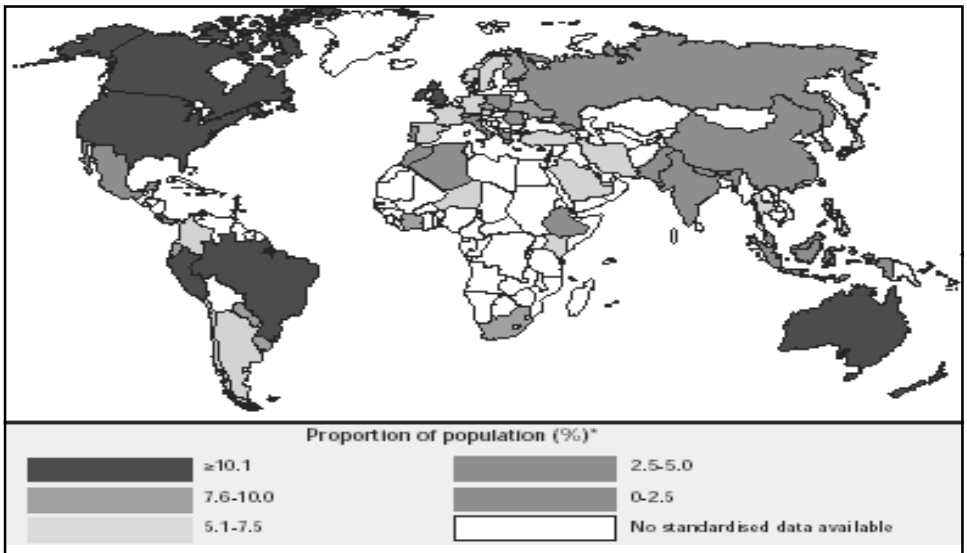
الأدوية المضادة للربو

الأستاذة الدكتورة هند داود

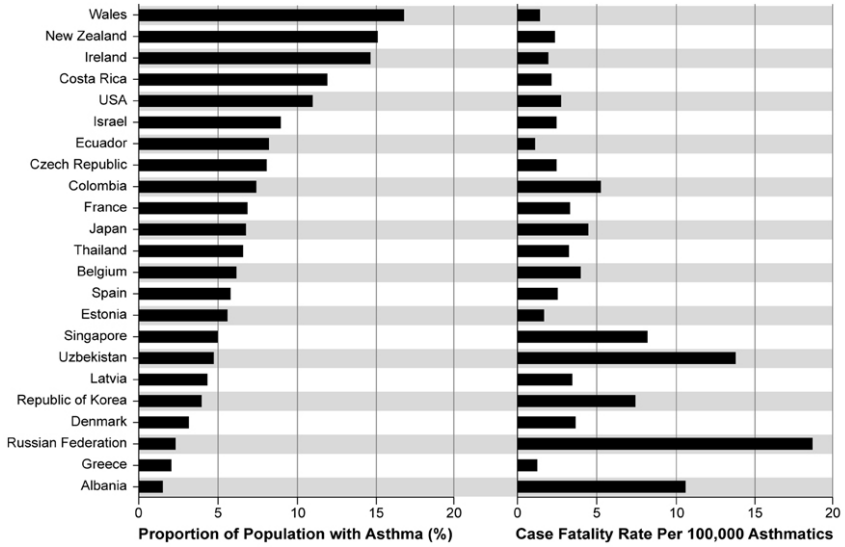
الربو Asthma

- مرض مزمن واسع الانتشار في الطفولة
- يمكن أن يصيب الإنسان في مختلف الأعمار
- يتصف بازدياد الفعالية القصبية لدى التعرض للمنبهات المختلفة
- يتصف بتضيق منتشر في الطرق الهوائية
- معظم المرضى المصابين بربو معتدل الشدة (التعرض للمحسسات، الجهد أو بعد الإصابة بإنتان فيروسي في الطرق التنفسية العليا)



World map of the prevalence of clinical asthma

Asthma Prevalence and Mortality



Source: Masoli M et al. Allergy 2004

لماذا انتشار الربو في ازدياد؟

مستوى أفضل للحياة
الشدة
النظام الغذائي
زيادة التلوث
تحسن طرق التشخيص

المظاهر السريرية

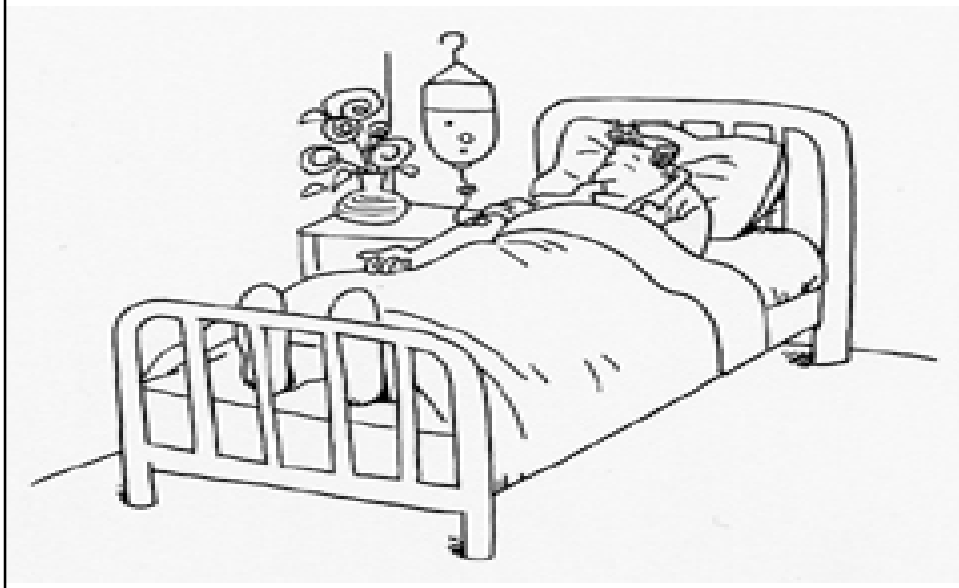
- **يتظاهر سريرياً بحدوث أزمات معاودة من زلة اشتدادية زفيرية صفيرية تظهر ليلاً وأحياناً في النهار تزداد بالأعمال المجهدة وتترافق باضطرابات إنسدادية في التهوية مختلفة الشدة تعنو للمعالجة وتتحسن باستعمال منبهات المستقبلات الأدرنرجية β 2**

المستقبل الإمراضي :

- **تقبض في الليف الأملس القصبي**
- **تضخم مخاطي (وذمة مخاطية ارتشاحية)**
- **تضيق اللمعة الهوائية (انسداد بمخاط لزج وكثيف)**

يمكن للتمارين أن تثير نوبة ربو

الربو لا يمكن أن يؤدي للموت

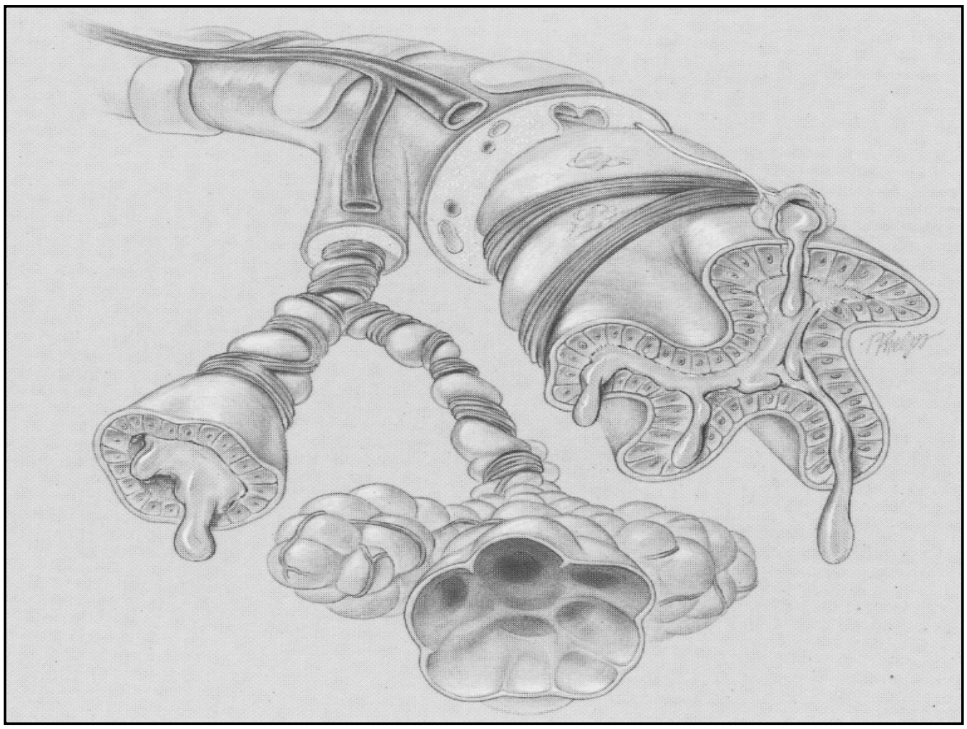


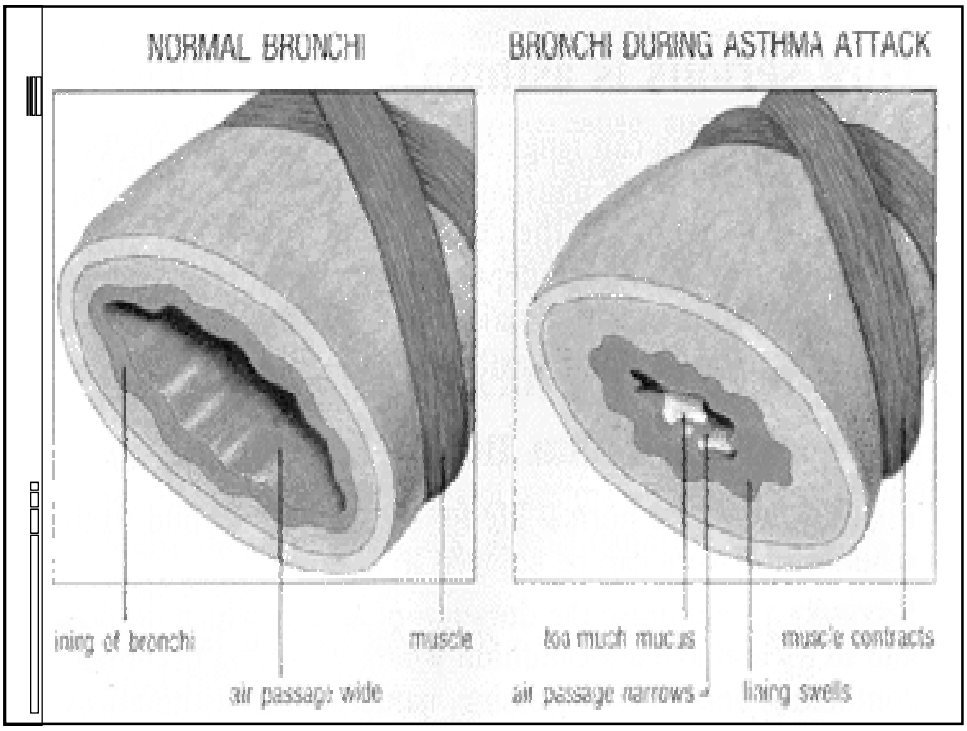
الفيزيولوجيا المرضية للربو

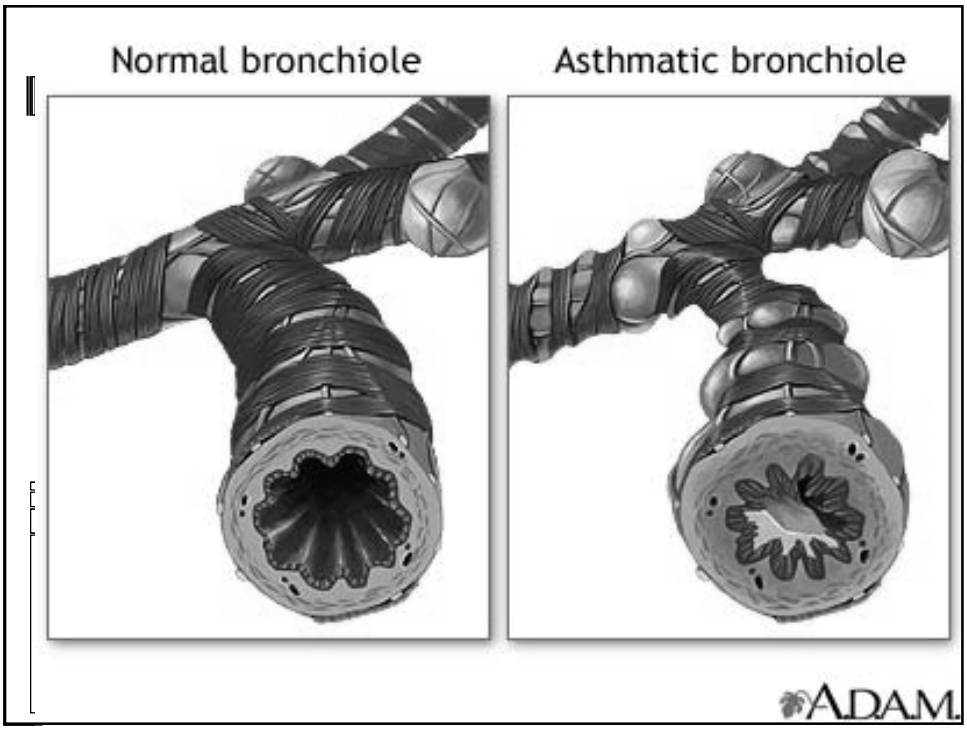
- التهاب في الطرق الهوائية
- فرط استجابة قصبية
- تحدد الوارد الهوائي

الموجودات المرضية

- تقبض قصبي
- فرط تضخم رئوي
- فرط تصنع في الليف الأملس المحيط بجدر القصبات والقصيبات
- ثخانة في الغشاء القاعدي
- وذمة مخاطية




NORMAL BRONCHI
BRONCHI DURING ASTHMA ATTACK
lining of bronchi
muscle
air passage wide
too much mucus
muscle contracts
air passage narrows
lining swells


Normal bronchiole
Asthmatic bronchiole
A.D.A.M.

الأسباب المرضية

- **عوامل وراثية**
  - **التأتب**
- **عوامل بيئية**
  - **Viruses**
  - **المحسسات**
  - **التعرض المهني**

العوامل المؤثرة في تطور الربو

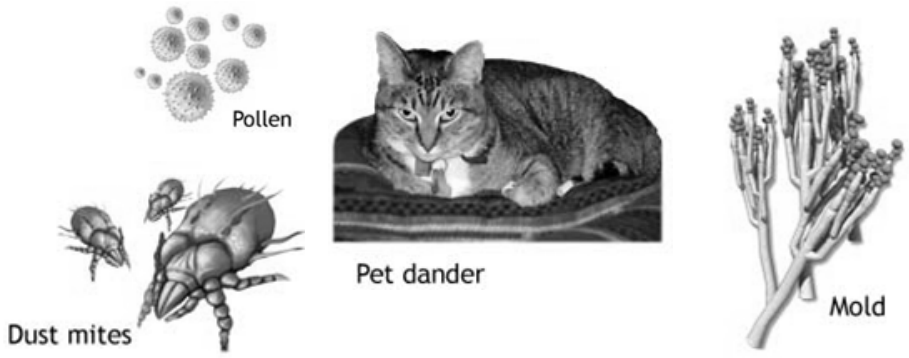
العوامل البيئية
- المحسسات الداخلية
- المحسسات الخارجية
- المحسسات المهنية
- التدخين
- التلوث الهوائي
- العداوى التنفسية
- النظام الغذائي

العوامل الشخصية
- وراثية
  - التأتب
  - الطريق الهوائي
  - فرط الاستجابة
- الجنس
- البدانة

العوامل المثيرة للربو

- **المحسسات Allergens**
- **العداوى التنفسية**
- **التمارين وفرط التهوية**
- **تبدلات الطقس**
- **Sulfur dioxide**
- **الطعام، المضافات الغذائية، الأدوية**

تسبب الأليرجيا الربو

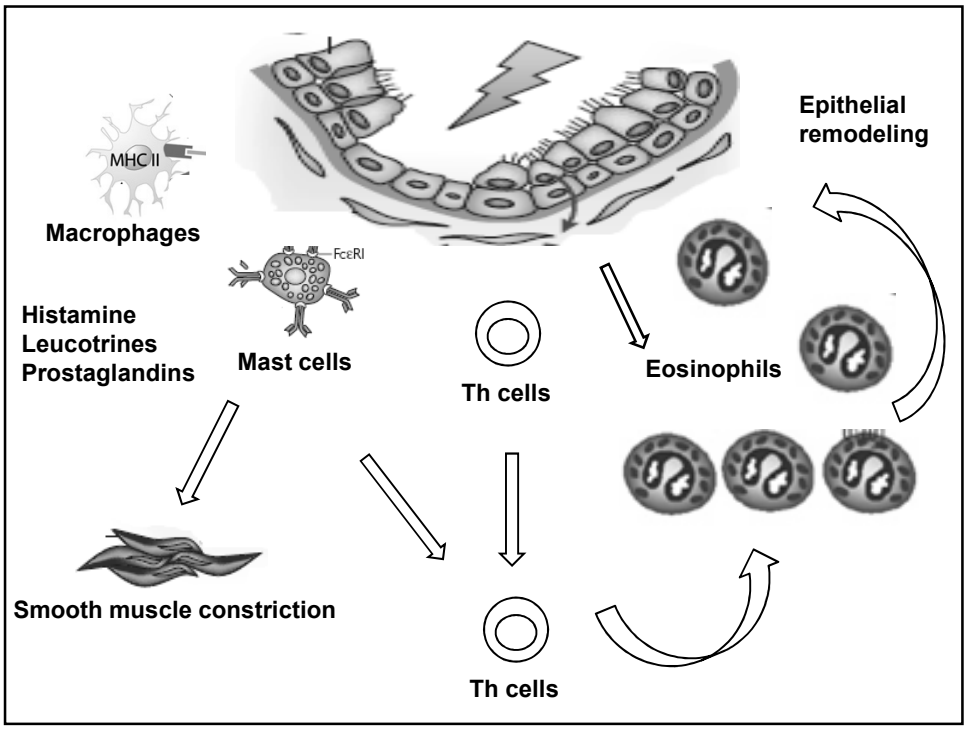


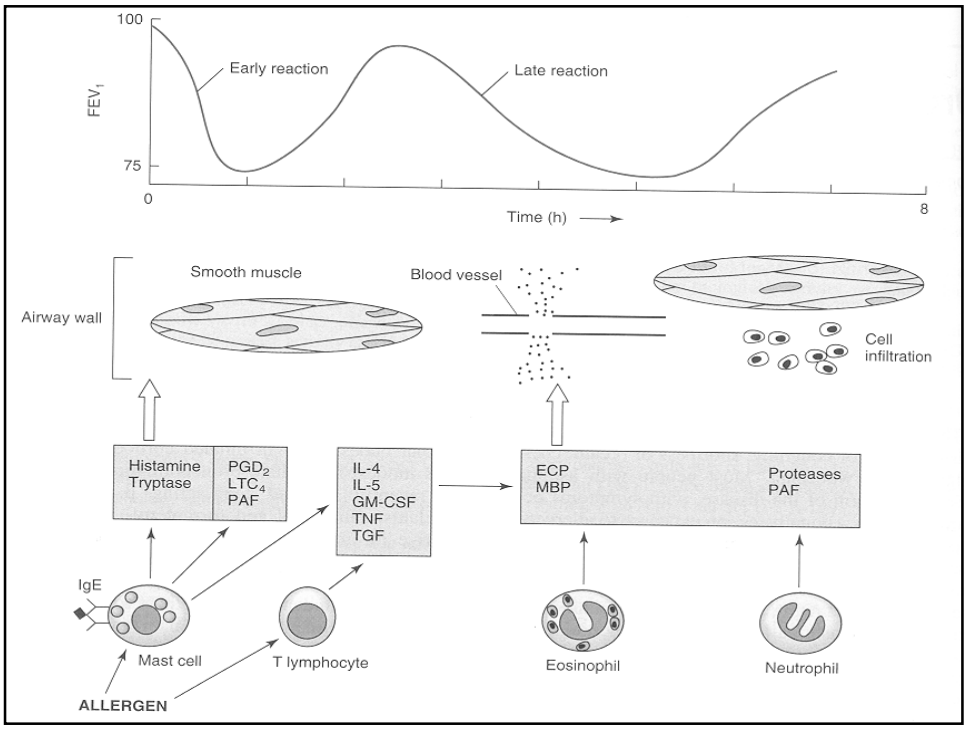
الخلايا الهامة المسؤولة عن الجواب الالتهابي

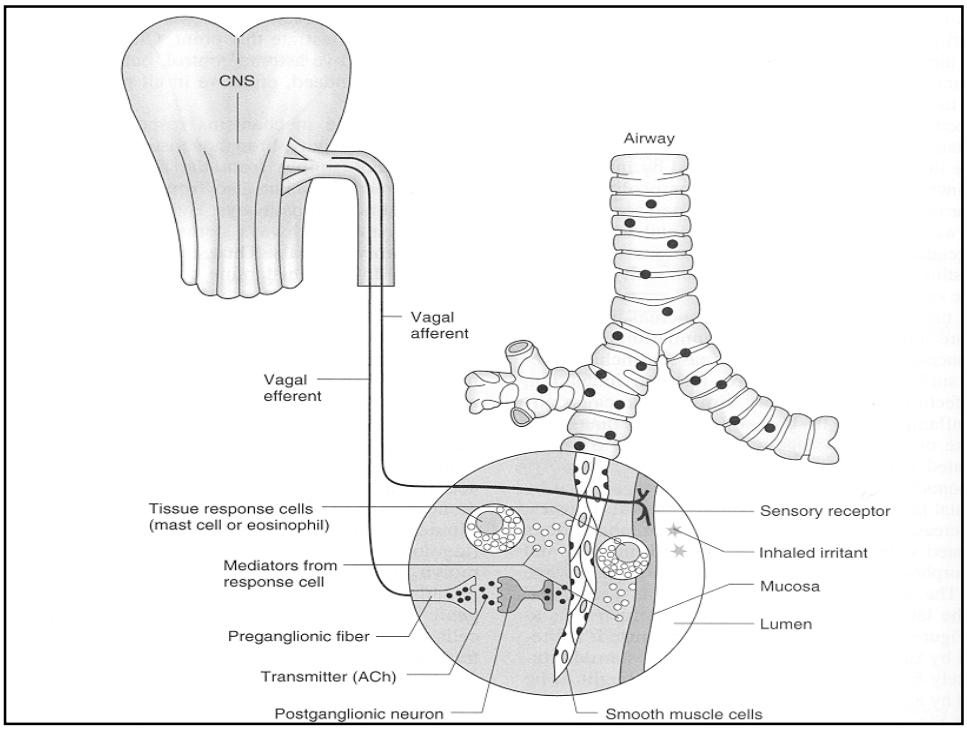
- **Mast cells**
- **Lymphocytes**
- **Eosinophils**
- **Neutrophils**

الموجودات الكيميائية المسؤولة عن الالتهاب

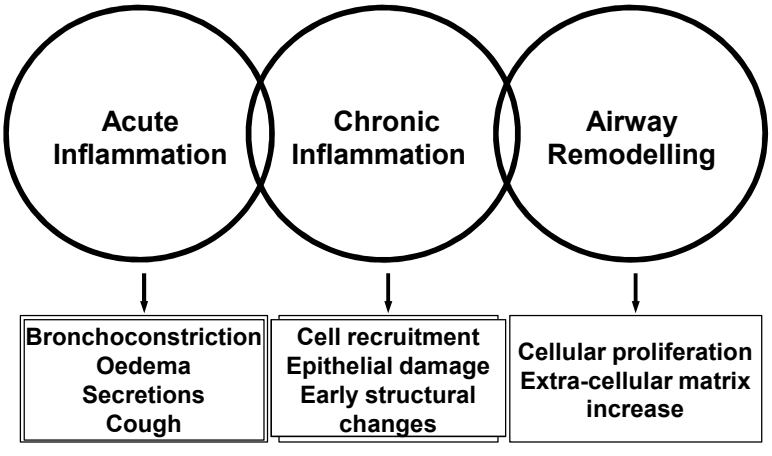
- **IgE**
- **Histamine**
- **Tryptase**
- **Leukotrienes (LTC_4)**
- **Platelet activating factor (PAF)**
- **Prostaglandins (PGD_2)**
- **Interleukins (IL-4, IL-5)**
- **Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)**
- **Tumor Necrosis Factor (TNF)**
- **Major Basic Proteases (MBP)**
- **Eosinophil Cationic Protein (ECP)**


MHC II
Macrophages
FcεRI
Mast cells
Histamine
Leucotrines
Prostaglandins
Th cells
Eosinophils
Epithelial
remodeling
Smooth muscle constriction
Th cells


100
75
0
FEV1
Early reaction
Late reaction
Time (h)
8
Airway wall
Smooth muscle
Blood vessel
Cell
infiltration
Histamine
Tryptase
PGD2
LTC4
PAF
IL-4
IL-5
GM-CSF
TNF
TGF
ECP
MBP
Proteases
PAF
IgE
Mast cell
T lymphocyte
Eosinophil
Neutrophil
ALLERGEN



Targets and mechanisms

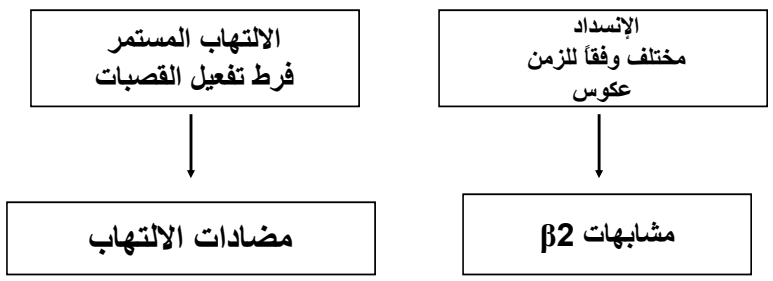


تصنيف الربو وفقاً لشدته: المستقبل السريري قبل المعالجة

Severity	Days with Symptoms	Nights with Symptoms	PEF or $FEV_{1.0}$
Severe Persistent	Continual	Frequent	≤ 60%
Moderate Persistent	Daily	≥ 5/month	>60% < 80%
Mild Persistent	3-6/ week	3-4/month	≥ 80%
Mild Intermittent	≤ 2/week	≤ 2/month	≥ 80%

المبادئ الأساسية في المعالجة الدوائية للربو

☛ العمل على المكونين للربو



24

الأهداف العامة لمعالجة الربو

- الحد من ظهور الأعراض المزمنة ومنع تفاقمها أثناء النهار والليل
- إنقاص تواتر وشدة الأزمات والسيطرة عليها لتأمين راحة المريض
- إنقاص خطر الوفاة بالربو الحاد
- المحافظة على مستويات طبيعية من الفعالية
- المحافظة على وظيفة طبيعية أو شبه طبيعية للرئتين
- الإقلال قدر الإمكان من حدوث التأثيرات غير المرغوبة الناتجة عن المعالجة الدوائية

تحقيق الأهداف

- الوقاية أو منع التعرض للعوامل المثيرة أو المسرعة
- إنقاص الالتهاب في القصبات وفرط الفعالية
- معالجة الإنسداد في الطرق الهوائية (توسيع القصبات)
- الوقاية من حدوث الأزمات

تصنف معالجة الربو ضمن مجموعتين :

- معالجة النوبة (معالجة سريعة وقصيرة الأمد)
- معالجة أساسية (معالجة بين النوبات : طويلة الأمد وضابطة)

- تعتمد معالجة النوبة على استعمال موسعات القصبات (مواد تزيد من لمعة الطرق الهوائية عن طريق توسيعها الليف الأملس الهوائي)

β Agonists, Theophylline, Antimuscarinic agents.

- تعتمد المعالجة الأساسية على استعمال عوامل مضادة للالتهاب

- Inhaled corticosteroid,
- leukotriene antagonist,
- or with an inhibitor of mast cell degranulation

التدابير العلاجية العامة للربو

- Asthma
  - "Relievers"مزيلات النوبة (معالجة إسعافية)
    - Short-acting bronchodilators
      - β_2-adrenergic agents
      - Anti-cholinergic (Parasympatholytic) agents
  - "Controllers"ضابطات الربو (المعالجة الوقائية أو المديدة)
    - Corticosteroids
    - Long-Acting bronchodilators
      - β_2-adrenergic agents
      - Methylxanthines
    - Cromolyn sodium
    - Leukotriene inhibitors
    - Anti-IgE monoclonal antibodies

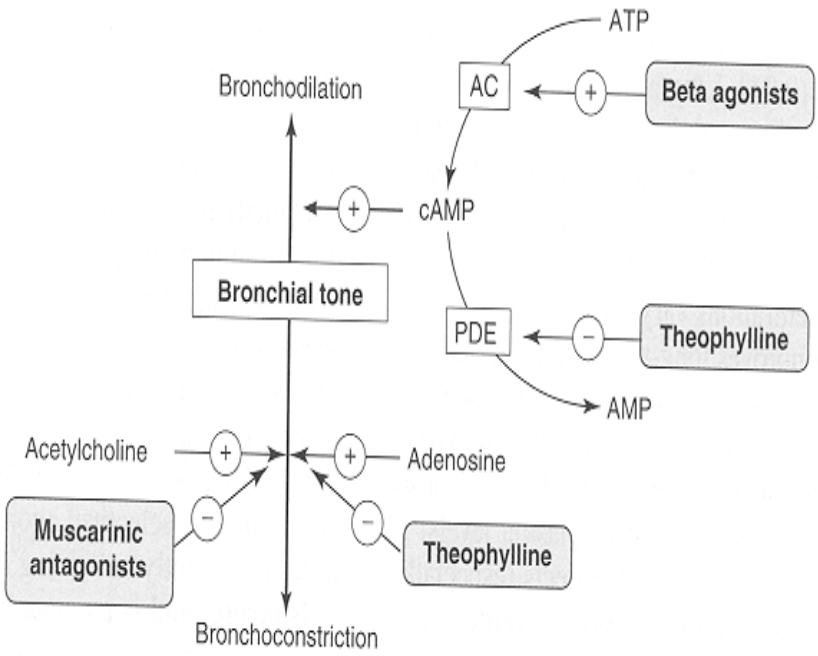
مقارنة بين الأشكال الاستنشاقية والأشكال الفموية لأدوية الربو

	الأشكال الاستنشاقية	الأشكال الفموية
الحرائك الفارماكولوجية	بطء الامتصاص من سطح الرئة	امتصاص جيد وتأثيرات جهازية مديدة
المقدار المستعمل	مقدار ضئيل نسبياً يصل مباشرةً للهدف	مقدار كبير للحصول على تراكيز رئوية كافية
تراكيز الدواء الجهازية	ضئيلة	عالية
التأثيرات غير المرغوبة	قليلة	كبيرة
التوزع والانتشار في الرئة	يتناقص في الحالات المتقدمة	لا يتأثر بالحالة المرضية
الاستجابة والمطاوعة	جيدة لموسعات القصبات ضئيلة لمضادات الالتهاب	جيدة
سهولة التطبيق	صعوبة عند الأطفال والمرضى العجزة	جيدة
الفعالية	جيدة في الإمراض الضعيف والمتوسط الشدة	جيدة في الإمراض المتقدم والخطر

معالجة الأزمة الربوية
(إسعافياً)

Historical Perspective

- Datura stramonium (1802)
- Epinephrine (1903)
- Ephedrine (1926)
- Isoproterenol (1940)
- Isoetharine (1951)
- Metaproterenol (1961)
- Beta$_2$-adrenergic agents via MDI (1973)
- Ipratropium bromide (1987)
- Salmeterol (1994)
- Levalbuterol (1999)



الأدوية المشابهة لـ β 2 الاصطفائية

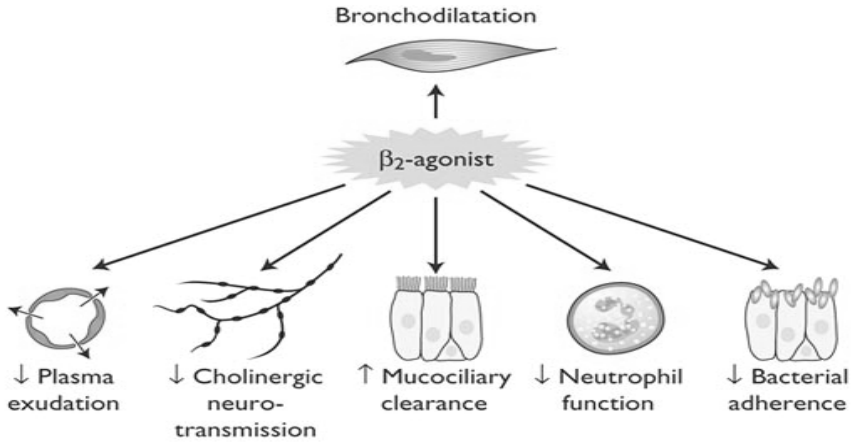
- هي من أكثر مشابهات الودي استعمالاً في معالجة الربو
- فعالة عن طريق الاستنشاق أو عن طريق الفم بلعاً
- تمتلك تأثيراً اصطفائياً على المستقبلات β2 وذات فترة تأثير طويلة

- albuterol,
- terbutaline,
- metaproterenol,
- pirbuterol, and bitolterol.

- تحدث توسعاً قصبياً معادلاً للتوسع المحدث بالـ isoproterenol
- يبلغ تأثيرها الأعظمي خلال 30 دقيقة وفترة التأثير 3-4 ساعة

- Albuterol and metaproterenol can also be diluted in saline for a handheld nebulizer.
- Albuterol, metaproterenol, and terbutaline are also prepared in PO.
- Terbutaline is available for SC injection

دور مشابهات بيتا في الربو والانسداد الرئوي المزمن



تمتلك مشابهات β2 تأثيرات مفيدة أخرى فهي تثبط من تحرر الوسائط من الخلايا البدينة وتمنع من الرشح في الأوعية الدقيقة ووذمة الطرق الهوائية، تزيد من تصفية الأهداب المخاطية . إن التأثير المثبط على الخلايا البدينة يوحي بأن مشابهات β2 يمكن أن تبدل من الالتهاب الحاد

مشابهات المستقبلات الأدرنرجية β 2 قصيرة الأمد

- طريق الاستعمال
  - استنشاق/ خلال
- آلية التأثير
  - ارتخاء الليف الأملس الهوائي
  - زيادة تصفية الأهداب المخاطية
  - إنقاص النفوذية الوعائية
  - إمكانية تعديل تحرر الوسائط من الخلايا البدينة والأسسة
  - تثبيط المقوية الكولينرجية
  - تعتبر الخيار الأول في علاج نوبة الربو وتستعمل في منع حدوث نوبة الربو الجهدية
  - تستعمل لضبط التقبض القصبي
  - زيادة استعمالها يهدد بتدهور الربو ويدعو إلى ضرورة البدء أو التشديد على معالجة منتظمة مضادة للالتهاب

التأثيرات غير المرغوبة لمشابهات β 2

- رجفان
- خفقان وتسرع قلب
- صداع
- أرق
- ↑ الضغط الشرياني
- نزق وقلق
- دوار
- غثيان
- ظاهرة التحمل (تنبيه مطول للمستقبلات ←تعطيل عابر أو مطول لهذه المستقبلات وهذا ما يؤدي إلى الاضطرار لزيادة المقدار وأحياناً يمكن السيطرة باستعمال الكورتيكوئيدات)

مضادات قدرة الكولين(حالات نظير الودي)

- Tertiary Ammonium Compounds
  - Atropine sulfate
  - Scopalamine
- Quaternary Ammonium Compounds
  - Ipratropium
  - Tiotropium

- طريق الاستعمال
  - استنشاق

- آلية التأثير
  - حصر تأثيرات الأستيل كولين المتحرر من الأعصاب الكولينرجية في الطرق الهوائية (↓ المقوية الكولينرجية الداخلية للطرق الهوائية)
  - حصر التقبض القصبي الارتكاسي المسبب بالمخرشات الاستنشاقية
  - تخفف من الطور الباكر ولا تؤثر في المتأخر الارتكاسي الأليرجيائي ولا تملك أي تأثير على التهاب الطرق الهوائية
  - أقل قدرةً في إحداث التوسع القصبي من مشابهات β 2 وبشكل عام يكون بدء التأثير بطيئاً (30-60 دقيقة لحصول التأثير الأعظمي)

الدور العلاجي

- تملك تأثيراً مسانداً عندما تستعمل إرذاذاً بشكل متواقت مع مشابهات β 2 في معالجة نوبة الربو
  - Combivent®
- يعتبرالـ Ipratropium بديلاً عن مشابهات β 2 الأخرى عند المرضى الذين يعانون من تأثيراتها غير المرغوبة (تسرع القلب ، اضطراب النظم القلبي والرجفان)

التأثيرات غير المرغوبة

- جفاف الفم وطعم لاذع، تخريش بلعومي وأحياناً توسع حدقي أو زرق حاد

المعالجة الوقائية أو المديدة
(بين النوبات)

المعالجة الوقائية (بين النوبات)

- Corticosteroids
- Long-Acting bronchodilators
  - β_2-adrenergic agents
  - Methylxanthines
- Cromolyn sodium/Nedrocromil
- Leukotriene inhibitors
- Anti-IgE monoclonal antibodies

الـ Glucocorticoids الاستنشاقية

- آلية التأثير
  - ↓ العلامات المرضية لالتهاب الطرق الهوائية المتواسطة جزئياً بتثبيط إنتاج السيتوكينات الالتهابية
  - تحسن من فرط إستجابة الطرق الهوائية للعديد من الوسائط الالتهابية المقبضة للقصبات بعد المعالجة المطولة فتحصر بذلك الارتكاس الآني والمتأخر تجاه الأليرجين
  - تعاكس آنياً تفعيل الخلايا الالتهابية وتنقص الوذمة الموضعية نتيجة ↓ موضعي لإنتاج البروستاغلاندينات الالتهابية واللوكوترينات، كما ← تنظيم أعلى للمستقبلات الأدرنرجية، مما يحسن من استجابة المستقبلات للأدوية المشابهة
- الدور العلاجي
  - هي من أكثر العلاجات المضادة للالتهاب فعالة في الربو
- التأثيرات غير المرغوبة
  - تأثيرات موضعية (نمو المبيضات في الفم، بحة في الصوت، سعال نتيجة تخريش الطرق الهوائية العليا)
  - نتيجة امتصاصها الجهازي الجزئي فالتأثيرات الجهازية غير المرغوبة تتعلق بالمقدار المستعمل وقدرة الغليكوكورتيكوئيد وحرائكه الفارماكولوجية

الـ Glucocorticoids الاستنشاقية

- **Beclomethasone dipropionate**
  - **Dosage: 200-1000µg**
  - **يتعطل ببطء عندما يصل إلى الدوران**
- **Budesonide**
  - **Dosage: 200-800µg**
  - **يتعطل بشكل كبير بالعبور الكبدي الأولي**
- **Flunisolide**
  - **500-2000µg**
- **Fluticasone**
  - **100-500µg**
  - **امتصاصه ضئيل من طريق الهضم يفضل استعماله بمقادير كبيرة استنشاقاً ويفضل استعماله عند الأطفال إذا لزم الأمر**
- **Tramcinolone acetonide**
  - **400-2000µg**

الـGlucocorticoids الجهازية

- **طريق الإدخال**
  - **الفم بلعاً**
  - **الخلالية**
- **آلية التأثير**
  - **تعمل بالآلية نفسها التي تعمل بها المستحضرات الاستنشاقية لكن الجهازية تطال بتأثيرها خلايا مختلفة**
- **الدور العلاجي**
  - **المعالجة بالـGlucocorticoids المديدة تستعمل في العلاج الوقائي للربو المستمر الخطر**

- **التأثيرات غير المرغوبة**
  - ترقق العظم
  - ارتفاع الضغط الشرياني
  - الداء السكري
  - إلغاء المحور الوطائي النخامي
  - الساد
  - الزرق
  - البدانة
  - ترقق الجلد يؤدي إلى تحززه
  - كدمات
  - ضعف عضلي
  - إنتان بـ **herpes virus** مميت ذكر عند المرضى المعرضين لهذا الفيروس عندما يستعملون الغليكوكورتيكوئيدات الجهازية

موسعات القصبات الأدرنرجية المديدة التأثير

- **Sustained-released albuterol**
- **Salmeterol**
- **Formoterol**

- **طريق الإدخال**
  - **Inhaled**
  - **Oral**
- **آلية التأثير**
  - آلية تأثير مشابهات **2 β** قصيرة الأمد نفسها
  - تأثيرها يدوم **12** ساعة على الأقل

التأثيرات غير المرغوبة

يحدث القليل من التأثيرات (التنبيه القلبي الوعائي، رجفان في العضلات الهيكلية وهبوط في الضغط الشرياني) مقارنة بالمعالجة عن طريق الفم بلعاً ولاسيما إذا كانت مشركة مع التيوفيللين

الكزانتينات

- **Naturally Occurring Agents**
  - Caffeine (Coffee and kola beans; tea leaves)
  - Theophylline (Tea leaves)
  - Theobromine (Cocoa seeds or beans)
- **Synthetic Derivatives**
  - Dyphylline
  - Proxyphylline
  - Enprophylline

Methylxanthines

- طريق الاستعمال
  - Oral or Parenteral
- آليات التأثير

يمكن للتوسع القصبي أن يسند إلى تثبيط الفوسفوديستراز (> 10 ملغ/ليتر)، أما الفعل المضاد للالتهاب فهو مجهول السبب ويمكن أن يحدث بتركيز منخفض (5-10 ملغ/ليتر) وهذا يمكن أن يكون نتيجة تثبيط مستقبلات الأدينوزين فتزيل التثبيط على الأدنيل سيكلاز (إتقبض الليف الأملس المعزول وإتحرر الهيستامين والبراديكينين من الخلايا البدينة)

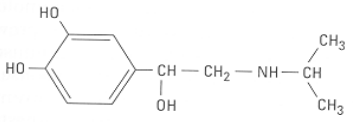
  - تشيردراسات عديدة بأن لها تأثيراً خفيفاً أو لا تملك أي تأثير على فرط استجابة الطرق الهوائية

- الدور العلاجي

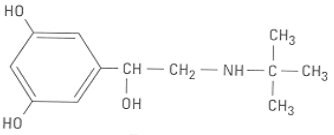
  - يفيد التيوفيللين المديد (المعالجة بين النوبات) في ضبط علامات الربو المزمن ويحسن وظيفة الرئة

- **التأثيرات غير المرغوبة (التركيز البلاسمي >15 مكغ/مل)**
  - **هضمية: غثيان وإقياء**
  - **عصبية : نوبات**
  - **قلبية وعائية : تسرع قلبي ،اضطراب نظم قلبي**
  - **رئوية: تنبيه مركز التنفس**

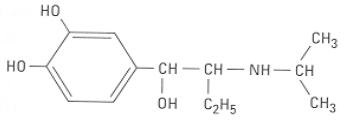
يجب مراقبة عيار التيوفيللين عندما يتجاوز المقدار > 10 ملغ/ كغ أو عندما يعاني المريض من تأثيرات غير مرغوبة لدى استعمال مقدار اعتيادي



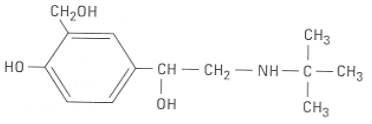
Isoproterenol



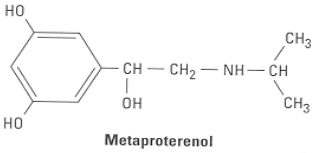
Terbutaline



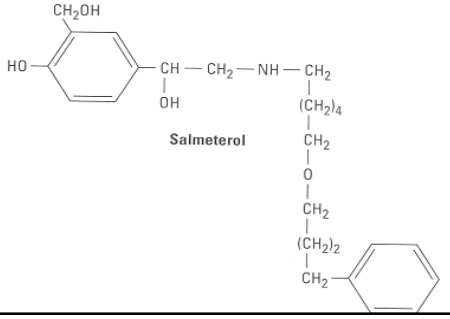
Isoetharine



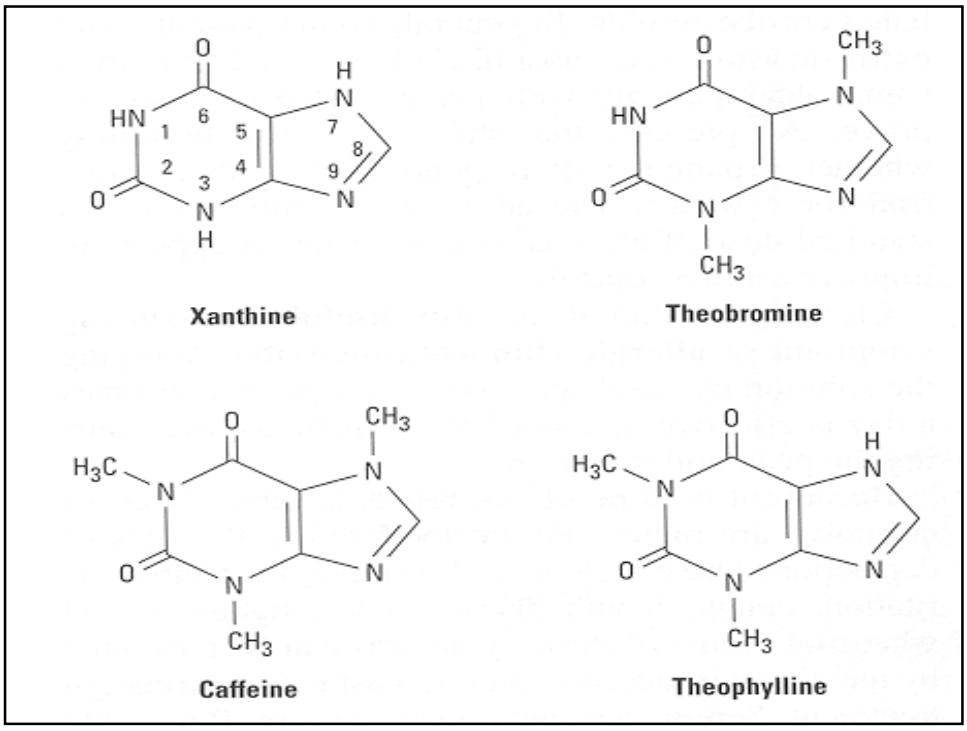
Albuterol (salbutamol)



Metaproterenol

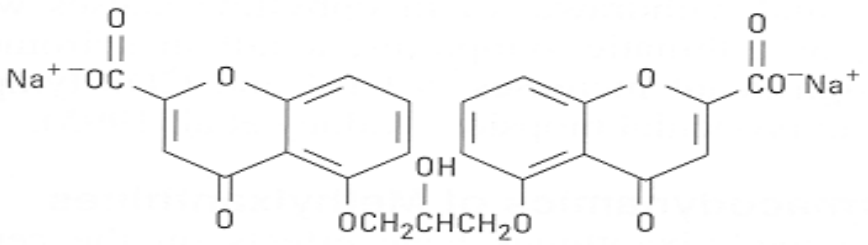


Salmeterol

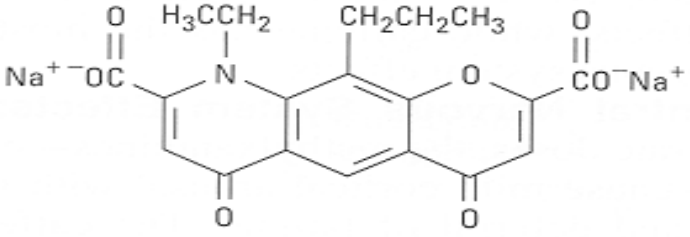


Cromolyn and Nedrocromil Sodium

- طريق الاستعمال
  - Inhaledاستنشاقاً
- آليات التأثير
  - آلية التأثير غير واضحة تماماً هذه الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرونيدية تثبط جزئياً IgE الذي يتوسط التحرر من الخلايا البدينة ويملك تأثيرات مثبطة لخلايا التهابية أخرى (البالعات ،الأيوزينات ووحيدات النوى)
  - هناك بعض الدلائل تثبت بأن هذه الأدوية تبدل من وظيفة قنوات الكلور في الغشاء الخلوي
- الدور العلاجي
  - يستعمل لضبط الربو المستمر المعتدل
  - يستعمل وقائياً .هذه الأدوية تثبط الطور الباكر والمتأخر المحدث بالأليرجين المؤدي إلى تحدد في الطرق الهوائية وبعد التعرض للجهد والهواء البارد الجاف وsulfur dioxide
  - لا توجد معطيات حتى الآن تثبت فعالية هذه الأدوية في إنقاص فرط الاستجابة في الطرق الهوائية
  - يتطلب استعمال هذه الأدوية 4-6 أسابيع لتحديد فعاليتها
- التأثيرات غير المرغوبة
  - ضئيلة (سعال، تخريش صدري ، ضيق صدري ، وزيز وجفاف في الفم)



Cromolyn sodium



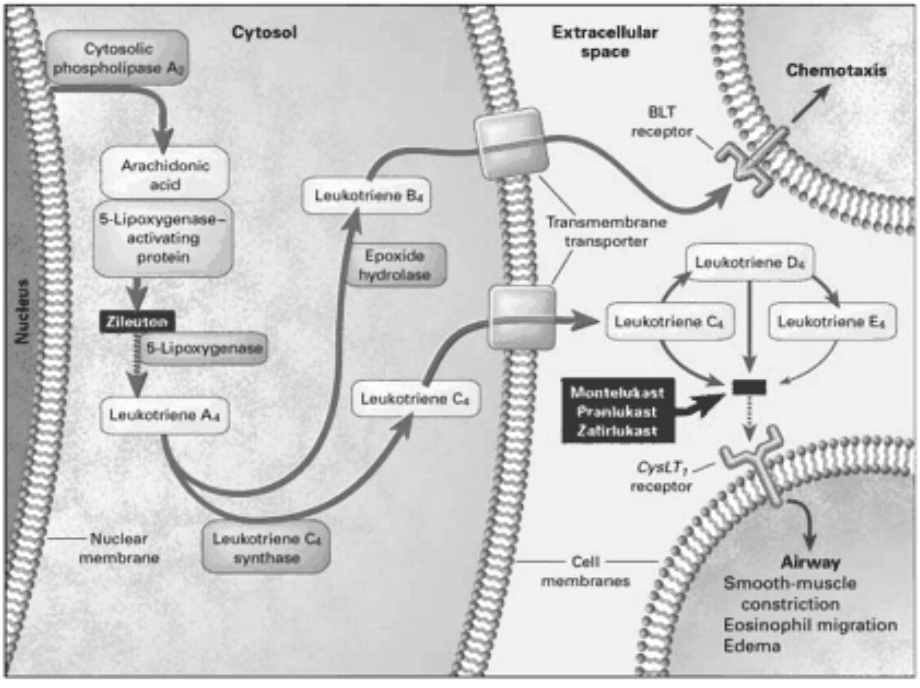
Nedocromil sodium

معدلات الـLeukotriene

- montelukast, zafirlukast
- 5-lipoxeygenase inhibitor (zileuton)

معدلات الـLeukotriene

- طريق الاستعمال
  - الفم بلعاً Oral
- آلية التأثير
  - تحصر مستقبلات CysLT1 في الليف الأملس العضلي في الطرق الهوائية وبالتالي فإنها تثبط تأثيرات الـcysteinyl leukotrienes التي تتحرر من الخلايا لبدينة والأيوزينية
  - مثبطات الـ 5-lipoxygenase تحصر اصطناع leukotrienes



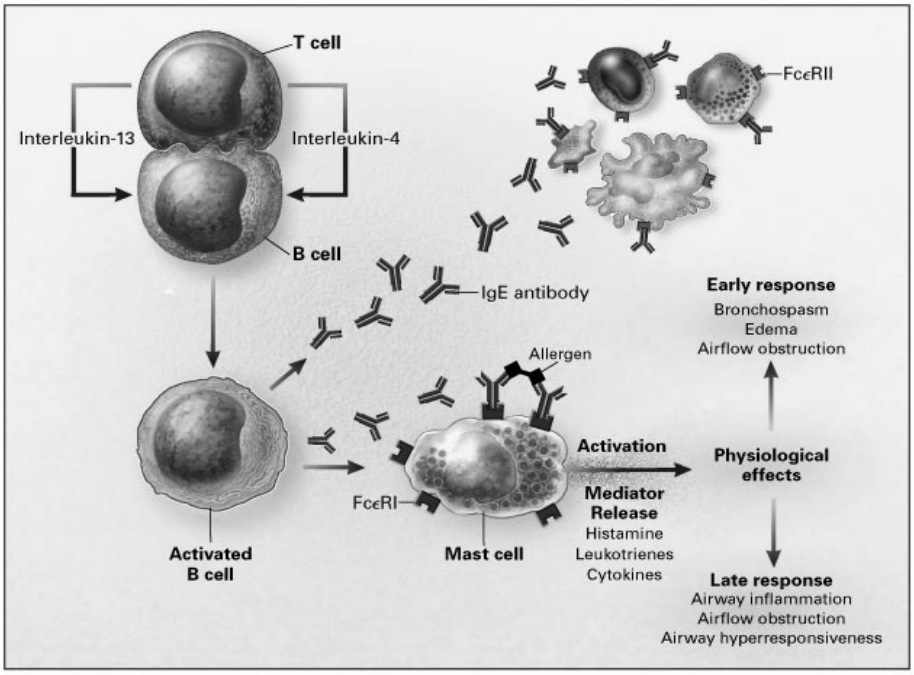
معدلات الـLeukotriene

- دورها العلاجي
  - تتصف هذه المواد بفعل موسع قصبي ضئيل فهي تخفف من العلامات والأعراض وتحسن وظيفة الرئة وتنقص من تفاقم الربو
  - تأثيراتها أقل من تأثير مقادير قليلة من الـ glucocorticoids الاستنشاقية وبالتالي فإن استعمالها يكون مساعداً لإنقاص مقدار الـglucocorticoid الذي يحتاجه المريض المصاب بالربو المعتدل والشديد
    - ملاحظة: إن معدلات الـ leukotriene هي أقل فعالية من مشابهات β 2 الطويلة الأمد الاستنشاقية عندما تضاف للمعالجة

معدلات الـLeukotriene

- التأثيرات غير المرغوبة
  - بشكل عام هذه الأدوية جيدة التحمل
    - يجب مراقبة وظائف الكبد في سياق المعالجة بالـZileuton (ذكرت حالات تسمم كبدي)
    - ذكرت تقارير عديدة بحدوث متلازمة Churg-Strauss في سياق المعالجة بهذه الأدوية

IgE Antibodies



الأجسام الضدية Anti-IgE

- هي عوامل موجهة لإنقاص إنتاج IgE بتأثيرها على الـ4 interleukin أو على الـ IgE نفسه

- الأجسام الضدية المحضونة وحيدة النسيلة تشكل معقداً مع الـ IgE الحرة (rhuMAb or omalizumab) فتمنع تداخلها مع الخلايا البدينة والأسسة

- تخفف من الطور الباكر والمتأخر لانسداد الطرق الهوائية كجواب للمحسسات وتزيل من تراكم الحمضات في الطرق الهوائية

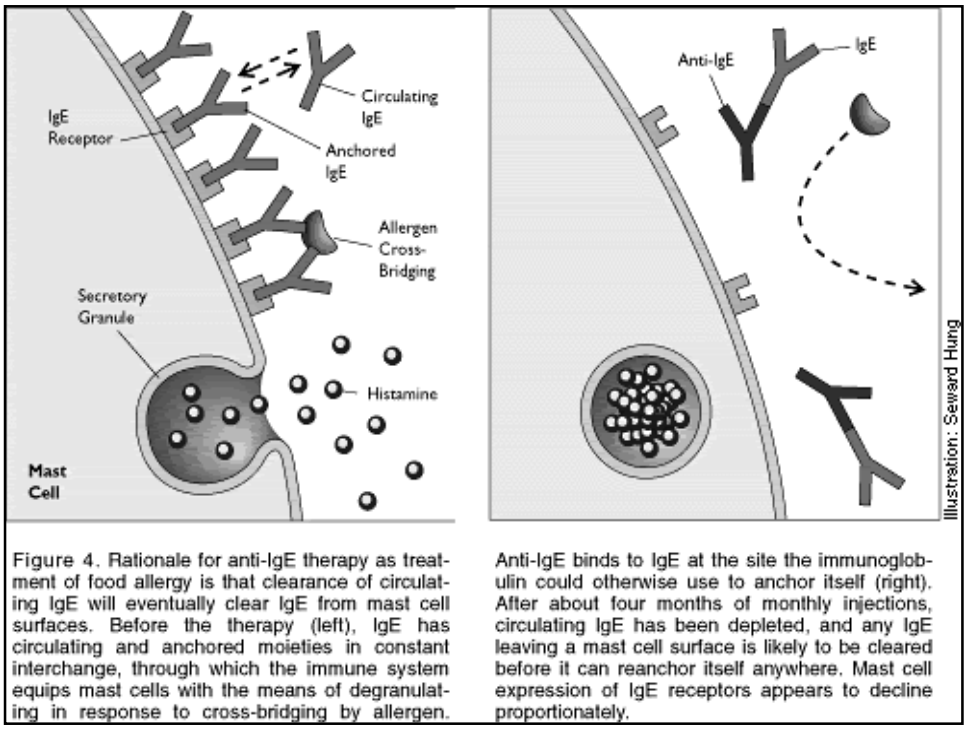
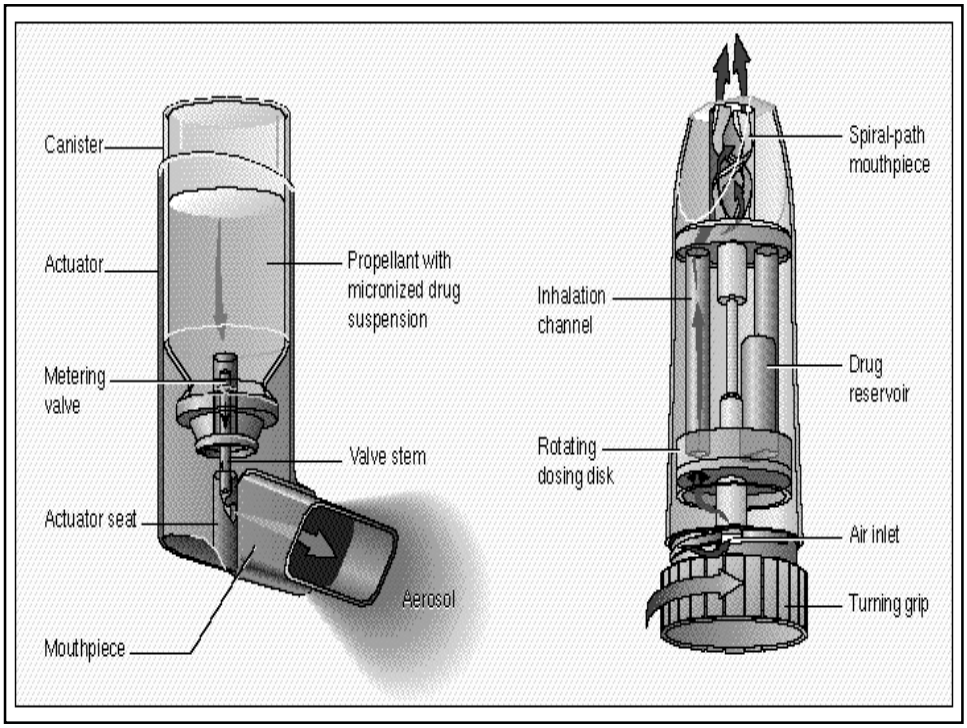


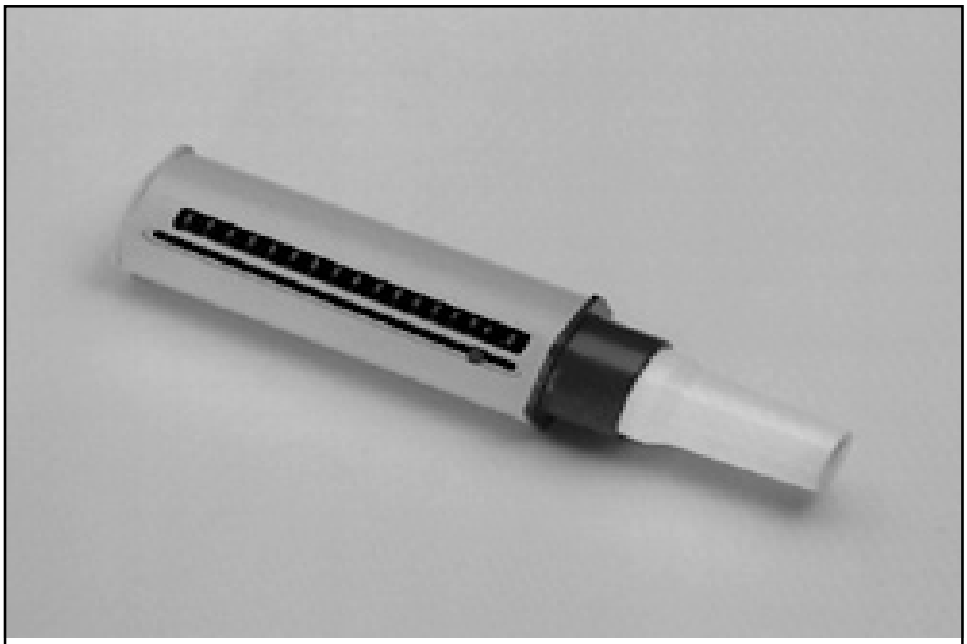
Figure 4. Rationale for anti-IgE therapy as treatment of food allergy is that clearance of circulating IgE will eventually clear IgE from mast cell surfaces. Before the therapy (left), IgE has circulating and anchored moieties in constant interchange, through which the immune system equips mast cells with the means of degranulating in response to cross-bridging by allergen. Anti-IgE binds to IgE at the site the immunoglobulin could otherwise use to anchor itself (right). After about four months of monthly injections, circulating IgE has been depleted, and any IgE leaving a mast cell surface is likely to be cleared before it can reanchor itself anywhere. Mast cell expression of IgE receptors appears to decline proportionately.

طرق استعمال الأدوية

- Inhaled
  - Metered dose inhalers (MDI)
    - "Spacers"
  - Dry powder inhalers (DPI)
  - Nebulized ("wet") aerosols
- Oral
- Parenteral
  - Subcutaneous
  - Intramuscular
  - Intravenous



Beta2-Selective Drugs



Peak Flow Meter

Key Points

- Corticosteroids: Most potent and effective anti-inflammatory medication currently available
- Cromolyn sodium and nedrocromil: Mild-to-moderate anti-inflammatory medication.
- Leukotriene inhibitors: May be considered an alternative therapy to low dose inhaled corticosteroids or cromolyn sodium or nedrocromil for patients >12 years of age with mild persistent asthma.

Key Points

- Long-acting beta$_2$-agonists: These drugs are typically used concurrently with anti-inflammatory medications for long-term control of symptoms, especially nocturnal symptoms.
- Methylxanthines: Sustained release theophylline is a mild-to-moderate bronchodilator used principally as an adjuvant to inhaled corticosteroids for prevention of nocturnal asthma symptoms.