جامعة دمشق

كلية الطب البشري

تدبير الربو القصبي (١)

المداواة السريرية – السنة الخامسة

د. سفير حبيب

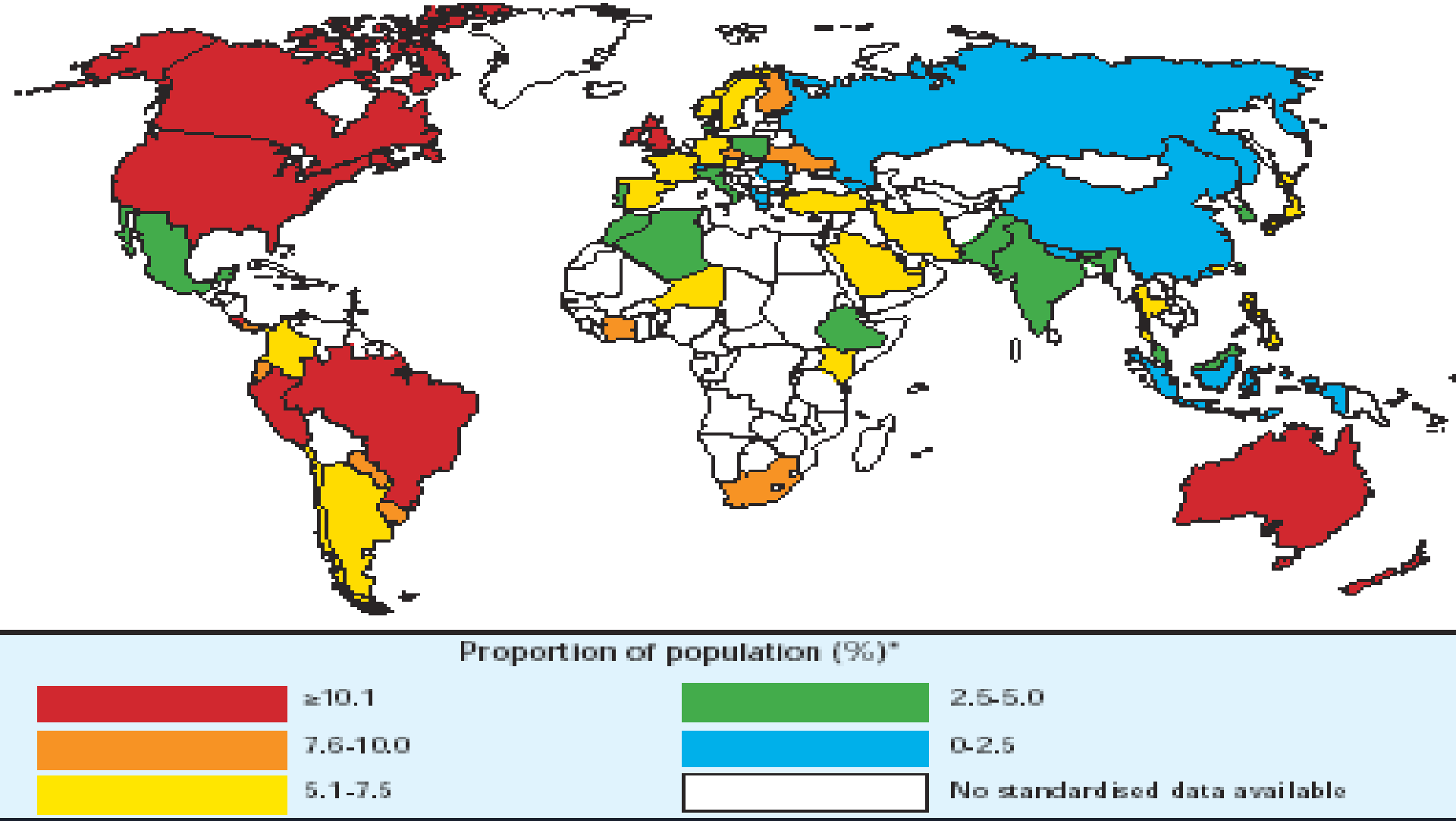
Asthma الربو

- 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 يمكن أن يصابوا بنوبة :

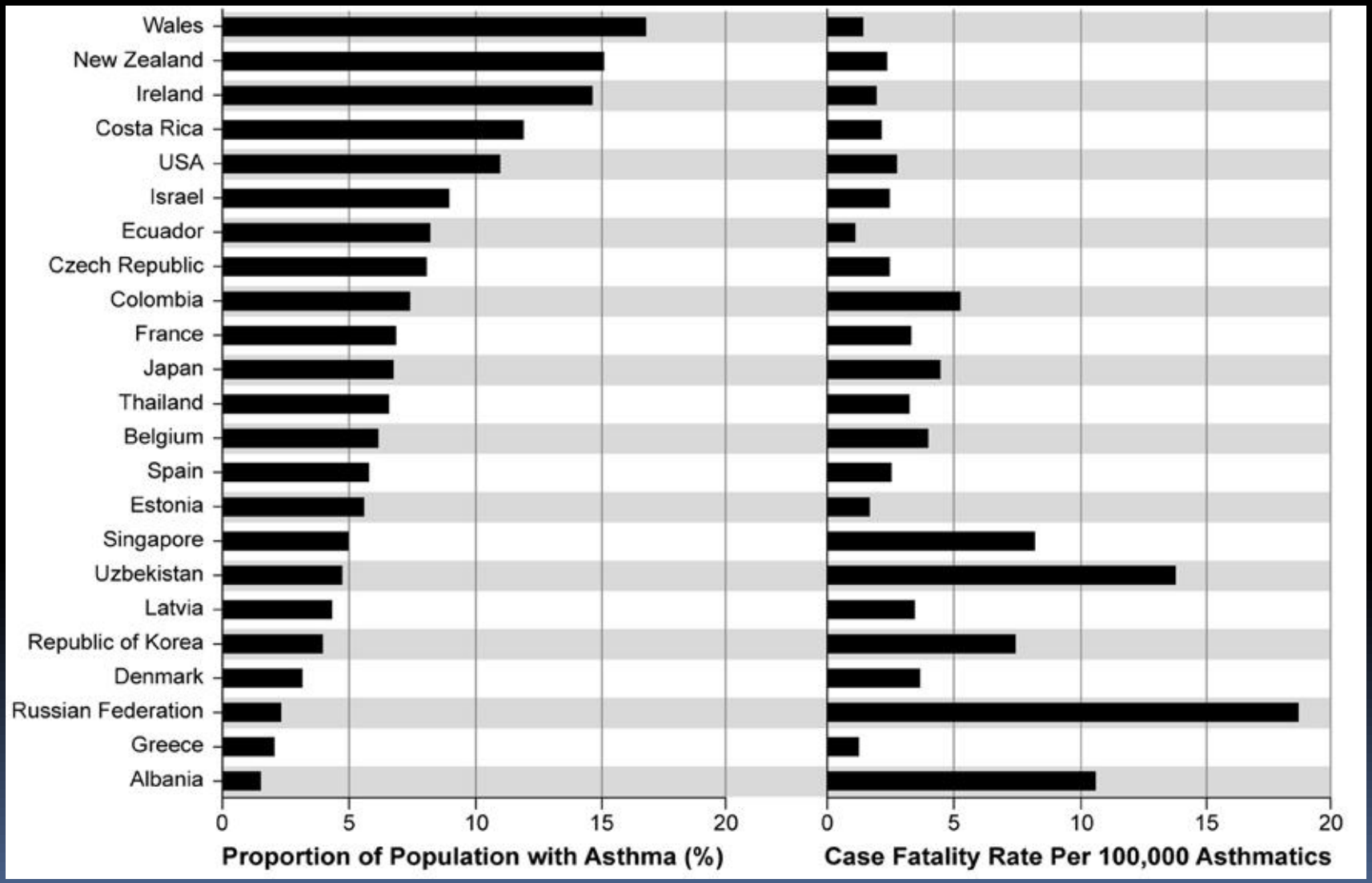
ـ لدى التعرض للمحسسات

ـ عند القيام بجهد فيزيائي أو التعرض للشدة النفسية

أو ـ بعد الإصابة بإنتان فيروسي في الطرق التنفسية العليا



World map of the prevalence of clinical asthma



Source: Masoli M et al. Allergy 2004

أسباب زيادة انتشار الربو

- مستوى أفضل للحياة
- الشدة
- النظام الغذائي
- زيادة التلوث
- تحسن طرق التشخيص

التظاهرات السريرية

- يتظاهر سريرياً بحدوث أزمات معاودة من **زلة اشتدادية زفيرية صفيرية:**

ـ تظهر ليلاً وأحياناً في النهار

ـ تزداد بالأعمال المجهدة

ـ تترافق باضطرابات إنسدادية في التهوية مختلفة الشدة

ـ تعنو للمعالجة وتتحسن باستعمال منبهات المستقبلات الأدرنرجية β 2

الآلية الإمراضية :

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

يمكن للتمارين أن تثير نوبة ربو

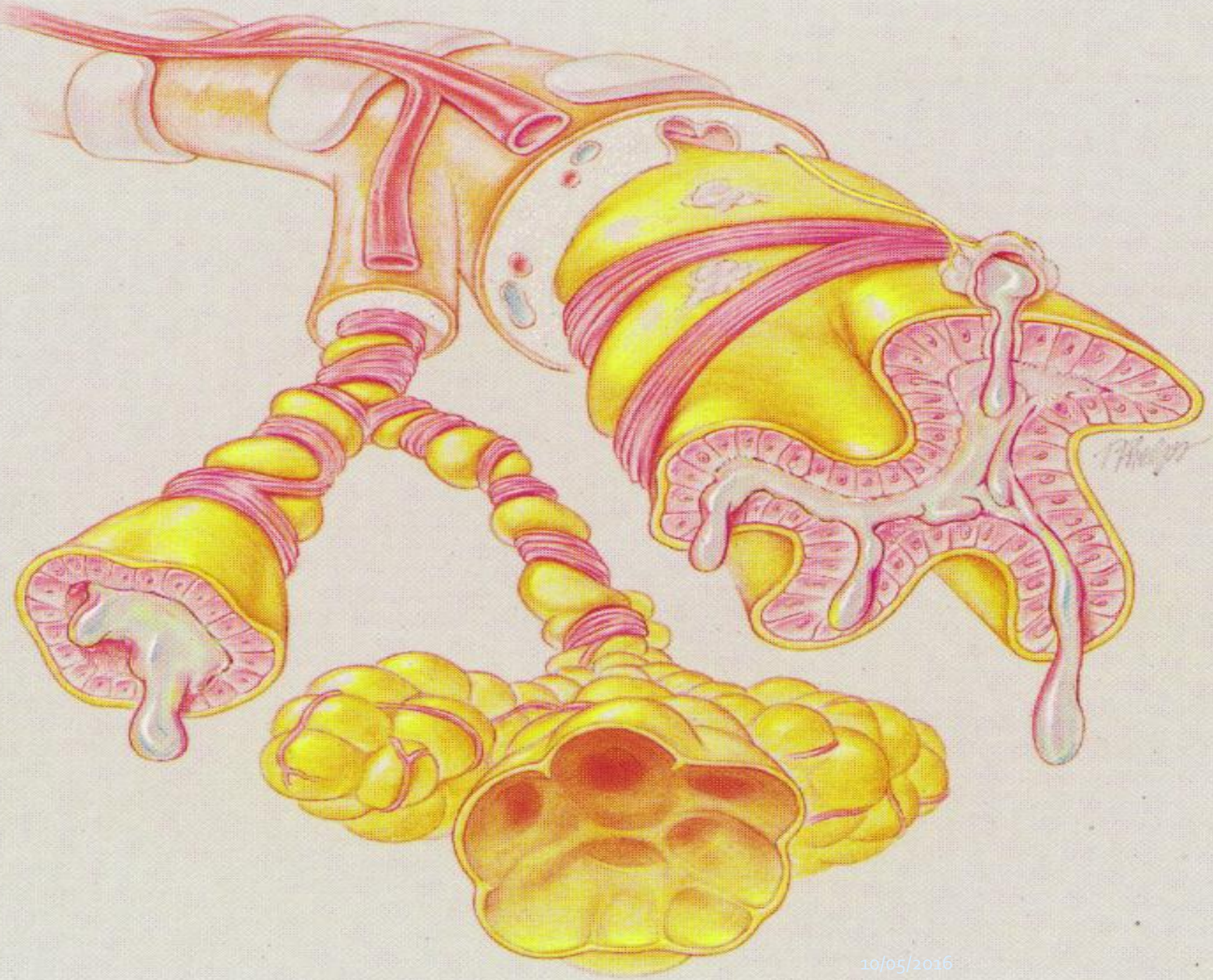
الربو لا يمكن أن يؤدي للموت

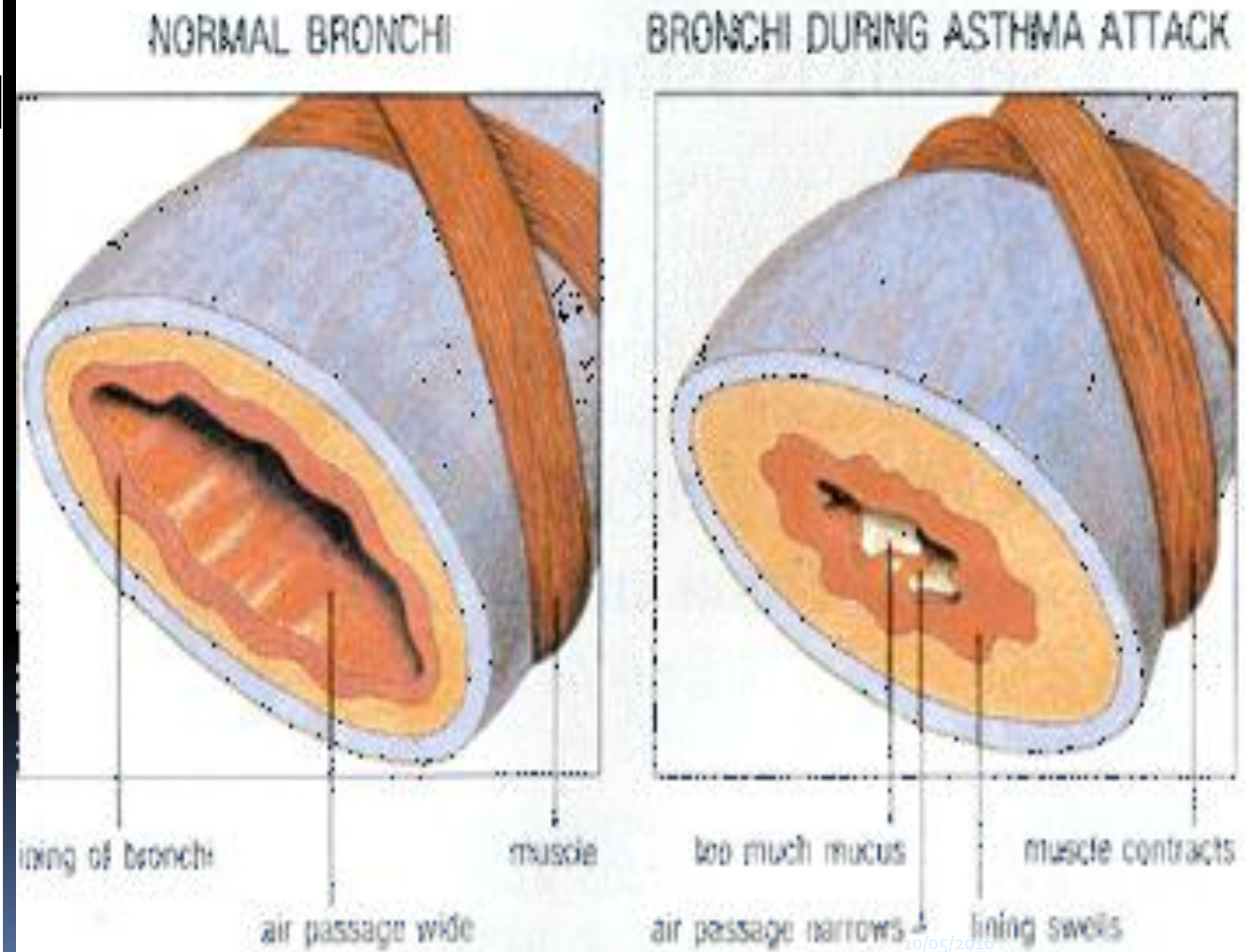
الفيزيولوجيا المرضية للربو

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

الموجودات المرضية

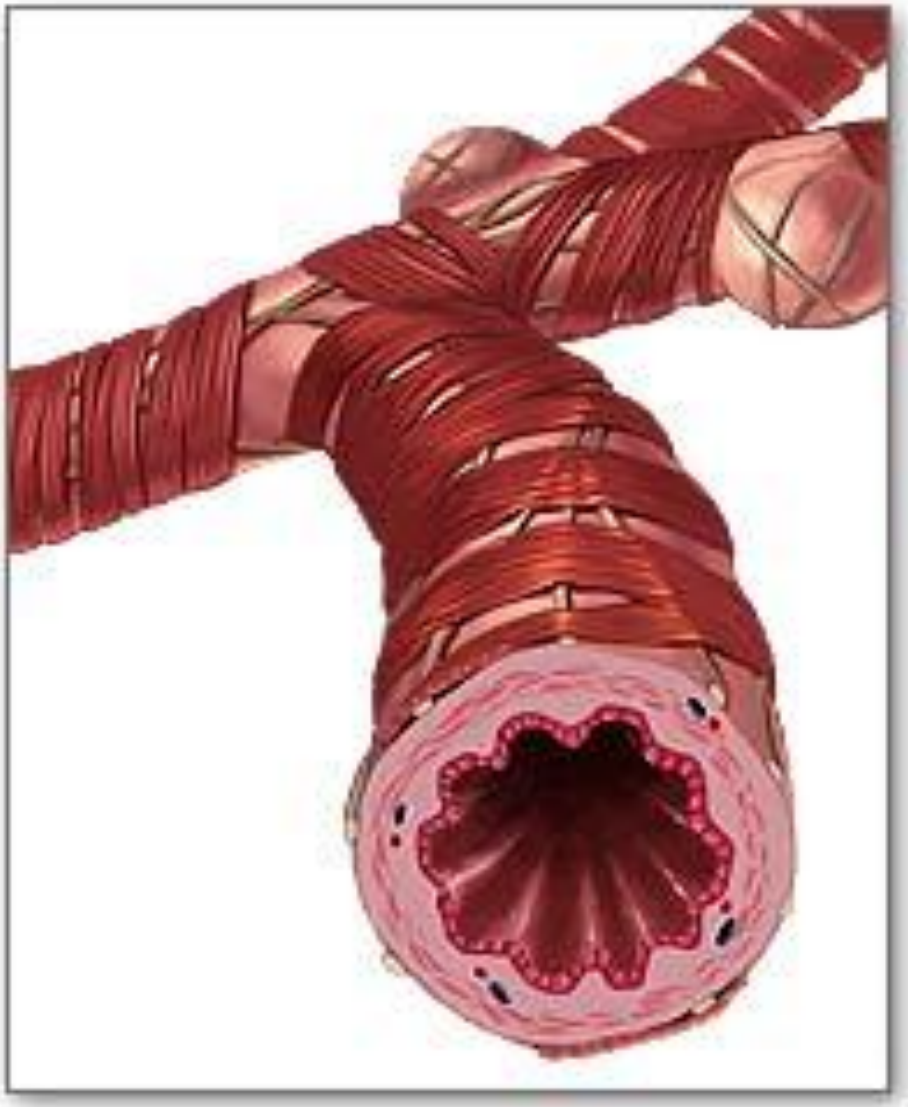
- تقبض قصبي
- فرط تضخم رئوي
- فرط تصنع في الليف الأملس المحيط بجدر القصبات والقصيبات
- ثخانة في الغشاء القاعدي
- وذمة مخاطية




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

بعض العوامل المحرضة للربو

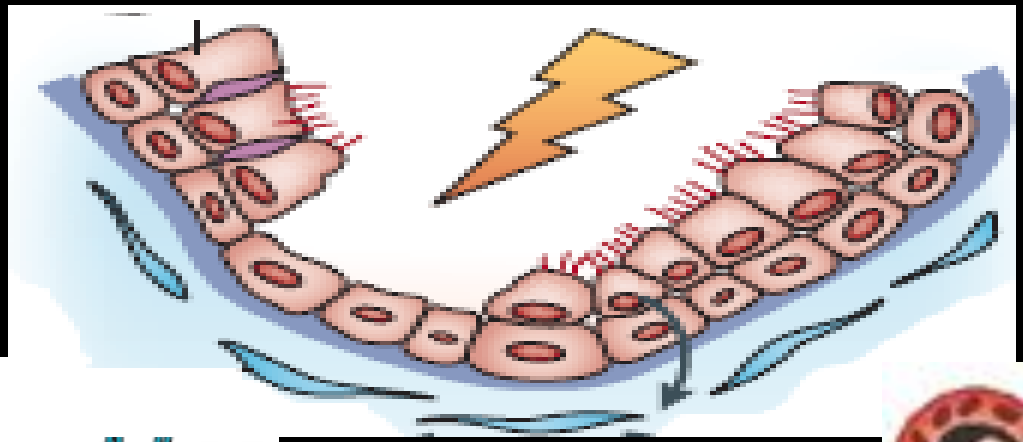
الخلايا الهامة المسؤولة عن الجواب الالتهابي

- Mast cells
- Lymphocytes
- Eosinophils
- Neutrophils

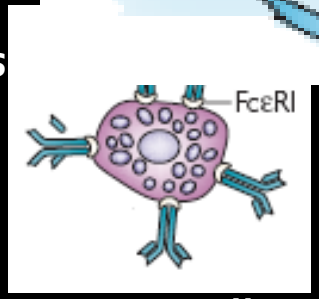
الموجودات الكيميائية المسؤولة عن الالتهاب

- 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)

Macrophages

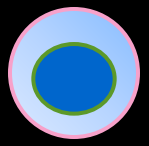


Epithelial remodeling



Mast cells

Histamine
Leucotrines
Prostaglandins

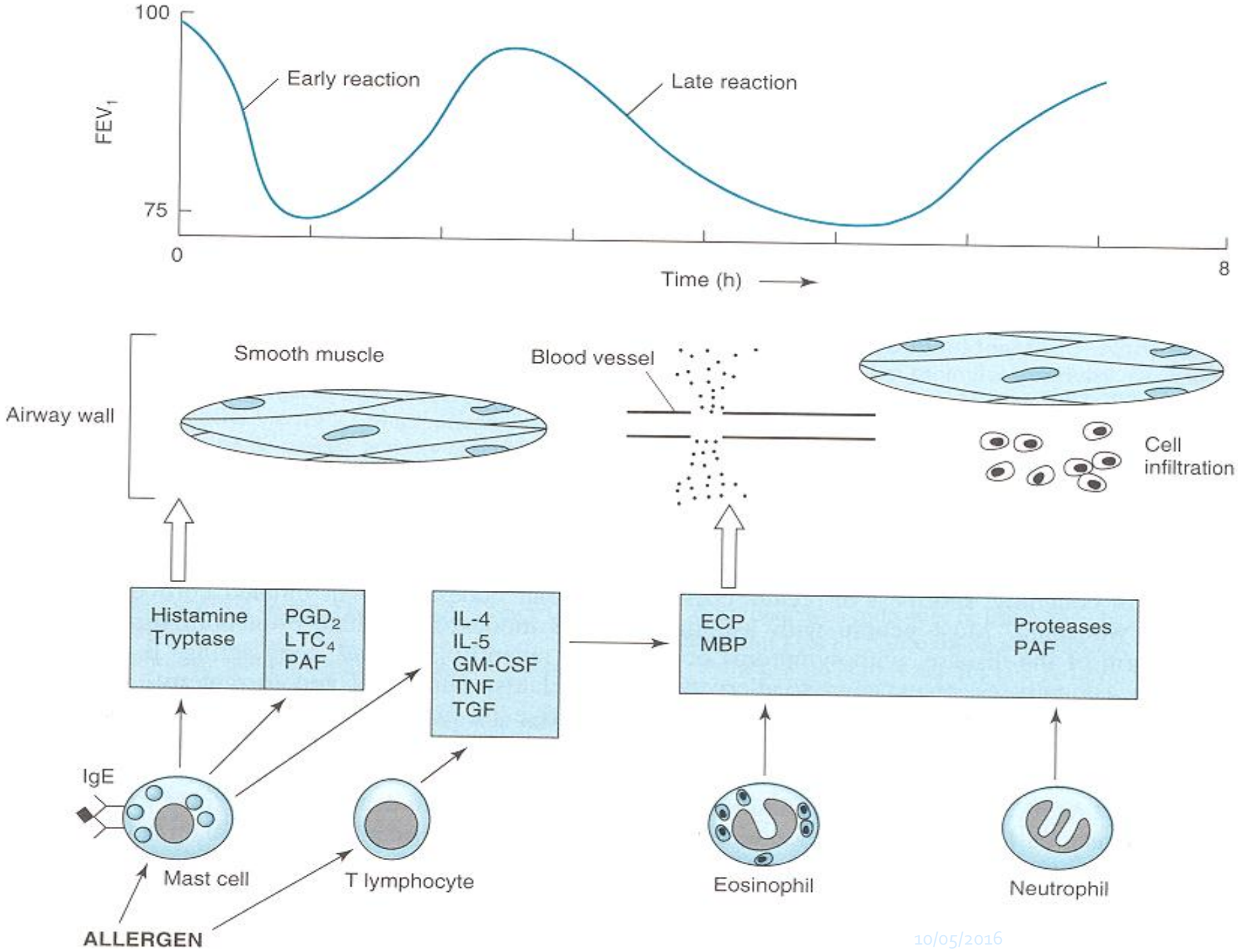


Th cells

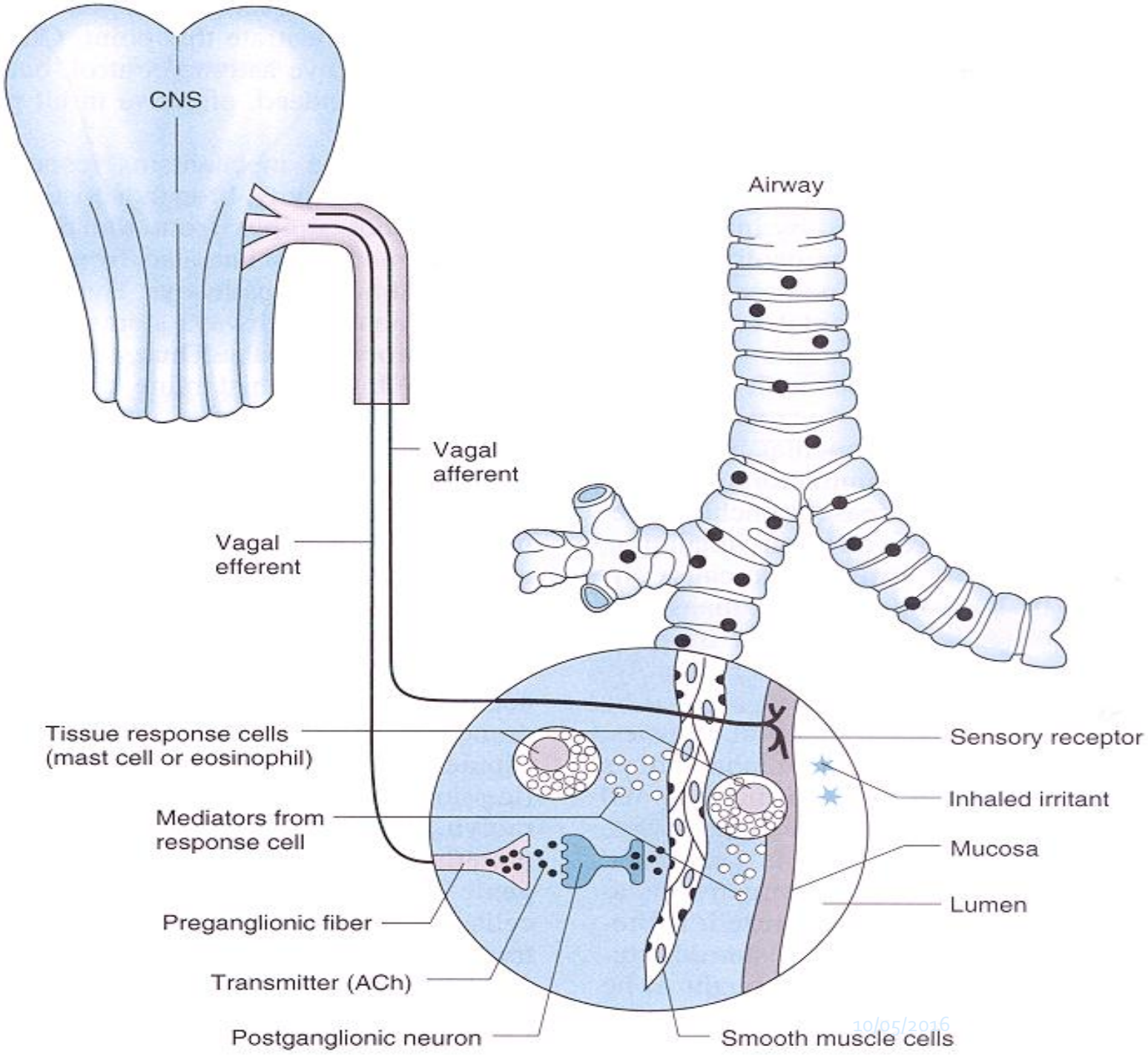
Eosinophils

Smooth muscle constriction

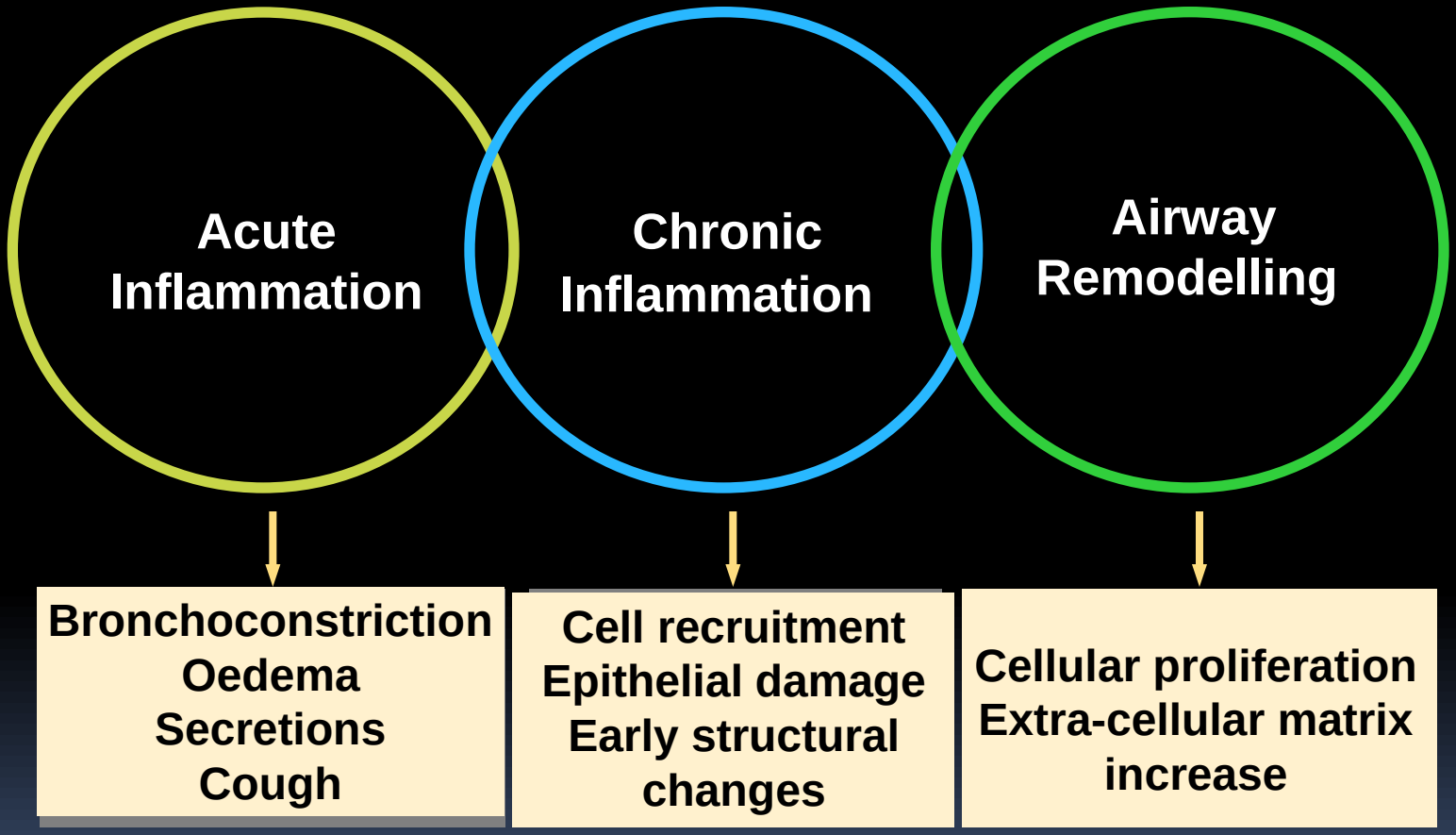
Th cells


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

10/05/2016


CNS
Airway
Vagal afferent
Vagal efferent
Tissue response cells (mast cell or eosinophil)
Mediators from response cell
Preganglionic fiber
Transmitter (ACh)
Postganglionic neuron
Sensory receptor
Inhaled irritant
Mucosa
Lumen
Smooth muscle cells
10/05/2016

Targets and mechanisms



تصنيف الربو حسب الشدة: 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

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 الانسداد في الطرق الهوائية (توسيع القصبات)
- الوقاية من حدوث الأزمات

معالجة الربو

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
- inhibitors of mast cell degranulation

التدابير العلاجية العامة للربو

- مزيلات النوبة (معالجة إسعافية) "Relievers"
  - Short-acting bronchodilators
    - β_2-adrenergic agents
    - Anti-cholinergic (Parasympatholytic) agents

- ضابطات الربو (المعالجة الوقائية أو المديدة) "Controllers"
  - Corticosteroids
  - Long-Acting bronchodilators
    - β_2-adrenergic agents
    - Methylxanthines
  - Cromolyn sodium
  - Leukotriene inhibitors
  - Anti-IgE monoclonal antibodies

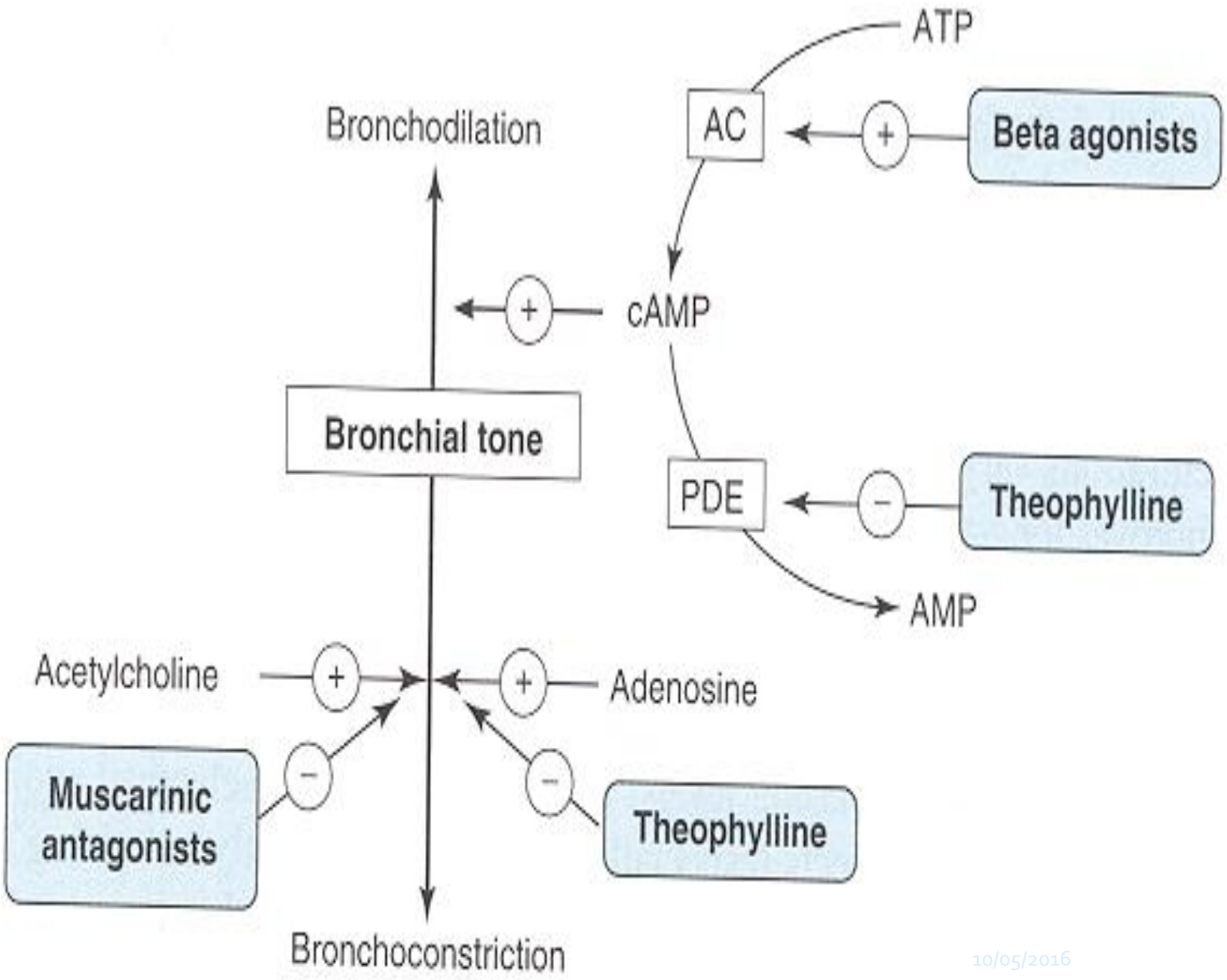
مقارنة بين الأشكال الاستنشاقية والأشكال الفموية لأدوية الربو

	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)


ATP
AC
Beta agonists
Bronchodilation
cAMP
Bronchial tone
PDE
Theophylline
AMP
Acetylcholine
Adenosine
Muscarinic antagonists
Theophylline
Bronchoconstriction

مشابهات β2 الاصطفائية

- أكثر مشابهات الودي استعمالاً في معالجة الربو
- فعالة عن طريق الاستنشاق أو عن طريق الفم بلعاً أو بالطرق الخلالية
- تمتلك تأثيراً اصطفائياً على المستقبلات β2
- تحدث توسعاً قصبياً معادلاً للتوسع المحدث بالـ isoproterenol
- تقسم إلى مجموعتين (حسب مدة التأثير):

ـ قصيرة التأثير (3-4 ساعات):

albuterol, terbutaline, pirbuterol, bitolterol, fenoterol

ـ مديدة التأثير (12 ساعة على الأقل):

formoterol, salmeterol, bambuterol

مشابهات β2 الاصطفائية

- أهم المركبات المتوفرة:

Albuterol (Salbutamol) (Ventoline ®) -

Fenoterol (Berotec ®) -

Pirbuterol (Maxair autohaler ®) -

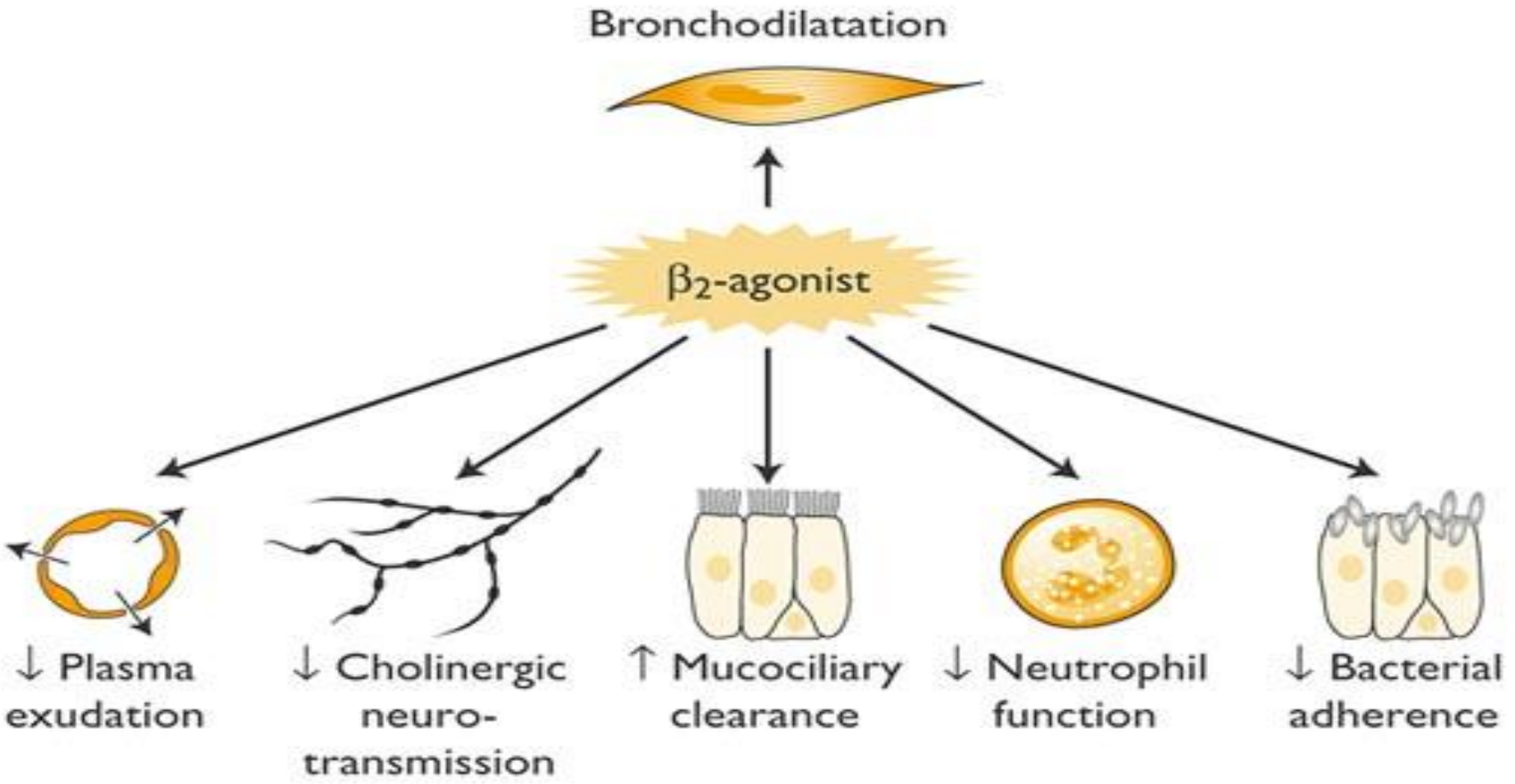
Terbutaline (Bricanyl ®, Bricanyl ® LP) -

Formoterol (Foradil ®) -

Salmeterol (Serevent ®) -

Bambuterol (Oxeol ®) -

دور مشابهات بيتا في الربو والانسداد الرئوي المزمن



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

مشابهات المستقبلات الأدرنرجية β2 قصيرة الأمد

- يحدث التأثير الأعظمي خلال 30 دقيقة
- طريق الاستعمال: الاستنشاق/ الطرق الخلالية
- 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 لمنع حدوث نوبة الربو المحرضة بالجهد
  - تستعمل لضبط التقبض القصبي
    - زيادة استعمالها تشير إلى تفاقم الربو وتدعو إلى ضرورة البدء أو التشديد على معالجة منتظمة مضادة للالتهاب

التأثيرات غير المرغوبة لمشابهات β 2

- نادرة بطرق الاستنشاق:
  - رجفان
  - خفقان وتسرع قلب
  - صداع
  - أرق
  - نزق وقلق
  - دوار
  - غثيان
- بالطرق الخلالية: ارتفاع سكر الدم، نقص بوتاسيوم الدم
- 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) (1)

- أهم المركبات:
  - (Atrovent ®) Ipratropium
  - (Tersigat ®) Oxytropium
- طريق الاستعمال: استنشاق
- يعتبرالـ **Ipratropium** بديلاً عن مشابهات β2 عند المرضى الذين يعانون من تأثيراتها غير المرغوبة (تسرع القلب ، اضطراب النظم القلبي، الرجفان)
- تملك تأثيراً مسانداً عندما تستعمل إرذاذاً بشكل متواقت مع مشابهات β2 في معالجة نوبة الربو
  - Combivent ® (salbutamol + ipratropium)
  - Bronchodual ® (Fenoterol + ipratropium)

مضادات قدرة الكولين (حالات نظير الودي) (2)

- 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 الطور الباكر ولا تؤثر في الطور المتأخر الارتكاسي الأليرجيائي ولا تملك أي تأثير على التهاب الطرق الهوائية
  - أقل قدرةً في إحداث التوسع القصبي من مشابهات β2 وبشكل عام يكون بدء التأثير بطيئاً (30-60 دقيقة لحصول التأثير الأعظمي)
- التأثيرات غير المرغوبة:
  - جفاف الفم، طعم لاذع، تخريش بلعومي وأحياناً توسع حدقي أو زرق حاد