جامعة دمشق

كلية الطب البشري

تدبير الربو القصبي (٢)

المداواة السريرية – السنة الخامسة

د. سفير حبيب

المعالجة الوقائية أو المديدة
(بين النوبات)

المعالجة الوقائية (بين النوبات)

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

الـ Glucocorticoids الاستنشاقية (1)

- الدور العلاجي
  - أكثر العلاجات المضادة للالتهاب فعاليةً في الربو
- آلية التأثير
  - ↓ العلامات المرضية لالتهاب الطرق الهوائية المتواسطة جزئياً بتثبيط إنتاج السيتوكينات الالتهابية
  - تحسن 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
    - تنظيم أعلى للمستقبلات الأدرنرجية، الأمر الذي يحسن استجابة المستقبلات للأدوية المشابهة

الـ Glucocorticoids الاستنشاقية (2)

- التأثيرات غير المرغوبة
  - تأثيرات موضعية:

ـ نمو المبيضات في الفم

ـ بحة في الصوت

ـ سعال نتيجة تخريش الطرق الهوائية العليا

  - التأثيرات الجهازية غير المرغوبة (نتيجة امتصاصها الجهازي الجزئي) تتعلق بالمقدار المستعمل وقدرة الغليكوكورتيكوئيد وحرائكه الفارماكولوجية

الـ Glucocorticoids الاستنشاقية

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

الـ Glucocorticoids الجهازية (1)

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

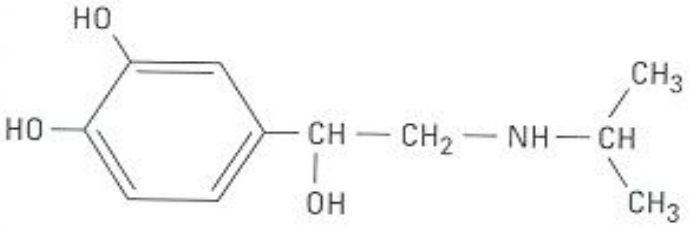
الـ Glucocorticoids الجهازية (2)

- التأثيرات غير المرغوبة
  - ترقق العظم
  - ارتفاع الضغط الشرياني
  - الداء السكري
  - تثبيط 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)

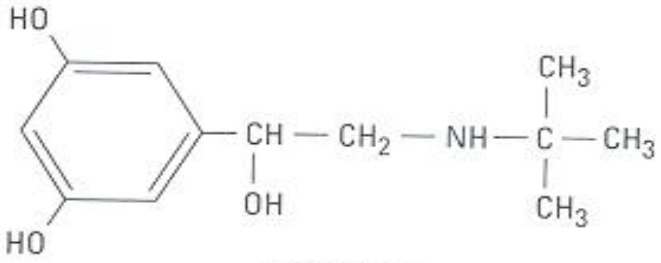
موسعات القصبات الأدرنرجية مديدة التأثير

- Sustained-released albuterol
- Salmeterol
- Formoterol
- طريق الإدخال
  - Inhaled
  - Oral
- آلية التأثير
  - آلية تأثير مشابهات β2 قصيرة الأمد نفسها
  - تأثيرها يدوم 12 ساعة على الأقل
  - التأثيرات غير المرغوبة

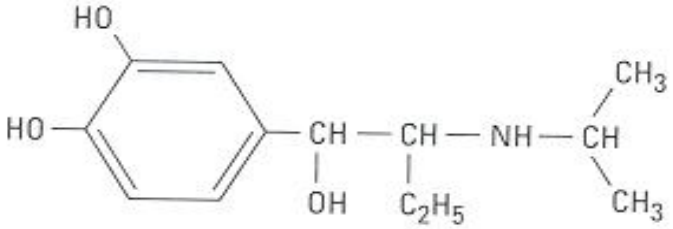
تحدث القليل من التأثيرات (التنبيه القلبي الوعائي، رجفان في العضلات الهيكلية، هبوط في الضغط الشرياني) بالمقارنةً مع المعالجة بطريق الفم بلعاً ولاسيما إذا كانت مشركة مع التيوفيللين



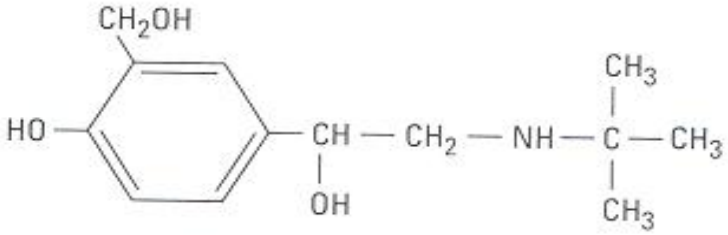
Isoproterenol



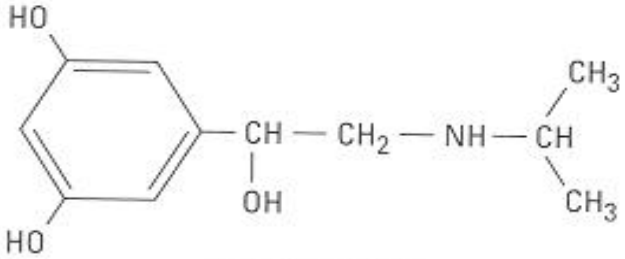
Terbutaline



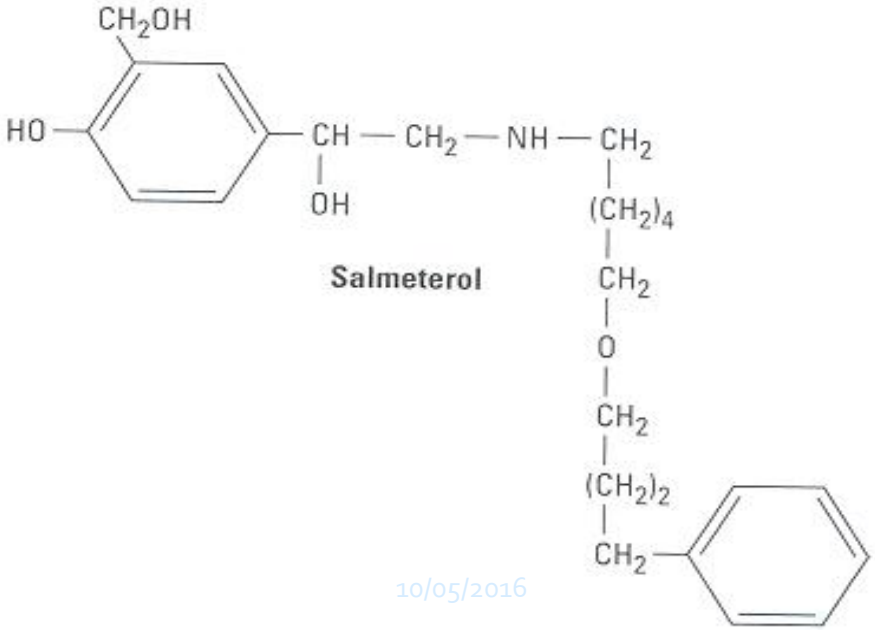
Isoetharine



Albuterol (salbutamol)



Metaproterenol



Salmeterol

10/05/2016

(1) Methylxanthines الكزانتينات

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

(2) Methylxanthines الكزانتينات

- آليات التأثير:

ـ يمكن للتوسع القصبي أن يسند إلى تثبيط الفوسفوديستراز PDI (< 10 ملغ/ليتر)

ـ أما الفعل المضاد للالتهاب فهو مجهول السبب ويمكن أن يحدث بتركيز منخفض (5-10 ملغ/ليتر) وهذا يمكن أن يكون نتيجة تثبيط مستقبلات الآدينوزين فتزيل التثبيط على الأدنيليل سيكلاز (↓تقبض الليف الأملس المعزول و↓تحرر الهيستامين والبراديكينين من الخلايا البدينة)

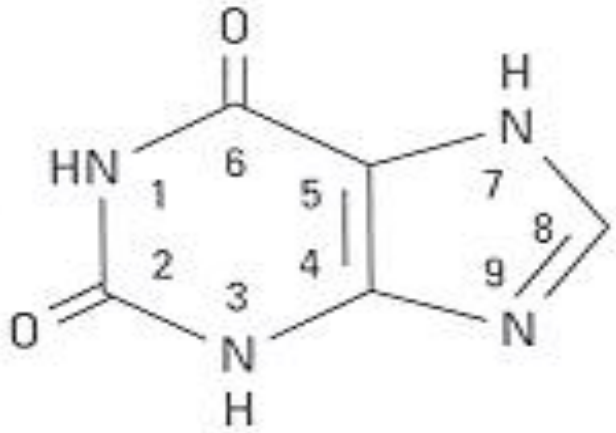
ـ تشير دراسات عديدة بأن لها تأثيراً خفيفاً أو لا تملك أي تأثير على فرط استجابة الطرق الهوائية

- الدور العلاجي:
  - يفيد الـ theophylline المديد (المعالجة بين النوبات) في ضبط علامات الربو المزمن ويحسن وظيفة الرئة

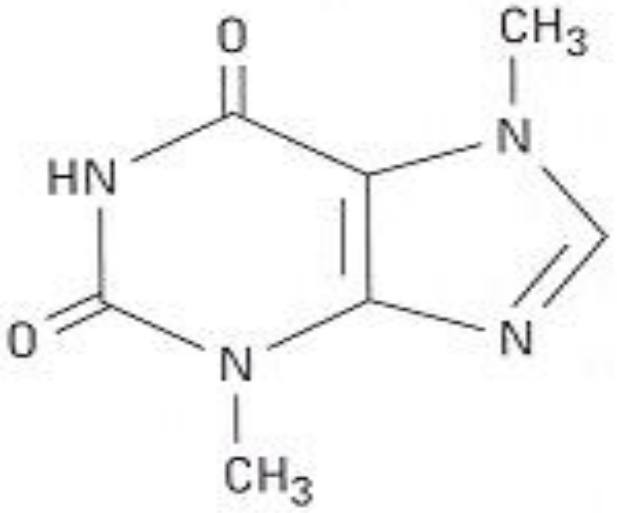
Methylxanthines (3)

- تم استبدال الـ theophylline بشكل كبير بمشابهات β2 والستيروئيدات القشرية بسبب النافذة العلاجية الضيقة (التركيز الفعال 10-15 ملغ/ل والتركيز السمي 20 ملغ/ل) وتأثيراتها غير المرغوبة والتداخلات الدوائية
- التأثيرات غير المرغوبة (التركيز البلاسمي > 15 ملغ/ل)
  - هضمية: غثيان وإقياء
  - عصبية : نوبات
  - قلبية وعائية : تسرع قلب ،اضطرابات نظم قلبية
  - رئوية: تنبيه مركز التنفس

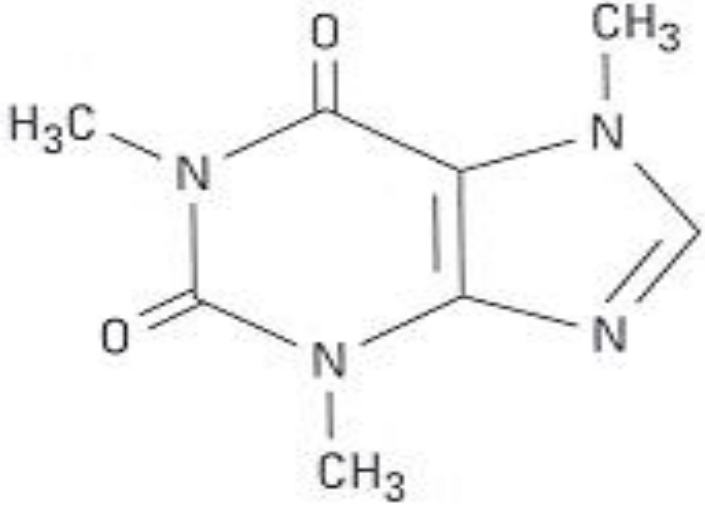
يجب مراقبة عيار الـ theophylline عندما يتجاوز المقدار 10 ملغ/ كغ أو عندما يعاني المريض من تأثيرات غير مرغوبة لدى استعمال مقدار اعتيادي



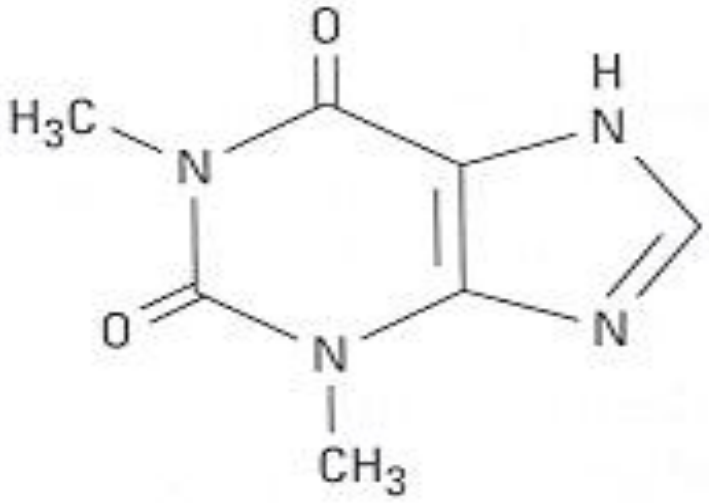
Xanthine



Theobromine



Caffeine



Theophylline

10/05/2016

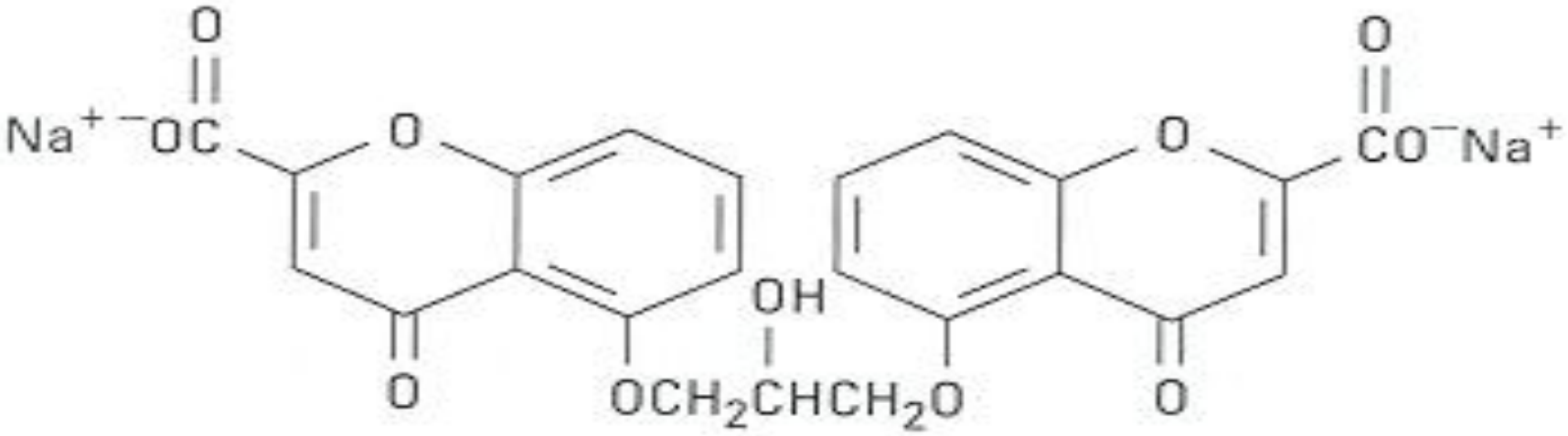
Cromolyn (Lomudal*) and Nedocromil Sodium (Tilade*) (1)

- طريق الاستعمال:
  - Cromolyn :الاستنشاق، طريق الفم بلعاً، الارذاذ
  - Nedocromil:الاستنشاق
- آليات التأثير
  - آلية التأثير غير واضحة تماماً
  - هذه الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية تثبط جزئياً IgE الذي يتوسط التحرر من الخلايا البدينة
  - تملك تأثيرات مثبطة لخلايا التهابية أخرى (البالعات ،الأيوزينات ووحيدات النوى)
  - هناك بعض الدلائل تثبت بأن هذه الأدوية تبدل وظيفة قنوات الكلور في الغشاء الخلوي

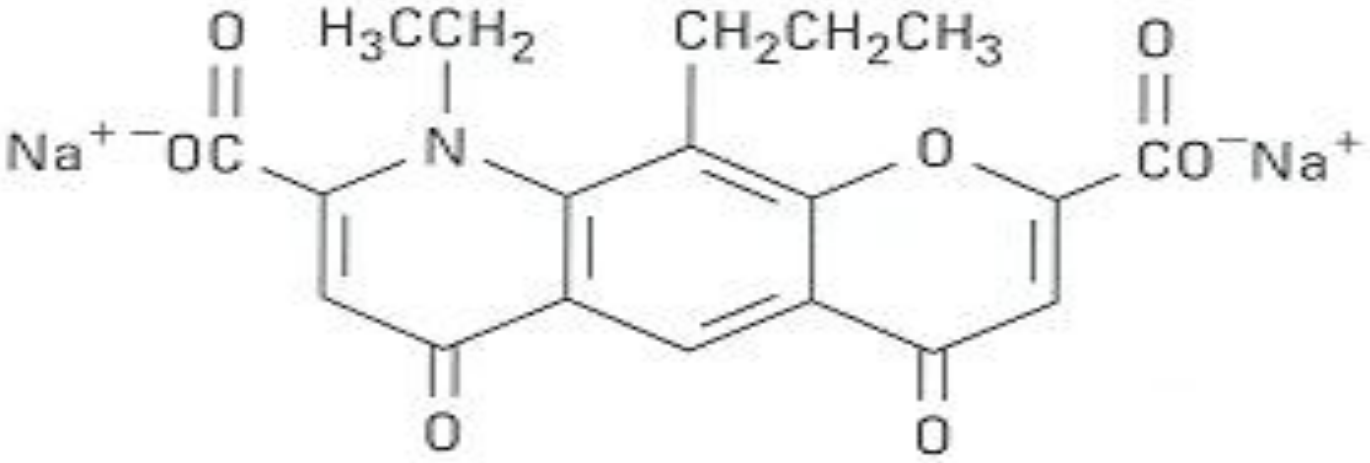
Cromolyn and Nedocromil Sodium (2)

- الدور العلاجي
  - يستعمل لضبط الربو الخفيف
  - يستعمل للوقاية من الربو المحرض بالجهد
  - تثبط الطور الباكر والمتأخر المحدث بالأليرجين المؤدي إلى تحدد في الطرق الهوائية وبعد التعرض للجهد والهواء البارد الجاف والـ sulfur 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



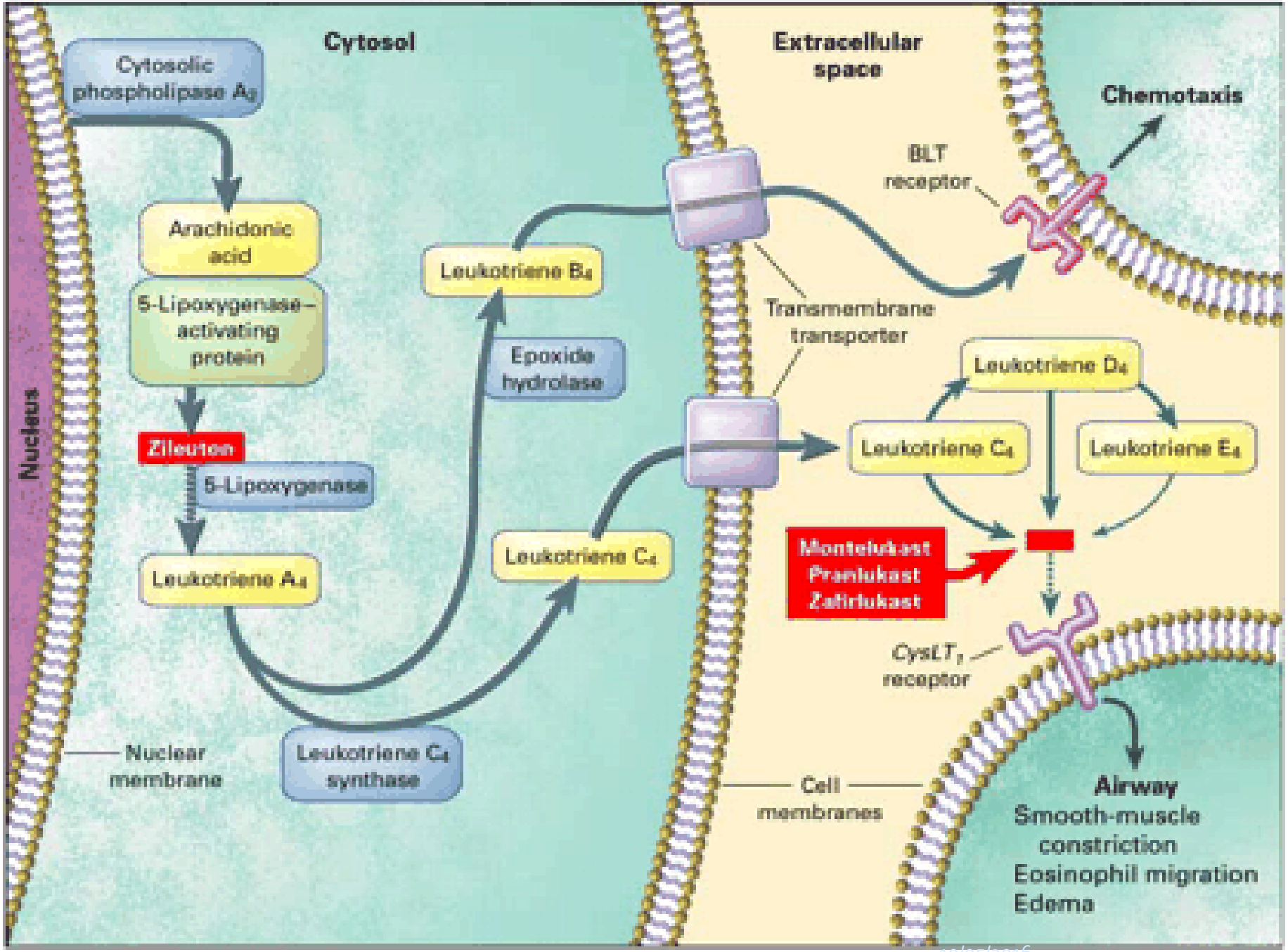
Nedocromil sodium

معدلات (مضادات) الـ Leukotriene (1)

- Montelukast, Zafirlukast
- 5-lipoxygenase inhibitor (Zileuton)
- طريق الاستعمال: الفم بلعاً Oral
  - مثال: يعطى الـ Montelukast (Singulair*) بمقدار 5-10 ملغ مرة واحدة يومياً
- آلية التأثير:

- تحصر مستقبلات CysLT1 في الليف الأملس العضلي في الطرق الهوائية وبالتالي فإنها تثبط تأثيرات الـcysteinyl leukotrienes التي تتحرر من الخلايا البدينة والأيوزينية

- مثبطات الـ 5-lipoxygenase تحصر اصطناع leukotrienes


Cytosol
Extracellular space
Cytosolic phospholipase A2
Arachidonic acid
5-Lipoxygenase–activating protein
Zileuton
5-Lipoxygenase
Leukotriene A4
Leukotriene B4
Epoxide hydrolase
Leukotriene C4
Leukotriene C4 synthase
Nucleus
Nuclear membrane
Transmembrane transporter
Chemotaxis
BLT receptor
Leukotriene D4
Leukotriene C4
Leukotriene E4
Montelukast
Pranlukast
Zafirlukast
CysLT1 receptor
Cell membranes
Airway
Smooth-muscle constriction
Eosinophil migration
Edema

معدلات (مضادات) الـ Leukotriene (2)

- **دورها العلاجي:**

ـ تتصف هذه المواد بفعل موسع قصبي ضئيل فهي تخفف من العلامات والأعراض وتحسن وظيفة الرئة وتنقص تفاقم الربو

ـ تأثيراتها أقل من تأثير مقادير قليلة من الـ glucocorticoids الاستنشاقية وبالتالي فإن استعمالها يكون مساعداً لإنقاص مقدار الـ glucocorticoid الذي يحتاجه المريض المصاب بالربو المعتدل أوالشديد

- **ملاحظة:** إن معدلات الـ leukotriene هي أقل فعالية من مشابهات β 2 طويلة الأمد الاستنشاقية عندما تضاف للمعالجة

معدلات (مضادات) الـ Leukotriene (3)

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

تدبير الربو حسب الشدة

- يصنف الربو القصبي حسب الشدة وتواتر الأعراض إلى:

- الربو المتقطع Intermittent asthma
- الربو المستمر الخفيف Mild persistent asthma
- الربو المستمر معتدل الشدة Moderate persistent asthma
- الربو المستمر الشديد Severe persistent asthma

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%

تدبير الربو المتقطع Intermittent asthma

- المعالجة الوقائية (بين النوبات) غير ضرورية
- معالجة الأعراض حسب الحاجة:

ـ منبهات β2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً بختان من الـ Salbutamol)

ـ تتعلق المعالجة بشدة النوبة

- قبل الجهد أو التعرض للمحسسات: بختان من الـ Salbutamol أو الـ Nedocromil)
- تجنب العوامل المحرضة أو السيطرة عليها (المحسسات، الانتانات، المخرشات كالتبغ)

تدبير الربو المستمر الخفيف

- المعالجة الوقائية اليومية بمضادات الالتهاب بطريق الاستنشاق: يمكن إعطاء الـ Beclomethasone (250 µg) بخة أو بختان مرتان يومياً، أو الـ Nedocromil (بختان X 2-4 مرات يومياً)
- يمكن ـ خاصة قي حالة الربو الليلي ـ إضافة:

ـ منبهات β2 مديدة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً الـ Formoterol مرة أو مرتان يومياً)

أو ـ الـ Theophylline ذي التحرر البطيء بمقدار 10 ملغ/كغ/ اليوم (300ملغ2X يومياً)

أو ـ منبهات β2 مديدة التأثير بالطريق الفموي (مثلاً الـ Terbutaline 5 ملغ مرتان يومياً)

أو ـ أحد مضادات اللوكوترين (Montelukast 5-10 ملغ مرة واحدة يومياً)

- معالجة الأعراض حسب الحاجة: منبهات β2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً بختان من الـ Salbutamol، < 3-4 مرات يومياً)
- تجنب العوامل المحرضة أو السيطرة عليها

تدبير الربو المستمر معتدل (متوسط) الشدة

- المعالجة الوقائية اليومية تشمل الستيروئيدات القشرية بطريق الاستنشاق: الـ Beclomethasone (250 µg) 4-2 بخات مرتان يومياً
- يضاف إلى ذلك، خاصة قي حالة الربو الليلي:

ـ أحد منبهات β2 مديدة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً الـ Formoterol مرتان يومياً)

أو ـ الـ Theophylline ذي التحرر البطيء

أو ـ أحد منبهات β2 مديدة التأثير بالطريق الفموي

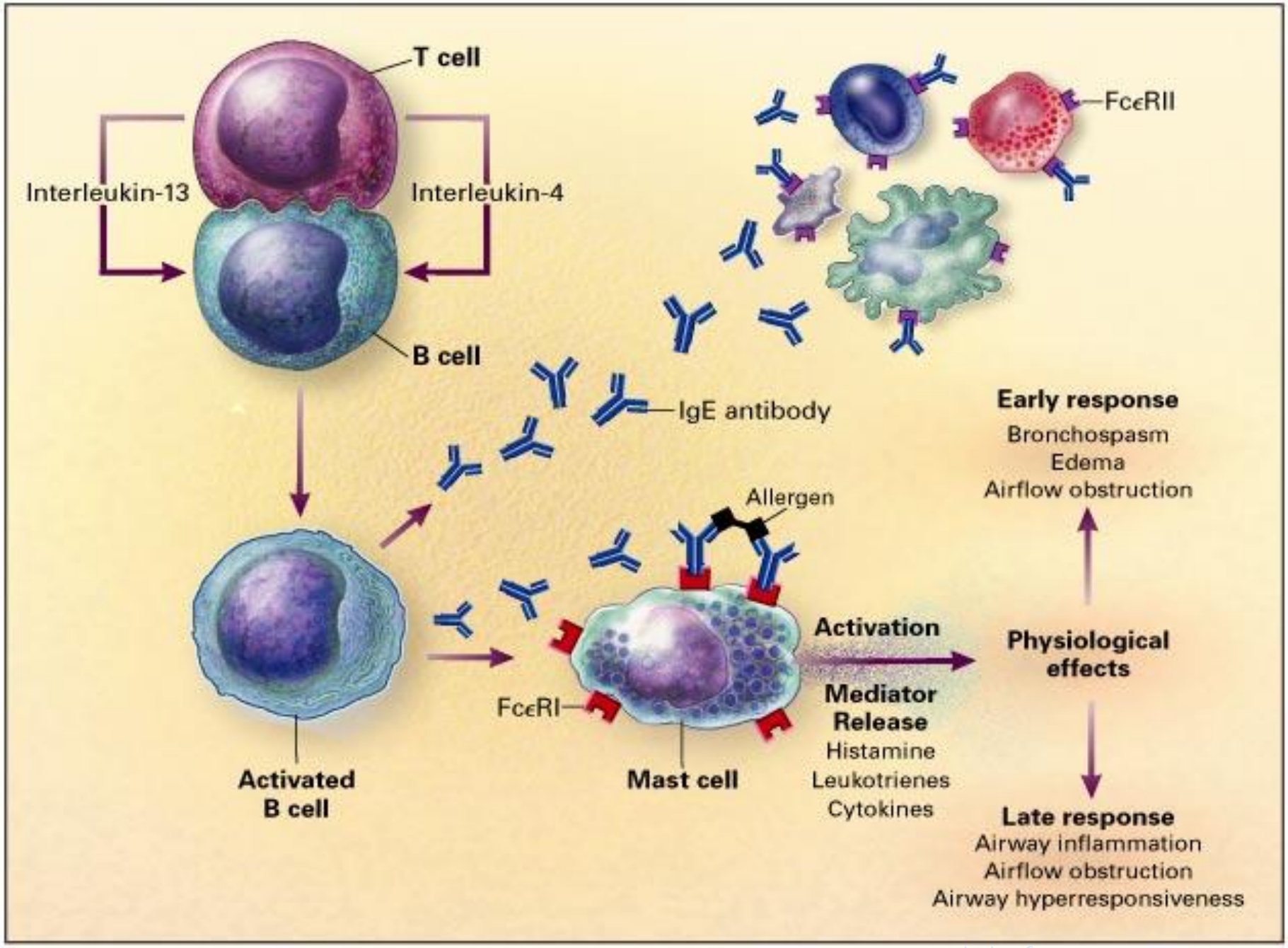
أو ـ أحد مضادات اللوكوترين

- معالجة الأعراض حسب الحاجة: منبهات β2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً بختان من الـ Salbutamol، < 4-3 مرات يومياً)
- تجنب العوامل المحرضة أو السيطرة عليها

تدبير الربو المستمر الشديد

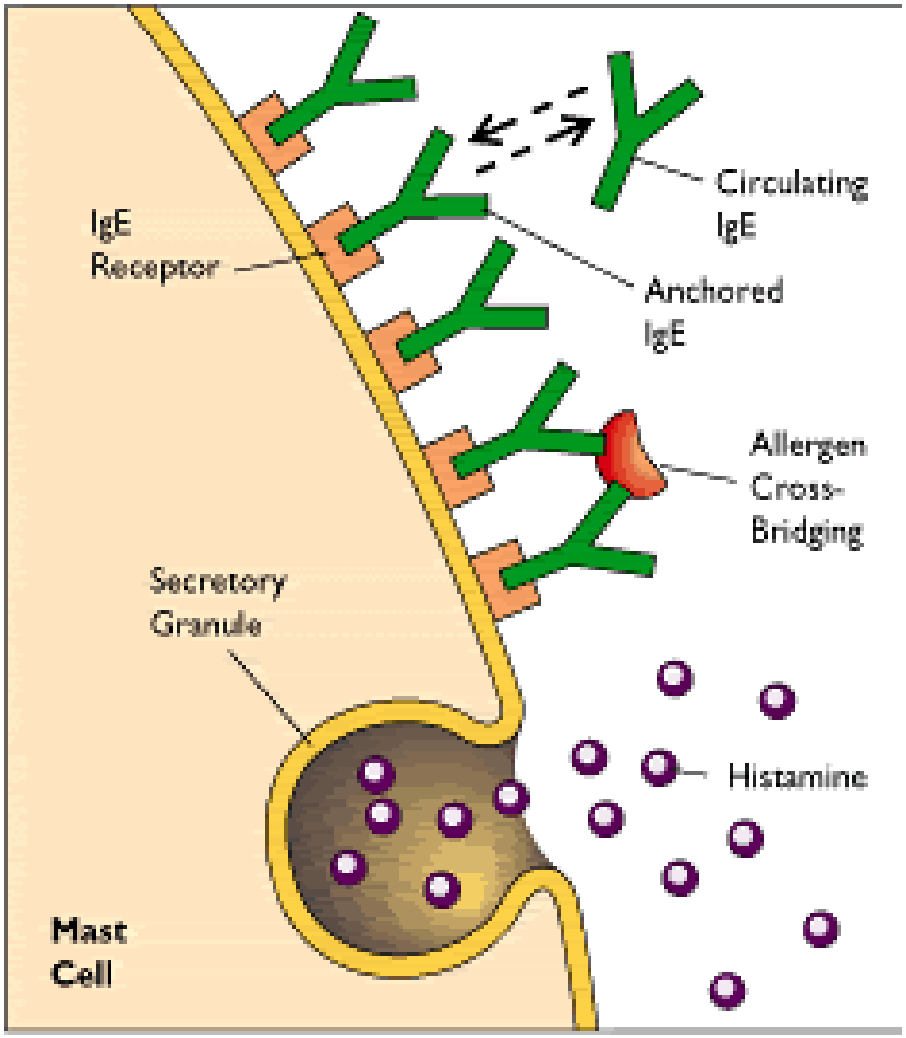
- المعالجة الوقائية اليومية تشمل الستيروئيدات القشرية بطريق الاستنشاق:
  - الـ Beclomethasone 2-4 بخات مرتان يومياً
  أو - الـ Fluticasone بخة أو بختان مرتان يومياً
- يضاف إلى ذلك، خاصة قي حالة الربو الليلي:
  - أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بطريق الاستنشاق (كالـ Formoterol)
  أو- الـ Theophylline ذي التحرر البطيء
  أو - أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بالطريق الفموي
- الستيروئيدات القشرية بالطريق الفموي (مثلاً الـ Prednisolone بمقدار 5-20 ملغ يومياً)
- معالجة الأعراض حسب الحاجة: منبهات β_2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً الـ Salbutamol، < 3-4 مرات يومياً)
- تجنب العوامل المحرضة أو السيطرة عليها

IgE Antibodies


T cell
Interleukin-13
Interleukin-4
B cell
FcεRII
IgE antibody
Allergen
Activated
B cell
FcεRI
Mast cell
Activation
Mediator
Release
Histamine
Leukotrienes
Cytokines
Physiological
effects
Early response
Bronchospasm
Edema
Airflow obstruction
Late response
Airway inflammation
Airflow obstruction
Airway hyperresponsiveness

Anti-IgE الأجسام الضدية

- هي عوامل موجهة لإنقاص إنتاج IgE بتأثيرها على الـ interleukin 4 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 الطور الباكر والمتأخر لانسداد الطرق الهوائية كجواب للمحسسات وتنقص تراكم الحمضات في الطرق الهوائية



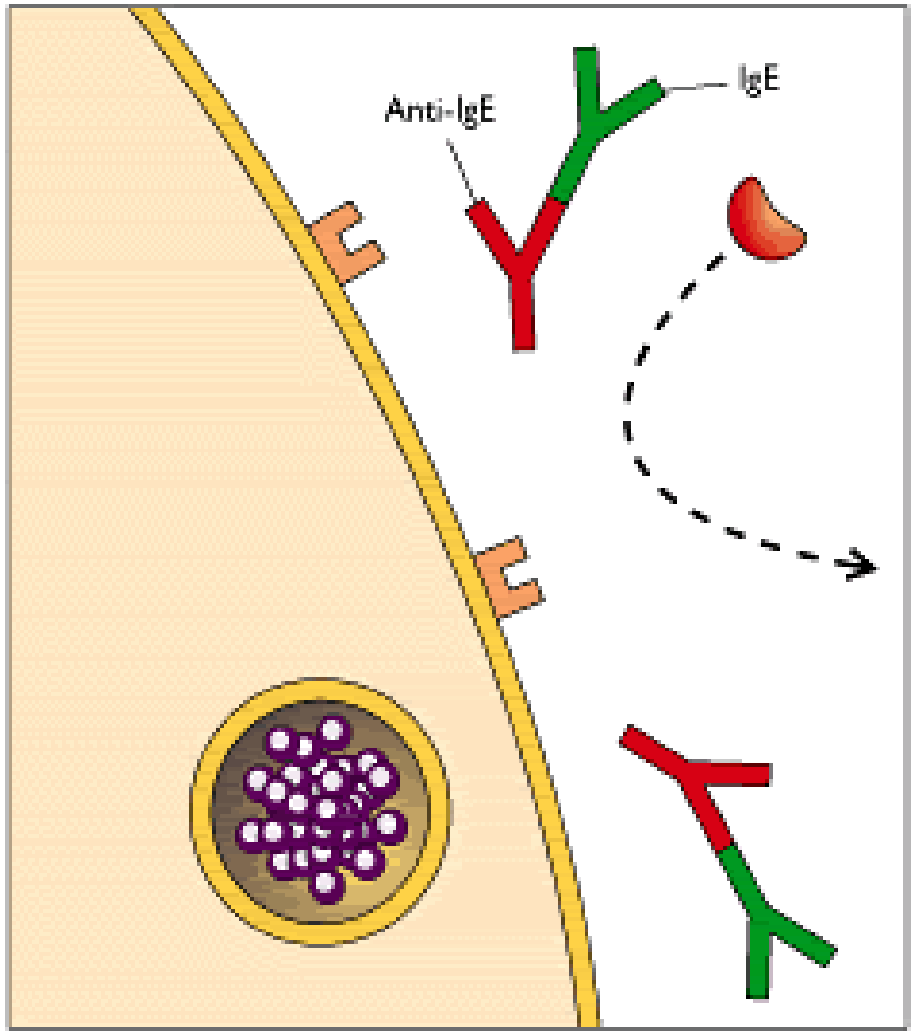


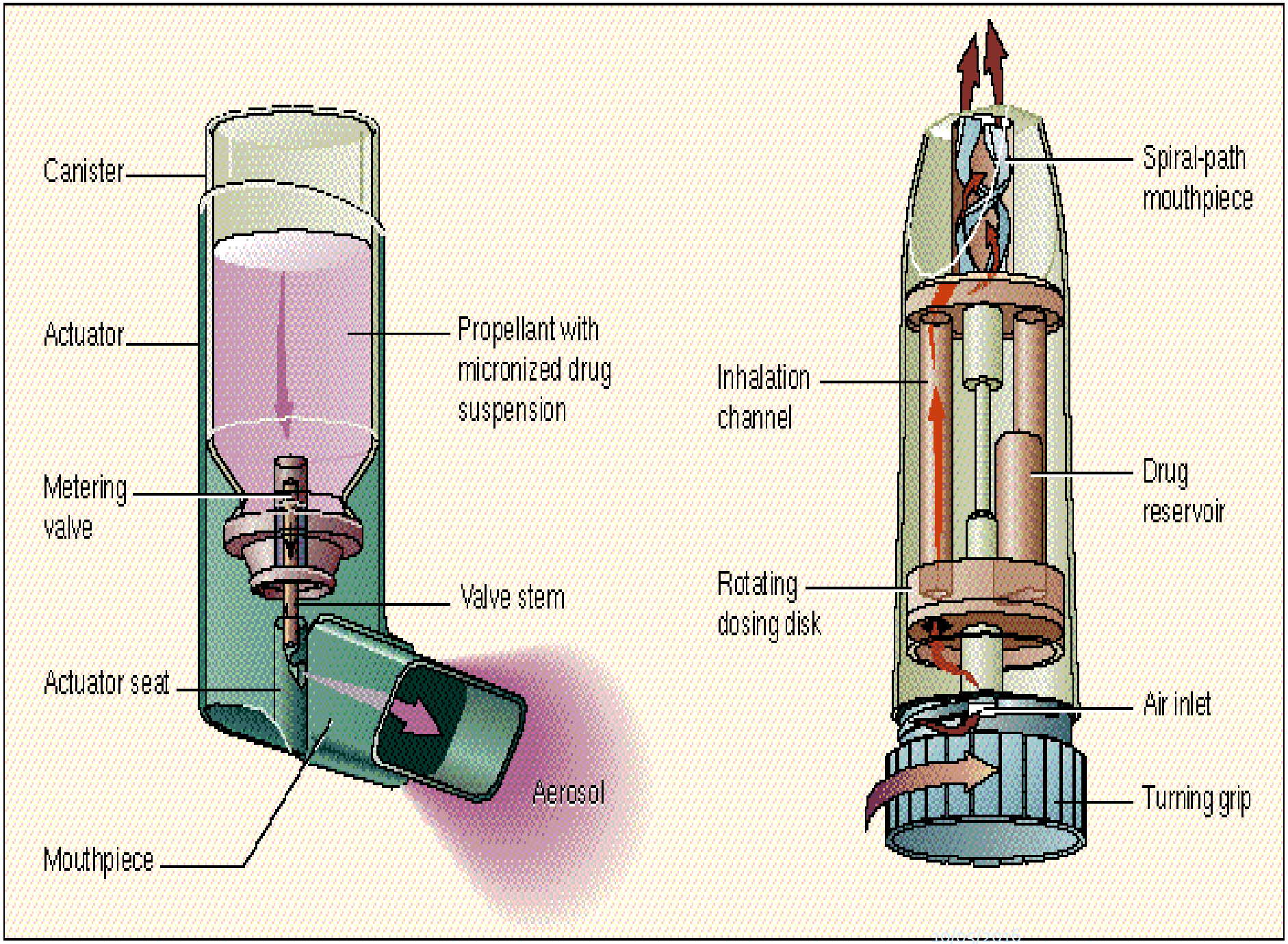
Illustration: Seward Hung

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.

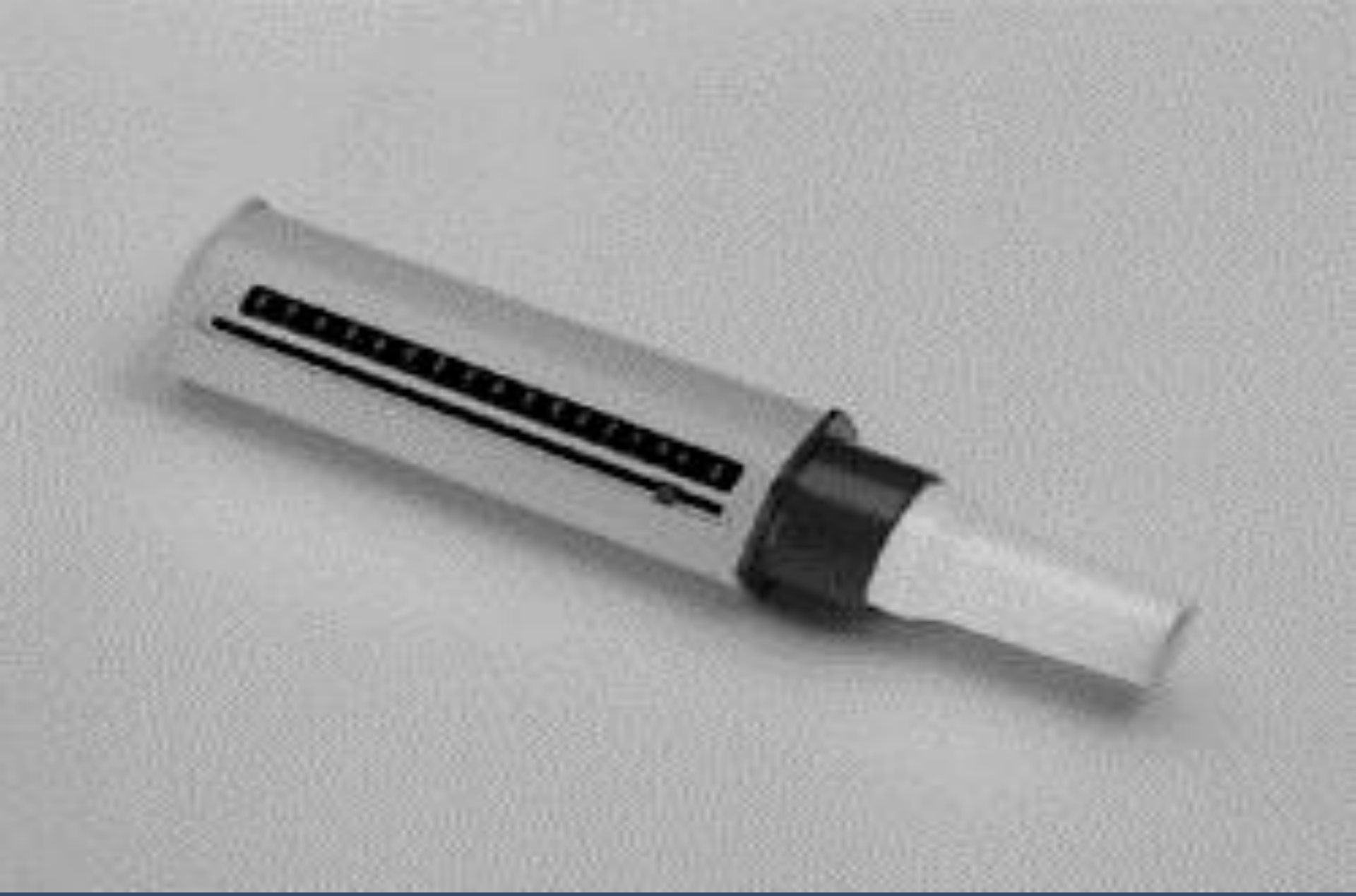
10/05/2016

طرق استعمال الأدوية

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


Canister
Actuator
Metering valve
Actuator seat
Mouthpiece
Propellant with micronized drug suspension
Valve stem
Aerosol
Spiral-path mouthpiece
Inhalation channel
Drug reservoir
Rotating dosing disk
Air inlet
Turning grip

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.