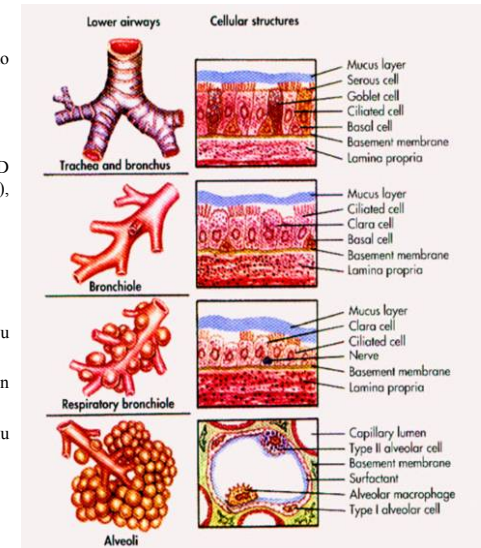
Změny struktury bronchiální stěny

Během prvních 7 větvení mají bronchy

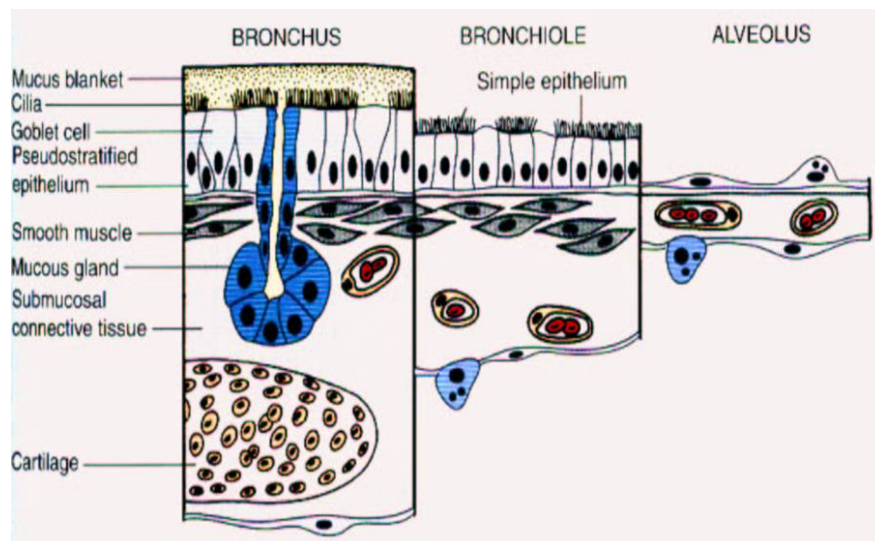
- Stěnu skládající se z chupavky a hladkého svalstva
- Epiteliální řasinkový epitel
- Žlázy sekretující hlen
- Endokrinní buňky – Kulchitského nebo APUD (amine precursor and uptake decarboxylation), které obsahují serotonin

V dalších 16-18 větveních bronchy

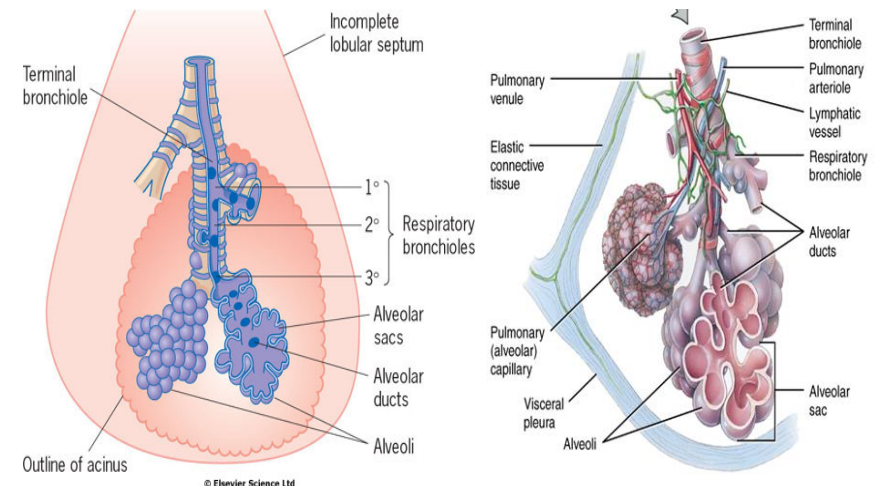
- Neobsahují chrupavky ani svalovou vrstvu a jsou stále tenší
- Jednu vrstvu buněk řasinkového epitelu s jen velmi malým počtem pohárkových buněk
- Granulované Clara buňky, které produkují látku podobnou surfaktantu



Struktura stěny: bronchus, bronchiolus a alveolus



- Respirační bronchioly, alveolární dukty, alveoly - **acinus**.



Alveoly

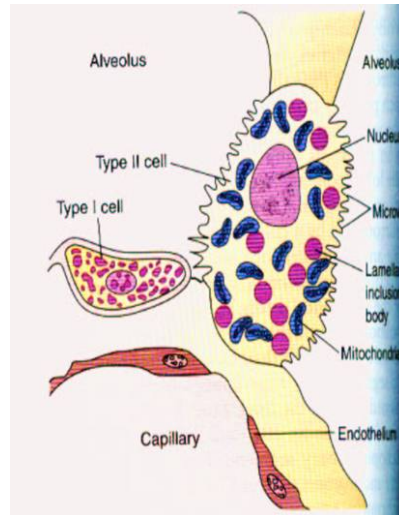
• 300 miliónů v každé plicí. Jejich celkový povrch 40-80 m².

• Epiteliální výstelka se skládá zejména z *pneumocytů I. typu*. Ty mají extrémně ztenčenou cytoplasmu, takže představují jen velmi tenkou bariéru pro výměnu plynů. Jsou odvezeny z pneumocytů II. typu.

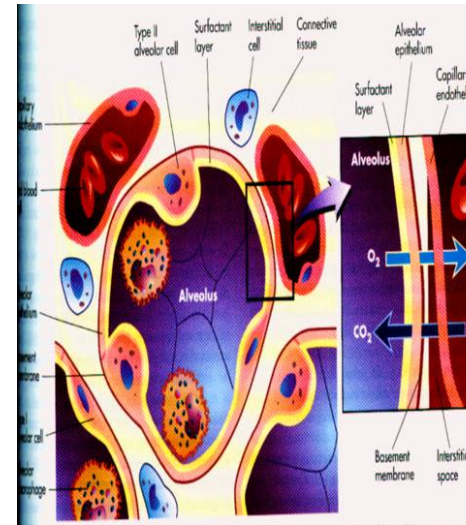
• *Pneumocyty II. typu* jsou o něco početnější, ale pokrývají menší část epiteliální výstelky. Obecně se vyskytují na okrajích alveoly a obsahují jemné lamelární vakuoly, které jsou zdrojem surfaktantu.

Pneumocyty II. typu jsou spojeny tight junctions, které limitují pohyb tekutin v a z alveolu.

• *Makrofágy*.



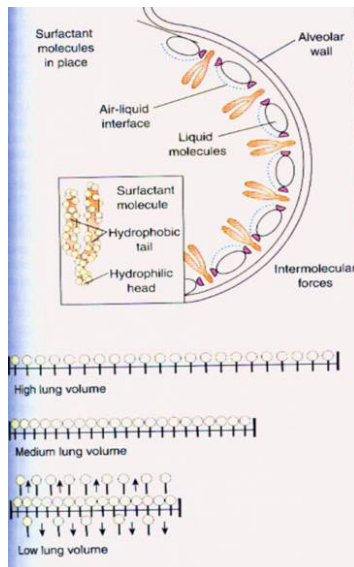
Alveolokapilární membrána



• Povrchové napětí alveolů vede k jejich tendenci kolabovat.

• Pneumocyty typu II sekretují dipalmitoyllecitin - surfaktant, který redukuje povrchové napětí.

Surfaktant



- Surfaktant je komplexní směs lipoproteinů (zejména fosfolipidů) a malého množství karbohydrátů
- Molekula surfaktantu má 2 části:
 - hydrofobní
 - hydrofilní

4 důležité funkce surfaktantu:

- Redukuje povrchové napětí
- Zvyšuje compliance plic
- Zvyšuje stabilitu alveolů
- Přispívá k prevenci plicního edému udržováním „suchých“ alveolů

Pneumocyty II typu nedozrávají před 26 až 28 týdnem gestace

⇒ **Infant respiratory distress syndrome**

Poškození plic může vést k rozvoji podobného stavu i v dospělosti

⇒ **Syndrom respirační tísně dospělých (ARDS)**

Obranné mechanismy respiračního traktu

I. Fyzikální a fyziologické

➤ Zvlhčování

➤ Odstraňování částic

- 90% nad 10 μm v průměru odstraněno již v nosní dutině, včetně pylových zrn >20 μm.
- 5-10 μm zachyceny v carině.
- menší než 1 μm není možno odstranit
- 1-5 μm - dýchací cesty
- *Vypuzování částic kašlem, kýcháním.*
- *Sekretem respiračního traktu*

II. Humorální mechanismy

Nespecifické solubilní faktory

- **α -Antitrypsin** (α -antiproteáza) inhibuje chymotrypsin a trypsin a neutralizuje proteázy a elastázy.
- **Lysozym** –granulocytární enzym s baktericidními vlastnostmi.
- **Laktoferrin** je syntetizován v epitelu a v neutrofilních granulocytech a má baktericidní vlastnosti.
- **Interferon** je produkován mnohými buňkami při virových infekcích. Moduluje imunitní reakci ve prospěch celulární imunity (Aktivace Th1 cesty).
- **Komplement**
- **Surfaktantový protein A (SPA)** je jeden ze čtyřech surfaktantových proteinů, který opsonizuje bakterie a podporuje tak jejich fagocytózu.
- **Defensiny** jsou baktericidní peptidy v azurofilních granulech neutrofilů.

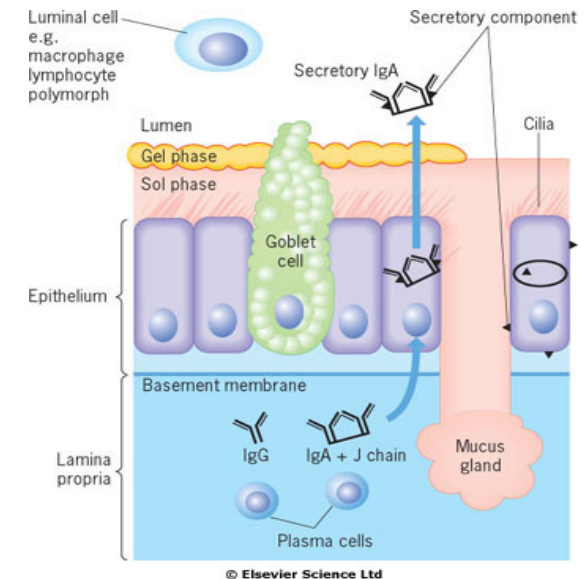
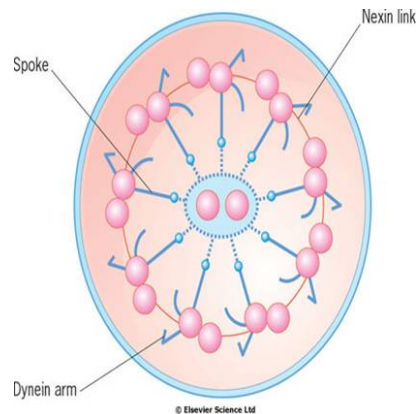
III. Celulární obranné mechanismy

Lymfocyty

- Rozptýleny v dýchacích cestách.
- Senzitivované lymfocyty se účastní v místních obranných reakcích prostřednictvím diferenciací do plasmatických buněk sekretujících IgA.
- IgG a IgE v nízkých koncentracích v dýchacích sekretech.

Řasinkový epitel

- Představuje důležitý obranný mechanismus.
- Každá buňka obsahuje cca 200 řasinek, které se pohybují při frekvenci 1000/ min v organizovaných vlnách kontrakce.
- Každá řasinka se skládá z 9 periferních částí a 2 vnitřních longitudinálních fibril, rozmístěných v cytoplasmatické matrix.
- Linky nexinu se připojují k periferním párům.
- Dyneinová raménka skládající se z ATPázového proteinu se prokují směrem k sousedním párům.
- Ohýbání se řasinky je umožněno klouzavým pohybem mezi sousedními fibrilami, poháněným ATP-dependntní smykovou silou vyvinutou v dyneinových raménkách. Nepřítomnost těchto ramének vede k nepohyblivosti řasinek.
- Hlen, který obsahuje makrofágy, buněčný detrit, inhalované částice a bakterie, je řasinkami posunován směrem k laryngu rychlostí 1,5 cm/min („mukociliární eskalátor“).



Obranné mechanismy na epiteliálním povrchu

Pleura

- Vrstva pojivové tkáně pokrytá jednoduchým dlaždicovým epitelem.
- Viscerální pleura pokrývá povrch plic, linie interlobárních fisur a v hilech se spojuje s parietální pleurou, která vystýlá vnitřek hrudníku.
- V hilech pokračuje viscerální pleura podél větvičího se bronchiálního stromu, pak se obrací a připojuje se k parietální pleuře.
- Malé množství tekutiny mezi oběma umožňuje skluzný pohyb.

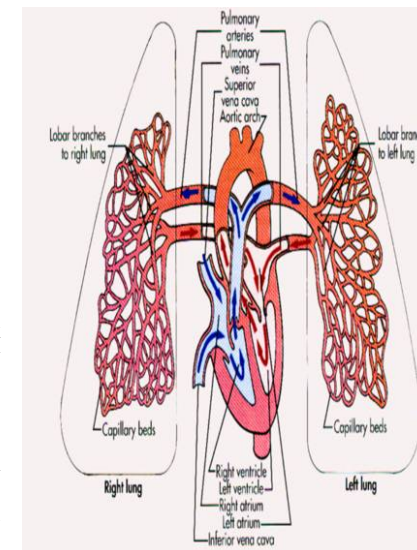
Bránice

- Bránice je kryta parietální pleurou a peritoneem.
- Její svalová vlákna se upínají na spodní žebra a spojují se do centrální šlachy.
- Inervace je separátní pro obě strany bránice (n. frenicus).
- 50% svalových vláken je typu s pomalým záškubem s nízkou glykolytickou kapacitou; jsou relativně odolné vůči únavě.

Cévní zásobení plic

Funkční a nutriční oběh.

- Arterie se dělí a postupují podél bronchů.
- Arterioly doprovázející respirační bronchioly mají tenkou stěnu a obsahují slabou vrstvu svaloviny.
- Venuly odvádějí krev z laterálních částí lobulů, zahýbají centrálně do interlobulárních a intersegmentálních sept, případně se spojují, a tvoří 4 hlavní plicní vény.
- Bronchiální cirkulace je z descendentní aorty. Bronchiální arterie zásobují tkáň až k respiračním bronchiolům. Bronchiální vény ústí do pulmonálních vén, čímž vytvářejí část fyziologického shuntu u zdravých jedinců.
- Lymfatické cesty leží v potenciálním intersticiálním prorodu mezi alveolárními buňkami a kapilárním endotem plicních arterií.



Nervové zásobení plic

- Není zcela pochopeno.
- Parasympatická (z n. vagus) a sympatická inervace tvoří plexus a jeho větve doprovázejí pulmonální arterie a větvičí se bronchiální strom.
- Hladká svalovina stěn bronchů je inervována n. vagus, zejména typem NANC (non-adrenergic non-cholinergic). Neurotransmitery jsou peptidy a puriny.
- Tři typy muskarinových receptorů:
 - M1 receptory na parasympatických gangliích
 - M2 receptory na terminálních cholinergních nervů
 - M3 receptory na hladkých svalových buňkách
- Parietální pleura inervována z nn. intercostales a n. frenicus, viscerální pleura je bez inervace.

Dýchání

Plicní ventilaci je možno popsat ze dvou hledisek:

- Jako **mechanický proces** inspirace a exspirace
- Jako **řízení respirace** na úroveň adekvátní metabolickým potřebám.

Plicní ventilace jako mechanický proces

Inspirium je aktivní proces, daný sestupem bránice a pohybem žeber nahoru a do stran vlivem práce interkostálních svalů.

- U odpočívajících zdravých osob je bránice odpovědná za větší část inspira.
- Respirační svaly jsou odolnější vůči zátěži než jiné svaly.
- Svalová slabost se může projevit u neurologických a svalových onemocnění a také během pokročilých fází respiračního selhání. Inspirace proti zvýšenému odporu může vyžadovat zapojení přídatných dechových svalů (m. sternocleidomastoideus, mm. scalení).

Expirium je pasivní proces v důsledku postupného snižování kontrakce interkostálních svalů, což umožní plicím kolabovat na základě jejich přirozené elasticity.

- Usilovná expirace se také děje za pomoci přídatných svalů, především břišních, které pomáhají zvednout bránici.

Plicní ventilace jako mechanický proces

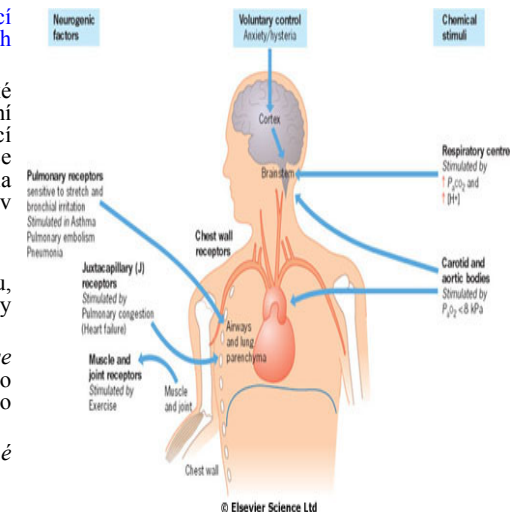
- Plice mají přirozenou elasticitu, což je vede k tendenci kolabovat od stěny hrudníku, což vytváří podtlak v pleurálním prostoru. Tato retrakční síla závisí na objemu plic: při vyšším objemu plic se plíce stahuje více a vytváří se vyšší negativní intrapleurální tlak.
- **Compliance plic** vyjadřuje vztah mezi retrakční silou a objemem plic. Je definována jako změna objemu plic způsobená jednotkovou změnou intrapleurálního (transpulmonárního) tlaku (l/kPa).
- Na konci klidného expiria je retrakční síla plic vyrovnávána tendencí hrudní stěny rozeprout se ven. V tuto chvíli jsou respirační svaly relaxovány a plíce mají objem **funkční reziduální kapacity (FRC)**. **Nemoci, které ovlivňují hybnost hrudní stěny a bránice, mohou mít proto velký vliv na ventilaci** (spondylitis, kyfoskoliosis, neuropatie, poškození n. frenicus a myastenia gravis).

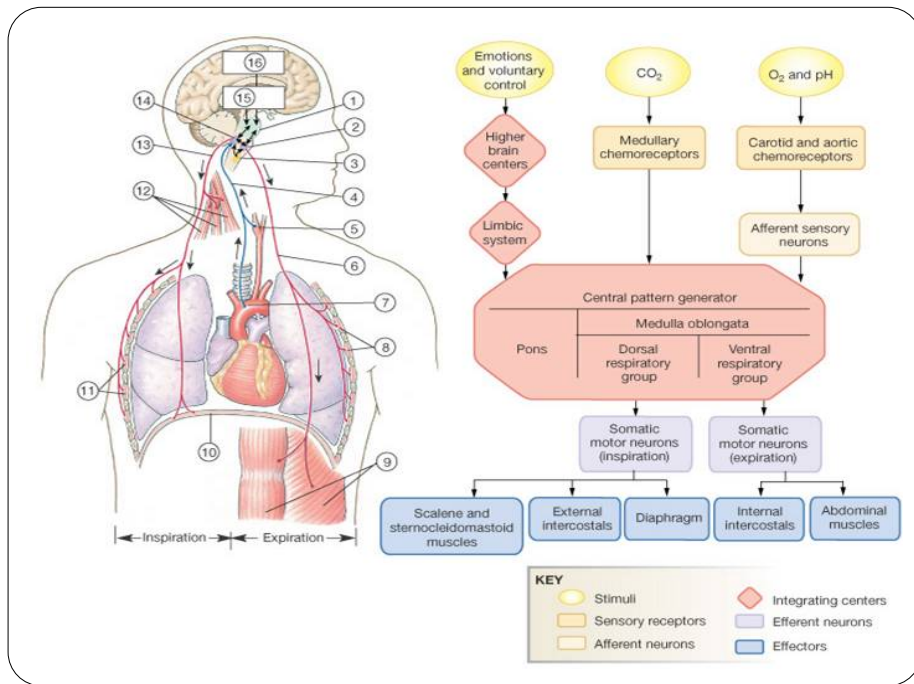
Řízení ventilace

- Koordinované respirační pohyby řízeny prostřednictvím neuronů v retikulární hmotě mozkového kmene, tzv. **respiračního centra**.
- Tyto výboje z respiračního centra cestují via n. frenicus a nn. intercostales k muskulatuře v respiračním traktu.
- Parciální tlaky O_2 a CO_2 v arteriální krvi jsou přesně regulovány:
- Při průtoku krve plicemi 5 L/min se přináší do tkání 11 mmol/min (250 mL/min) kyslíku.
- Při ventilaci 6 L/min se odvádí z těla 9 mmol/min (200 mL/min) CO_2 .
- Normální parciální tlak kyslíku v arteriální krvi (P_{aO_2}) je **11-13 kPa** (83 a 98 mmHg).
- Normální parciální tlak CO_2 v arteriální krvi (P_{aCO_2}) je **4,8-6,0 kPa** (36-45 mmHg).

Řízení ventilace

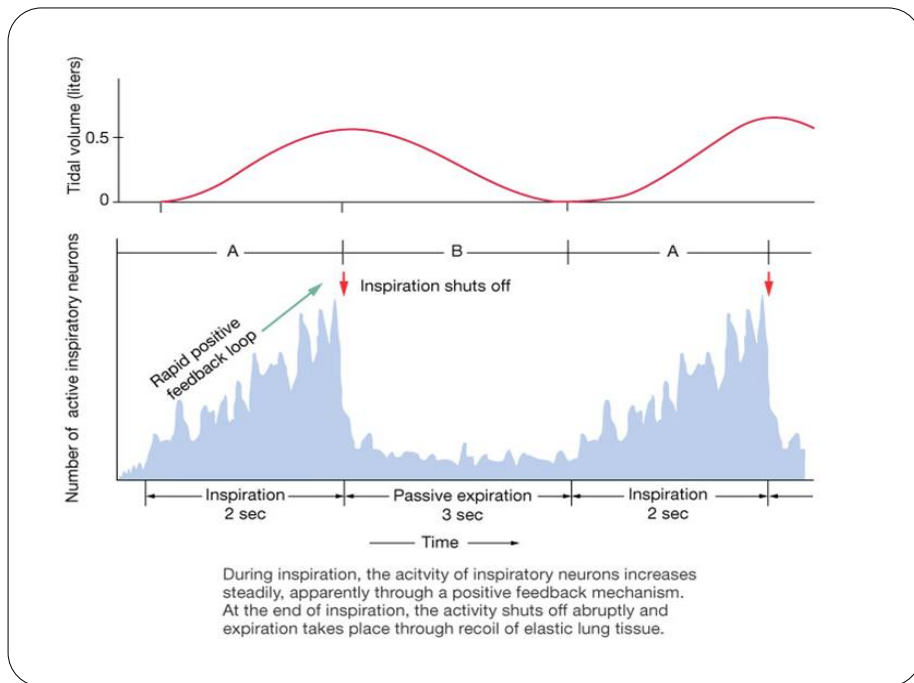
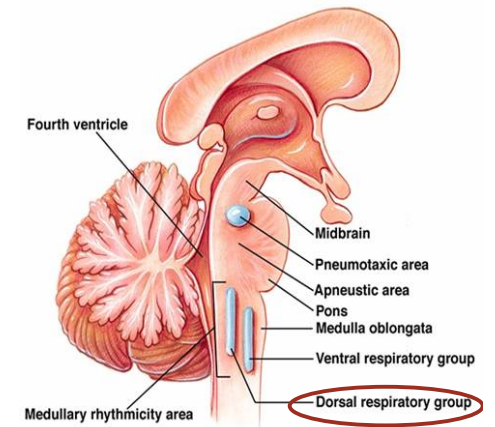
- Ventilace je řízena **kombinací neurogenních a chemických faktorů**.
- Dušnost v závislosti na fyzické aktivitě je normální, pokud není stupeň této aktivity vyvolávající dušnost velmi nízký. Regulace vedoucí k dušnosti nejsou zcela známy. Dušnost je vnímána v důsledku:
- **Změn v objemu plic**
- Senzory ve svalech hrudníku, zaznamenávající změny délky svalových fibril.
- **Tenze vyvíjené ve stahujících se svalech**. Tuto kvalitu je možno vnímat prostřednictvím Golgiho tělísek ve šlachách.
- **Centrální percepce zvýšené námahy**





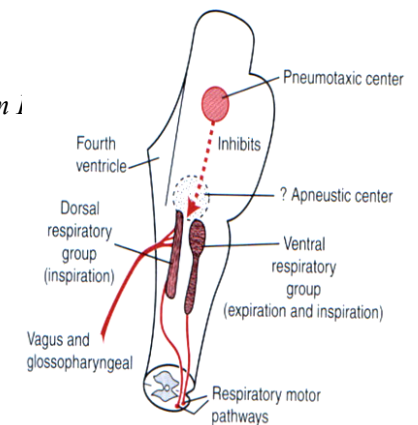
Dorsal Respiratory Group (DRG) —
inspirace v klidu

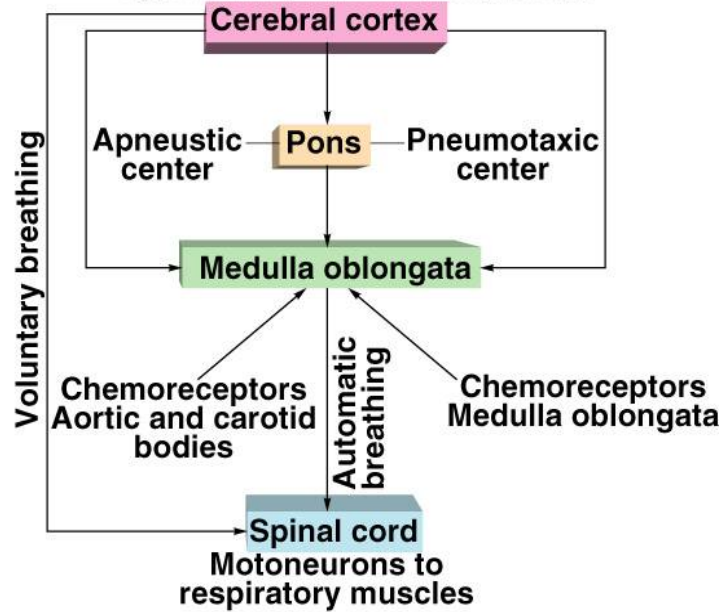
Ventral Respiratory Group (VRG) —
inspirace při námaze a aktivní
expirium



Aktivita center v prodloužené míše je
ovlivňována 2 centry:

- **Apneustické centrum:**
 - Podporuje inspirium ovlivněním i neuronů
- **Pneumotaxic center:**
 - Antagonizuje apneustické centrum.
 - Inhibuje inspiraci.

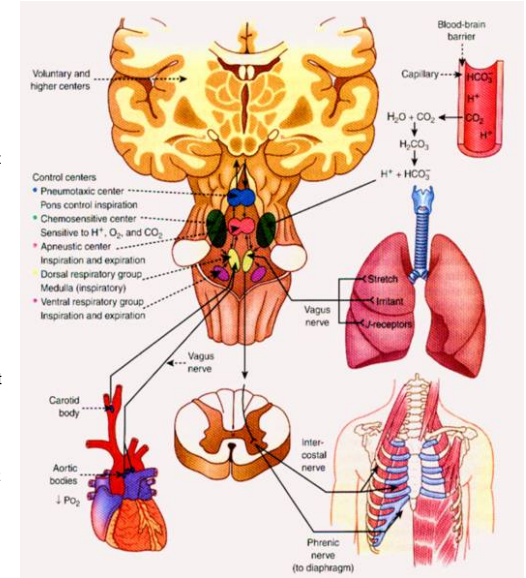




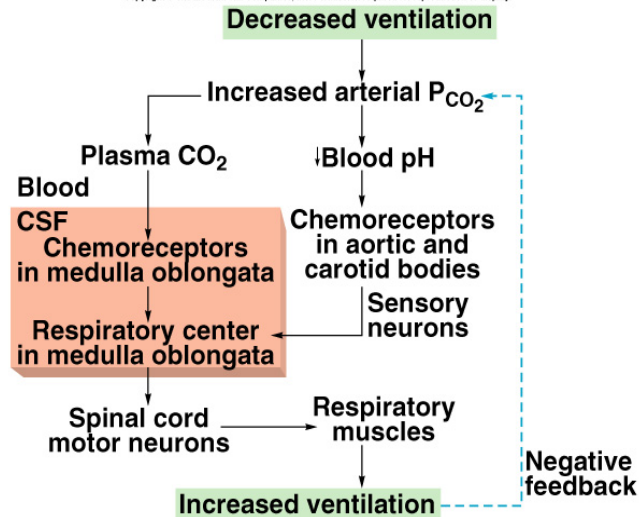
Řízení ventilace

Respirační centrum je tvořeno několika skupinami neuronů

- Základní automatický rytmus respirace je dán aktivitou DRG (inspirační nerv. buňky) vysílají eferentní impulsy k bránici a inspiračním interkostálním svalům.
- DRG také dostávají aferentní impulsy z periferních chemoreceptorů a s několika různých typů receptorů v plicích.
- VRG obsahují jak inspirační, tak i expirační neurony. Jsou inaktivní během normálního dýchání, aktivují se při zvýšeném ventilačním úsilí.
- Pneumotaxické a apneustické centra se nepodílejí na normální aktivitě, ale mohou modlovat hloubku dýchání a jeho rychlost (pneumotaxické centrum antagonizuje apneustické centrum, které podporuje inspirační neurony – DRG)
- Dýchání může být modifikováno podněty z kůry, limbického systému a hypotalamu (ovlivnění emocemi i chorobami).

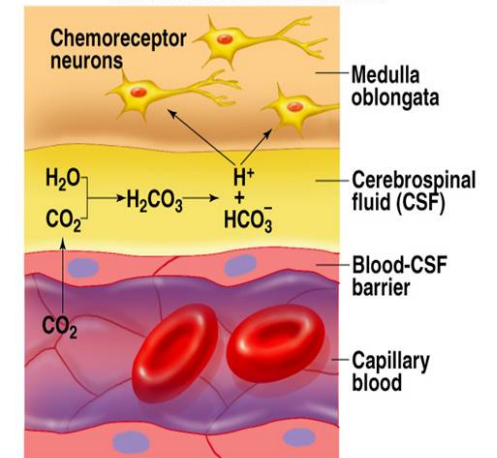


Řízení ventilace



Chemoreceptory

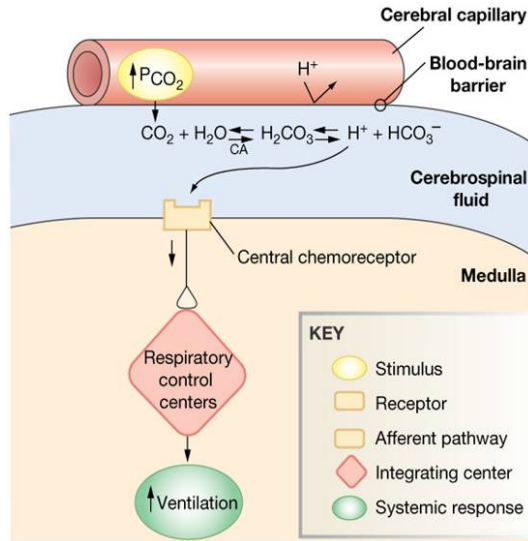
- 2 skupiny chemoreceptorů reagujících na změny P_{CO_2} , P_{O_2} , and pH krve.
- **Centrální:**
 - *Prodloužená mícha*
- **Periferní:**
 - *Glomus caroticum a aorta.*



Centrální chemoreceptory

Sensitivní na změny arteriálního P_{CO_2} .

- H^+ nemůže procházet krevně-mozkovou bariérou
- CO_2 může procházet a tvoří H_2CO_3 .
- Snížení pH CSF. **Přímo stimuluje centrální chemoreceptory.**

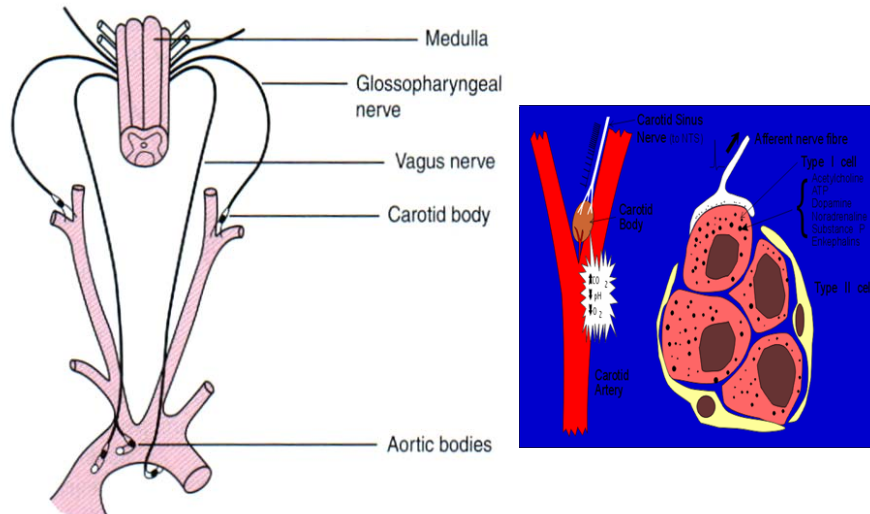


Nejsilnějším stimulujícím faktorem pro ventilaci je

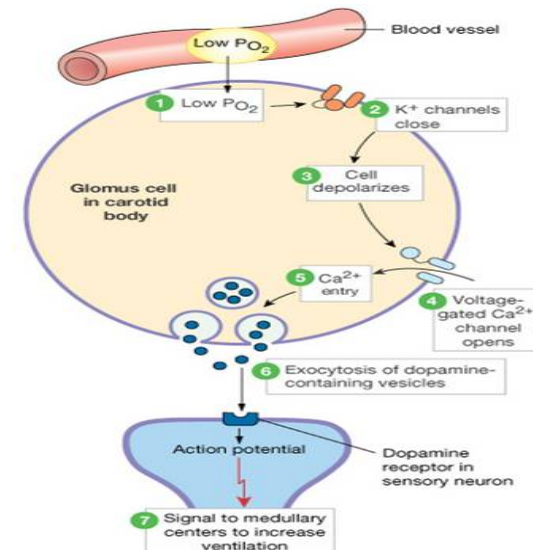
- nárůst P_{aCO_2} , který zvyšuje $[H^+]$ v cerebrospinálním moku. **Senzitivita na tuto stimulaci může být oslabena u COPD.** U těchto pacientů je hlavním **stimulačním momentem hypoxémie**; léčení kyslíkem může u těchto pacientů snížit respirační aktivitu a povede k dalšímu nárůstu P_{aCO_2} .
- Nárůst $[H^+]$ (např. diabetická ketoacidóza) zvýší ventilaci s poklesem P_{aCO_2} jako kompenzačním mechanismem metabolické acidózy (hluboké Kussmaulovo dýchání).

Kyslíkové senzory (kde jsou?)

Glomus caroticus a aortální tělíska



Kyslíkové senzory (jak pracují?)



Shrnutí regulace ventilace chemickými stimuly

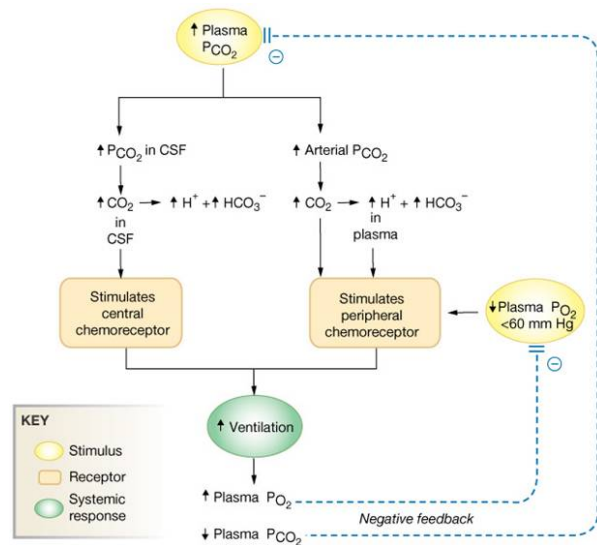


Figure 18-19: Chemoreceptor response to increased PCO₂

Řízení tonusu dýchacích cest

- Pod kontrolou autonomního NS. Bronchomotorický tonus je udržován vagovými eferentními nervy.
- Adrenoceptory na povrchu bronchiálních svalů reagují na cirkulující katecholaminy; přímá sympatická inervace neprokázána
- *Cirkadiánní rytmus tonusu dýchacích cest*, amplituda ve 04:00 a minimum odpoledne.
- Tonus se může rychle zvýšit při inhalaci stimulů ovlivňujících nervová zakončení v epitelu, což iniciuje reflexní bronchokonstrikci via n. vagus (kouření, dusíci plyny a studený vzduch; odpovídavost na tyto stimuly se zvyšuje při infekcích dýchacího traktu).

Poruchy ventilace

- **Obstrukční ventilační poruchy**
(zúžení dýchacích cest)
- **Restrikční ventilační poruchy**
(redukce funkčního parenchymu plic nebo omezení dýchacích pohybů)
- **Smišené ventilační poruchy**
- **Prostá hypoventilace**

Prostá hypoventilace

- **Zpravidla mimoplicní příčina**
 - CNS (otravy, léky, úrazy)
 - nervosvalová onemocnění (myastenia gravis)
 - obstrukce horních dýchacích cest
- Snížení $V'_A = (V_T - V_D) \times f$
- **Hypoxemie** = pokles PaO₂ pod 80 mmHg (10,7 kPa)
- **hyperkapnie** = vzestup PaCO₂ nad 40 mmHg (5,3 kPa)

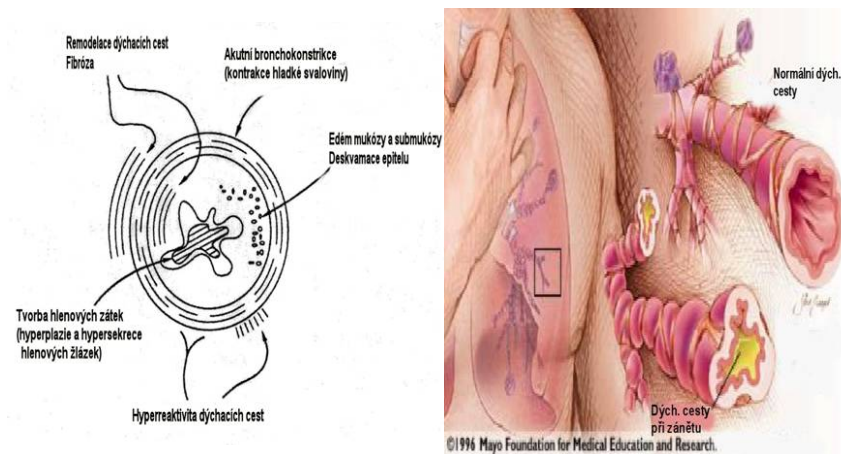
Obstrukční poruchy plic

- **Lokalizovaná obstrukce**
 - bronchiální obstrukce (cizí těleso, nádor, zánět, uzliny..)
 - absorpční atelektáza, zkrat
- **Generalizovaná obstrukce**
 - **reverzibilní - asthma bronchiale**
 - **ireverzibilní - CHOPN** (emfyzém, chronická bronchitida), **mukoviscidóza**
 - jiné - infekční bronchitida, bronchiolitida

Definice astmatu (GINA 2002)

- je **chronický zánět** dýchacích cest, v jehož etiopatogenezi hraje významnou roli řada buněk (žírné buňky, eozinofily a T-lymfocyty) a jejich působků
- zánět způsobuje průvodní zvýšení průduškové reaktivity, která vede k opakovaným epizodám pískotů při dýchání, dušnosti, tlaku na hrudníku a kašle, převážně v noci a časně nad ránem
- tyto stavy jsou obvykle provázeny rozsáhlou, ale **proměnlivou bronchiální obstrukcí**, která je často reverzibilní, ať již spontánně či po terapii

Anatomickým podkladem



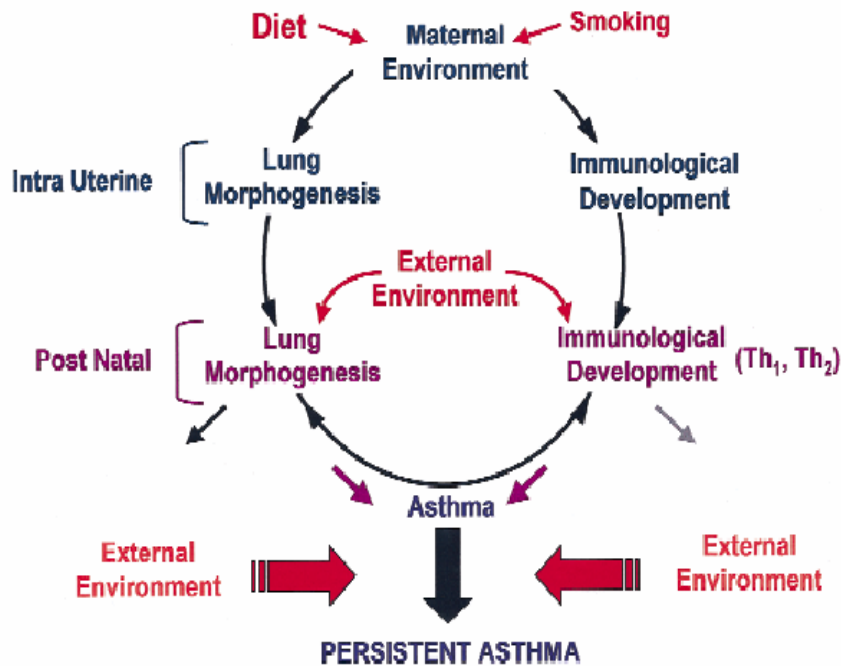
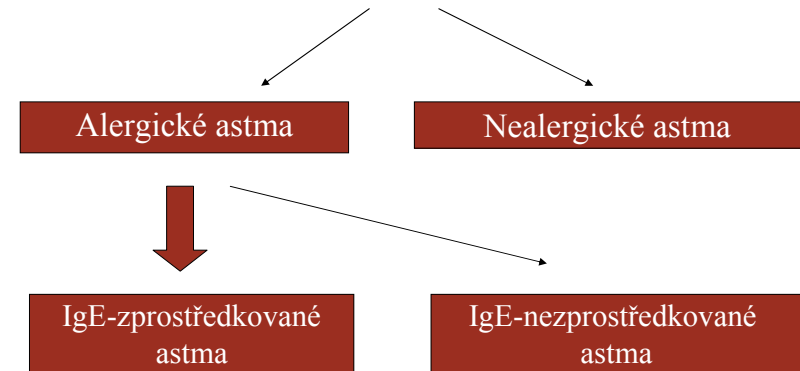
Astma- klinické příznaky

- **Kašel**, pískoty
- pocit tíže na hrudníku
- **Expirační dyspnoe**, často v noci (časně ráno)
- Podklad: bronchioly se zužují. Rozvíjí se atelektáza (mikroskopická, segmentální nebo lobární) v důsledku kompletní obstrukce hlenovou zátkou nebo v důsledku edému dýchacích cest.
- Pokles poměru ventilace/ perfúze vede ke snížené saturaci arteriální krve kyslíkem.
- Hyperinflace plic a hyperexpanze hrudníku snižuje funkčnost a účinnost dýchacího svalstva. Rozvíjí se emfyzém.

STATUS ASTMATICUS

- Je to astmatický záchvat, který trvá déle než 24 hodin i přes veškerou léčbu
- Projevy :
 - Těžká dušnost a tachypnoe
 - Vtahování mezižeberních prostor a chvění nosních křídel
 - Úzkostný, vyděšený výraz v obličeji
 - Nemožnost promluvit více než pár slov mezi dechy
 - Pocení
 - Cyanóza (periferní progredující do centrální)
 - Dušnost, pískoty a vrzoty a pocit těsného hrudníku
 - Dehydratace

Typy astmatu



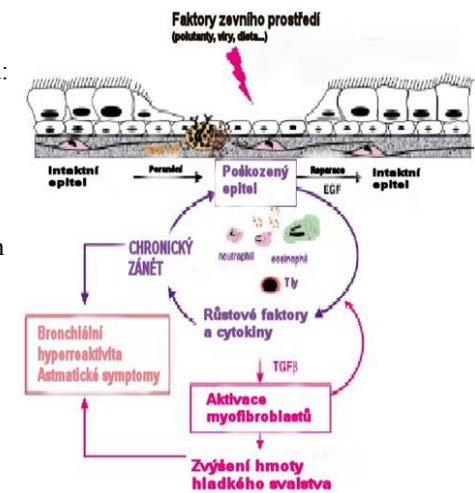
Patologické rysy astmatu

Charakteristickým rysem **zánětu dýchacích cest** je zvýšení počtu:

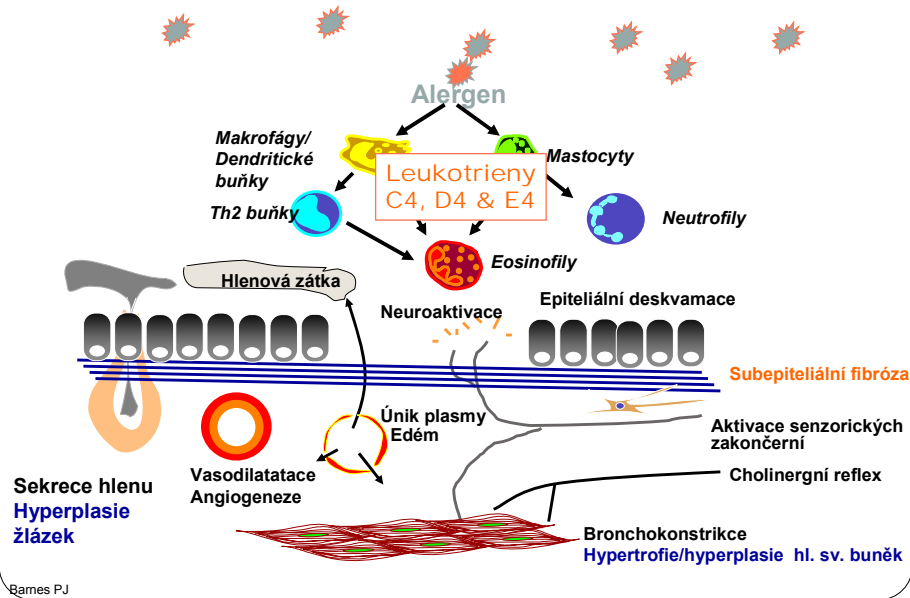
- aktivovaných eozinofilů
- žírných buněk
- makrofágů
- T lymfocytů

Paralelně s chronickým zánětlivým procesem probíhají procesy reparační

↓
strukturální i funkční změny - **REMODELACE**



Moderní pohled na patologický obraz astmatu



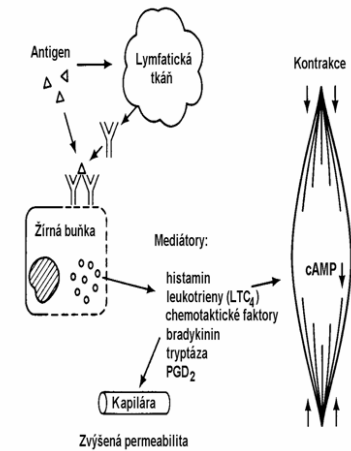
Astma - fáze záchvatu

Časná (bezprostřední odpověď)

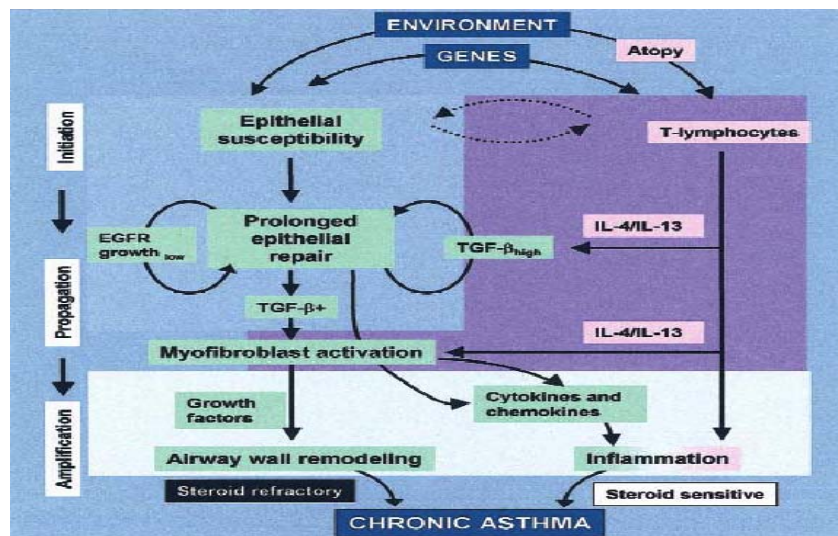
- do 30 min, mediátory žírných buněk
- zvýšená sekrece hlenů, otok sliznice
- kontrakce hladkých svalů (bronchospasmus)

Pozdní odpověď

- po 4-6 hod, mediátory neutrofilů, eozinofilů
- zánět, příp. destrukce epitelu



Paradigma patogeneze astmatu



Astma - plicní funkce

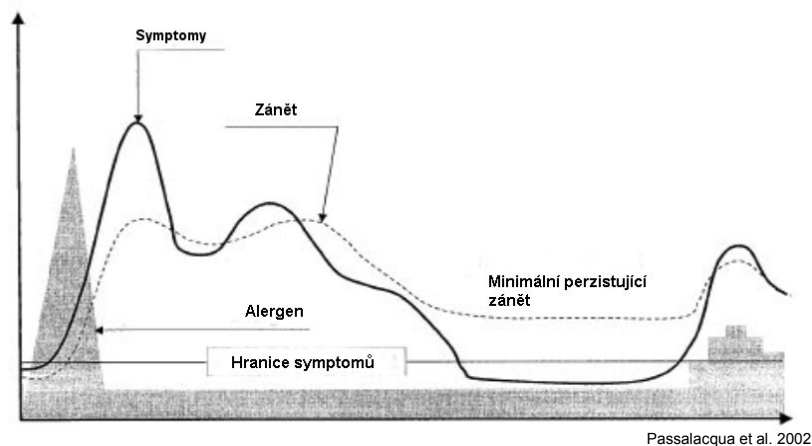
V klidu

- někdy i bez známek obstrukce
- bronchoprovokační testy

V záchvatu známky obstrukce

- snížené dynamické ventilační parametry
- zvýšené statické parametry
- zlepšení po podání bronchodilátorů nebo spontánně

Koncepce minimálního perzistujícího zánětu



Klasifikace tíže astmatu – před léčbou

<p>Stupeň 1: Intermitentní astma Příznaky méně než 1x týdně Krátké exacerbace Noční příznaky ne více než 2x měsíčně FEV₁ > 80 % náležité hodnoty nebo PEF > 80 % nejlepší osobní hodnoty Variabilita FEV₁, nebo PEF < 20 %</p>	<p>Stupeň 3: Středně těžké perzistující astma Každodenní příznaky Exacerbace narušují aktivitu a spánek Noční příznaky více než 1x týdně Každodenní užití krátce působících β₂-mimetik FEV₁, 60–80 % náležité hodnoty nebo PEF 60–80 % nejlepší osobní hodnoty Variabilita FEV₁, nebo PEF > 30 %</p>
<p>Stupeň 2: Lehké perzistující astma Příznaky více než 1x týdně, ale méně než 1x denně Exacerbace narušují aktivitu a spánek Noční příznaky více než 2x měsíčně FEV₁ > 80 % náležité hodnoty nebo PEF > 80 % nejlepší osobní hodnoty Variabilita FEV₁, nebo PEF 20–30 %</p>	<p>Stupeň 4: Těžké perzistující astma Každodenní příznaky Časté exacerbace Časté noční astmatické příznaky Omezení fyzické aktivity FEV₁ < 60 % náležité hodnoty nebo PEF < 60 % nejlepší osobní hodnoty Variabilita FEV₁, nebo PEF > 30 %</p>

OLA – obtížně léčitelné astma

Léčba

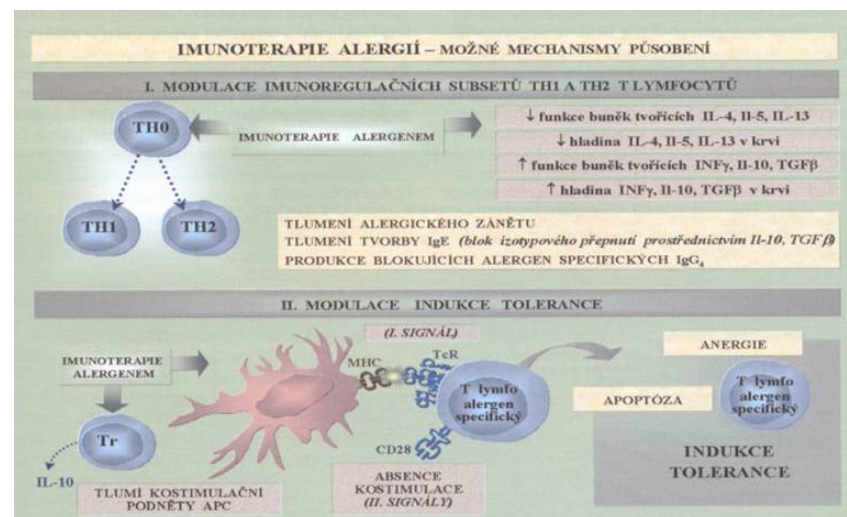
Cíle:

- potlačení akutního stavu
- prevence dalších atak
- redukce (bronchiálního) zánětu a asociované BHR
- + eliminace alergenů (pokud lze)

Léky:

- Alergenová imunoterapie
- Bronchodilatancia (β₂ mimetika, anticholinergika, methylxantiny)
- Imunosupresiva (kortikoidy – inhalační, systémové)
- Další (antileukotrieny, antihistaminika, apod.)

Alergenová imunoterapie



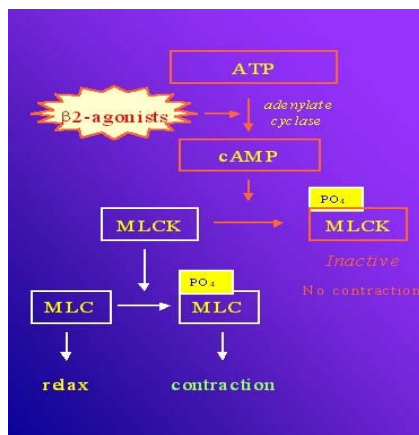
Krejsek et al., 2004

Bronchodilatační látky

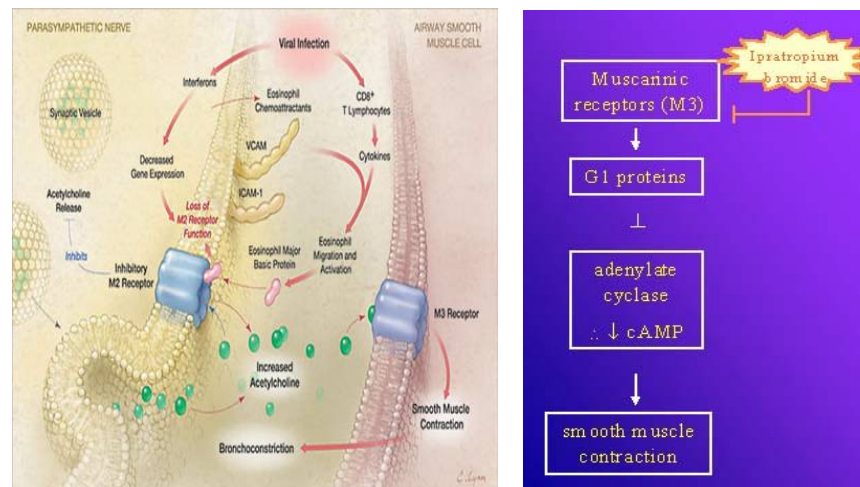
β_2 mimetika

- selektivní β_2 agonisté

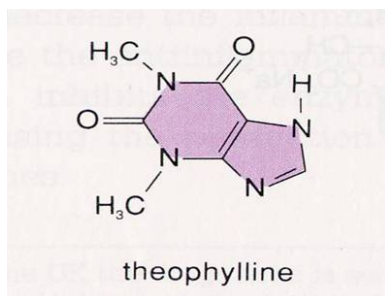
- albuterol (krátce působící)
- salmeterol, formoterol (dlouhodobě působící)



Anticholinergní látky



Methylxantiny



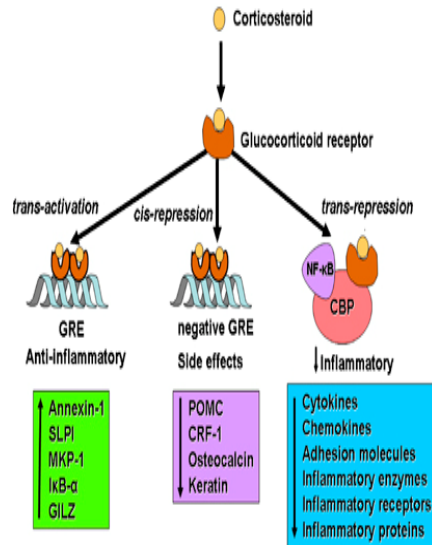
Eg. Theophylline
(podobně jako kofein)

- Inhibuje enzym fosfodiesterázu a tak zvyšuje cAMP
- Redukuje intracelulární Ca^{2+}
- Působí hyperpolarizaci membrány, což snižuje aktivaci hladké svaloviny
- Snižuje infiltraci eozinofilů do epitelu

Kortikosteroidy

- inhibují vcestování zánětlivých buněk do místa alergické reakce
- blokují syntézu leukotrienů
- inhibují produkci cytokinů a aktivaci adhezních proteinů
- Zmenšují down-regulaci β_2 receptorů

- Homodimery GR se vážou na responzivní elementy pro glukokortikoidy (GRE) v promotorech genů senzitivních na steroidy, což jsou často protizánětlivé geny.
- Méně často se vážou na negativní GRE a suprimují geny, zejména ty, které mají vztah k vedlejším efektům steroidů.
- Jaderné GR vstupují také do interakce s koaktivátorovými molekulami (např. CBP), které jsou aktivovány prozánětlivými transkripčními faktory NF-kappa B, což vede k vyřazení genů, aktivovaných těmito transkripčními faktory
- SLPI: secretory leukoprotease inhibitor; MKP-1: mitogen-activated kinase phosphatase-1; I B- : inhibitor of NF- B; GILZ: glucocorticoid-induced leucine zipper protein; POMC: proopiomelanocortin; CRF: corticotrophin-releasing factor.



Antileukotrieny

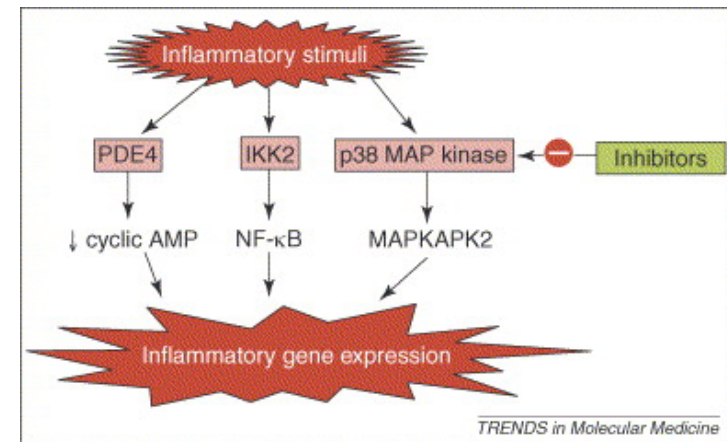
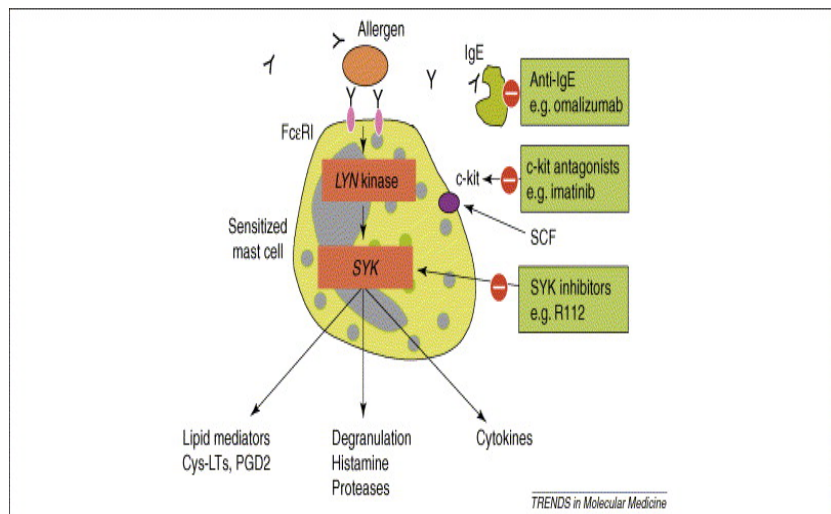
- inhibitory 5-lipoxygenázy
- antagonisté cysteinylových LT receptorů



eg. SINGULAIR® (montelukast sodium): leukotriene D4 receptor antagonist



Anti- IgE a další



Mechanismy terapie astmatu: Inhibice signální transdukce. Selektivní inhibitory pro: fosfodiesterázu 4 (PDE4), která degraduje cAMP; inhibitor pro NF-κB kinázu (IKK2), která aktivuje NF-κB; inhibitor pro p39 mitogenem aktivovanou protein (MAP) kinázu, která aktivuje MAP kinázou aktivovanou protein kinázu 2 (MAPKAPK2).

Chronická obstrukční bronchoplumonální nemoc (CHOPN)

Chronická bronchitis je symptomatická definice, u níž je

- Produkce zvýšeného množství hlenu v průběhu celého roku.
- Symptomy jsou obvykle horší v zimě.
- Pro epidemiologické účely je definice: produkce sputa po většinu dní přinejmenším 3 měsíce v roce alespoň ve dvou po sobě jdoucích letech.
- Přítomnost hyperplazie hlenových žlázek v dýchacích cestách.

Emfyzém je definován jako dilatace a destrukce plicní tkáně distálně od terminálního bronchiolu

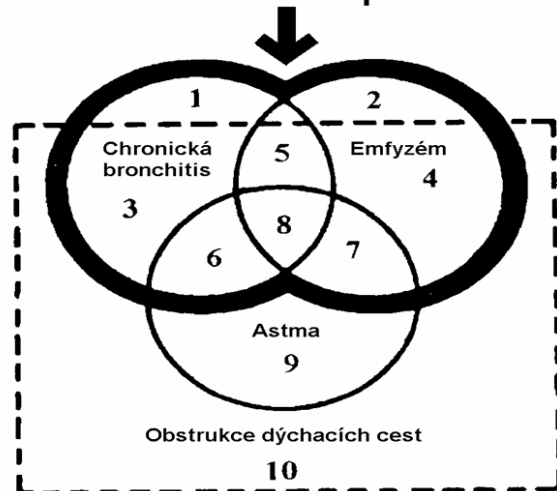
Radiologický korelát při ztrátě více než 40% tkáně:

- Zesvětlení plic
- Rozšíření postižené tkáně (vzduch)

Funkčně:

- Ztráta elastických vlastností plic a kolaps malých dýchacích cest během expirace. Zadržování vzduchu, nárůst reziduálního objemu.

Chronická obstrukční plicní nemoc

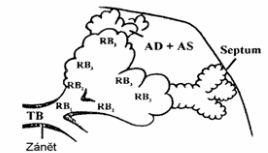


Emfyzém - typy

> Centrilobulární

- Distenze a poškození plicní tkáně kolem respiračních bronchiolů, distální alveolární dukty a alveoly obvykle nepoškozeny.
- Nejčastější typ emfyzému.

A. Centrilobulární emfyzém



> Panacinární emfyzém

- Méně častý.
- Distenze a destrukce postihuje celý acinus, plíce se v nejhorším případě stanou bulózní
- Závažná porucha ventilace-perfúze.
- Příčinou často deficit α -1-antitrypsinu.

B. Panacinární emfyzém



> Netypický emfyzém

- Jizvící, postihující plíce bez vztahu ke struktuře.

C. Distální acinární emfyzém



Patogeneze CHOPN

➤ Kouření:

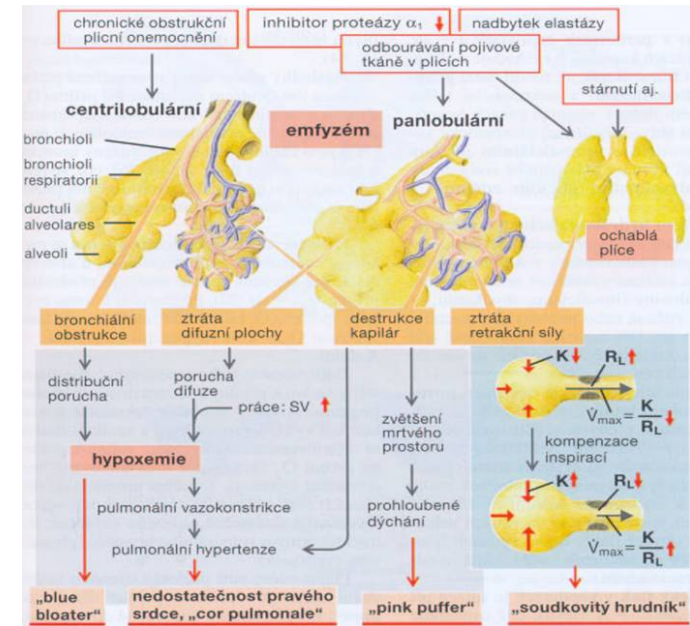
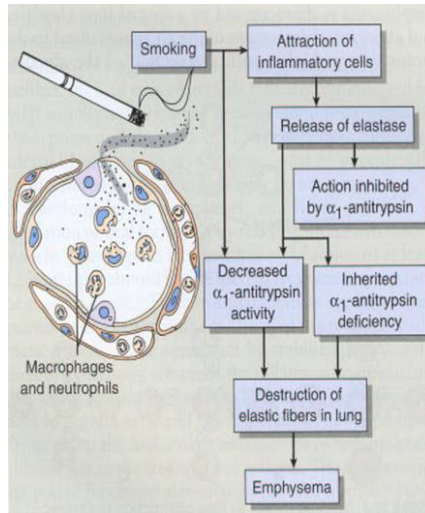
- Zvyšuje počet neutrofilních granulocytů v dýchacích cestách. Granulocyty jako zdroje elastáz a proteáz, které podporují rozvoj emfyzému
- Inaktivuje α_1 -antitrypsin
- Podporuje rozvoj hypertrofie slizničních žlázek
- Zhoršuje účinek surfaktantu.

➤ Infekce

- Častá přítomnost

➤ Deficit α_1 -antitrypsinu

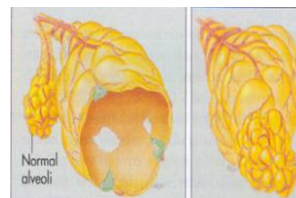
- α_1 -antitrypsin inhibuje neutrofilovou elastázu, která je schopna destruovat plicní tkáň.
- Prokázáno cca 75 alel v genu pro α_1 -antitrypsin.



Typy A a B

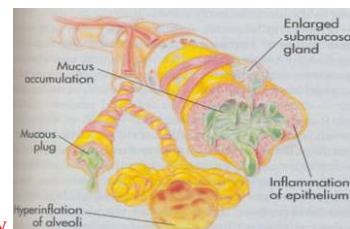
Typ A je „pink puffer“. Příznaky:

- Závažná dušnost
- PaO₂ a PaCO₂ v krvi blízko normálním hodnotám
- Cor pulmonale nepřítomno.
- Předpokládá se **větší podíl emfyzému** než bronchitidy.



Typ B je „blue bloater“. Příznaky:

- Malá nebo žádná dušnost
- Arteriální hypoxémie a hyperkapnie
- Sekundární polycytémie
- Cor pulmonale.
- Předpokládá se **převaha chronické bronchitidy**.



Tab. 10.6. Rozdělení CHOPN

	A. Převážně emfyzém (pink-puffer)	B. Převážně bronchitida (blue-bloater)
Klinický obraz	vyšší věk (nad 60 let) astenický habitus úbytek hmotnosti růžový – supějící klidová dušnost hrudník dlouhý, úzký	nižší věk (pod 40 let) pyknický habitus obezita cyanotický – kašlající kašel s hnisavou expektorací hrudník široký
Rentgenologické vyšetření	zvýšená transparence bránice nízko uložená srdce úzké, svisle uložené	zmnožená kresba bránice v normě srdce normální velikosti
Funkce	objemy plic zvětšené celková kapacita a reziduální objem zvětšený	objemy malé celková kapacita a reziduální objem zmenšený

CHOPN - léčba

- ovlivnění **obstrukce** (bronchodilatancia)
- ovlivnění **infekce** (antibiotika)
- odstranění **hlenu** (expektorancia)
- **oxygenoterapie** (krátkodobá x dlouhodobá)
- rehabilitace, lázně
- chirurgická terapie
- substituce α 1-antitrypsinu