

معالجة الربو القصبي

TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

✗ تعريف الربو :

هو مرض تنفسي مزمن التهابي و ليس تحسسي يصيب الطرق التنفسية و يأتي بشكل نوبات أو هجمات حادة من الزلة التنفسية الاشتدادية و السعال الجهدى و أزيز الصدر و هذه الأعراض قابلة للتراجع نتيجة المعالجة مع وجود فترات من الراحة بين النوبات تكون خالية من هذه الأعراض و بالرغم من أن مرض الربو القصبي يسبب الزرقة و الانسداد الرئوي إلا أنه يختلف تماماً عن متلازمة المرض الانسدادي الرئوي المزمن (COPD chronic obstructive pulmonary disease) ^١ و الذي يتألف من مرضين فقط هما :

✓ التهاب القصبات المزمن bronchitis chronic .

✓ انتفاخ الرئة (النفخ الرئوي) pulmonary emphysema .

✍ ملاحظة : تأتي هجمة الربو في الساعة الرابعة صباحاً تقريباً .

✗ نسبة الحدوث :

يصيب الربو القصبي كل الأعمار و كلا الجنسين و في السنوات الأولى المبكرة حيث يقدر أن نصف حالات الربو القصبي تصادف قبل سن العاشرة و يزداد معدل الإصابة بعد سن الأربعين و نسبة الإصابة في الولايات المتحدة ٥% و في انكلترا ١٠ - ١٥ % و معدل الإصابة بالربو القصبي عند الذكور هو ضعف الإناث و تشير الإحصاءات أنه في كل صبيحة يوم تقريباً تحدث حالة وفاة بسبب الربو أو اختلاطاته كما تشير أن عدد الإصابات في الولايات المتحدة في عام ١٩٨٨ بلغ ١٠ - ١١ مليون إصابة .

✗ الأسباب المؤهبة لحدوث نوبات الربو القصبي الحادة :

(١) **أرجية تحسسية** : فالمؤرجات allergens هي المسؤولة عن الربو القصبي التحسسي حيث تعمل على تنشيط الخلايا للمفاوية البائية و إنتاج الأضداد المناعية من نوع IGE و التي ترتبط مع جدار الخلايا البدينة ثم يليها تجزؤ الحبيبات المدخرة للهستامين ومن ثم تحرر الهستامين و يصادف هذا النوع من الربو التحسسي عند الأشخاص و العائلات التي تعاني من أمراض تحسسية مثل التهاب الأنف التحسسي ، الشرى ، و الأكزيما مترافقة بارتفاع مستوى الأضداد المناعية IGE .

(٢) **دوائية** : وتشمل :

- الساليسيلات ASA و إحداث متلازمة ري خاصة عند الأطفال و اليافعين تحت ال ١٨ سنة من العمر و المصابين بالإنفانتات الفيروسية .

- مواد ملونة: مثل أصفر التارترازين .
- حاصرات مستقبلات بيتا : مثل بروبرانولول و حاصرات مستقبلات بيتا بشكل قطرات عينية مثل :
تيمولول وبيتا كسولول .
- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية : مثل إندوميثاسين ، زوميبراك ، ديكلوفيناك و غيرها .
- مواد كيميائية حافظة : صوديوم بيسلفيت Na Bisulfite ، سلفر ديوكسيد Sulfer dioxide ، أملاح البلاتين و النيكل و الكروم و الثاناديوم .
- (٣) بيئية : تلوث البيئة بغبار الطلع و التغيرات في حالة الطقس و الغلاف الجوي و تغيرات طبقة الأوزون .
- (٤) مرضية إثنائية : الانتانات التنفسية بالحماة أو الفيروسات مثل حماة الانفلونزا و نظيرة الانفلونزا .
- (٥) تأثير التمارين الرياضية عند مرضى الانسداد الرئوي : على مستوى التهوية الرئوية و الرطوبة و الحرارة و بشكل عام كلما كانت التهوية عالية كلما كانت درجة الحرارة منخفضة في الهواء .
- (٦) تأثير الانفعالات العاطفية و الشدة و العوامل النفسية : التي يمكن أن تزيد و تعزز مقوية المبهمة أو أن تعدل من فعاليته المفرطة .

☒ الآلية الإمراضية :

- تعلق المظاهر السريرية و الفيزيولوجية المرضية للربو القصبي تفاعل التهابي شديد و معند يصيب الغشاء الظهاري المبطن للطرق التنفسية حيث تزداد نفوذته لخروج البلازما و السوائل الالتهابية ويزداد نشاط العديد من الخلايا مثل : الايوزينات و المعتدلات و الفاويات التائية و خلايا بدينة Mast Cells و خلايا أساسية Basophil و بالعات Macrophages و الخلايا الصانعة للليف Fibroblast .
- و ينجم عن هذه الخلايا الالتهابية تحرر وسائط التهابية مختلفة و تشمل : الهيستامين و اللوكترينات و البروستاغلاندين مثل الثرومبوكسان ، و العامل المنشط للصفائح PAF و البراديكنين و البروتياز و أوكسيد النترك NO و السايكوكين و الاندوثيلين 1-endothelin ...
- و أما التأثيرات التي تطرأ على الغشاء المبطن للقصبات و الطرق التنفسية فهي عديدة و تشمل :
 ➤ تضيق الطرق التنفسية Bronchoconstriction .
 ➤ نتوح و خروج البلازما و السوائل الالتهابية و تشكل الوذمات .
 ➤ زيادة إفراز المخاط Mucus hypersecretion .
 ➤ فرط تصنع الغدد المخاطية Mucus gland hyperplasia .
 ➤ توسع الأوعية و استحداث أوعية شعرية vasodilation and angiogenesis .
 ➤ التأثير المضاد لأنزيم الهياالورونيداز (AHR) Antihyaluronidase Reaction و زيادة لزوجة المخاط بسبب تثبيط أنزيم الهياالورونيداز المسؤول عن انتشار و ميوعة المخاط .
 ➤ تليف الغشاء المبطن الظهاري و تليف ما تحت الغشاء الظهاري .

فرط تصنع في الألياف العضلية الملساء المحيطة بالقصبات و فروعها smooth muscle hyperplasia .

تتبيه نهايات العصب المبهم مما يؤدي إلى تضيق القصبات وزيادة إفراز الغدد المخاطية .

✧ الأعراض والمظاهر السريرية :

- أهم ما يميز الربو القصبي سريرياً الثالث من الأعراض و هي : الزلة التنفسية ، الأعراض ، و الأزيز . و يشعر المريض في بداية النوبة الحادة بضيق في الصدر مع سعال غير منتج ، و تصبح أصوات التنفس صعبة و ضعيفة و يسمع أزيز الصدر في أثناء الشهيق و الزفير ، و يصبح زمن الزفير متطاولاً ، و يصبح التنفس سطحي و سريع ، و يمكن لبعض الحالات أن تتطور إلى الريخ الصدرية Pneumothorax و ريخ المنصف .

- و يتطلب الأمر بدء المعالجة بالأدوية الموسعة للقصبات و المضادة للالتهاب .

- و في بعض الحالات من الربو القصبي الغير نموذجية تتظاهر بحدوث نوبات من ضيق النفس ليلاً أثناء النوم .

✧ المعالجة الدوائية :

- تصنف الأدوية المستخدمة في علاج الربو القصبي في فئتين :

(١) موسعات القصبات لإزالة التضيق القصبي وتشمل :

منبهات مستقبلات بيتا 2 ، مقلدات الودي التي تعمل بآلية تأثير غير مباشرة ، قلويدات الكزانتين ، مضادات قدرة الكزانتين ، المثبطات النوعية لأنزيم PDE4 .

(٢) مضادات الالتهاب الستيروئيدية الاستنشاقية و الجهازية ، مثبتات غلاف الخلايا البدينة ، مضادات اللوكاترين ومستقبلات اللوكاترين السيستيلينية ، ومضادات الـ IGE النوعية مثل أوماليزوماب .

- لنفصل بعض الشيء :

✧ موسعات القصبات :

▪ منبهات مستقبلات بيتا β_2 -Adrenergic Agonists : تؤدي لتوسع القصبات عبر إرخاء العضلات الملساء ، وأقوى هذه المركبات هو الإيزوبرينالين .

▪ مشتقات المثيل كسانتين MethylXanthine : تقوم بتنشيط غير نوعي لأنزيم فوسفو داي استيراز PDE ورفع مستوى cAMP ، ومن هذه المثبطات نذكر : الثيوفيلين ومشتقاته الامينوفيلين و الأسيفيلين والانبروفيلين Enprophyllin (وهو الأحدث) .

- أما مثبطات الأنزيم PDE النوعية الاصطناعية فتتمثلها المثبطات النوعية لـ PDE4 وتشمل Rolipram و Cilomilast و Roflumilast .

▪ مقلدات الودي التي تعمل بآلية غير مباشرة : مثل الإيفيدرين ويسودوايفيدرين .

✧ مضادات الالتهاب : القشرانيات السكرية Glucocorticoids لإزالة النوبة والالتهاب .

مثال: بيكلوميثازون وبوديسونيد 'Budisunide', fluticasone, mometasone .

♦ **مثبتات الخلايا البدينة Mast Cells Stabilizing**: تثبُط تحرر عوامل الالتهاب والتحسس .

تشمل صوديوم كروموجلوكات Intal ونيدوكروميل Tilade وكيوتيفن Zaditen .

♦ **مضادات المستقبلات المسكارينية M3**: مثل ابراتروبيوم برومايد Atrovent ، وتيوتروبيوم

برومايد Tiotropium Bormide واوكسي تروبيوم برومايد Oxytropium Bormide .

♦ **مثبطات 5 ليبو أوكسيجيناز وحاصرات مستقبلات اللوكوترين LTD4 السيستيلينية**

(صوديوم مونتي لوكاست Singulair ، صوديوم زافير لوكاست Accolate).

- تُستخدم الفئة الأولى (مثبطات 5 ليبو أوكسيجيناز) في معالجة الهجمة الحادة مثل مركب زاي

ليوتين Zileutin = Zyflo® الذي يثبط إنزيم 5 ليبو أوكسيجيناز فيؤدي إلى عدم تشكل اللوكوترينات .

- أما الفئة الثانية (حاصرات مستقبلات اللوكوترين) فهي تُستخدم للوقاية من تحرر الوسائط وهجرة اللمفاويات وتقوم بالتباعد بين النوبات من خلال حصارها للمستقبلات اللوكوترينية LTD₄ .

♦ **الأضداد المؤشبة وحيدة النسيلة** :

- نتيجة تطور الهندسة الوراثية ، تم استحصال مركب Omalizumab وهو مضاد نوعي للغلوبولين IgE ، (وسنتحدث عنه بقليل من التفصيل بعد قليل)

ولنتنقل الآن إلى شرح مفصل عن كل من أصناف الأدوية تلك :

أولاً: موسعات القصبات :

❖ **المقلدات الأدرينرجية (منبهات مستقبلات بيتا 2) :**

- في هذا الصف تكون الكاتيكول أمينات هي الأساس ، فهي تؤدي لتوسع الطرق الهوائية عبر:

▪ تحريض مستقبلات بيتا 2 وتشكيل الـ cAMP كنتيجة .

▪ إنقاص تحرر الوسائط المضيق للقصبات .

▪ تحسين حركة أهداب الطبقة المخاطية .

- **وتقسم المقلدات الأدرينرجية ذات التأثير الموسع للقصبات إلى نوعين اثنين :**

✓ **أدوية قصيرة التأثير short acting drugs** : وتؤمن توسع قصبي لمدة 4-6 ساعات وتستخدم

كعوامل منقذة لمقاومة التضيق القصبي الحاد ولا تملك أي فعالية مضادة للالتهاب .

ومنهم: - الأدرينالين - الانبروبرينالين

^١ هذه المركبات ذات شكل صيدلاني استنشاقى؛ وهذه أفضل في معالجة الربو موضعياً لتفادي تأثيرات هذه الأدوية جهازياً على مختلف أعضاء الجسم.

^٢ هذه المركبات غالية الثمن ولا تحوي ستيروئيدات قشرية سكرية؛ وهذا هام في حال وجود مضاد استطباب للستيروئيدات القشرية السكرية.

- Orciprenaline
- الأوسبي بروينالين
- السالبوتامول (الفانتالين)
- ميتابروتيرنول
- تيريوتالين
- البوتيرونول

✍ **ملاحظة:** الأدرينالين و الأدوية المماثلة له قصيرة التأثير لأنها تستقلب بسرعة بواسطة أنزيمين هما MAO و COMT .

✓ أدوية طويلة التأثير long acting drugs : إن كلاً من السالميترونول salmeterol وفورموترونول formoterol عبارة عن موسعين قصبيين مديدي التأثير من زمرة المقلدات الأدرينالية الانتقائية β_2 .

- يملك كل من هذين الدواءين فترة تأثير طويلة تؤمن توسعاً قصيباً لمدة ١٢-٢٤ ساعة .
- وتجدر الإشارة هنا إلى أن مشاركة هذه الأدوية مع الستيروئيدات القشرية ذو فائدة كبيرة لمريض الربو .

⑤ الأدرينالين و الإيزوبرينول [الإيزوبرينالين] isoproterenol :

وهما مركبان لهما تأثير انتقائي على مستقبلات β_2 كما أن لهما تأثيرات قلبية جديرة بالاعتبار إضافةً لأن الأدرينالين ذو تأثير مادي محرض للمستقبلات α (غالباً يُستخدم إسعافياً) . أما الإيزوبروتيرنول فليس له تأثير على فاعلية مستقبلات α وهو أكثر المركبات فعالية في هذه المجموعة.

الجرعة:

- الأدرينالين : ٠.٣ - ٠.٥ مل من محلول ١:١٠٠٠ .
- الإيزوبروتيرنول : استنشاق من محلول ١:٢٠٠ .

لنتذكر معاً متراجعة الكوست :

- أقوى منبهات β : نورأدرينالين > أدرينالين > إيزوبرينالين (إيزوبروتيرنول).
- أقوى منبهات α : إيزوبرينالين > أدرينالين > نورأدرينالين .

⑥ الأدوية الشائعة مُحَرِّضَات بِنَا : (اسم الدواء فقط مطلوب ماعدا آخر اثنين فهما مطلوبان كاملاً)

- ميتابروتيرنول Orciprenalin = metaproterenol . (للاطلاع)
- تيريوتالين Bricanyl = Terbutaline : مشابه للسالبوتامول جرعته ٣ - ٤ مرات ٥ ملغ (للاطلاع)
- (٢ - ٣ مرات يومياً) .
- بامبوتيرنول Bambuternol : دواء مساند للتوريوتالين . (للاطلاع)
- فينوتيرول Beroter = Fenotrol : مشابه للسالبوتامول والجرعة تُعطى بالاستنشاق (للاطلاع)

٢ إيزوبروتيرنول هي التسمية الأمريكية للإيزوبرينالين.

١٠٠ - ٢٠٠ مكغ × ٣-٤ مرات .

- (للاطلاع) ريمي تيرول **Rimiterol**: استنشاق ٣٠٠ - ٦٠٠ مكغ وتعادل ٢-٣ بخات وذلك ل ٨ مرات يومياً كحد أقصى .

- (للاطلاع) بيربوتيرول **Perbuterol**: جرعة الفموية ١٠ - ١٥ ملغ ٣ مرات يومياً، والاستنشاق ١٠٠-٢٠٠ مكغ ٣ مرات يومياً .

- (للاطلاع) **Bitol Terol Maxáier = Tornalate** .

- (للاطلاع) البوتيرول **Albuterol** أو السالبوتامول **Salbutamol** = **Ventaline Masulum** .

. Procaterrol

- فورموتيرول **Formoterol**: مدة تأثيره ١٢ ساعة فيعطى مرتين يومياً بجرعة ٢٤ مكغ واسمه التجاري **Foradel Aerosol** .

- السالميتيرول **Salmeterol**: استنشاق ٥٠ مكغ مرتين يومياً .

- وباستثناء الميتابروتيرنول فإن لهذه الأدوية انتقائية جيدة تجاه السبيل التنفسي وليس لها تأثيرات قلبية تذكر إلا بالجرعات العالية .

- إن تأثيرها الجانبي الأكثر شيوعاً هو الرعشات ، كما أنها فعالة بجميع سبل الإعطاء وتأثيرها قد يدوم ل ٦ ساعات (عدا الفورموتيرول وسالميتيرول لمدة تزيد عن ١٢ ساعة) .

- أما السبيل المفضل لإعطائها فهو سبيل الاستنشاق، والسبب :

✓ زيادة التأثير الانتقائي للقصبات .

✓ إحداث أكبر تأثير بأقل جرعة ممكنة وأقل تأثير جانبي .

- وهذا لا ينطبق فقط على علاج الحالات الحادة ؛ خاصة وأن الطرق المتبعة سابقاً من إعطاء منبهات الودي مثل الإيزوبروتيرنول عن طريق الحقن أو التسريب الوريدي لعلاج النوبات الحادة أثبتت حدوث أذية قلبية .

- التيربوتالين **Terbutaline** والألبوتيرول بالطريق الوريدي لا يظهران تأثيراً إضافياً على تأثير الاستنشاق .

- هذا ويجب الحذر عند استعمال هذه المجموعة من الأدوية عند مرضى السكري لأنها رافعة لسكر الدم .

⑤ دراسة السالبوتامول كنموذج :

- ◀ الاستخدامات : الربو والمخاض الباكر (مضاد إسقاط) و هو أحد الأدوية المرخية لعضلة الرحم (**Ritodrin, salbutamol, Terbutalin, Saxuprim**) .

◀ التحذيرات (مضادات الاستطباب) :

- فرط الدرقية .
- قصور العضلة القلبية **Myocardial Insufficiency** .

- اضطرابات النظم . - ارتفاع الضغط .

التأثيرات الجانبية :

- رعشات Termers خفيفة (منبهات قشرية) . - تؤثر عصبي وصداع .
- تسرع قلب . - رفع سكر الدم (لأنه يحلل الفليكوجين) .

الجرعة :

♣ فمويًا : ٤ ملغ (وتخفف إلى ٣ ملغ لدى المسنين والمرضى الحساسين) ٣ مرات يوميًا (١٢ ملغ) .
♣ الجرعة العظمى المفردة : ٨ ملغ .
♣ الأطفال تحت السنتين : ١٠٠ مكغ/كغ ٤ مرات يوميًا .
♣ في العضل : ٥٠٠ مكغ كل ٤ ساعات .
♣ استنشاق : ١٠٠ - ٢٥٠ مكغ (١ - ٢ بخة) .

تذكر :

✓ الأدوية الاستنشاقية تحدث التأثير الموسع القصبي خلال ٥ دقائق تقريباً .
✓ ١٠٠ مكغ سالبوتامول بخاخ تعادل ٢ ملغ سالبوتامول أقراص فموية = ٢٠٠٠ مكغ أي أن نسبة الفعالية ٢٠ ضعف هام .

مشتقات الميتيل كزانتين :

وسندرس منها الثيوفيللين والأمينوفيللين والانبروفيللين ، ولكن لننتحدث أولاً عن آليات التأثير الدوائي :

- آليات التأثير : غير معروفة بدقة :

♣ **الفرضية المقبولة** حالياً هي تثبيط عمل إنزيم الفوسفو دي إستراز مما يزيد الـ cAMP وبالتالي يزيد التأثير الموسع للقصبات في مستوى المستقبلات β حيث تبين أن الثيوفيللين والأمينوفيللين هي مركبات مثبطة غير نوعية لأنزيم فوسفو داي إستراز PDE وهو الأنزيم المسؤول عن استقلاب وتحول cAMP (مركب حلقي) ← PDE ← 5'-AMP (مركب خطي) .

ملاحظة : تقسم مثبطات PDE إلى نوعين :

✓ غير نوعية : كالثيوفيللين والأمينوفيللين والانبروفيللين (مشتقات الميتيل كزانتين) .
✓ نوعية : بينت الدراسة الحديثة منذ 1990 وجود ٧ زمراء أو نظائر لإنزيم PDE تعرف بالأرقام PDE1 ← PDE7 ولكل منها مثبط نوعي اصطفاائي يتميز بتأثيرات واستعمالات فريدة .

(مهم) وما يهمنا في هذا البحث (أدوية الربو) الإنزيم PDE4 الذي يتواجد في العضلات الملساء للقصبات ليسبب نشاطه تقلص القصبات ، لذلك تعد مثبطاته من أدوية الربو لأنها ترفع cAMP وتوسع القصبات ومنها :

• رولي برام Rolipram : موسع قصبي يسبب ارتفاع مستوى cAMP .

• Cilomilast ويعطى بجرعة ١٥ ملغ ثلاث مرات يومياً .

• Ruflumilast : مضاد للتفاعل الالتهابي في مرض الربو القصبي لدوره المثبط لـ PDE4 صاحب الدور في

التفاعل الالتهابي للربو القصبي ويعطى بجرعة ٥٠٠ ميكرو غرام مرتين يومياً .

علمًا أن Cilomilast و Ruflumilast يستعملان أيضاً في علاج مرضى الـ COPD .

❖ **آلية ثانية** ^{هـ} : تعمل عمل الثيوفيللين والأمينوفيللين وهي أنها مركبات حاصرة ومضادة لمركب الأدينوزين^١ Adenosine وهي من مركبات البورين ، وله تأثير مقلص للعضلات الملساء المحيطة بالقصبات ويسبب تضيقاً قصبياً وله دور فيزيولوجي في إمراضية الربو . وعلى هذا الأساس تحاصر وتضاد مركبات الثيوفيللين والأمينوفيللين مركب الأدينوزين وتسبب توسعاً في القصبات بسبب ارتخاء العضلات الملساء المحيطة بالقصبات بسبب محاصرة مستقبلات الأدينوزين A_1 حيث تبين الدراسات وجود نوعين من مستقبلات الأدينوزين A_1 , A_2 .

❖ **الثيوفيللين :**

له أملاح مختلفة متوسطة الفعالية كموسعات قصبية .

❖ **تصفية الثيوفيللين :**

✓ تنقص في الأمراض الحموية Febrile Illnesses .

✓ تنخفض بالاستعمال المترافق:

- الألوپورينول . - السيميتيدين . - البروبرانولول .
- ✓ تزيد لدى الأطفال .
- ✓ تزيد مع وجود:

- التدخين . - الماريوانا (نوع من الحشيش) . - الفينوباربيتال . - الفينيتوئين .
- أو غيرها مما يؤثر على قدرة الإنزيمات الميكروزومية الكبدية .

❖ **المعالجة الداعمة :**

الجرعة المسائية المفردة تخفض الأعراض الليلية ويوجد طبيعياً في الشاي والمنة .

❖ **الجرعة :**

- ٢٠٠ ملغ كل ١٢ ساعة ثم بعد أسبوع ، تزداد إلى ٣٠٠ ملغ كل ١٢ ساعة ، ثم بعد أسبوع تزداد إلى ٤٠٠ ملغ كل ١٢ ساعة .
- يبلغ التركيز العلاجي الفعال ١٠ - ١٥ مكغ/ل مل بلاسما ^{هـ} ، ويتصف بهامش أمان ضيق ، و الجرعة عند البالغين ٥ ملغ/كغ و الجرعة القصوى اليومية هي ٤٠٠ ملغ مقسمة على ٣-٤ جرعات أما جرعة الوليد (المولود حديثاً) فهي ٠.١ - ٠.٢ ملغ/كغ حقن وريدي ^{هـ} **IV** .

❖ **التأثيرات الجانبية :**

- عصاب وصداع . - غثيان . - قيء . - قلق .
- في المستويات المصلية التي تزيد عن ٣٠ مكغ/مل فهناك خطورة حدوث نوبات صرعية ولانظميات قلبية .

^١ وسيط حيوي هام ذو تأثيرات متباينة فهو :

- يبطئ القلب (يستخدم في تسارع القلب الاشتدادي) . مضيق قسبي .
- يوسع الاوعية ويخفض الضغط .

* التحذيرات:

- أمراض الكبد . - الصرع . - لدى المسنين (قد يحدث لديها تحسس) .
- النفاخ الرئوي . - الحمل والإرضاع . - الحذر تماماً مع أمراض القلب .

* الأمينوفيللين :

- صيغته الكيميائية : أمينوفيللين اتيلين دي أمين Aminophylline Ethylen diamine .
- مشابه لسابقه لكنه الشكل الكسائيني الذي يُعطى في الوريد في الحالات الإسعافية وببطء شديد.
- له هامش أمان أوسع من سابقه و التركيز العلاجي الفعال في البلازما ١٠-٢٠مكغ/١ مل بلازما .

* مضادات الاستطابات :

- الحمل . - الإرضاع الطبيعي .
- الحقن ضمن الوريد في الداء السكري (وهذا لأنه يحرك مخازن الغليكوجين في الكبد مما يزيد سكر الدم) .

* الخلاصة:

تُفيد هذه المركبات في حالة الوقاية من الربو ، أما في معالجة الهجمات الحادة فيُنصَح بإيقافها واستعمال الإيزوبرينالين أو السالبوتامول .

* الإنبروفيللين Enpropyline هاء:

- من مشتقات المثيل كزانتين المشابهة للامينوفيللين ، إلا انه يتميز عنه بالنقاط التالية :
- يحاصر مستقبلات الأدينوزين بشكل أكبر ← فعالية أكبر .
- ليس له تأثير منبه للدماغ (منبه مركزي) على عكس مركبه الأم (الأمينوفيللين) .
- له تأثير موسع قصبي أقوى من الثيوفيللين .
- تأثيراته الجانبية تكاد تكون معدومة بالمقارنة مع الثيوفيللين ، فهو ليس بمدر بولي .

* مقلدات الودي التي تعمل بشكل غير مباشر :

* الإيفيدرين :

- لمعالجة الربو والتشنج القصبي .
- الجرعة : ٢٥-٥٠ ملغ أقراص فموية .
- ٢٥-٥٠ ملغ حقناً بالعضل أو بالوريد أو تحت الجلد .

* بسودو إيفيدرين :

ثانياً: مضادات الالتهاب الستيرويدية القشرية الجهازية الاستنشاقية:

وهي ليست موسعات قصبية ، فليس لها تأثير مباشر على العضلات الملس للطرق الهوائية ، بل تخفض التهاب الطرق التنفسية وهي عموماً أكثر فائدة في معالجة:

✓ الأمراض حادة المتميزة بتضيق قصبي شديد معند أو يسوء باستمرار ورغم وجود دواء موسع قصبي ملائم الشدة (إذ يكون التضيق بسبب التهاب) .

✓ الأمراض المزمنة التي يكون فيها قصور الدواء في إحداث تأثير ملائم الشدة بالرغم من تكرار معالجة الأعراض المتفرقة الشدة .

٥ الجرعات:

- إن الجرعات التي يجب استخدامها هي أمر خاضع للمناقشات ؛ فالبيانات المتوافرة تؤكد أن الجرعات العالية لا تحمل سوى مزيداً من التأثيرات الجانبية وأنها لا تقدم فائدة فعلية أكبر من الجرعات الاعتيادية .

😊 مثال : ٦ ملغ/كغ/يوم من الهيدروكورتيزون أظهرت نفس تأثيرات ٨٠ ملغ/كغ/يوم في حالات الربو ، و ١٥-٢٠ ملغ من الميثيل بريدنيزولون كل ٦ ساعات لها نفس تأثير الجرعات الأكبر بـ ٨ - ١٠ مرات منها .

- في الحالات الحادة: نحقن داخل الوريد ٤ ملغ/كغ من الهيدروكورتيزون أو ما يعادله كجرعة تحميل ثم بعد عدة ساعات نتبعها بتسريب منتظم لـ ٣ ملغ/كغ كل ٦ ساعات .

يجب أن يكون واضحاً لدينا أن :

- تأثير الستيروئيدات في الحالات الحادة للربو غير فورية فهي لا تُلاحظ إلا بعد ٦ ساعات من الإعطاء الأولي ، وكنتيجة لذلك فلا بد من استخدام موسعات قصبية أخرى في أثناء هذه الفترة . وبعد ٢٤ - ٧٢ ساعة واعتماداً على الاستجابة يمكن قطع الدواء الفموي . يمكن استخدام بخاخ لإعطاء هذه المركبات صباحاً .

- أما فموياً فينبغي إعطاء جرعات صباحية أعلى من الجرعات المسائية تماشياً مع مستوى الكورتيزول في الجسم الذي يكون مرتفعاً في الصباح فلا يجوز إعطاء جرعة كبيرة في المساء تُخل بتوازن الجسم .

- إضافة لأن سحب هذه الجرعات يجب أن يكون بالتدرج إذ نبدأ بسحب قسم من الجرعة المسائية ثم الصباحية ثم المسائية وهكذا.. (والأمر نفسه بالنسبة للبخاخ والسبب يكمن في أن إعطاء الستيروئيدات يتسبب في إحداث تبدلات في عدم استقرار في التركيز العلاجي الفعال حيث يتراوح التركيز المصلي المطلوب كحد علاجي بين ١٠ - ٢٠ مكغ/مل ولكن الجرعة المطلوبة لإنجاز هذا التأثير مختلفة من مريض لآخر وتعود لاستقلاب الدواء .

- بيكلومييتازون **Beclometasone**: يستعمل كبخاخ أنفي في معالجة التهاب الأنف الفصلي، و يحضر بشكل بخاخ فموي و يشارك مع سالبوتامول بتركيز ٥٠ مكغ بيكلومييتازون + ١٠٠ مكغ سالبوتامول ، و الجرعة ٤٢ مكغ/بخة ٤ مرات يومياً .
- بوديسونيد **Budesonide**: يستعمل في المعالجة الوقائية للربو المزمّن عند البالغين و الأطفال فوق الـ ٦ سنوات ، و الجرعة ٥٠-٢٠٠ مكغ/بخة ٤ مرات يومياً .
- فلونيسوليد **Flunisolide**: يستعمل في معالجة الربو و يؤخذ استنشاقاً فموياً و في التهاب الأنف على شكل قطرة داخل الأنف .
- تريامسينولون **Triamcinolone**: يستعمل في المعالجة الوقائية للربو ، و عند مرضى الربو المحتاجين إلى الستيروئيدات القشرية الجهازية فإن إعطاء تريامسينولون استنشاقاً يغني أو يقلل من حاجتهم لأخذ الستيروئيدات القشرية الجهازية ، و الجرعة ١٠٠ مكغ/بخة و الجرعة اليومية ٤٠٠-١٠٠٠ مكغ .
- موميتازون **Mometasone**: بجرعة ١٠٠ مكغ/بخة مرتين يومياً .
- فلوتيكازون **Fluticasone**: بجرعة ١٠٠-٢٥٠ مكغ / بخة مرتين يومياً بخاخ فموي استنشاق

٥ التأثيرات الجانبية للمركبات القشرية :

تهيج بلعموي حنجري فموي ، إنتانات فطرية لأنها مثبطات مناعية ، تثبيط للوظيفة الوطائية النخامية الكظرية .

٦ الخلاصة:

تفيد هذه المركبات في حالة الوقاية من الربو أما في معالجة الهجمات الحادة فيُنصَح بإيقافها واستعمال الإيزوبرينالين أو السالبوتامول (قصيرة التأثير) أو السالميترول أو الفورميترول (طويلة التأثير) .

٧ ملاحظة هامة :

- ✓ يقدر أن ١٠٪ فقط من جرعة البخاخ أو الرذاذ هي التي تصل إلى الأسناخ الرئوية و الباقي (٩٠٪) يتعرض للضيق خارج الفم أو نتيجة ابتلاعه إلى جهاز الهضم .
- ✓ نطلب من المريض المضمضة بعد استخدام هذه الأدوية للتخلص مما علق منها في جوف الفم كي لا تمتص في الدوران و تحدث تأثيراتها الجانبية و خصوصاً التأثير المثبط للمناعة والذي يسبب نمو فطر الكانديدا .
- ✓ من أنجح خطوات معالجة الربو التآذر الدوائي بين منبهات β_2 والستيروئيدات القشرية والتي يوضحها الجدول التالي ^{مطلوب} :

1)	Beclometazone 50 µg Salbutamol 100 µg	→ Clenil Compositum "Spray" لمعمل كيزي Chiesi وهو دواء حديث للوقاية وللمعالجة الربو القصبي والآفات الانسدادية الرئوية والقصبية المزمنة COPD
----	--	--

2)	مشاركة وتأزر معتدل بين Budesunide 160 µg Formoterole 4.5 µg	→ Symbicort Turbohaler تكفي لمدة شهر "٦٠ بخة ← بختين في اليوم ← ٣٠ يوم"
	Budesunide 320 µg/puff + Formoterole 9 µg Budesunide 400 µg + Formoterole 12 µg/puff	في الحالات الشديدة تضاعف الجرعات كالتالي: أو مشاركة وتأزر أقوى
3)	أو تأذرات أخرى Tedral = Theophyllin (الدواء الأساسي) + Ephedrine HCl (الدواء الموازن) + Phenobarbiton (الدواء المصلح) TABS 120 mg 24 mg 8 mg الجرعة ١ × ٣ S.A.T.B = 180 mg 48 mg 2 mg الجرعة ١ × ٢ Elexir 30 mg/sul 6 mg/sul 2 mg/sul ٢ × ١ Expectorant 100 mg/sul 10 mg/sul 5 mg/sul ٣ × ١ + Guaiaphenesine 50 mg/sul Theiophedrin tabs 150 mg 10 mg + Diprophylline 10 mg	
	Euphylline tabs: Aminophyllin 125 mg + Diprophylline 10 mg Acephyllin Amp: 500 mg/5 ml IV, IM. Etaphen® Acephyllin syp: 100 mg/5 ml + 3.3 mg/5 ml phenobarbitone	

ثالثاً: مثبّات الخلايا البدينة :

- مركبات غير موسّعة للقصبات وتُستخدم بجرعات كبيرة تكون مفيدة في الوقاية وتطويل الفاصل بين نوبات الربو، وتعتمد آلية تأثيرها على تثبيت أو ثبات غلاف الخلايا البدينة، وبالتالي تمنع تحرر الهيستامين منها، من الخلايا البدينة، كما أنها تثبّط تجزؤ الحبيبات المدخرة للهيستامين في داخل الخلايا البدينة .
- إن تأثيرها العلاجي الأكبر يكمن في تأثيرها على الخلايا البدينة Mast Cells في جذر القصبات ، وبالتالي خفض تحرر الوسائط المضيق للقصبات ، وهي وسائط مضادة للتآق غالباً .
- إن إنتاج هذه التأثيرات يحتاج كمحاولة علاجية لبختين يومياً لمدة ٤ - ٦ أسابيع . وأهمها :

❖ كرومولين الصوديوم Cromolyn Sodium (كروموجلينات الصوديوم Intal) :

يحضر على شكل بخاخ ٨٠٠ مكغ/بخة واحدة 2×4 - ٤ بخات ٤ مرات يومياً وبشكل كبسولات ٢٠ ملغ تثبت الواحدة منها داخل جهاز الإزذاذ و بشكل قطرة أنفية لالتهاب الأنف التحسسي و بشكل قطرة عينية لالتهاب العين التحسسي .
و يستخدم للوقاية من هجمات الربو القصبي الحاد و كذلك الوقاية من الربو القصبي المحرض بالجهد.

تأثيراته الجانبية : دوار و صداع ، جفاف و هيجان حنجرة ، طفح ، تورم مفصلي ، و ألم .

ملاحظة :

يحضر Intal بأشكال صيدلانية عديدة :

- قطرات عينية : لعلاج التهاب الملتحمة التحسسي .
- قطرات أنفية : لعلاج التهاب الأنف التحسسي .
- بخاخ فموي : لعلاج الربو (الوقاية) باسم تجاري Intal Inhaled

❖ نيدوكروميل الصوديوم Nedocromil Sodium (Tilade بخاخ فموي) : بمعدل ١.٧٥

ملغ/بخة Puff والجرعة اليومية بختين 4×4 مرات يومياً.

❖ كيتوفين (Zaditin) : مضاد هيستامين وسيروتونين ، يسبب النعاس ، ولا يجوز تناوله مع

الكحول أو مع مضادات الهيستامين الأخرى ، ولا يجوز إعطاؤه في الحمل والإرضاع ، ويحضر بشكل أقراص ١ ملغ والجرعة ١ ملغ 2×2 وشراب ١ ملغ/٥ مل مرتين يومياً .

تأثير مضادات المستقبلات الهيستامينية (H_1) على الربو

- من المركبات التي لها فعالية مضادة للهيستامين (مضد الـ Mast Cells) نذكر الكيتوتيفين والسيترينين وهما متشابهان في الفعالية ويسببان جفاف الفم والنعاس وزيادة تأثير الكحول ، إلا أن جرعة الكيتوتيفين ١ - ٢ ملغ $2-1$ مرة في اليوم .
- ومن مضادات H_1 الهيستامينية نذكر: chlorpheniramine كلورفينيرامين وبرومفينيرامين Brompheniramine وجميعها تسبب جفاف المفرزات وتزيد لزوجة القشع وتجعل إخراجها صعباً

رابعاً: مضادات المستقبلات الموسكارينية M3 :

❖ إبراتروبيوم برومايد Atrovent® :

- من مشتقات الأمونيوم الرباعية الصناعية للأتروبين .

- الشكل الصيدلاني : أقراص ٦٠٠ ملغ/٤ مرات يومياً .
- التأثيرات السمية : يبدى تأثيرات سمية كبدية ، لهذا السبب ينبغي مراقبة وظائف الكبد أثناء المعالجة بهذا المركب .

ملاحظة :

- يتم اصطناع مركبات اللوكوترين من الخلايا البدينة والحمضات والمعتدلات والأساسيات ، وهذا الإنزيم (٥ ليبواوكسجيناز) هو المسؤول عن تحول حمض الأراشيدونيك إلى مركبات اللوكوترين وهي المسؤولة عن التضيق القصبي LTD_4 ، LTC_4 وكنا يُسميان المادة بطيئة التفاعل التأقية (Slow Racting Substance) SRS-A .

❖ المركبات الحديثة التي تحاصر المستقبلات السيستينية لمركب LTE_4 ، LTD_4 ، LTC_4 فهي تشمل :

❖ Singulair® (Na-Montelokast) :

- + يُعرف تجارياً سينكولير® Singulair وهو متوفر في صيدلياتنا (١) .
- + يستخدم للوقاية و العلاج عند و الأطفال فوق عمر السنتين في حالة الربو المزمن .
- + تأثيراته الجانبية : دوار ، عسر هضم ، صداع ، التهاب معدة و أمعاء ، أعراض النزلة الوافدة ، ألم بطني ، إعياء و سعال .
- + يُحضّر بشكل أقراص ١٠ ملغ ومنها أيضاً أقراص للمضغ ، ويوصف للأطفال للوقاية من الإصابة بالربو في العمر ٦ - ١٤ سنة .
- + ويُحضّر بشكل حبابات ١٠٠ ملغ/مل ويُعطى حقناً بالعضل IM .

❖ Zafirlukast (Na-Zafiroloka) :

- يُعرف تجارياً أكلات® Accolate .
- يستخدم للوقاية و العلاج السنتين في حالة الربو المزمن عند البالغين و الأطفال أكبر من ١٢ سنة .
- تأثيراته الجانبية : صداع ، غثيان ، إقياء ، ألم بطني ، إسهال ، انتان ، ألم عضلي ، حمى .
- وهو أيضاً يعمل بنفس الآلية كحاصر مستقبلات السيستينية لمركب LTD_4 ويوصف بجرعة ٢٠ ملغ أقراص (قرص واحد يومياً) وفي الحالات الشديدة ٤٠ ملغ/يومياً .
- وهي مركبات جيدة التحمل لكن تناول مركب زافير لوكاست مع الطعام يُنقص معدل الامتصاص ، ترتبط هذه المركبات بنسبة ٩٠% مع بروتينات البلازما .

الانطراح :

- ينطرح Zileutin ومستقبلاته في البول .
- أما مستقبلات مونتي لوكاست وزافير لوكاست فتطرح عن طريق الصفراء .

التأثيرات الجانبية والمحاذير :

- تحدث تأثيرات جانبية وظيفية كبدية حيث يرتفع مستوى أنزيم ترانس أميناز^١ المعروف SGPT ويزداد تركيزه في المصل ، ونادراً ما تُسبب هذه المركبات "هام" متلازمة شيرك سترأوس Churg Strauss وهو التهاب الأوعية بالإيزينات، ويتصف بحدوث ربو قصبي وحصى وكثرة الحمضات وأورام حبيبية تحسسية والتهاب أوعية شعرية شريانية .

التداخلات الدوائية هام جداً جداً :

- تتصف مركبات Zileutin وزافير لوكاست ومونتي لوكاست بأنها مركبات مثبطة لأنزيم سيتوكروم P450 2C9 مونو أوكسيجيناز نمط CYP2C9 .
- وعند التداخل مع مركب الوارفارين الذي يحتاج في استقلابه لهذا الأنزيم ، مما يؤدي إلى ارتفاع تركيز الوارفارين في البلازما والتأهب لحدوث نزوف دموية ، ولهذا السبب يجب خفض وإنقاص جرعة الوارفارين عند الاضطرار إلى تناوله وتداخله مع المركبات السابقة زايليتوتين وزافير لوكاست ومونتي لوكاست .

سادساً:الأضداد المؤشبة وحيدة النسيلة :

وندرس منها المثال التالي :

أوماليزوماب Xolair , Rhumab Ezs = omalizumab :

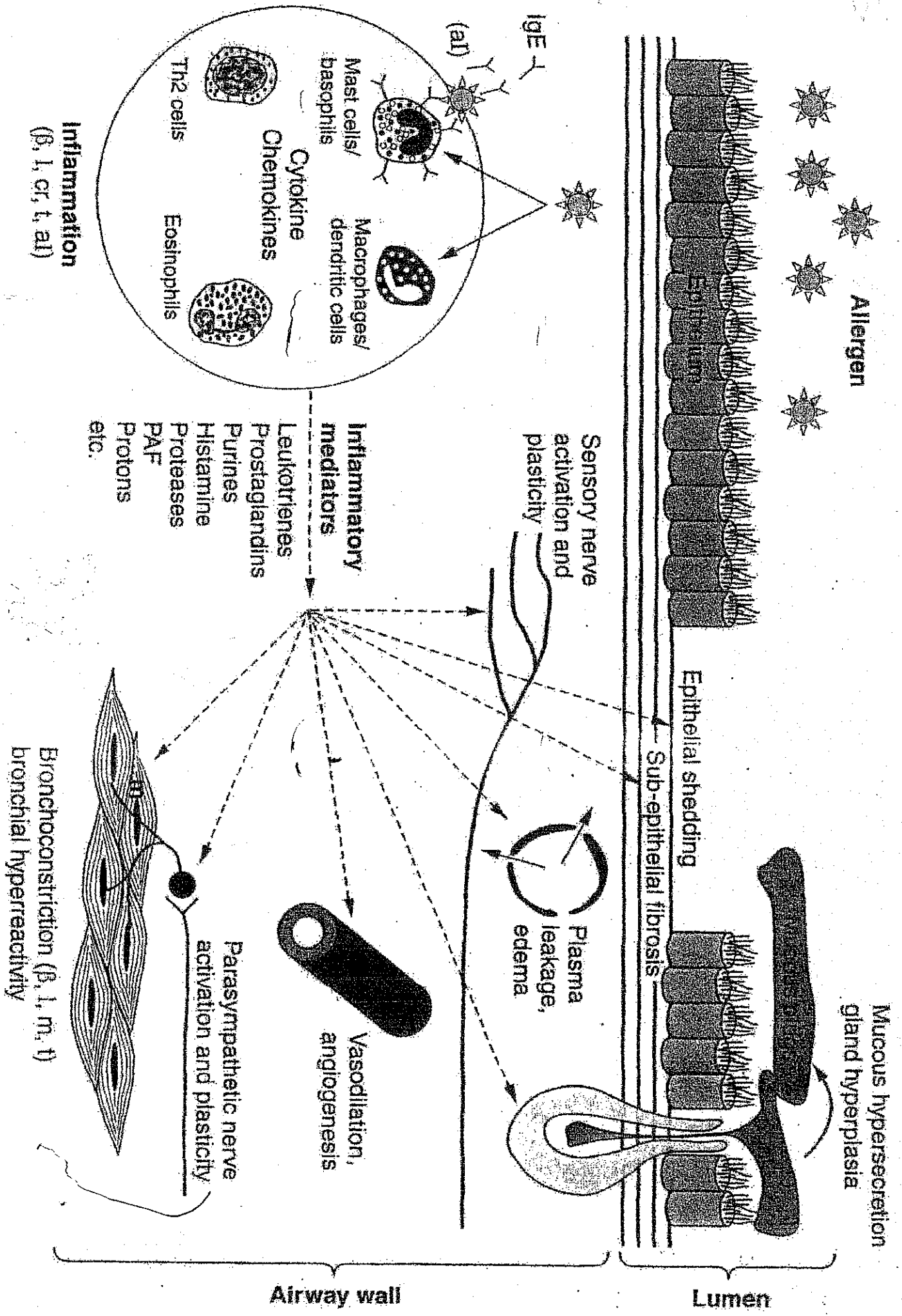
- ينتمي إلى فئة مركبات الأضداد وحيدة النسيلة البشرية المؤشبة لمركب IgE : Humanizrd Recombinant Monoclonal Antibody .
- وعملية التأشير تتم من خلال تطعيم Grafting أجزاء من الشدفة العلوي FAB والمأخوذة من الأضداد IgG عند الجرذان والمعروفة باسم IgG_{1k} ، وتطعيمها بأجزاء من الأضداد البشرية IgE والموضع الدقيق هو الارتباط مع المستقبلات المتواجدة على الجزء المستقيم المقابل للتبلور FC من الضد البشري IgE وهذه المستقبلات معروفة باسم Fc_εRt ، والنتيجة أن مركب أوماليزوماب يتمكن من تثبيط تشكل واصطناع الأضداد IgE المسؤولة عن التفاعل التحسسي .
- الجرعة : يتم تحديدها استناداً إلى وزن المريض بالكغ من جهة ، وتركيز ومستوى الأضداد IgE عند المريض من جهة ثانية ، وهذه الجرعة تتراوح ما بين ٠.٠١٥ ملغ/كغ/١ (وحدة دوائية) / ١ مل وما بين ٠.٠٣ ملغ/كغ/وحدة دوائية/١ مل بلازما .
- طريقة الإدخال : عن طريق الترسيب الوريدي بجرعة واحد كل أسبوعين وعلى مدى جرعتين مما يؤدي إلى انخفاض شديد في مستوى الأضداد IgE حتى ١٪ من المستوى الأصلي قبل البدء بالعلاج أي من ٢٢٢ وحدة دولية/١ مل بلازما إلى ٢.٢ وحدة دولية/١ مل بلازما بعد العلاج ، ويتناقص بشدة عدد الجزيئات من IgE المرتبطة مع المستقبلات الخاصة بها على سطح الخلايا الأساسية basophil .

^١ مستواه الطبيعي ٠.٤٠ وحدة بودانسكي.

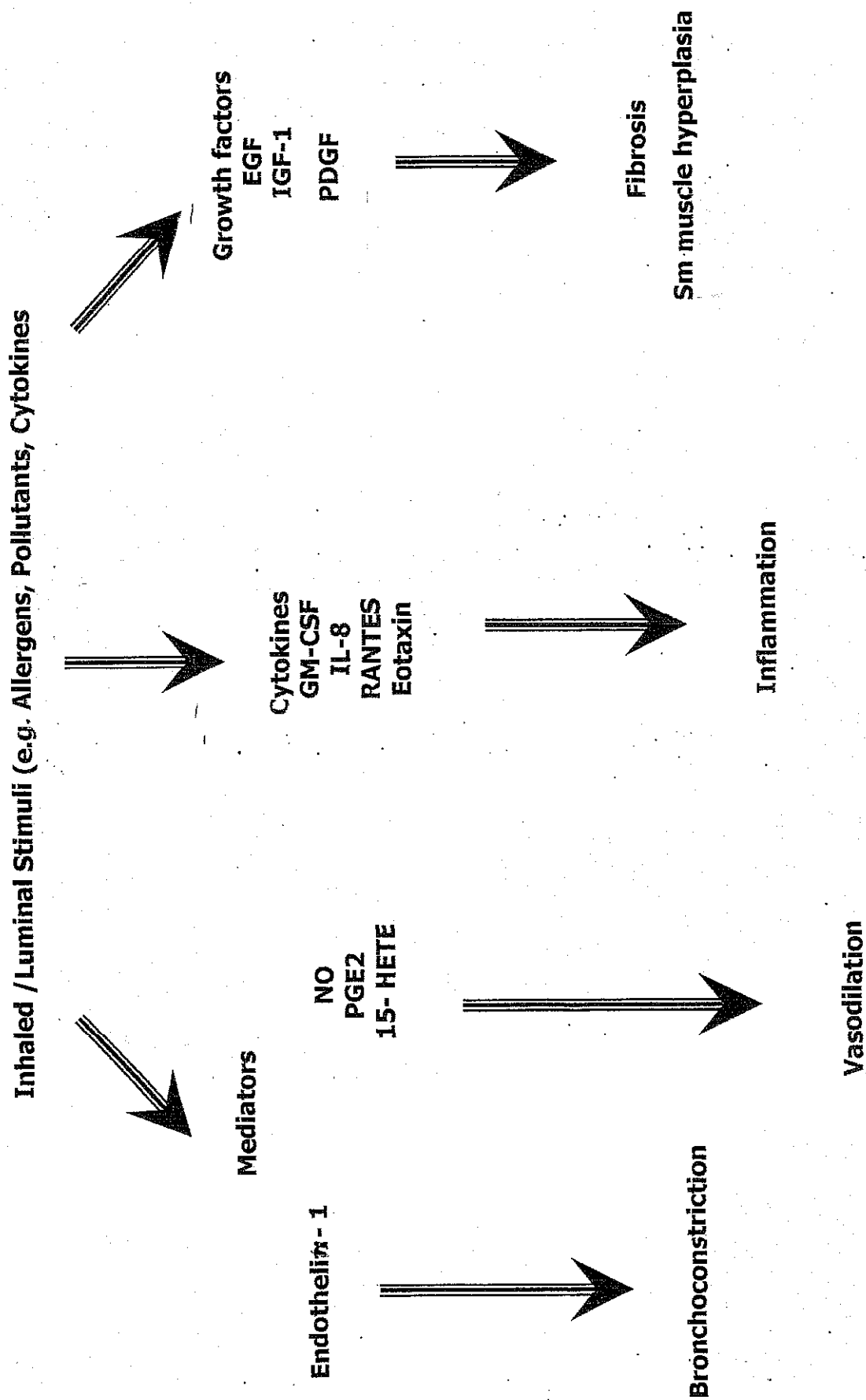
SGPT = سيروم غلوتاميك بيروفات ترانس أميناز

ملاحظات عامة حول علاج الربو القصبي :

- ✓ إعطاء الستيروئيدات القشرية بشكل يَخَّخ لا يَثْبُط المحور الوطائي-النخامي الكظري، بينما إعطاؤها وريدياً أو جهازياً (فموي - حقن عضلي) يمكن لها أن تثبُط المحور المذكور وتسبب التأثيرات الجانبية .
- ✓ يجب التمييز ما بين المركبات المُستخدمة في معالجة النوبة الحادة من الربو القصبي وما بين المركبات الوقائية من المُستخدمة خارج فترة النوبة الحادة .
- ✓ ينبغي الانتباه والحذر من وصف الساليسيلات (الأسبرين) للأطفال واليافعين قبل سن ١٨ سنة من العمر، والمصابين بالأنفلونزا والإنقان بجذري الماء التي تسببها الفيروسات خشية التعرُّض للإصابة بمتلازمة ري **Reye's Syndrome** وتتظاهر بهجمة حادة من الربو واعتلالات دماغية وكبدية وبعض الحالات الخطيرة تنتهي بالوفاة .
- كما يمكن لتترازين الصفراء (إحدى المواد الصباغية المضافة إلى الأغذية والأشربة) أن تسبب متلازمة ري أيضاً ، وبعض الأطفال يتحسَّسون لهذه المادة الملونة الصفراء .
- ✓ إن مركب صوديوم كروموجلوكات مُستخلص من مصدر طبيعي هو بذور الخلة السورية، وتمكَّن أحد الباحثين وهو طبيب سوري من مدينة حلب يدعى روجر التونيان من استخلاص مركب صوديوم كروموجلوكات من العنصر الفعال الموجود في بذور الخلة السورية ويدعى الكرومون **Chromone** وبتحاد جزيئين منه مع الصوديوم ، وقام بدراسة توضح آلية تأثير هذا المركب على أنه مثبَّت للخلايا البدينة ويمنع تحرُّر الهيستامين ويثبُط تجزُّؤ الحبيبات المدخنة للهيستامين حيث كان هذا الطبيب الباحث يعاني من الإصابة بالربو القصبي .



Inflammatory Mediators



Chapter 27 / Pharmacotherapy of Asthma

