



دارو درمانی در آسم

انقباضات حاد مجاری هوایی در آن باید بلافاصله به وسیله داروهای برونکودیلاتور تحت درمان قرار بگیرد آگونیست های بتا دو آنتاگونیست های موسکارینی و تئوفیلین و مشتقات آن بدین منظور به کار گرفته می شوند درمان های طولانی مدت و پیشگیری کننده نیازمند کنترل فرایند التهاب در مجاری هوایی می باشد

مهم ترین داروها در درمان آسم مزمن کورتیکواستروئیدها هستند و نیز های طولانی اثر بتا دو می توانند پاسخ به کورتیکواستروئیدها را بهتر نمایند .

به نظر می رسد اثرات امیدبخش آنتی بادی های IGE در درمان

BETA AGONIST

➤ دارو های قدیمی تر دارای مدت اثر ۶ ساعت و یا کمتر می باشند حال آنکه سالمتروول و فرمتروولت و اینداکاتروول دارای مدت عملکرد ۱۲ تا ۲۴ ساعت می باشد .

➤ دارو های مقلد سمپاتیک یا سمپاتومیمتیک ها دارو های خط اول درمان آسم هستند سمپاتومیمتیک های کوتاه اثر تر مانند آلبتروول و متاپروتروول و تربوتالین دارو های انتخابی در اپیزود های حاد انقباض مجاری هوایی هستند اثر آنها به مدت ۴ ساعت یا کمتر طول می کشد و این

Beta agonist

آگونیست‌های کوتاه‌اثر بتا همگی شروع اثر ۵ دقیقه یا کمتر دارند، حداکثر اثر آنها ۳۰ الی ۶۰ دقیقه بعد است و حداکثر مدت اثرشان ۴-۶ ساعت می‌باشد. با استفاده منظم از برونکودیلاتورها (چهار بار یا بیشتر در روز)، توان آنها (که با افزایش حداکثر جریان بازدمی اندازه‌گیری می‌شود) کاهش نمی‌یابد اما مدت اثرشان تا حدی کم می‌شود. از آنجا که برنامه منظم مصرف چهار بار در روز پیامدها را در مقایسه با مصرف در هنگام نیاز بهبود نمی‌بخشد، آگونیست‌های کوتاه‌اثر بتا تنها برای استفاده در هنگام نیاز برای بهبود علایم (یا پیش از مواجهه احتمالی با محرک‌های شناخته شده آسم، به ویژه ورزش) توصیه می‌شوند.

Beta antagonist

➤ آگونیست‌های کوتاه‌اثر بتا آدرنرژیک که باید خورده شوند، چه به صورت قرص و چه به صورت شربت، علیرغم راحت‌به‌نظر رسیدن (به ویژه برای کودکان خردسال)، بهتر است مصرف نشوند. این اشکال دارو مدت بیشتری طول می‌کشد تا اثر کنند، قدرت کمتری دارند و نسبت به آگونیست‌های استنشاقی کوتاه‌اثر بتا با عوارض جانبی بیشتری همراه هستند.

➤ به‌طور مشابه برونکودیلاتورهای آنتیکولینرژیک مانند ایپراتروپیوم برای بهبود سریع‌علایم آسم توصیه نمی‌شوند (و توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده [FDA] توصیه نمی‌شوند). این داروها بیشتر طول می‌کشد تا اثر کنند (۲۰)

Beta antagonist

➤ داروهای آگونیست بتا ۲ آدرنرژیک انتخابی، گیرنده های آدرنرژیک موجود در عضلات صاف ریه ها، رحم و تامین عروقی عضلات اسکلتی را با حداقل اثر بر گیرنده های آلفا آدرنرژیک تحریک می کند.


➤ در داخل سلول عملکرد از طریق تحریک آنزیم آدنیل سیکلاز و افزایش $cAMP$ است که باعث تحریک گیرنده های بتا آدرنرژیک و متسع شدن عضلات صاف می شود.

➤ در حالی که ترکیب آنها با کورتیکواستروئیدها باعث کنترل هرچه بیشتر بیماری می شود تقریباً در تمام بیماران

Adverse effect

➤ لرزش عضلات اسکلتی از شایع‌ترین عوارض تحریک بتا ۲ میباشد انتخابی بودن این داروها جهت گیرنده های بتا دو نصف می باشد بدین معنی که دوزهای بالای این داروها موجب تحریک گیرنده بتا ۱ نیز می‌شود حتی زمانی که به صورت استنشاقی نیز تجویز شوند بروز بعضی از اثرات قلبی مانند تاکی کاردی شایع می‌باشد .

➤ سایر عوارض جانبی نادر می باشد مصرف بیش از حد این داروها موجب آریتمی می‌شود از بین رفتن اثر تولهانس یا تاکی فیلاکسی از اثرات ناخواسته مصرف زیاد داروهای سمپاتومیمتیک کوتاه اثر می باشد از آنجایی



➤ مصرف افراطی آئروسول های آدرنرژیک خطرناک است و مواردی از مرگ در اثر مصرف زیاد دارو گزارش شده است اما مکانیسم دقیق آن مشخص نیست.

➤ در مواردی ارست قلبی نیز مشاهده شده است.

➤ انقباض برونش پارادوکسیکال با مصرف افراطی و چندباره ترکیبات سمپاتومیمتیک گزارش شده است.

➤ در صورت عدم پاسخگویی به دوز معمول دارو، با پزشک مشورت شود.

➤ با توجه به اینکه این داروها، داروی سمپاتومیمتیک است در افراد مبتلا به فشارخون بالا، اختلالات عروق کرونر، نارسایی احتقانی قلب،

mtehykxantins

▶ متیل گزانتین ها از مشتقات پورین ها می باشند سه متری گزانتین مهم در یاه آن یافت شده اند که مسئول اثرات تحریکی سه نوع نوشیدنی رایج می باشند کافئین بر قهوه تئوفیلین در چای و تئوبرومین در کوکا تئوفیلین تنها عضو مهم این گروه در درمان بیماری آسم می باشد این دارو و آنالوگ های متعدد آن از راه های خوراکی فعال بوده و به صورت نمک و حالت پویایی موجود می باشند.

▶ تئوفیلین به هر دو قسم سریع اثر و آهسته رهش وجود

➤ اندیکاسیون استفاده بالینی از متیل گزانتین در درمان آسم و COPD می باشد تئوفیلین آهسته رهش مهمترین مطلب زانتین در در موارد استفاده بالینی می باشد آمینوفیلین نمکی از تئوفیل این است که برخی اوقات تجویز می شود رو فلومی لاست یک مهار کننده بسیار انتخابی خوراکی غیر پورینی است که در درمان COPD به تایید رسیده است .

➤ گونه دیگری از متیل گزانتین ها به نام پنتوکسی فیلین در درمان لنگش های متناوب توصیه شده است اعتقاد بر این است که این اثر ناشی از کاهش ویسکوزیته خون می باشد

این داروها به طور رقابتی فسفودی استراز های نوع III و - (PDE) IV آنزیم مسئول تجزیه AMP چرخه ای در سلول های عضلانی صاف - را مهار می کند که احتمالاً منجر به انعقاد برونش ها می شود. همچنین به گیرنده ی A2B آدنوزین وصل شده و انقباض برونش ها با واسطه ی آدنوزین را متوقف می کند.

در حالت های التهابی، هیستون دیازتیلاز را فعال می کند تا از رونویسی ژن های التهابی که نیاز به استیلاسیون هیستون ها برای رونویسی دارند، جلوگیری کند.

➤ سن؛ در نوزادان (نوزاد کامل و زودرس)، کودکان زیر ۱ سال، افراد سالخورده (بیش از ۶۰ سال) پاک سازی بدن از کم است. این، خطر سمیت شدید و بالقوه مرگبار با را افزایش می دهد.

➤ تشدید زخم معده فعال

➤ تشدید آریتمی قلبی (برادی آریتمی شامل آن نمی شود)

➤ مواد مخدر که باعث مهار و یا افزایش متابولیسم می شود.
خطر عوارض شدید و بالقوه مرگ و میر را افزایش می دهد.

➤ اختلالات تشنج: خطر تشدید وضعیت با مصرف

➤ نارسایی احتقانی قلب؛ ادم ریوی (حاد) یا کولون

و ریدی، کم کاری تیروئید؛ بیماری کبد، سبزه، هیپاتیت

Anti cholinergics

➤ آتروپین و دیگر الکالوئیدهای طبیعی بلادونا از سالها پیش در درمان آغاز به کار می‌رفتند اما در حال حاضر توسط یک داروی آنتی موسکارینی چهارتایی به نام ایپراتروپیوم که به صورت عادی روز اول در درمان آسم به کار می‌رود جایگزین شده‌اند این دارو به صورت عادی روز اول تحت فشار موجود می‌باشد و از اثرات سیستمی کمی

➤ مهار گیرنده های موسکارینی منجر به کاهش شکل

گیری cGMP می شود با توجه به نقش cGMP بر روی


کلسیم داخل سلولی ، نهایتاً منجر به کاهش

انقباض عضلات صاف و گشادی برونش می شود .

➤ آنتاگونیست های موسکارینی کاهش دهنده انقباضات

بروژ در بعضی از بیماران مبتلا به آسم به ویژه

در کودکان و بسیاری از بیماران COPD می باشد



یپراتروپیوم و تیوتروپیوم در یک سوم تا دو سوم بیماران اسماتیک مفید میباشد آگونیستهای بتا تقریباً در همه بیماران موثر می باشد بنابراین در حملات حاد برونکواسپاسم به تائو نیزها اغلب داروی ارجاع می باشند در حالی که در بیماران مبتلا به COPD که اغلب اپیزودهای هادی از

۱- در صورت تماس مستقیم محلول ایپراتروپیوم

بروماید به داخل چشم احتمال بروز تاری دید، بروز یا بدتر شدن گلوکوم با زاویه بسته یا چشم درد وجود دارد. در این صورت باید چشم ها با آب سرد شسته شود.

۲- محلول های استنشاقی ایپراتروپیوم را می

توان با محلول کلرورسدیم ۰,۹٪ فاقد مواد

نگهدارنده رقیق کرده و از طریق دستگاه نبولایزر

عوارض جانبی ایپراتروپیوم بروماید

تهوع، سردرد، بی خوابی، درد قفسه سینه، خشکی دهان، یبوست، گیجی، تنگی تنفس، افزایش فشارخون، التهاب مخاط بینی

در مصرف دوزهای بالا امکان بروز عوارض شبه اتروپین به صورت خفیف وجود دارد. آنتاگونیست های موسکارینی بر خلاف آگونیست بتا دو موجب آریتمی و ترمور نمی شوند.

CORTICOSTEROIDS

همه انواع کورتیکو استروئید ها دارای اثرات بالقوه مفیدی در موارد آسم شدید می باشند به علت عوارض ناشی از مصرف خوراکی معمولاً پردنیزولون و طولانی مدت کورتیکواستروئیدها این داروها تنها در مواردی که استفاده از سایر داروها در درمان آسم موفق نباشد به کار میروند.

در مقابل تجویز کورتیکو استروئیدهای آئروسول فعال مانند بکلومتازون ،بودسوناید، دگزامتازون فلوتیказون و

▶ کورتیکواستروئید ها بدلیل مهار ترشح فاکتورهای رشد

و سایتوکاین ها از لنفوسیت ها، ائوزینوفیل ها،

ماکروفاژها، فیبروبلاست ها و ماست سل ها اثر

ضد التهابی قوی دارد همچنین با کاهش ترشح موکوس در

مجاری تنفسی مقدار و ویسکوزیته خلط را کاهش می

دهد.

▶ بکلومتازون دی پروپیونات میزان سنتز پروتئین را

کنترل می کند همچنین مهاجرت لکوسیت های چند هسته

CORTICOSTEROIDS

➔ از مهمترین کورتیکو استروئید های تزریقی در موارد آسم پایدار می‌توان به پردنیزولون و هیدروکورتیزون اشاره کرد این داروها موجب کاهش سنتز اسید آراشیدونیک توسط فسفولیپاز ۲a و همچنین ایجاد COX-2 که شکل قابل القای COX است می‌شود که غلظت پروستاگلاندین ها و لکوترین ها کاهش می‌یابد همچنین تصور می‌شود

▶ گلوکوکورتیکوئیدها با اتصال به گیرنده های درون سلولی و فعال کردن اجزای پاسخ دهنده گلوکوکورتیکوئید در هسته سلولی موجب سنتز موادی می‌شوند که از ظهور کامل واکنش های التهابی و آلرژی جلوگیری می کند به نظر می‌رسد کاهش فعالیت فسفولیپاز ۲a اهمیت ویژه در آسم داشته باشد چراکه ایکازوئید های حاصل نه تنها

CORTICOSTEROIDS

➔ امروزه کورتیکواستروئیدهای استنشاقی به عنوان داروی مناسب حتی در آسم اطفال در بیشتر موارد آسم متوسط که در به درمان با آگونیست های بتا جواب نمی دهد محسوب می شوند اعتقاد بر آن است استفاده زودهنگام از این داروها از پیدایش آلرژی و تغییرات التهابی پیشرونده که از مشخصات آسمان پایدار می باشد پیشگیری خواهد کرد

عوارض جانبی کورتیکواستروئیدها

- عوارض جانبی حلقی و حنجره ای کورتیکواستروئیدهای استنشاقی شامل گلودرد، سرفه در هنگام استنشاق دارو، ضعیف شدن یا خشونت صدا و کاندیدیاز است.
- شستشوی دهان پس از هر بار مصرف دارو و استفاده از محفظه های دریچه دار هنگامی که با اینهالر دوزبندی شده استفاده شود، دو روشی هستند که می توانند خطر کاندیدیاز دهانی (برفک) را به حداقل برسانند
- سرفه را معمولا می توان با تغییر کورتیکواستروئید

➤ ۱- کورتیکواستروئید های استنشاقی در موارد سل فعال یا مشکوک باید با احتیاط فراوان مصرف شود .

۲- از مصرف کورتیکواستروئید بینی در بیمارانی که اخیراً دارای زخم های سپتوم بینی بوده اند یا تحت عمل جراحی بینی قرار گرفته اند یا دچار آسیب و ضربه به بینی شده اند تا زمانی که بهبودی حاصل گردد خودداری نمایید .

۳- مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئید ها می تواند شانس ابتلا به عفونت های ثانویه را افزایش دهد و یا عفونت حاد شامل عفونت های قارچی را بپوشاند، باعث وخامت یا طولانی شدن عفونت های ویروسی گردد و پاسخگویی به واکسن ها را محدود نماید .

۴- با مصرف کورتیکواستروئید ها احتمال سوراخ شدن سپتوم

آنتاگونیستهای لوکوترین

➤ موجب تداخل در سنتز و یا عملکرد لوکوترین ها می شوند اگرچه ارزش این داروها به خوبی اثبات شده اند ولی این داروها به اندازه کورتیکواستروئیدها در درمان آسم شدید مفید نمی باشند

➤ زفیرلوکاست و مونته لوکاست از آنتاگونیست های گیرنده های لوگو ترین می باشند این داروها همچنین موجبه بلوک گیرنده های دیگری نیز می شود، این داروها از راه خوراکی فعال بوده و آثار مفید آنها در پیشگیری از حملات برونکواسپاسم

آنتاگونیست‌های لوکوترین

▶ آنتاگونیست‌های گیرنده لوکوترین را می‌توان به صورت قرص یک بار در روز (در مورد مونته‌لوکاست) یا دو بار در روز (در مورد زفیرلوکاست) تجویز کرد. مونته‌لوکاست به صورت قرص جویدنی و گرانول‌های خوراکی (برای مخلوط کردن با غذا) برای کودکان خردسال در دسترس هستند. توصیه به تجویز مونته‌لوکاست یک بار در روز عصرها براساس زمان‌بندی مصرف آن در کارآزمایی Seminal است که در



➤ از مونته لوکاست نباید در درمان حملات حاد آسم استفاده شود.

➤ هنگامی که قصد جایگزینی کورتیکو استروئیدهای استنشاقی و خوراکی را با مونته لوکاست دارید نباید کورتیکواستروئیدها را به صورت ناگهانی قطع کرد.


➤ جهت بیماران مبتلا به فنیل کتونوری از قرص های جویدنی مونته لوکاست استفاده نکنید زیرا این فراورده ها حاوی فنیل آلانین هستند .

➤ وقایع جدی اعصاب و روان با تأثیرات متغیری گزارش شده است ، از جمله تحریک ، پرخاشگری ، افسردگی ، اختلالات خواب ، افکار خودکشی. مزایای

آنتاگونیست‌های لوکوترین


➤ زیلوتن از داروهای مهارکننده لیپوآکسیژناز است که مصرف خوراکی آن موثر است عملکرد این دارو از طریق مهار این آنزیم کلیدی در تبدیل اسید آراشیدونیک به لکوترین می باشد صورت می پذیرد

➤ این دارو در پیشگیری از حملات آسم ناشی از ورزش و یا آنتی ژن موثر میباشد این دارو همچنین در مواجهه با برونکواسپاسم ناشی از آلرژی آسپرین نیز مفید است برونکواسپاسم ناشی از آسپرین پس از خوردن آسپرین در افرادی روی می دهد که به علت سرکوب مسیر سایکل اکسیژناز همه تولیدات



کرومولین و ندا کرومیل مواد شیمیایی خاصی اند که به طور غیرمعمولی غیر قابل حل هستند لذا حتی مصرف خوراکی و یا استنشاق دوزهای بالای این دارو موجب افزایش مختصر سطح خونی دارو می شود این داروها به صورت استنشاقی در افراد مبتلا به آسم تجویز می شوند اما امروزه به ندرت در ایالات متحده آمریکا کاربرد دارند

کرومولین نوع اصلی این خانواده داروی می باشد مکانیسم اثر این دو دارو تقریبا ناشناخته می باشد ولی به نظر می رسد موجب کاهش رها شدن مدیاتورهای التهابی مانند لکوترین و هیستامین از ماست سل ها می شوند این داروها در ایجاد



از آنجایی که کرومولین سدیم و ندوکرومیل قابلیت جذب سیستمیک ندارند این دو دارو تنها به صورت موضعی عمل می‌کنند زمانی که این دارو به صورت خوراکی تجویز شود کرومولین دارای اثراتی در پیشگیری از بروز آلرژی به مواد غذایی می‌باشد اثرات مشابهی در پیشگیری از آلرژی در مصرف موضعی این دارو در مورد همه و مجرای بینی نیز مشاهده شده است.

کاربرد اصلی این دارو در مراسم به ویژه در کودکان است قطره های بینی و چشمی ترکیبات کرومولین جهت استفاده در تب یونجه و انواع خوراکی جهت پیشگیری از آلرژی غذایی در دسترس

درمان ضد IgE

▶ آنتی‌بادی مونوکلونال ضد IgE یعنی امالیزوماب، اولین داروی بیولوژیک تنظیم کننده ایمنی موجود برای درمان آسم است. این آنتی‌بادی به بخشی از IgE متصل می‌شود که گیرنده با چسبندگی بالای آن را بر روی سطح ماستسل‌ها و بازوفیل‌ها تشخیص می‌دهد. هنگامی که امالیزوماب به صورت داخل وریدی داده شود، سطح IgE در گردش را به میزان ۹۵ کاهش می‌دهد و می‌تواند سطح IgE آزاد را به $10 \mu\text{g/ml}$ یا کمتر برساند، هدفی که به نظر می‌رسد از نظر بالینی برای مهار واکنش‌های آلرژیک مناسب باشد.

▶ امالیزوماب به صورت زیرجلدی هر ۲ یا ۴ هفته، بسته به دوز آن تجویز می‌شود این دوز براساس وزن بیمار و سطح IgE خون تعیین می‌شود. امالیزوماب برای درمان آسم مداوم متوسط و شدید، هنگامی که کمترین دوز استنشاقی، استنشاقی، آگونیست‌های