أدوية الجهاز التنفسي

يشكل الربو والداء الرئوي الساد المزمن (COPD) والتهاب الأنف التحسسي أكثر الأمراض التنفسية شيوعا في الممارسة السريرية، وقد يترافق كل واحد من هذه الأمراض بسعال مزعج قد يكون الشكوى الوحيدة التي يراجع بها المريض.

يمكن ضبط الحالات التنفسية المرضية بشكل كاف بتعديل نمط الحياة وإعطاء الأدوية المناسبة. يمكن تطبيق الأدوية التي تستخدم لعلاج الأمراض التنفسية موضعيا على المخاطية الأنفية أو انشاقا على الرئتين أو تعطى بالطريق العام (فمويا أو حقنا) من أجل ضمان امتصاصها للدوران الجهازي.

إن طرق التطبيق الموضعي للأدوية كالبخاخ أو الإنشاق مفضلة على غيرها لأنها تؤمن وصول الدواء للنسيج المستهدف مباشرة مع التخفيف قدر الإمكان من تأثيراته الجانبية الجهازية. تعمل الأدوية المفيدة سريريا على كبت الحدثية المرضية كأن ترخي العضلات الملساء القصبية أو تعدل الاستجابة الالتهابية.

يتحدث هذا الفصل عن الأدوية التي تستخدم لعلاج الأمراض التنفسية الشائعة وتشمل:

1- الأدوية التي تستخدم لعلاج الربو.

2- الأدوية التي تستخدم لعلاج الداء الرئوي الساد المزمن.

3- الأدوية التي تستخدم لعلاج التهاب الأنف التحسسي.

4- الأدوية التي تستخدم لعلاج السعال.

أولاً- الأدوية التي تستخدم لعلاج الربو:

الربو مرض التهابي يتميز بفرط ارتكاس السبل الهوائية ويتظاهر بنوب من التشنج القصبي الحاد الذي يسبب ضيق النفس والسعال والوزيز وتسرع التنفس. الربو مرض مزمن ذو آلية مرضية مستبطنة التهابية إن لم تعالج أدت لعود تكيف السبيل الهوائي مما يؤدي لزيادة شدة وتواتر النوب.

ينجم انسداد السبيل الهوائي في الربو عن التضيق القصبي الذي ينجم بدوره عن تقلص العضلات الملساء القصبية والتهاب جدار القصبات وزيادة إفراز المخاط. قد ترتبط الهجمات الربوية بالتعرض حديثا لعدد من المنبهات المحسسة كالأليرجينات والمخرشات المستنشقة وغيرها، حيث تتحرر الوسائط الالتهابية من الخلايا البدينة (Mastocytes) والتي تضم الهيستامين، السيروتونين، البراديكينين، اللوكوترينات، البروستاغلاندينات (D2 و F2α) والعامل المفعل للصفيحات وجميعها مقبضة قوية للقصبات، ونتيجة لتحرر تلك الوسائط يحدث تشنج قصبي مع فرط إفراز مخاطي (نتيجة زيادة النفوذية الوعائية الشعرية وارتشاح السوائل) بالإضافة لتشكل وذمة مخاطية.

يمكن علاج أعراض الربو بشكل فعال باستخدام عدة أدوية ولكن إلى الآن لايوجد دواء شاف لهذا المرض الرئوي الساد.

الأدوية المستعملة:

أولاً- الأدوية الوقائية:

1- منبهات (مقلدات) مستقبلات بيتا β:

تشكل منبهات المستقبلات الأدرينرجية β2 المستنشقة الأدوية المنتخبة لعلاج الربو الخفيف المتقطع.

تستخدم هذه الأدوية في المعالجة الوقائية للربو، كما تعطى في علاج النوب الربوية الحادة، وقد درست سابقا ومنها:

- منبهات β2 قصيرة أمد التأثير كالـ Salbutamol، الـ Terbutaline، الـ Albuterol، الـ Fenoterol، الـ Soterenol وتستخدم في المعالجة الوقائية للربو وفي علاج نوبة الربو من أجل تدبير التقبض القصبي فهي عبارة عن موسعات قصبية قوية، وهي لا تمتلك تأثير مضاد للالتهاب والتحسس (لا تمنع اصطناع وتحرر الهيستامين والوسائط الحيوية المسؤولة عن نوبة الربو).
- منبهات β2 طويلة أمد التأثير وتضم الـ Salmeterol والـ Formeterol. يدوم تأثيرهما الموسع للقصبات لمدة 12 ساعة على الأقل لكن بداية تأثيرهما بطيئة نسبيا ولذلك لا يستخدمان في معالجة النوب الحادة.

تتمتع منبهات β2 الانتقائية بقدرتها على إحداث توسع قصبي قوي مع القليل من التأثيرات الجانبية الناجمة عن تنبيه المستقبلات α و β1 ويمكن التخفيف من شدة هذه التأثيرات الجانبية بإعطائها انشاقا بدلا من إعطائها بالطريق الجهازي.

2- الستيروئيدات القشرية Corticosteroids:

تعد الستيروئيدات القشرية الانشاقية الأدوية المنتخبة في المرتبة الأولى من أجل تدبير مرضى الربو المستمر مهما كانت شدته، وقد يتطلب الربو الشديد المستمر إضافة شوط قصير الأمد من الستيروئيدات السكرية الفموية.

لا توجد أدوية أخرى تمتلك نفس فعالية الستيروئيدات الانشاقية في ضبط الربو على المدى الطويل عند الأطفال والبالغين، وإذا استخدمت بشكل صحيح وفي مكانها فإنها قد تنقص أو تلغي الحاجة لاستخدام الستيروئيدات القشرية السكرية الفموية عند مرضى الربو الشديد. من اجل أن تكون الستيروئيدات الانشاقية فعالة يجب استخدامها بشكل مستمر.

التأثيرات على الرئة:

تعطى الستيروئيدات القشرية السكرية في المعالجة الوقائية وفي علاج النوب الربوية الحادة وذلك لتأثيرها المضاد للالتهاب والتحسس عن طريق تثبيط اصطناع وتحرر العوامل الالتهابية والتحسسية كالبروستاغلاندينات واللوكوترينات والهيستامين والسيروتونين والبراديكينين والعامل المفعل للصفيحات، وبالتالي فهي تنقص النفوذية الوعائية الشعرية وارتشاح البلاسما وتشكل الوذمة، كما تنقص الإفرازات المخاطية وتمنع حدوث تقبض قصبي.

المركبات المستخدمة:

وهي كثيرة منها الـ Triamcinolone، الـ Beclomethasone، الـ Dexamethasone، والـ Fluticasone وغيرها من المركبات.

تحدث الستيروئيدات السكرية الجهازية العديد من الآثار الجانبية التي قد تكون خطيرة أحيانا، بالمقابل فإن استخدام الستيروئيدات القشرية السكرية الإنشاقية يخفف من التأثيرات الجانبية (امتصاصها ضعيف)، كما أنه يسمح بوصول الدواء مباشرة إلى الخلايا الهدف والحصول على تأثير سريع.

3- Cromoglycate Na:

يؤثر هذا الدواء من خلال تثبيطه لتحرر الهيستامين والوسائط الحيوية الأخرى المسؤولة عن نوبة الربو من الخلايا البدينة.

يستعمل في المعالجة الوقائية للربو إنشاقا إلا أنه لا يفيد في علاج نوبة الربو الحادة. كما يستعمل بشكل قطرة عينية لعلاج التهاب ملتحمة تحسسي وبشكل بخاخ أنفي في علاج التهاب الأنف التحسسي.

من آثاره الجانبية السعال وجفاف الفم.

4- Nedocromil:

يشبه Cromoglycate Na ويعطى إنشاقا في المعالجة الوقائية للربو وله نفس آلية التأثير.

5- Ketotifen:

يمتاز الـ Ketotifen عن المركبين السابقين بأنه يعطى عن طريق الفم ويملك التأثيرات التالية:

1- يمنع تحرر الهيستامين والوسائط الحيوية الأخرى من الخلايا البدينة.

2- يحاصر مستقبلات الهيستامين H1.

3- يحاصر مستقبلات السيروتونين 5HT2.

4- يعاكس تأثير العامل المفعل للصفيحات.

يعطى في المعالجة الوقائية للربو والتهاب أنف تحسسي والتهاب القصبات التحسسي.

من آثاره الجانبية النعاس، جفاف الفم، الدوار بالإضافة للاضطرابات هضمية كالغثيان والإقياء.

6- مضادات اللوكوترينات: تضم:

1- الـ Zileuton المثبط الانتقائي لاصطناع اللوكوترينات وذلك بتثبيطه الانتقائي لإنزيم 5-Lipo-Oxygenase.

2- حاصرات مستقبلات اللوكوترينات: الـ Zafirleukast والـ Monteleukast وكلاهما يحاصر مستقبلات اللوكوترينات على مستوى القصبات.

استعمالها:

تعطى عن طريق الفم في المعالجة الوقائية للربو.

آثارها الجانبية:

1- ارتفاع قيم الترانس أميناز، مما يتطلب إيقاف استعمالها عند وصول القيم إلى ثلاثة أضعاف القيم الطبيعية.

2- الصداع.

3- عسر الهضم.

4- يثبط كل من الـ Zileuton والـ Zafirleukast الجملة الأنزيمية Cytochrom P450 ويثبطان بالتالي استقلاب بعض الأدوية كالـ Warfarin مما يؤدي لارتفاع تراكيزه المصلية وزيادة تأثيره المضاد للتخثر.

7- Omalizumab:

وهو ضد وحيد النسيلة يرتبط بصورة انتقائية بالغلوبولين المناعي IGE فيؤدي بذلك لنقص ارتباط الـ IGE بمستقبله الشديد الولع به الموجود على سطح الخلايا البدينة والكريات البيض الأسسة وبالتالي ينقص معدل تحرر الوسائط الحيوية المسؤولة عن نوبة الربو.

يعطى في علاج الربو التحسسي عند المرضى الذين لا يستجيبون للمعالجات الأخرى التقليدية كالمعالجة بمنبهات β2 والستيروئيدات القشرية السكرية (لا يعطى كخط علاجي أول).

ثانياً– الأدوية العلاجية:

تعطى لعلاج نوبة الربو الحادة وتضم:

1- منبهات مستقبلات β:

تستعمل منبهات β2 قصيرة أمد التأثير كالـ Salbutamol، الـ Terbutaline، الـ Albuterol، الـ Fenoterol، الـ Soterenol في علاج نوبة الربو من أجل تدبير التقبض القصبي فهي عبارة عن موسعات قصبية قوية. تمتلك هذه الأدوية بداية تأثير سريعة 5-30 دقيقة وتؤمن تحسنا سريعا للهجمة الربوية يستمر لمدة 4-6 ساعات.

2- الستيروئيدات القشرية:

تعطى في علاج نوبة الربو حقنا (عضلي – وريدي) ومن الأدوية المستخدمة الـ Hydrocortisone، الـ Dexamethasone، الـ Triamcinolone، والـ Betamethasone وغيرها. كما يعطى بعضها انشاقا كما ذكر سابقا.

3- مضادات القدرة (الفعالية)الكولينية:

ويعطى منها الـ Ipratropium Bromide (Atrovent).

آلية تأثيره:

يحاصر المستقبلات الموسكارينية للأستيل كولين في القصبات ويمنع بالتالي التشنج القصبي.

استعمالاته:

1- يعطى انشاقا لعلاج نوبة الربو أو الداء الرئوي الانسدادي المزمن بالمشاركة مع منبهات مستقبلات β2 أو بمفرده عند المرضى الذين لايتحملون منبهات مستقبلات β2، وهو بهذا الطريق الموضعي يؤثر مباشرة على القصبات ويعطي تأثيره بسرعة ويكون امتصاصه ضعيفاً بحيث لا يسبب آثار جانبية أتروبينية.

2- يعطى عن طريق الفم والحقن الوريدي لعلاج بطء القلب الجيبي (مضاد لانظمية قلبية إذ يزيد من توليد التنبيه وانتقاله).

4- مركبات الـ Xanthine:

تشمل الـ Theophylline ومشتقاته.

- **Theophylline:**

من منبهات الجملة العصبية المركزية مثل الـ Caffeine، يملك تأثير منبه لقشر الدماغ وللبصلة وللنخاع الشوكي.

آلية تأثيره:

1- يثبط انزيم الـ Phosphodiesterase، مما يؤدي لزيادة الـ AMPc ونقص الكالسيوم داخل الخلية العضلية الملساء فترتخي الألياف العضلية الملساء وبذلك يحدث التوسع القصبي والوعائي.

2- يمنع دخول الكالسيوم إلى الخلايا البدينة وبالتالي يمنع تحرر الهيستامين والوسائط الأخرى التي تتدخل في نوبة الربو.

3- يحاصر مستقبلات الـ Adenosine في القصبات ويمنع بالتالي تأثيره المقبض للقصبات والمحرر للهيستامين من الخلايا البدينة.

تأثيراته:

1- ينبه الـ Theophylline مركز التنفس في البصلة، ويؤدي لزيادة معدل وسعة الحركات التنفسية.

2- يوسع القصبات.

3- له تأثير إيجابي على القلوصية والنظم القلبي (يقوي ويسرع القلب).

4- يوسع الشرايين الإكليلية ولكن ذلك يترافق بزيادة استهلاك العضلة القلبية من الأكسجين مما يجعل الحمولة من الأكسجين غير كافية عند المصابين بخناق الصدر.

5- له تأثير مدر للبول، فبتوسيعه الأوعية الكلوية يزيد جريان الدم الكلوي و يزيد الرشح الكبي.

استعمالاته: يعطى لعلاج:

1- نوب الربو.

2- التشنج القصبي الحاد.

آثاره الجانبية:

1- أرق، تنبه عصبي، رجفان.

2- تسرع قلب.

3- اضطرابات هضمية: تثبيط شهية للطعام، غثيان، إقياء، زيادة حموضة معدية (يزيد الإفراز الحمضي بزيادة إفراز الأستيل كولين).

4- تعدد بيلات Polyurie وخاصة عند الأطفال بسبب تأثيره المدر.

5- بالجرعات الزائدة (تجاوز المقدار الدوائي) يسبب اختلاجات واضطرابات نظم قلبي.

مضادات استطبابه:

1- فرط نشاط الدرق.

2- قصور الأوعية الإكليلية.

3- القرحات الهضمية.

4- القصور الكبدي.

5- الصرع.

التداخلات الدوائية:

1- تزداد فعاليته عند مشاركته مع مثبطات الجملة الإنزيمية Cytochrom P450 كالـ Cimetidine، الـ Erythromycin، الـ Clarithromycin، والـ Ciprofloxacin.

2- تزداد فعاليته بمشاركته مع منهات مستقبلات β الودية.

3- تزداد فعاليته بمشاركته مع الـ Allopurinol المثبط لاصطناع حمض البول والمستخدم لعلاج النقرس (لكون الـ Allopurinol يثبط أنزيم Xanthine–Oxydase الذي يتدخل في استقلاب الـ Theophyllin).

4- ينقص من فعالية أملاح الليتيوم المستعملة في علاج الأمراض النفسية (الذهان الهوسي الاكتئابي)، نظرا لأن الـ Theophylline يزيد انطراح أملاح الليتيوم.

5- يعاكس تأثيره بحاصرات مستقبلات بيتا β، لذلك تعتبر حاصرات بيتا مضادات انسمام نوعية بالتيوفيللين حيث يمكن استخدام الـ Propranolol للتخلص من السمية القلبية الوعائية للتيوفللين.

- **مشتقات الـ Theophylline:**

ومنها الـ Aminophylline ويشبه الـ Theophylline من كافة النواحي ويعطى عن طريق الفم وحقن وريدي بطيء وعن طريق الشرج.

ثانياً- الأدوية التي تستخدم لعلاج الداء الرئوي الساد المزمن (COPD):

الداء الرئوي الساد المزمن Chronic Obstructive Pulmonary Disease انسداد مزمن لاعكوس في المسالك الهوائية، يشكل التدخين أكبر عامل خطر يؤهب للإصابة بهذا الداء، وهو يرتبط مباشرة بالنقص المترقي في الوظيفة الرئوية كما يظهر بقياس حجم الزفير الأقصى FEV. يجب أن ينصح كل المرضى المدخنين بإيقاف التدخين بغض النظر عن مرحلة أو شدة الداء الرئوي الساد المزمن أو عن عمر المريض.

تشكل الموسعات القصبية الانشاقية مثل الأدوية المضادة للكولين (كالـ Ipratropium والـ Tiotropium) ومنبهات β2 الأدرينرجية حجر الأساس في علاج الداء الرئوي الساد المزمن. تزيد هذه الأدوية جريان الهواء وتزيل الأعراض وتنقص هجمات تفاقم المرض. يجب حصر استخدام الستيروئيدات القشرية الانشاقية من أجل المراحل المتقدمة من الداء، حيث تؤدي إضافة الستيروئيدات القشرية الانشاقية إلى تحسن الأعراض ولكنها لا تؤثر على التدهور المترقي للمرض.

ثالثاً- الأدوية التي تستخدم لعلاج التهاب الأنف التحسسي:

التهاب الأنف التحسسي Allergic Rhinitis عبارة عن حدثية التهابية تصيب الأغشية المخاطية للأنف وتتظاهر بالعطاس والحكة الأنفية والسيلان الأنفي المائي والاحتقان الأنفي.

يشكل إشراك مضادات الهيستامين الفموية مع مضادات الاحتقان الخط الأول لعلاج التهاب الأنف التحسسي، وقد أدى ظهور العديد من الآثار الجانبية نتيجة استخدام الأدوية الفموية إلى الاهتمام بالأدوية التي تطبق موضعيا داخل الأنف مباشرة.

الأدوية المستعملة:

1- مضادات الهيستامين H1:

تعد مضادات الهيستامين أشهر الأدوية التي تستعمل في علاج العطاس والسيلان الأنفي المائي المترافق مع التهاب الأنف التحسسي.

من الأدوية المستخدمة نذكر كل من الـ Loratadine، الـ Chlorpheniramine، الـ Diphenhydramine، الـ Fexofenadine وغيرها. يفيد إشراك مضاد الهيستامين مع دواء مضاد للاحتقان عندما يكون الاحتقان مظهرا بارزا من مظاهر التهاب الأنف.

2- منبهات مستقبلات ألفا α الأدرينرجية:

تقبض منبهات مستقبلات ألفا α الأدرينرجية (مضادات الاحتقان الأنفي) مثل الـ Phenylephrine والـ Oxymetazoline الشرينات المتوسعة في المخاطية الأنفية. عندما تعطى هذه الأدوية على شكل رزاز أنفي فإنها تؤثر بسرعة وتحدث القليل من التأثيرات الجانبية الجهازية، بينما يؤدي إعطائها فمويا لتطاول فترة تأثيرها لكنه يزيد بالمقابل تأثيراتها الجانبية الجهازية. لا يجوز استخدام منبهات مستقبلات ألفا α الأدرينرجية أكثر من عدة أيام بسبب احتمال حدوث احتقان أنفي ارتدادي (التهاب أنف دوائي)، وبالتالي ليس لهذه الأدوية دور في العلاج طويل الأمد لالتهاب الأنف التحسسي.

3- الستيروئيدات القشرية:

تفيد بعض الستيروئيدات القشرية مثل Beclomethasone، Flunisolide، Fluticason، Triamcinoloneو في علاج التهاب الأنف التحسسي عندما تعطى على شكل بخاخات أنفية (يكون امتصاصها الجهازي طفيفا وتأثيراتها موضعية داخل الأنف مثل التخريش الأنفي والنزف الأنفي وفي حالات نادرة قد تسبب داء المبيضات).

4- Cromoglycate Na:

يفيد تطبيق هذا المحضر داخل الأنف في المعالجة الوقائية لالتهاب الأنف التحسسي، وللحصول على فائدة علاجية مثلى يجب البدء باستخدامه قبل 1-2 أسبوع من التعرض للمادة المحسسة.

رابعاً- الأدوية التي تستخدم لعلاج السعال:

يعد الـ Codeine الدواء المعياري المستخدم لعلاج السعال، ينقص هذا الدواء حساسية مراكز السعال في الجملة العصبية المركزية تجاه التنبيهات المحيطية وينقص إفراز المخاط. تحدث هذه التأثيرات بجرعات أقل من تلك اللازمة لتسكين الألم ولكنها رغم ذلك تسبب بعض التأثيرات الجانبية كالإمساك واضطراب المزاج والتعب بالإضافة لخطر الادمان عليه.

من الأدوية المستخدمة أيضا الـ Dextromethorphan وهو مشتق صنعي من المورفين يثبط استجابة مركز السعال المركزي، وهو لايملك تأثيرا مسكنا واحتمال الادمان عليه منخفض ولكنه قد يسبب اضطراب المزاج بجرعاته العالية، وبشكل عام فإن تأثيراته الجانبية أخف من تلك التي يحدثها الكودئين علما أن فعاليتهما المثبطة للسعال متساوية.

خامساً- حالات المخاط وطاردات البلغم:

ينتج على نحو طبيعي حوالي 100 مل من السوائل من السبيل التنفسي يوميا ويبلع معظمها. يتألف معظم المخاط التنفسي من الماء وتنجم خاصيته المخاطية عن البروتينات السكرية المرتبطة المتصالبة مع بعضها بروابط ثنائية السلفيد. قد ينتج في الحالات المرضية الكثير من

المخاط، وإن نضح بروتينات البلاسما التي ترتبط مع البروتينات السكرية وتشكل بلمرات كبيرة تجعل المخاط أكثر لزوجة. إن المصابين بأمراض صدرية كالتليف الكيسي وتوسع القصبات لديهم صعوبة في التخلص من البلغم اللزج بالسعال لأن الأهداب القصبية لديهم تكون غير فعالة، وبالتالي يمكن أن تنفع الأدوية التي تميع المخاط لديهم.

من الأدوية الحالة للمخاط Mucolytics المستعملة الكاربوسيستئين Carbocisteine والميسيستئين Mecysteine. تمتلك هذه الأدوية جذور السولفهيدريل الحرة التي تفك الروابط ثنائية السلفيد المخاطية وبالتالي تنقص من لزوجة المخاط. تعطى هذه الأدوية انشاقا أو عن طريق الفم وتستخدم بشكل رئيسي عند المرضى الذين يشكل لديهم الإفراز اللزج مشكلة كما في حالات التليف الكيسي أو في حالات فغر الرغامى. قد تسبب هذه الأدوية تهيجا معديا معويا.

تعمل طاردات البلغم أو المقشعات expectorants على تحريض السعال الطارد للبلغم وذلك بزيادة حجم المفرزات القصبية، تتضمن هذه المجموعة بعض المواد أو الأدوية مثل الـGuaiphenesin، العنصل Squil، وبعض الزيوت الطيارة.