

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

نتقل في هذه المحاضرة لتحدث عن أحد الأمراض الهامة وهو الربو... كيفية تدبيره والسيطرة عليه لنختم ببعض بروتوكولات علاجه.. راجين من الله أن نوفق بإيصال المعلومة بالشكل الأمثل ...
بسم الله نبداً

فهرس المحتويات

الصفحة	الفقرة
2	مقدمة عن الربو وآلياته الإيمراضية
6	مبادئ أساسية في المعالجة الربوية
8	مشابهات $\beta 2$ الاصطفائية
12	المعالجة الوقائية بين النوبات
17	تدبير الربو حسب الشدة
20	بروتوكولات العلاج



الربو Asthma

- ❖ حالة التهابية مزمنة في الطرق الهوائية تؤدي إلى انسداد نوبي (عكوس) في الطريق الهوائي.
- ❖ تسبب هذه الحالة الالتهابية فرط استجابة للطرق الهوائية للعوامل المحرصة.
- ❖ تهدف معالجة الربو إلى إنقاص هذه الحالة الالتهابية من خلال إنقاص العوامل المحرصة.
- ❖ وفي حال عدم المعالجة تحدث تبدلات عديمة التراجع (إعادة قولبة) تليفية مع فرط تصنع في العضلات الملساء والغدد المخاطية.
- ❖ تحدث الاستجابة المناعية عند مريض الربو بسبب **ضعف الآليات المضادة للمناعة** مما يسبب فرط استجابة للمحسسات.

سريريا:

- ◀ سعال.
- ◀ وزيز زفيرى.
- ◀ زلة على الجهد أو على الراحة.
- ◀ المريض متعب مع حس ضغط على الصدر في ساعات الصباح الباكر.

السببىات

- ❖ مع أن سبب الربو لم يحدد بشكل كامل إلا أن اجتماع العوامل المحرصة والعوامل الحيوية والاستعداد الوراثى هي العوامل المتهمة بإحداثه، وغالباً يصيب الأعمار الصغيرة بسبب البيئة التي تفرض على الطفل عادةً وما فيها من محرضات.
- ❖ عند الشخص المؤهب الاستجابة المناعية للتعرض للعوامل التي تصيب الطرق الهوائية بشكل شائع (الإنتانات الفيروسية التنفسية - دخان التبغ - تلوث الهواء) تحفز التهاب مطول ومرضى وتسبب نمو شاذ للخلايا المتأذية في الطرق التنفسية السفلية.
- ❖ تؤثر هذه الحديثة المرضية على نمو وتمايز الرئة النامية خلال المراحل المبكرة من الحياة وهذا يسبب تبديلاً في الطرق الهوائية عندما يكبر الطفل (في حال عدم المعالجة أو المعالجة الخاطئة).

العوامل البيئية

- ❖ تترافق نوب الوزيز المتكررة في الطفولة الباكرة مع الفيروسات التنفسية الشائعة وبشكل خاص الفيروسات الأنفية cold rhinoviruses وأيضا الفيروسات المخلوية التنفسية (RSV) respiratory syncytial virus وفيروسات الإنفلونزا ونظيرة الإنفلونزا والفيروسات الغدية.
- ❖ هذا الترافق يقترح أن نقص دفاعات المريض والالتهاب الحاصل وحدوث الأذية في الطرق التنفسية السفلية هي المسؤولة عن حدوث الربو.

- ❖ المحرضات الأخرى للطرق التنفسية يمكن أن تفاقم الالتهاب في الطرق الهوائية وتزيد من شدة المرض وتساهم في استمرار الربو.
- ❖ المحرضات التحسسية المنزلية يمكن ان تعرض عند الأشخاص المؤهين الالتهاب البدئي وزيادة الحساسية للمهيجات الأخرى وبالتالي تسهم بقوة في زيادة شدة المرض واستمراره.
- ❖ بناءً على ذلك فإن إبعاد العوامل المحرزة المزعجة يساهم في زوال الأعراض وقد يشفي أحياناً الربو، دخان التبغ وملوثات الهواء تزيد من خطورة التهاب الطرق الهوائية وتزيد شدة الربو.
- ❖ الهواء البارد والجاف وفرط التهوية بسبب اللعب المفرط أو الرياضة والروائح العطرية القوية يمكن أن تعرض حدوث تضيق قصبي.
- ❖ مع أن العديد من المحرضات المسؤولة عن تحريض وتفاقم الربو معروفة فإن العوامل المسؤولة عن حساسية بعض الأشخاص لهذه المحرضات **ما تزال غير معروفة**.

أسباب زيادة انتشار الربو:

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

الآلية الإمراضية

- ❖ تحدث الآلية الإمراضية بسبب:

1. انسداد الطرق التنفسية ناتج عن:

- ◆ تقبض العضلات الملساء المحيطة بلعنة الطرق التنفسية الصغيرة.
- ◆ إنتاج زائد للمخاط في الطرق التنفسية.
- ◆ وذمة الأنسجة المحيطة.

2. الحديثة الالتهابية في الطرق التنفسية:

- ◆ التي يتوسطها الخلايا التائية التي تنتج السيتوكينات مثل (IL3، IL5، IL4) والتي بدورها بالمشاركة مع خلايا أخرى مثل (الخلايا البدينة - العدلات - الوحيدات - الحمضات) تقوم بتخريب البطانة وتحدث توسف في لعنة الطرق التنفسية.

3. تبدلات قليلة التراجع في الطرق التنفسية¹ تنتج عن التهاب الطرق التنفسية وتتضمن:

- ◆ تسمك الغشاء القاعدي
- ◆ توضع الكولاجين تحت البطانة.
- ◆ فرط تصنيع وتضخم في العضلات الملساء والغدد المخاطية.

كما يمكن أن تنتج الاستجابة المناعية المرضية أيضاً عن **حدوث اضطراب في تنظيم الاستجابة المناعية**

الطبيعية (مثل الخلايا التائية المسيطرة التي تنتج الانترلوكين 11 وتحول نمو العامل B) والتي في الحالة الطبيعية تخدم المناعة والحديثة الالتهابية عندما لا تكون هناك حاجة مطولة لوجودها.

كما فرط الحساسية للمحرضات المختلفة يمكن أن تزيد من الحالة الالتهابية.

الانسداد يحصل بسبب تضامن كل من تقبض العضلات الملساء للقنوات مع الوذمة الالتهابية الحاصلة.

العوامل المؤثرة في تطور الربو

العوامل البيئية:

- المحسسات الداخلية.
- المحسسات الخارجية.
- المحسسات المهنية.
- التدخين.
- التلوث الهوائي.
- العدوى التنفسية.
- النظام الغذائي.

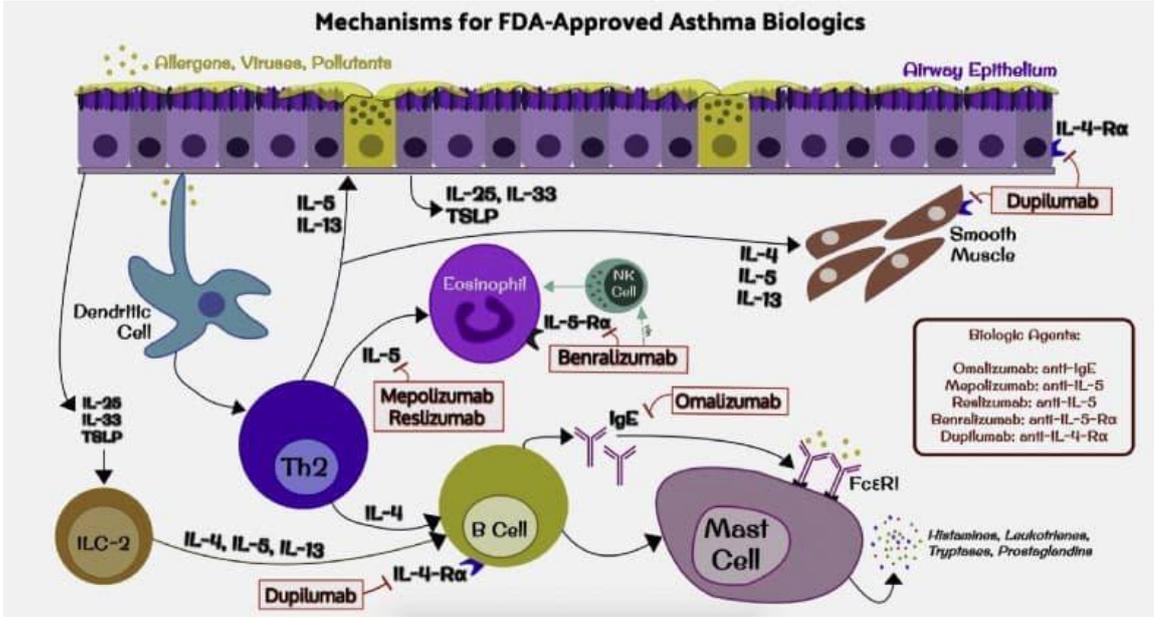
العوامل الشخصية:

- وراثية (التأتب، الطريق الهوائي، فرط الاستجابة).
- الجنس.
- البدانة (إحدى الفرضيات تقول بأن الشحم يستقلب إلى اللوكوترينات والتي تطلق العملية الالتهابية).

آلية التأتب

عند دخول المادة المحرزة تأتي الخلايا المقدمة للمستضد وتقدمها للـ CD4 (الخلايا المساعدة نمط 2) ثم ترسل هذه الأخيرة انترلوكينات 5 لتنبية الحمضات والانترلوكينات 4 لتنبية اللمفاويات البائية لتتمايز وتنتج الأجسام المضادة والتي ترتبط بالخلايا البدينة وتسبب تحرير مجموعة وسائط من الخلايا البدينة، الحمضات والعدلات لها دور في عمليات الجذب الكيماوي، إن تأثير الانترلوكين 13 يكون على مستوى خلايا غوبلت وتزيد إفراز المخاط والانترلوكينات 4 و5 تؤدي إلى زيادة تقبض العضلات الملس.

¹ غير عكوسة في حال عدم العلاج.

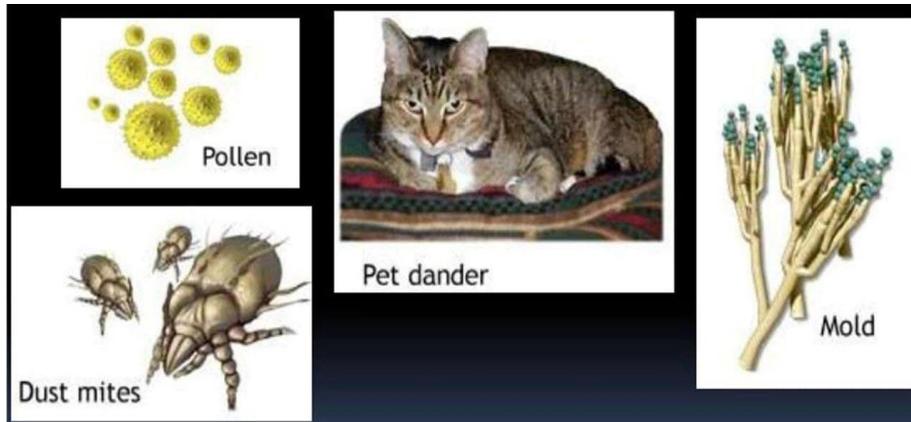


آلية التأتب

العوامل المثيرة للربو

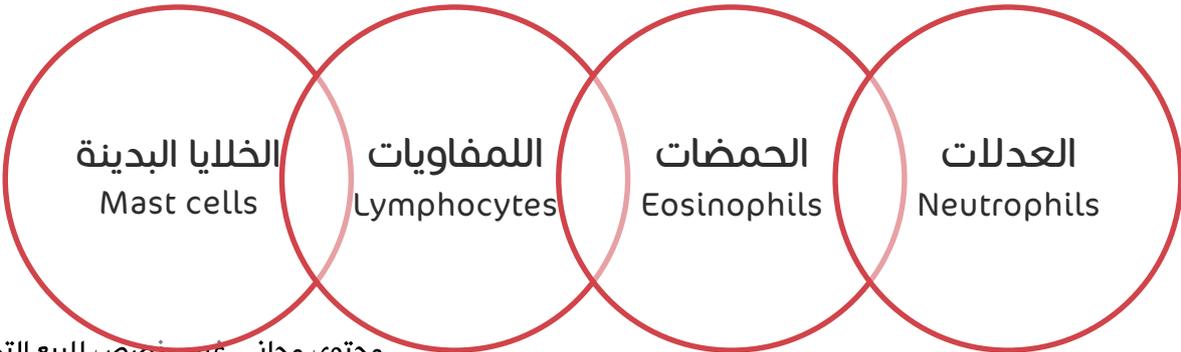
- ✘ المحسسات (المؤرجات مثل أوبار بعض الحيوانات).
- ✘ تبدلات الطقس.

- ✘ العدوى التنفسية.
- ✘ الأدوية.
- ✘ التمارين وفرط التهوية.
- ✘ الطعام، المضافات الغذائية.



بعض العوامل المحرزة للربو

الخلايا الهامة المسؤولة عن الجواب الالتهابي



الموجودات الكيميائية المسؤولة عن الالتهاب

.Prostaglandins (PGD2) x	IgE. x
.الانترلوكينات 3، 4، 5. x	Histamien. x
.العامل المحرض لسلسلة المحببات-البالعات (GM-CSF). x	Tryptase. x
Major Basic Proteases (MBP). x	Leukotrienes (LTC4). x
Tumor Necrosis Factor (TNF). x	.العامل المفعّل للصفائح x
Eosinophil Cationic Protein (ECP). x	Platelet activating factor (PAF).

تصنيف الربو حسب الشدة

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



الأهداف العامة لمعالجة الربو

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

تحقيق الأهداف

- ◀ الوقاية أو منع التعرض للعوامل المثيرة أو المسرعة.
- ◀ معالجة الانسداد في الطرق الهوائية (توسيع القصبات).
- ◀ إنقاص الالتهاب في القصبات وفرط الفعالية.
- ◀ الوقاية من حدوث النوبات.

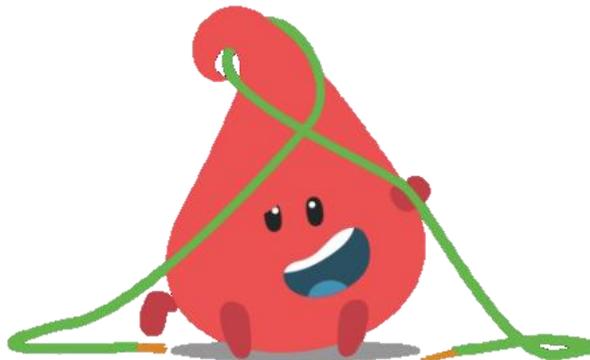
التدابير العلاجية العامة للربو

7. مزيلات (النوبة) (معالجة) (سعافية) *Relievers*:

- ↘ الموسعات القصبية قصيرة التأثير
- ↘ مقلدات بيتا 2 (β_2 -adrenergic agents).
- ↘ العوامل المضادة لنظير الودي (*Anti-cholinergic agents*).

2. ضابطات الربو (المعالجة الوقائية أو (المديدة) *Controllers*:

- ◀ الستيروئيدات.
- ◀ الموسعات القصبية طويلة التأثير.
- ◀ مقلدات β_2 .
- ◀ *Methylxanthines*.
- ◀ *Cromolyn sodium*.
- ◀ *Leukotriene inhibitors*.
- ◀ *Anti-IgE monoclonal antibodies*.



معالجة النوبة الربوية (إسعافياً)

❖ مقارنة بين الأشكال الاستنشاقية والأشكال الفموية لأدوية الربو:

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

مشابهات β_2 الاصطفائية

- ✎ أكثر مشابهات الودي استعمالاً في معالجة الربو.
- ✎ فعالة عن طريق الاستنشاق أو عن طريق الفم بلعاً أو بالطرق الخلوية، وتمتلك تأثيراً اصطفائياً على المستقبلات β_2 .
- ✎ تحدث توسعاً قصبياً معادلاً للتوسع المحدث بـ isoproterenol.
- ✎ تقسم إلى مجموعتين (حسب مدة التأثير):

1. قصيرة التأثير (3-4 ساعات) مثل:

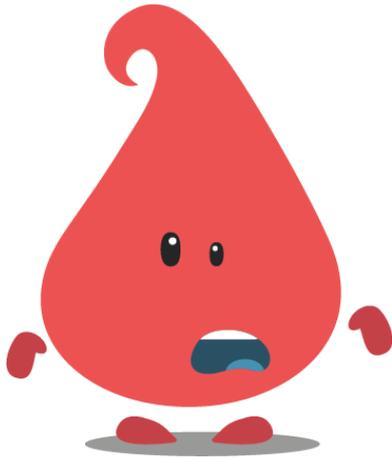
albuterol, terbutaline, pirbuterol, bitolterol, fenoterol.

2. مديدة التأثير (12 ساعة على الأقل) مثل:

formoterol, salmeterol, bambuterol.

أهم المركبات المتوفرة:

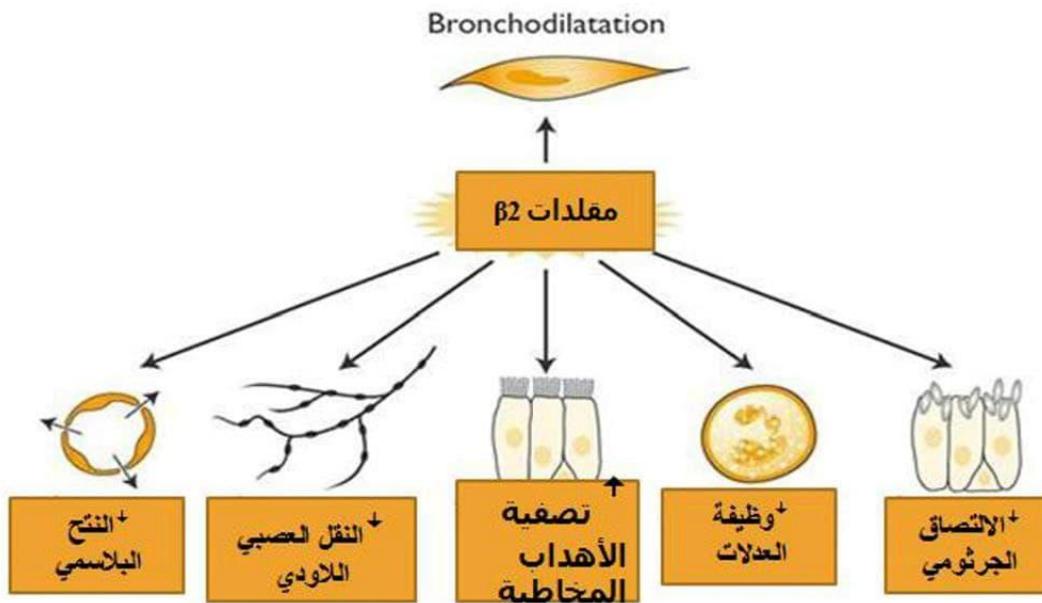
- Albuterol (Salbutamol) (Ventoline ®)
- (Maxair autohaler ®) (Pirbuterol)
- Fenoterol (Berotec ®)
- Formoterol (Foradil ®)
- Terbutaline (Bricanyl ®, Bricanyl ® LP)
- Bambuterol
- Salmeterol (Serevent ®)



Albuterol (ألبوتيرول) (Salbutamol)

- ✦ **يستخدم عند الحامل** رغم أنه قد يعبر المشيمة ويسبب تسرع قلب الجنين وانخفاض تركيز سكر الدم.
- ✦ لا توجد أدلة تثبت مروره عبر حليب المرضع وإحداثه لتأثيرات ضارة للرضيع.
- ✦ يستخدم بحذر عند المصاب بفرط نشاط الدرق أو الداء السكري أو الأمراض القلبية الوعائية مثل نقص التروية القلبية أو ارتفاع الضغط الشرياني.
- ✦ قد يزيد الأيبراتروبينوم المعطى إنشاقاً مدة التوسع القصبي المحدث بهذا المحضر.
- ✦ جرعته: عند الاطفال بعمر 2 – 6 سنوات: 0.1-0.2 مغ/كغ 3 مرات يومياً.
- بعمر 6 – 12 سنة: 2 مغ / 3 مرات في اليوم.

دور مشابهاً بيتا في الربو والانسداد القصبي المزمن



مشابهات المستقبلات الأدرنجية $\beta 2$ قصيرة الأمد

- يحدث التأثير الأعظمي خلال 30 دقيقة.
- طريق الاستعمال: الاستنشاق / الطرق الخلالية
- آلية التأثير:



- تعتبر **الخيار الأول في علاج نوبة الربو** وتستعمل لمنع حدوث نوبة الربو المحرصة بالجهد وتستعمل لضبط التقبض القصبي.
- زيادة استعمالها تشير إلى تفاقم الربو وتدعو إلى ضرورة البدء أو التشديد على معالجة منتظمة مضادة للالتهاب.

التأثيرات غير المرغوبة لمشابهات $\beta 2$

1. بطريق الاستنشاق (نادرة):

- × رجفان.
- × خفقان وتسرع قلب.
- × صداع.
- × أرق.
- × نزق وقلق.
- × دوار.
- × غثيان.

2. 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 الكورتيكوستيروئيدات).



مضادات قدرة الكولين (حالات نظير الودي)

← أهم المركبات:

(Tersigat ®) Oxytropium

(Atrovent ®) Ipratropium

← طريق الاستعمال: استنشاق.

← يعتبر ال Ipratropium بديلاً عن مشابهات β_2 عند المرضى الذين يعانون من تأثيراتها غير المرغوبة (تسرع القلب، اضطراب النظم القلبي، الرجفان).

تملك تأثيراً مسانداً عندما تستعمل إذاً بشكل متواقت مع مشابهات β_2 في معالجة نوبة الربو:

(Combivent ®) salbutamol + ipratropium

(Bronchodual ®) Fenoterol + ipratropium

آلية التأثير

⚡ حصر تأثيرات الأستيل كولين المتحرر من الأعصاب الكولينيرجية في الطرق الهوائية (↓ المقوية الكولينيرجية الداخلية للطرق الهوائية).

⚡ حصر التقبض القسبي الارتكاسي المسبب بالمخثرات الاستنشاقية.

⚡ تخفف الطور الباكر ولا تؤثر في الطور المتأخر الارتكاسي الأليرجيائي ولا تملك أي تأثير على التهاب الطرق الهوائية.

⚡ أقل قدرة في إحداث التوسع القسبي من مشابهات β_2 وبشكل عام يكون بدء التأثير بطيئاً (30 - 60 دقيقة لحصول التأثير الأعظمي).

التأثيرات غير المرغوبة

▪ توسع حدقي.

▪ زرق حاد.

▪ جفاف الفم.

▪ طعم لاذع.

▪ تخريش بلعوم.



المعالجة الوقائية أو المديدة (بين النوبات)

- ✘ كورتيكوستيروئيدات.
- ✘ الموسعات القصية طويلة التأثير والتي تتضمن:
 - ✘ مقلدات β_2 .
 - ✘ كرومليين الصوديوم والنيديو كروميل.
 - ✘ الميثيل كزانثينات.
- ✘ مثبطات اللوكوترين.
- ✘ Anti-IgE monoclonal antibodies.

الستيروئيدات الاستنشاقية Inhaled Glucocorticoids

❖ الدور العلاجي: أكثر العلاجات المضادة للالتهاب فعالية في الربو.

آلية التأثير:

- ← تنقص العلامات المرضية لالتهاب الطرق الهوائية المتوسطة جزئياً بتثبيط إنتاج السيتوكينات الالتهابية.
- ← تحسن فرط استجابة 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:
 - (1) ↓ مؤضع لإنتاج البروستاغلاندينات الالتهابية واللوكوترينات.
 - (2) تنظيم أعلى للمستقبلات الأدرنجية، الأمر الذي يحسن استجابة المستقبلات للأدوية المشابهة.

التأثيرات غير المرغوبة:

1. تأثيرات موضعية:

- نمو المبيضات في الفم.
- بحة في الصوت.
- سعال نتيجة تخريش الطرق الهوائية العليا.

2. التأثيرات الجهازية غير المرغوبة

- ← تحدث نتيجة امتصاصها الجهازية الجزئي.
- ← تتعلق بالمقدار المستعمل وقدرة الغليكوستيروئيد وحرائكه الفارماكولوجية.
- ← وهي:
 - ترقق العظام، الساد، السكري، الإنتانات.

أهم المركبات



▲ Becotide® (ديروبيونات بيكلوميتازون):

جرعته 100-200 µg ، يتعطل ببطء عندما يصل إلى الدوران.

▲ Budesonide (Pulmicort®):

جرعته 200-800 µg، يتعطل بشكل كبير بالعبور الكبدي الأول.

▲ Bronilide (Flunisolide®):

جرعته 500 - 2000 µg.

▲ Fluticasone § (Flixotide®):

جرعته 100-500 µg، امتصاصه ضئيل عن طريق الهضم يفضل استعماله بمقادير كبيرة استنشاقاً ويفضل استعماله عند الأطفال إذا لزم الأمر.

▲ Azmacort® Triamcinoloneacetonide):

جرعته 400-2000 µg.

الستيرويدات القشرية الجهازية

طريق العلاج:

❖ الفم بلعاً، الطرق الخلالية.

آلية التأثير:

❖ تعمل بالآلية نفسها التي تعمل بها المستحضرات الاستنشاقية لكن الجهازية تطل بتأثيرها خلايا مختلفة.

الدور العلاجي:

❖ المعالجة بال **Glucocorticoids** المديدة تستعمل في العلاج الوقائي للربو المستمر الخطر.

موسعات القصبات الأدرنجية مديدة التأثير

أهم المركبات:

↙ Formoterol.

↙ Salmeterol.

↙ Sustained-released albuterol.

طريق الاستعمال:

- ❖ إنشاقاً.
- ❖ فمويًا.

آلية التأثير:

- ❖ آلية تأثير مشابهات β_2 قصيرة الأمد نفسها إلا أن تأثيرها يدوم 12 ساعة على الأقل.

التأثيرات غير المرغوبة:

- ❖ تحدث القليل من التأثيرات (التنبه القلبي الوعائي، رجفان في العضلات الهيكلية، هبوط في الضغط الشرياني) بالمقارنة مع المعالجة بطريق الفم بلعاً ولاسيما إذا كانت مشتركة مع التيوفيلين.

الكزانتينات Methylxanthines

1. عوامل تحدث تأثيراً طبيعياً:

- ✘ الكافيين (القهوة، بذور الكولا، أوراق الشاي).
- ✘ ثيوفيلين (أوراق الشاي).
- ✘ Theobromine (بذور الكاكاو).

2. عوامل مشتقة صناعياً:

- ✘ Enprophylline
- ✘ Proxyphylline

طريق الاستعمال:

- ❖ فموي أو خلالي.

آليات التأثير:

- ✘ يمكن للتوسع القصبي أن يسند إلى تثبيط الفوسفودي استيرواز PDI (أكثر من 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 فتريل التثبيط على الأدينيل سيكلاز (↓تقبض الليف الأملس المعزول و↓تحرر الهيستامين والبراديكينين من الخلايا البدينة).
- ✘ 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.
- ❖ تم استبدال الـ theophylline بشكل كبير بمشابهات $\beta 2$ 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 البلازمي أكثر من 15 ملغ/ل):

- ✗ هضمية: غثيان وإقياء وتأثيرات تخريشية.
- ✗ عصبية: نوبات.
- ✗ قلبية وعائية: تسرع قلب، اضطرابات نظم قلبية. (التيوفيللين لا يسبب ارتفاع توتر شرياني).
- ✗ 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.

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

- ❖ كل من هذين الدوائين هما مضاد التهاب وقائي فعال ولكنهما غير مفيد في تدبير النوبة الربوية الحادة لأنهما ليسا موسعين مباشرين للقصبات ويمكنهما حصر ابتداء التفاعلات الربوية الأنية والمتأخرة.

طريق الاستعمال Cromolyn:

- ← الاستنشاق، طريق الفم بلعاً، الارذاذ (كمسحوق دقيق جداً أو محلول ضبابي).
- ← المعالجة الوقائية بالكرومولين تمنع التقبض القصبي المحرض بالمؤرجات أو التمرين.
- ← يفيد الكرومولين أيضاً في إنقاص أعراض التهاب الأنف الأرجي.
- ← يحتاج ظهور التأثير الفعال للدواء 4 - 6 أسابيع تجريبية وباعتبار أن إعطائه آمن فإنه يوصى غالباً بتجربة أولية من المعالجة بالكرومولين خصوصاً عند الأطفال والنساء الحوامل.

التأثيرات السمية:

- ❖ خفيفة وتتضمن طعماً مرّاً وتخريشاً للبلعوم والحنجرة.

طريقة استعمال Nedocromil:

- ← الاستنشاق نظراً لقصر مدة تأثير هذين الدوائين فإن ذلك يتطلب تعدد الجرعات اليومية ولكن هذا يؤثر على الالتزام بالجرعة (المريض بمل ☺) و بالتالي على الفعالية العلاجية.
- ← إن أياً من الكرومولين والنيدوكريميل يجب ألا يحل محل الستيروئيدات القشرية الإنشاقية أو مقلدات $\beta 2$ ذات التفريغ السريع كدعامة أساسية.
- ← يجب تجنب استعمالها في الثلث الأول من الحمل. EXTRA

معدلات (مضادات) ال Leukotriene

- ✍ اللوكوترينات **LTB4** ولوكوترينات السيستينيل **LTE4**، **LTD4**، **LTC4** هي نواتج لسبيل 5-ليبوأوكسيجيناز لاستقلاب حمض الأراشيدونيك كما أنها جزء من الشلال الالتهابي.
- ✍ يتواجد أنزيم 5-ليبوأوكسيجيناز في الخلايا من أصل نقوي مثل الخلايا البدينة والاسسات والايوزينيات والعدلات.
- ✍ إن **LTB4** هو عامل جذب كيميائي فعال للعدلات والايوزينيات، أما لوكوترينات السيستينيل فتقبض العضلات الملس القصبية وتزيد النفوذية البطانية وتعزز إفراز المخاط.
- ✍ إن **Zileuton** مثبط انتقائي ونوعي لأنزيم **lipooxygenase-5** فيمنع تشكل **LTB4** ولوكوترينات السيستينيل، أما **Montelukast**، **Zafirlukast** فهما مثبطان انتقائيان وعكوسان لمستقبل لوكوترينات السيستينيل - 1 وبذلك تحصر تأثيرات لوكوترينات السيستينيل.
- ✍ كل من الأدوية **الثلاثة** مسموح باستخدامها في الوقاية من الربو ولكنها غير فعالة في الحالات التي تتطلب توسيعاً قصبياً فورياً.
- ✍ تشمل منافعها العلاجية الأخرى أيضاً أنها تنقص بشكل معتدل جرعات مقلدات β_2 والستيروئيدات القشرية وتحسن وظيفة الرئة.

إن **Montelukast** هو الأهم وله فائدتان هما:
-وجود توصيات بإعطائه من عمر السنة وما فوق وحتى بدءاً من عمر أكبر من ستة أشهر.
-توافره على شكل مضغوطات قابلة للمضغ وعلى شكل حبيبي.

الحرائك الدوائية:

- ▲ تمتص الأدوية الثلاث فموياً ورغم أن الطعام ينقص امتصاص **Zafirlukast** يرتبط أكثر من 90٪ من الدواء ببروتين البلازما.
- ▲ يطرح **Zileuton** ومستقلباته في البول بينما الزفير لوكاست والمونتيلوكاست ومستقلباتها تخضع للإطراح الصفراوي.

التأثيرات الجانبية:

- ▲ يترافق استعمال هذه العوامل الثلاث **بارتفاع** أنزيمات الكبد في المصل مما يتطلب مراقبة دورية وإيقاف العلاج عند ارتفاعها لأكثر من 3 - 5 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي.
- ▲ قد يحدث التهاب الأوعية بالأيوزينيات (متلازمة شيرغ سترأوس) باستعمال هذه الأدوية وخصوصاً عندما تنقص جرعة الستيروئيدات القشرية السكرية المرافقة.
- ▲ من التأثيرات الأخرى: الصداع وعسرة البلع.
- ▲ إن كلاً من **Zafirlukast** و **Zileuton** مثبط للساييتوكروم **P450** ويثبط المستويات المصلية للوارفارين.
- ▲ لا تستعمل أثناء الحمل والإرضاع إلا في حالات الضرورة القصوى. 

تدبير الربو حسب الشدة

يصنف الربو القصبي حسب الشدة وتواتر الأعراض إلى:

1. الربو المتقطع (Intermittent asthma).
2. الربو المستمر الخفيف (Mild persistent asthma).
3. الربو المستمر معتدل الشدة (Moderate persistent asthma).
4. الربو المستمر الشديد (Severe persistent asthma).

ملاحظات:

- في حال رؤية المريض **لأول** مرة نعتد هذا التشخيص بناءً على الأعراض (شدتها وتكرارها)، هذا التصنيف **لا** يوضع للمريض الموضوع على الأدوية الضابطة.
- إذا كان المريض موضوع على العلاج فهناك تصانيف ننقل فيها المريض بحسب الاستجابة فيكون المريض هنا إما **مضبوط نهائياً** أو **مضبوط جزئياً** أو **غير مضبوط**.
- حسب الأعراض: الأعراض نهارية أو ليلية، مثلاً الاستيقاظ ليلاً والشعور باختناق هذا يعتبر من الأعراض الليلية "الأعراض الليلية تؤخذ بالشهر والنهارية بالأسبوع".
- ويعتمد التصنيف على وظائف الرئة أيضاً (تبدأ بالانحدار في المتوسط والشديد).
- في الربو الشديد دائماً يقظة بالليل.
- شرط **واحد** كافي لتحديد شدة الربو (مثلاً أعراض ليلية فقط شديدة).
- المبدأ الأساسي في التدبير هو السيطرة على الانسداد والالتهاب.

تدبير الربو المتقطع Intermittent asthma

1. المعالجة الوقائية (بين النوبات):

❖ غير ضرورية.

2. معالجة الأعراض حسب الحاجة:

❖ منبهات β_2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً بختان من Salbutamol).

❖ تتعلق المعالجة بشدة النوبة.

3. قبل الجهد أو التعرض للمحسسات:

❖ بختان من Salbutamol أو Nedocromil.

4. تجنب العوامل المحرزة أو السيطرة عليها:

❖ مثل المحسسات، الانتانات، المخرشات كالتبغ.

تدبير الربو المستمر الخفيف

1. المعالجة الوقائية اليومية بمضادات الالتهاب بطريق الاستنشاق:

❖ يمكن إعطاء ال **Beclomethasone 250 µg** بخة أو بختان مرتان يومياً.

❖ أو **Nedocromil** بختان مرتين لأربع مرات يومياً.

2. يمكن (خاصةً في حالة الربو الليلي) إضافة:

❖ منبهات β_2 مديدة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً **Formoterol** مرة أو مرتان يومياً).

❖ أو **Theophylline** ذي التحرر البطيء بمقدار 11 ملغ/كغ/ اليوم (300 ملغ 2 X يومياً).

❖ أو منبهات β_2 مديدة التأثير بالطريق الفموي (مثلاً **Terbutaline** 5 ملغ مرتان يومياً).

❖ أو أحد مضادات اللوكوترين (**Montelukast** 10-5 ملغ مرة واحدة يومياً).

3. معالجة الأعراض حسب الحاجة:

❖ منبهات β_2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً بختان من ال **Salbutamol**، 3-4 مرات يومياً).

4. تجنب العوامل المحرزة أو السيطرة عليها.

تدبير الربو المستمر معتدل (متوسط) الشدة

1. المعالجة الوقائية اليومية تشمل:

❖ الستيروئيدات القشرية بطريق الاستنشاق:

❖ **Beclomethasone** 2-4 بخات مرتان يومياً.

❖ أو **fluticasone** بخة أو بختان يومياً.

2. إضافة إلى ذلك (خاصةً في حالة الربو الليلي):

❖ أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً **Formoterol** مرتان يومياً).

❖ أو **Theophylline** ذي التحرر البطيء.

❖ أو أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بالطريق الفموي.

❖ أو أحد مضادات اللوكوترين.

3. معالجة الأعراض حسب الحاجة:

❖ منبهات β_2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً بختان من ال **السالبوتامول** 3-4 مرات يومياً).

4. تجنب العوامل المحرزة أو السيطرة عليها.

تدبير الربو المستمر الشديد

1. المعالجة الوقائية اليومية:

❖ تشمل الستيروئيدات القشرية بطريق الاستنشاق:

❖ Beclomethasone بختان لأربع بختات مرتان يومياً

❖ أو Fluticasone بخة أو بختان مرتان يومياً.

2. إضافة إلى ذلك (خاصة في حالة الربو الليلي):

❖ أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بطريق الاستنشاق (Formoterol)

❖ أو Theophylline ذي التحرر البطيء

❖ أو أحد منبهات β_2 مديدة التأثير بالطريق الفموي.

❖ الستيروئيدات القشرية بالطريق الفموي (مثلاً Prednisolone بمقدار 5 – 20 ملغ يومياً).

3. معالجة الأعراض حسب الحاجة:

❖ منبهات β_2 قصيرة التأثير بطريق الاستنشاق (مثلاً ال Salbutamol، 3-4مرات يومياً).

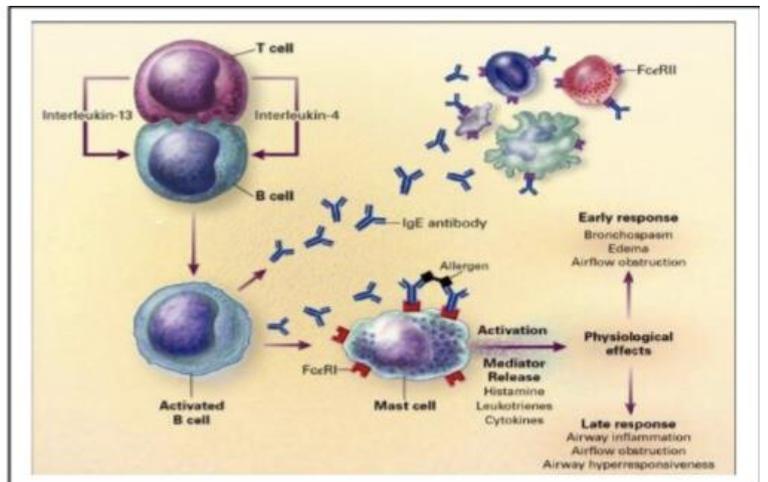
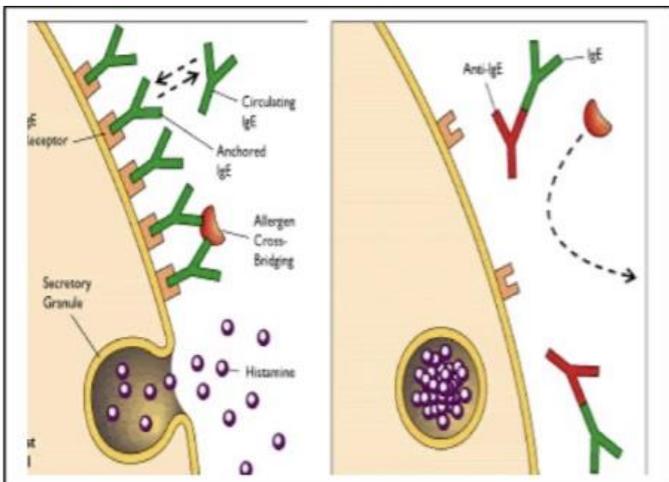
4. تجنب العوامل المحرزة أو السيطرة عليها.

IgE Antibodies

❖ الأجسام الضدية Anti-IgE هي عوامل موجهة لإنقاص إنتاج IgE بتأثيرها على ال interleukin 4 أو على ال IgE نفسه.

❖ الأجسام الضدية المحضونة وحيدة النسيلة تشكل معقداً مع ال IgE الحرة (omalizumab أو rhuMab) فتمنع تداخلها مع الخلايا البدينة والأسسة.

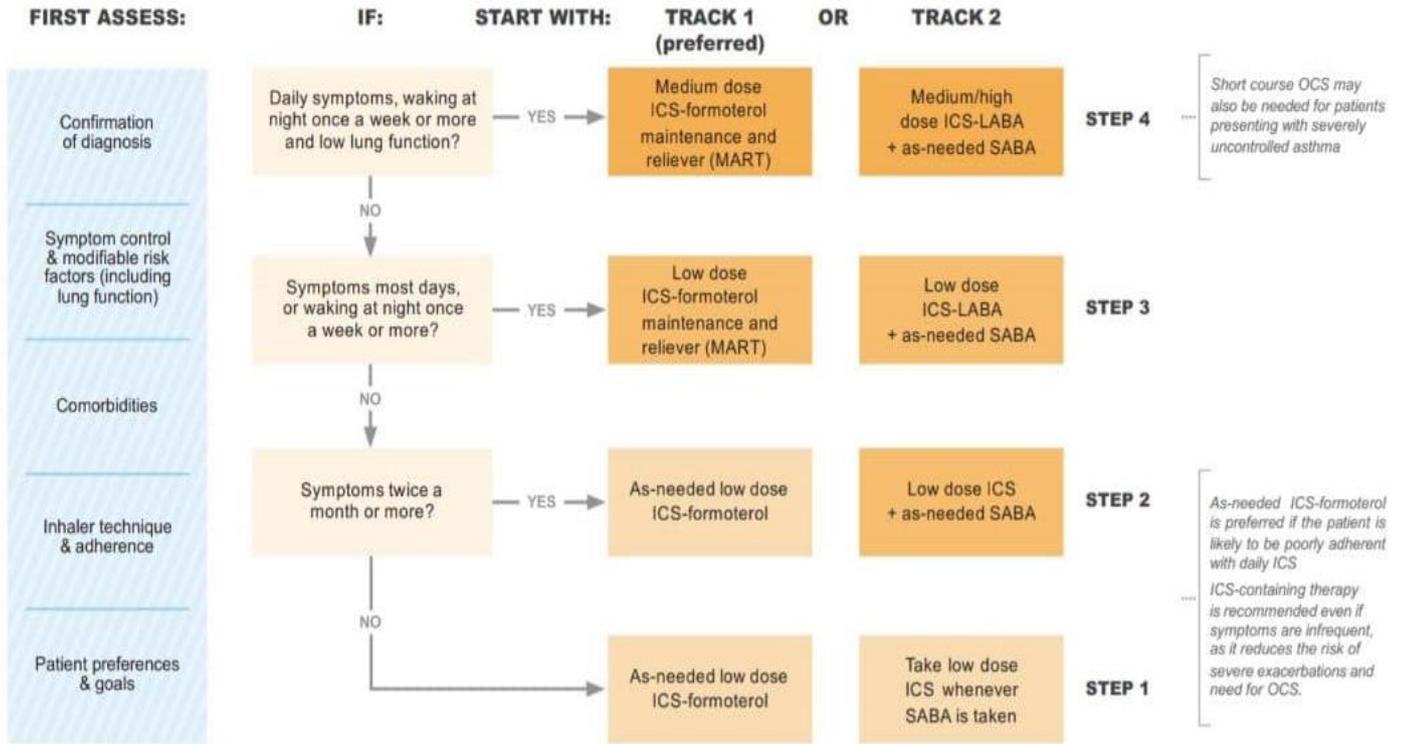
❖ تخفف الطور الباكر والمتأخر لانسداد الطرق الهوائية كجواب للمحسسات وتنقص تراكم الحمضات في الطرق الهوائية.





STARTING TREATMENT

in adults and adolescents 12+ years with a diagnosis of asthma

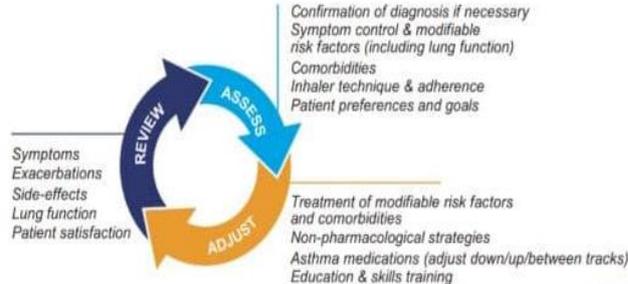


GINA 2021, Box 3-4Bii

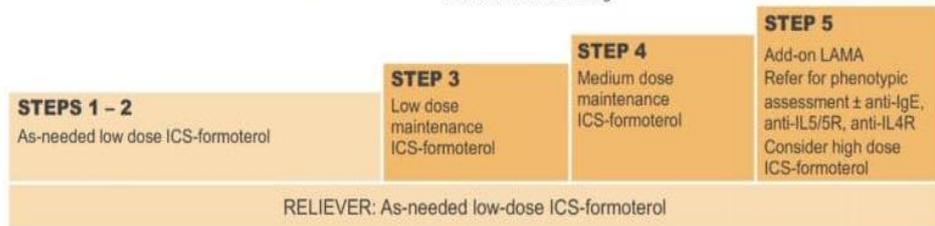
© Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

Adults & adolescents 12+ years

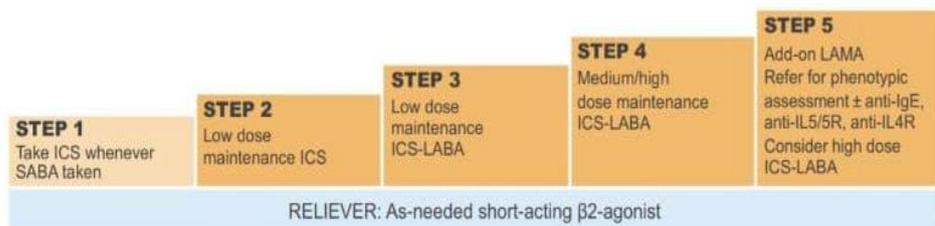
Personalized asthma management
Assess, Adjust, Review for individual patient needs



CONTROLLER and PREFERRED RELIEVER (Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever



CONTROLLER and ALTERNATIVE RELIEVER (Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller



Other controller options for either track

Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT	Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT	Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS	Add azithromycin (adults) or LTRA; add low dose OCS but consider side-effects
--	---	--	---

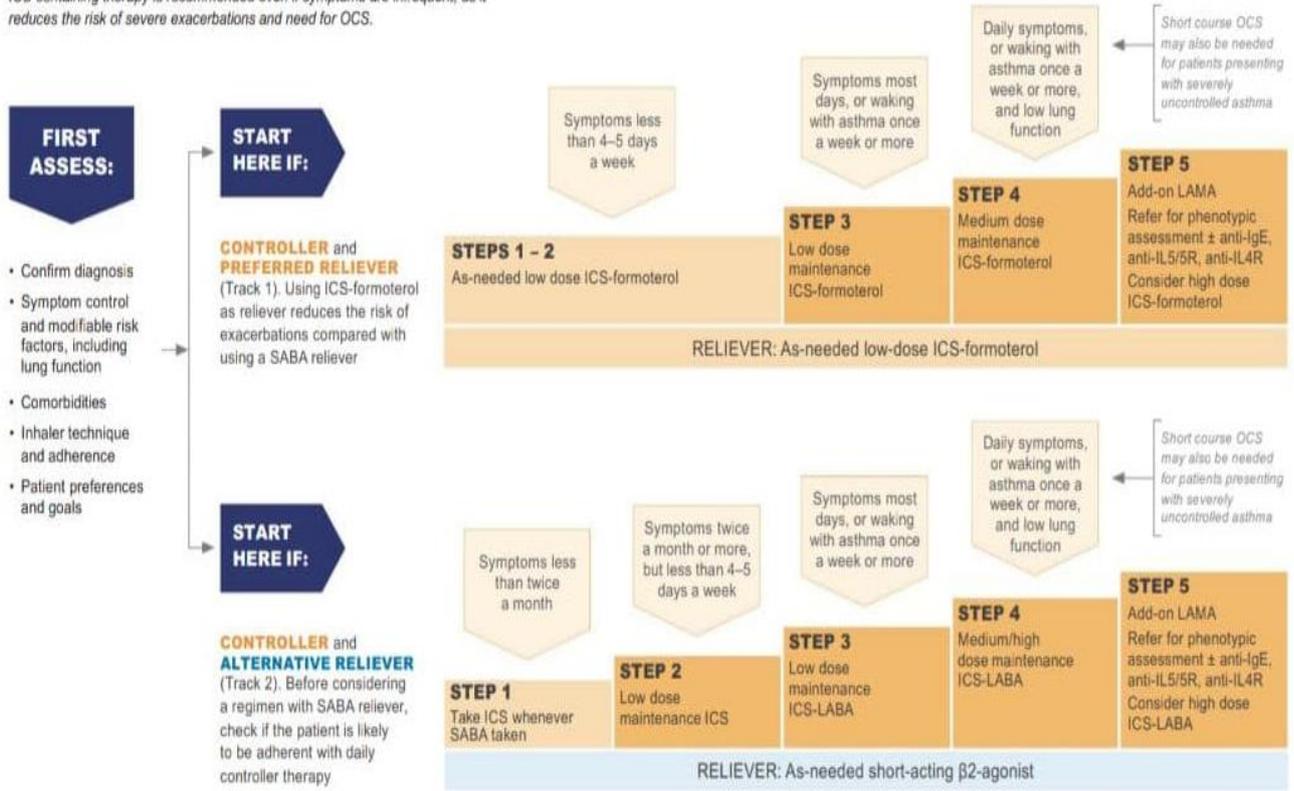
GINA 2021, Box 3-5A

© Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

STARTING TREATMENT

in adults and adolescents with a diagnosis of asthma

Track 1 is preferred if the patient is likely to be poorly adherent with daily controller ICS-containing therapy is recommended even if symptoms are infrequent, as it reduces the risk of severe exacerbations and need for OCS.



GINA 2021 Box 3-4B1

© Global Initiative for Asthma www.ginasthma.org

ملاحظات:

1- في 2021 دمج بين step 1 و step 2: أي إعطاء المريض عند اللزوم البخاخ الأزرق "سالبوتامول" بنفس توقيت إعطاء الستيروئيد الانشاقوي ثم نقله على الدرجة الأخرى ثم نزيد جرعة الستيروئيدات الانشاقوية المشاركة ثم نضيف شادات بيتا مديدة التأثير وأخيراً نزيد الجرعة. 

*إذاً أولاً نبدأ بقصيرة التأثير وإذا لم ينفع نضيف طويل التأثير، وهناك توصيات بوضع الكورتيزون مع قصيرة الأمد منذ البداية كما ذكرنا.

2- مشابهاً بيتا: لها دور أيضاً في تقليل التنبيه العصبي نظير الودي والإقلال من نضح السوائل من الشعيرات الدموية وتقليل إنتاج المخاط وتحريض حركة الأهداب.

وإلى هنا نصل وإياكم إلى ختام محاضرتنا..

نتمنى أن نكون قد استطعنا تقديم الفائدة لكم..

