

جامعة حماة
كلية الصيدلة

صيدلة سريرية وصيدلية المشافي
القسم العملي

الربو

ASTHMA

تعريف الربو:

يعرف الربو بأنه داء تنفسي مزمن يصيب الطرق التنفسية ويؤدي إلى:

التهاب مزمن في الطرق الهوائية _ .

زيادة حساسية الطرق الهوائية _ .

تضييق الطرق الهوائية عكوس _ .

مع ظهور مجموعة الأعراض المميزة للربو (ال وزيز الربوي - السعال - الزلة التنفسية - البنية

التحسسية العامة).

الوبائية والانتشار:

(5 – 10) .، وعند البالغين بنسبة (% 10 – يشاهد الربو عند الأطفال عموماً بنسبة
_ 15 %)

الوفيات موجودة ومرتفعة في بعض البلدان _ .

أسباب الربو:

يعتبر الربو مرضاً "متعدد العوامل، حيث يحصل المرض عند تأثرها مع بعضها:

العوامل التحسسية الوراثية (a) :

تعد المؤرجات هي المسؤولة بشكل بدئي عن الربو القصبي التحسسي، حيث تعمل على

والتي ترتبط مع جدار ، (IgE)تنشيط الخلايا اللمفاوية البائية، وإنتاج الأضداد
المناعية من نوع

الخلايا البدينة، وبذلك تسبب تحرر الهستامين منها (الشكل التالي)، حيث أن العوامل الوراثية

تلعب دوراً بارزاً في تحديد درجة حساسية العضوية والذي يُعرف بالتأق، وهو ميل الجسم لتكوين

بوجود كميات قليلة من مستضد ما (IgE). كميات كبيرة من الأضداد

عوامل بيئية داخل المنزل: (العث المنزلي - الحيوانات الأليفة - الفطور - بعض الغلات -

SO₂)

عوامل بيئية خارج المنزل: (غبار الطلع - غازات الاحتراق - بعض الجزيئات المتشردة في

الهواء - الأوزون

العوامل المحرضة للهجمات الربوية:

(1) **برودة الطقس:** خاصة الخروج من جو دافئ إلى بارد.

(2) **الجهد:** كالتمارين، والعمل المجهد، وحتى الضحك المفرط.

(3) **الانتانات:** وهي عامل مساعد ومحرض معاً.

(4) **تلوث الهواء** بالمؤرجات.

(5) **الأدوية:** وتشكل حاصرات بيتا الانتقائية العامل الأهم كمضاد استطباب في الربو، إضافة مما ينقص COX عند إعطاء هذه الأدوية ينشط الأنزيم ، NSAIDs لمضادات الالتهابات اللاقشرية

إنتاج الثرومبوكسان وبعض البروستاغلاندينات، ولكن يزيد إنتاج اللوكوترينات التي تعتبر من أقوى

المقبضات القصبيّة (الشكل التالي).

وكذلك بعض المواد الحافظة الموجودة في المنتجات كبيسلفيت الصوديوم، وبعض المعادن

كالبلاتين، وبعض الملونات كأصفر التارت ا رزين.

-كما ولا يمكن إعطاء مثبطات السعال كالكودئين والديكستروميثورفان.

(6)الدورة الطمثية: حيث تُثار لدى بعض النساء هجمات ربو بالت ا رفق مع الدورة الطمثية.

المظاهر السريرية والأع ا رض:

يتميز الشكل النموذجي للربو بثلاثة أع ا رض (الأزيز الربوي - الزلة التنفسية - السعال)

تتمتع بالعكوسية _

أشد ما تكون في الصباح الباكر، وفي وضعيات الاستلقاء (أثناء النوم مثلا) _ .

بعد الاستيقاظ يشعر المريض بثقل الصدر والزلة والوزيز ولكن الأع ا رض تتحسن تدريجياً _ .

فإن قام المريض بأي جهد ساءت حالته واشتدت الأع ا رض ثم تعود لحالتها عندما يرتاح.

إن السعال هو العرض الأكثر سيطرة في غياب الأزيز والزلة التنفسية، فغياب الأزيز لا _

ينفي تشخيص الربو مطلقاً، فقد يكون السعال هو العرض الوحيد خاصة عند ظهور الشكل

البدئي للربو عند الأطفال.

يشعر المريض في بداية النوبة الحادة بضيق في الصدر مع سعال، ويسمع أزيز(صفير) في _

الصدر أثناء الشهيق والزفير، ويصبح زمن الزفير متطاولاً ، ويصبح التنفس سطحي
أ، وسريعاً+

البلازمية مما ينبه CO قصر فترة النفس (زيادة عدد مرات التنفس/دقيقة بسبب
زيادة 2

مركز التنفس في جذع الدماغ).

حكة الأنف والعين والجلد، وحالات تحسسية عامة مع عطاس وسعال.

الآلية الامراضية:

تعلل المظاهر السريرية والفيزيولوجية المرضية للربو القصبي بأنه تفاعل التهابي
مزمن ومترقى مع الزمن

يصيب الغشاء الظهاري المبطن للطرق التنفسية، حيث تزداد نفوذته لخروج البلازما
والسوائل الالتهابية،

ويزداد نشاط العديد من الخلايا مثل:

تنتج الوسائط الالتهابية والتحسسية)، بعض الدارات تدل على Mast Cells)
الخلايا البدنية.i

أن عدد الخلايا البدنية في مخاطية القصبات عند الربويين هي أضعاف عدد هذه
الخلايا عند

الأصحاء.

تطلق عوامل أكالة ومؤكسدة eosinophils) (الخلايا الحامضية.ii

تطلق عوامل التهابية Basophiles) (الخلايا الأسسية.iii

تقوم بتقديم المستضد Macrophages) (البالعات الكبيرة.iv.

تسبب التليف وتغير شكل القصبات ووظيفتها Fibroblasts (الخلايا الصانعة للليف .v

(remodeling

اللمفاويات التائية (تعرض إنتاج الأضداد)

التشخيص:

يتم تشخيص الربو على أساس:

(1) قصة سريرية منسجمة متكاملة.

(2) إظهار انسداد الطريق الهوائي المتغير، والذي يلاحظ بشكل كلاسيكي، كإنخفاض صباحي في

الجريان الزفيري الأعظمي.

في الحالات الأكثر صعوبة حيث تكون الاختبارات السابقة سلبية فقد تكون هناك حاجة لاختبار.

الجهد التنفسي، أو اختبار التحريض القصبي بالهستامين أو بالميتاكولين، أو اختبار التعرض

المهني، أو تجربة الستير وئيدات القشرية الفموية (برينيزول ون 30 مغ يومياً لمدة اسبوعين).

إن ارتفاع تعداد الحمضات في القشع أو الدم المحيطي أو ازدياد المستويات المصلية للأضداد.

الكلبي أو النوعي للمؤرج يمكن أن يكون مفيداً أيضاً (IgE).

الوزيز يمكن أن يُسمع في كثير من الحالات التي ليس لها علاقة بالربو.

(1) القصة السريرية:

عندما ي ارجعنا مريض ويشكو من السعال والأزيز والزللة التنفسية فيجب أن نهتم بالقصة السريرية جيداً

الوضع الحالي: نسأل بدقة عن الأع ارض والعوامل المحرضة (روائح – فصل معين – الجهد –

الطمث – التدخين – الأدوية – الانتانات الفيروسية)، كما نسأل عن العوامل المخففة والعلامات السابقة.

القصة العائلية: ويجب سؤال المريض عن الربو وعن بقية الأم ارض التأتبية في العائلة، ويجب _

الحذر مع بعض المرضى، فقد ينكرون وجود الربو أصلاً ، وهنا يمكن استخدام تعبير الحساسية.

الجو المنزلي: كوجود التدخين السلبي، والحيوانات المنزلية _ .

القصة المهنية: فكثر ما يكون سبب الربو مهني أ.

علاج الربو- الأدوية الرئيسية في علاج الربو:

1. الموسعات القصبية، وتشمل:

βمنبهات 2_

phosphodiesterase inhibitors (PDEIs) مثبطات الفوسفو دي استي ا رز _

مقلدات الودي بألية غير مباشرة _

2. مضادات الالتهاب الستيرويدية

3. مثبطات 5- ليبو أوكسجيناز وحاص ا رت مستقبلات الليكوترينات

4. M: Cholinergic antagonists مضادات المستقبلات الموسكارينية 3

5. مثبتات خلايا ماست

6. الأضداد وحيدة النسيلة

7. أدوية مساعدة

bronchodilators:أولا :الموسعات القصبية

β:منبهات a2.

طريق الإعطاء: استنشاقي، فموي، حقني.

في الخلايا العضلية cAMP آلية التأثير: تنبه هذه العوامل الأدنيل سيكلاز، وبالتالي تزيد من الوسيط

الملاء، مما يؤدي إلى توسع قصبي فعال.

تقسم هذه الشادات إلى _ :

(short-acting drugs)أدوية قصيرة التأثير_

حيث يتعرض المريض لأقل ، (intermittent)وتعتبر الخط الأول في علاج الربو المتقطع

من نوبتين كل أسبوع، أو أنه يستيقظ من النوم بسبب ضيق التنفس أقل من مرتين في الشهر،

لكنها تعد فقط العلاج المنقذ عند كل مرضى الربو (في كل المراحل) لإجهاض النوبة الحادة.

(Albuterol)أهمها التربوتالين، الأدرينالين، السالبوتامول (ألبوتيرول).

(15-30 وتنتهي الأعراض فوراً، ويستمر تأثيره (min تمتلك سرعة في بدء الهجوم.

(4-6 hour).الدوائي لمدة

تعاكس التضيق القصبي الحاد (عوامل إنقاذ) .

التأثيرات الجانبية: تسارع القلب، رعاش، تعرق، فرط سكر الدم، نقص بوتاسيوم الدم، نقص مغنزيوم الدم.

يفضل إعطاء هذه المواد انشاقياً للتخفيف من التأثيرات الجانبية التي تزداد عند الإعطاء الجهازى.

(long-acting drugs) أدوية طويلة التأثير

(formoterol)، (salmeterol) أهمها.

يختلفان عنه بامتلاكهما سلسلة جانبية ، albuterol مضاهيان كيميائيان للمركب.

β. أليفة للشحم تزيد ألفة المستقبل 2

(12 hour). التأثير طويل الأمد يمتد حوالي.

يملك السالميترول بدء هجوم بطيء، فلا ينبغي استعماله في الهجمات الربوية.

كمسعف، وذلك على خلاف الفورموتيرول الذي يمكننا إجهاض النوبة الحادة باستخدامه.

ملاحظة هامة: يجب عدم الاعتماد على منبهات بيتا لوحدها في العلاج المزمن للربو من الدرجة الثانية

أو أشد، وذلك لأنها تقلل من استجابة القصبات لها مع الاستخدام المزمن، مما يفاقم التقبض القصبي

في حال حدوث هجمات حادة، مما يزيد من الوفيات لاحقاً.

مثبطات الفوسفودي أستي a رز b. :

وأهمها مشتقات الكالسين، كالكافئين والتوبرومين والتيوفيلين والأمينوفيلين والانبروفيلين.

طريق الإعطاء: فموي، حقني.

بسبب عدم استقلابه cAMP (مما يؤدي إلى زيادة ، PDE آلية التأثير: تثبط بشكل غير نوعي الإنزيم

في الخلايا العضلية الملساء، مما يؤدي إلى توسع قصبي فعال.

أو انها مركبات حاصرة لمركب الأدينوزين، والذي له دور مقلص للعضلات الملساء المحيطية في

القصبات حسب العديد من الدراسات.

ما يهمن في أدوية الربو هي مثبطات 4

الأدوية:

(Rolipram) الرولي بام

(Cilomilast) السيلوميلاست

(Rufumilast) الروفلوميلاست

مقلدات الودي بآلية غير مباشرة: ومنها مركب الافدرين c.

corticosteroids: ثاني أ: الكورتيكوستيرويدات

طريق الإعطاء: استنشاق، فموي، حقني.

phospholipase A آلية التأثير: تثبط الستيرويدات القشرية السكرية الفوسفوليبياز

2

مما يثبط تشكل البروستاغلاندين والليكوترين، كما أن الستيرويدات القشرية (PLA2)،

بالمعالجة المديدة تزيد من الاستجابة تجاه مستقبلات بيتا الأدرنجية في الطرق الهوائية.

كما وتنقص الالتهاب عبر:

(معاكسة الوذمة المخاطية – إنقاص النفاذية الشعرية – تثبيط إطلاق الليكوترينات) إن الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية هي الأدوية المختارة كخط علاجي أول عند المرضى_

أكثر β إلى الوخيم (الذين يتطلبون استنشاق ناهضات step 2) المصابين الربو المتوسط (2)

من مرتين أسبوعياً) ، وهي الأكثر فعالية في الضبط الطويل الأمد للربو عند الأطفال والبالغين.

كما تستخدم بالحالات الربوية الحادة حصرياً بالمشاركة مع الموسعات القصبية، أما استخدامها_

المزمن فهو وقائي وليس علاجي، وتؤكد العديد من التوصيات على ضرورة الاستمرار

باستخدامها مدى الحياة.

أهمها_ :

(Budesonide).بوديسونيد_

(beclomethasone)البكلوميثازون_

(triamcinolone)التريامسينولون_

(flunisolide)فلونيسوليد_

(Fluticasone)فلوتيكازون_

التأثيرات الجانبية_ :

(وذمات – ارتفاع ضغط الدم – ترقق العظم – تثبيط المحور الوطائي النخامي
الکظري – تثبيط النمو –

جفاف فم – نمو فطريات في الفم - سعال)

أدوية مساعدة:

Guaifenesin (،) Bromhexine حالات القشع والمقشعات مثل

مجموعات دوائية محتملة الفائدة في تدبير الربو:

محصولات قنوات الكالسيوم i. .

مانحات اوكسيد النتريك ii. .

مفعلات قنوات البوتاسيوم iii. .

أخي ا ر نذكر بعض مضادات الاستطباب في الربو:

(1) حاصل ا رت بيتا 2، وحاصل ا رت بيتا غير الانتقائية.

(2) الكودئين والمورفينات لأنها تثبط مركز التنفس.

(3) (NSAIDs). مضادات التهاب غير ستيررويدية

يثبط النهايات العصبية الواردة للعصب (4) : benzonatate (مثبطات م ا ركز
السعال مثل

يثبط مركز السعال مركزياً، وله تأثي ا رت أتروبينية butamirate (،) (،) (المبهم

(5) الانفعال وبذل الجهد.

حالة 1

امراة عمرها 21 سنة تعاني من الربو منذ طفولتها، قمة التدفق الزفيرى PEF طبيعية حوالي 390 لتر/د

(الطبيعى أكبر من 430 بالنسبة لطولها وعمرها)، وزنها 55 كغ، تستخدم الأدوية التالية:

• سالبوتامول استنشاق (بخاخ) بختان عند الضرورة.

• Symbicort (Budesunide + Formoterole) بخاخ بخة/مرتان يومياً.

أصيببت في الأيام القليلة الماضية بالرشح، فأصبحت تعاني من ضيق تنفس مع انخفاض قيمة التدفق

الزفيرى. انتهت عبة الـ Symbicort منذ 10 أيام ولم تجدها، أدخلها طبيبها إلى المشفى وعند دخولها

18

كانت مضطربة مصابة بهذيان وضغطها 44/110 ملم زئبقى ومعدل التنفس 110 نفس/د، أصبحت قيمة

PEF 220 لتر/د.

تم إعطاؤها 60% أوكسيجين بالإضافة إلى ما يلي:

50 ملغ بريدنيزولون فموي، سالبوتامول إرذاذ 5 ملغ كل 4 ساعات، إبراتروبيوم بروميد 500 µg ارذاذ

كل 4 ساعات، أموكسيسيللين 500 ملغ/3مرات /يوم، أريثرومايسين 500 ملغ 4 مرات/يوم.

بعد ساعة كانت لا تزال تعاني من نقص أكسجة:

تم وصف الهيدروكورتيزون 200 ملغ وريدياً، سلفات المغنيزيوم 2 غ، الأمينوفللين 250 ملغ كجرعات

فردية، يتبعها أمينوفللين تسريب وريدي.

أ- ما هي آلية عمل الأمينوفللين؟

ب- ما هي التأثيرات الجانبية المتوقعة للأمينوفللين؟

ت- ما هي توصيات الصيدلاني للمريض حول طريقة استخدام السيمبيكورت؟

حالة 2

رجل عمره 42 عاماً، تم تشخيص الربو لديه حديثاً، غير مدخن، منذ تشخيص الربو لديه أصبح يخضع لقياس PEF بانتظام، حيث كانت القيم تتغير بين الليل والنهار وكانت هذه القيم بين 380-500 لتر/د (ضمن الطبيعي لديه)، يتناول الأدوية التالية:

• بيكلوميثازون بخاخ 200 µg مرتان/يوم بشكل دائم.

• سالبوتامول بخاخ 200 µg عند اللزوم.

جاء هذا المريض إليك من أجل مراجعة حالته الصحية، وخلال مناقشتك له أخبرك أنه أصبح يعاني من الأزيز خلال الليل أكثر من قبل، وأنه يستيقظ حوالي مرتين إلى ثلاث مرات ليلاً. كذلك أصبح يتأثر بالهواء البارد خلال ذهابه إلى العمل، مما يستلزم استخدامه للسالبوتامول في الصباح.

ما الذي يجب فعله من أجل تقليل التغيرات في PEF خلال اليوم ولتخفيف الأعراض الحالية؟

حالة 3

دخلت امرأة إلى العيادات الخارجية الصدرية في المشفى، وذلك بعد 3 أسابيع من دخولها المشفى للمرة الرابعة خلال عام واحد نتيجة لتفاقم الحالة الربوية لديها، عمرها الحالي 44 عاماً وتم تشخيص الربو لديها منذ عمر 4 سنوات، تتناول الأدوية التالية:

- سالبوتامول بخاخ بمعدل بختان عند اللزوم.
- 250 Seretide بختان /مرتان/ اليوم.
- بريدنيزولون مضغوطات 8 ملغ مرة/يوم.
- ثيوفيلين 500 ملغ مرتان/يوم.
- ميتوتريكسات مضغوطات 10 ملغ/مرة/يوم.

احتاجت إلى ستيررويد فموي إضافة إلى الـ Seretide منذ 3 سنوات بدأت بـ 15 ملغ يومياً وتم إنقاص الجرعة إلى 8 ملغ حالياً.

تناولت الميتوتريكسات منذ 3 شهور ولكن لم يتم إنقاص جرعة الستيرويد الفموي لديها، كذلك استعملت في السنوات السابقة السيكلوسبورين الفموي لكنه لم يفدها.

أ- ما هو سبب إضافة الميتوتريكسات؟

ب- ما هي التدابير اللازمة للوقاية من تأثيرات الستيرويدات الجانبية؟

ت- تم اقتراح تجريب الإعطاء المستمر للتيروبوتالين تحت الجلد، ما هي آلية التيريپوتالين؟