

فارما کولوژی

آسم

استاد امیری

تهیه کنندگان:

امیر محمد کهریزی

صهیب غفوری

هوشیاری 1404

انواع بیماری تنفسی

- *آسم
- *مزمن راه هوایی
- *پنومونی باکتریایی
- *سل ریوی
- *امبولی ریه
- *سرطان ریه

"آسم"

بیماری مزمن التهابی راه هوایی است که فرد معمولاً دچار مشکلات تنفسی میشود. هم مزمن هم اپیزودیک (ممکنه مدتی خوب بعد دوباره دچار حملات آسمی شه)

دارای چند مولفه:

- 1*التهاب راه هوایی
- 2*واکنش پذیری زیاد برونش ها
- 3*برنکو اسپاسم برگشت پذیر (انقباض برونش برگشت پذیر)
- 4*انسداد راه هوایی

وضعیت چهارگانه:

- Coughing : سرفه
- wheezing : خس خس سینه
- chest tightness : سفتی قفسه سینه
- shortness of breath : تنفس کوتاه

*آسم معمولاً یک عامل شروع کننده داره و در کنار آن یک بیس ژنتیکی هم وجود داره.

عوامل ایجاد کننده آسم:

تمرین و ورزش-گرده گل-حشرات-دوده های شیمیایی-هوای سرد-اسپورهای قارچی-گرد و خاک-آلودگیهای زیست محیطی-استرس و اضطراب-عصبانیت-حیوانات خانگی، این عوامل سبب ایجاد حملات آسمی بخصوص افراد دارای بیس ژنتیکی میشوند.

*راه هوایی افراد سالم الاستیسیته و خاصیت کشسانی مناسب را دارد و دارای ترشحات نرمال است.
*راه هوایی ریه دچار آسم دارای انسداد یا پیشفعالی و زیادی ترشحات و میزان ترشحات خلط آنها بیشتر از 100ml/d (میلی لیتر در روز) میباشد که در این صورت راه هوایی سفت میشه و ترشحات موکوسی و پلاک های موکوسی چسبناک در لومن دستگاه تنفسی بوجود می آیند.

"از منظر پاتولوژی"

* زمانی که یک آلرژن (عوامل ایجاد کننده آسم) روی **B cell** ها می‌شینه **B cell** ها از خودشون **IGE** ترشح میکنند که **IGE** روی **ماست سل** ها می‌شینه (مونوسیت ماکروفاژ لنفوسیت و...) و اونهارو حساس میکنه. افرار دارای بیس ژنتیکی و مستعد آسم با تماس های اول **مبتلا نمیشوند** بلکه در زمان اول حساسیت بوجود می آید (اتصال آنتی ژن به آنتی بادی و ایجاد حساسیت ماست سل ها اتفاق می افتد) و از تماس های بعدی حملات آسم اتفاق می افتد.

* ماست سلی که توسط **IGE** قبلا حساس شده در صورت تماس دوباره آلرژن با **IGE** که روی غشای ماست سل ها است سبب **پارگی ماست سل حساس شده** میشه که این پارگی سبب خارج شدن هیستامین و سایر مواد شیمیایی افزاینده التهاب از سلول میشوند و میتواند آغازگر حملات آسم باشد.

مهم ترین مدیاتور های التهابی:

فسفو لیپید های غشایی توسط آنزیم فسفولیپاز A2 تبدیل به آراشیدونیک اسید میشه که آراشیدونیک اسید در دو مسیر لیپوآکسیژناز و سیکلو اکسیژنازی مدیاتور های التهابی را تولید میکنند.

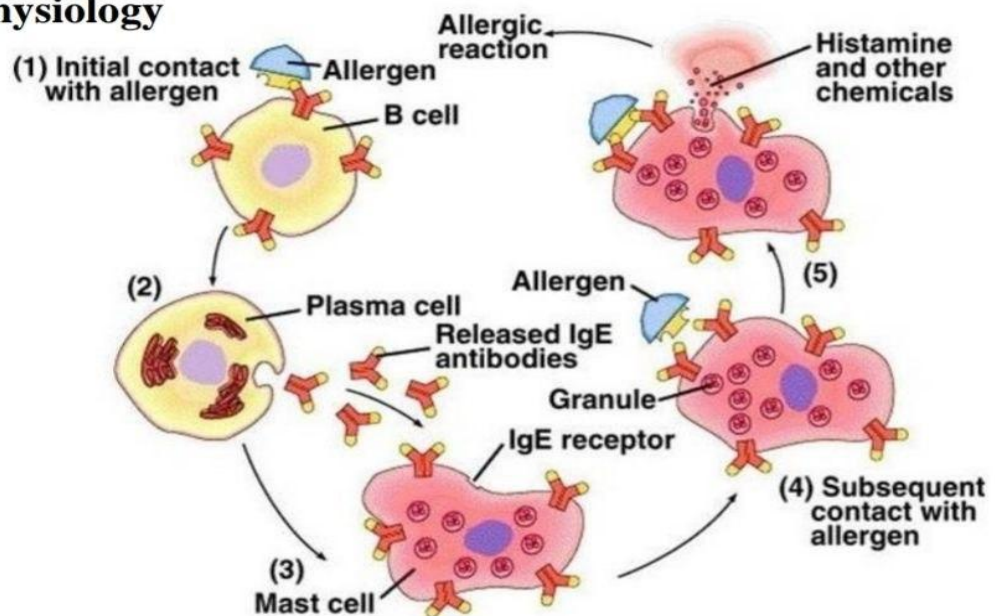
مدیاتور های التهابی

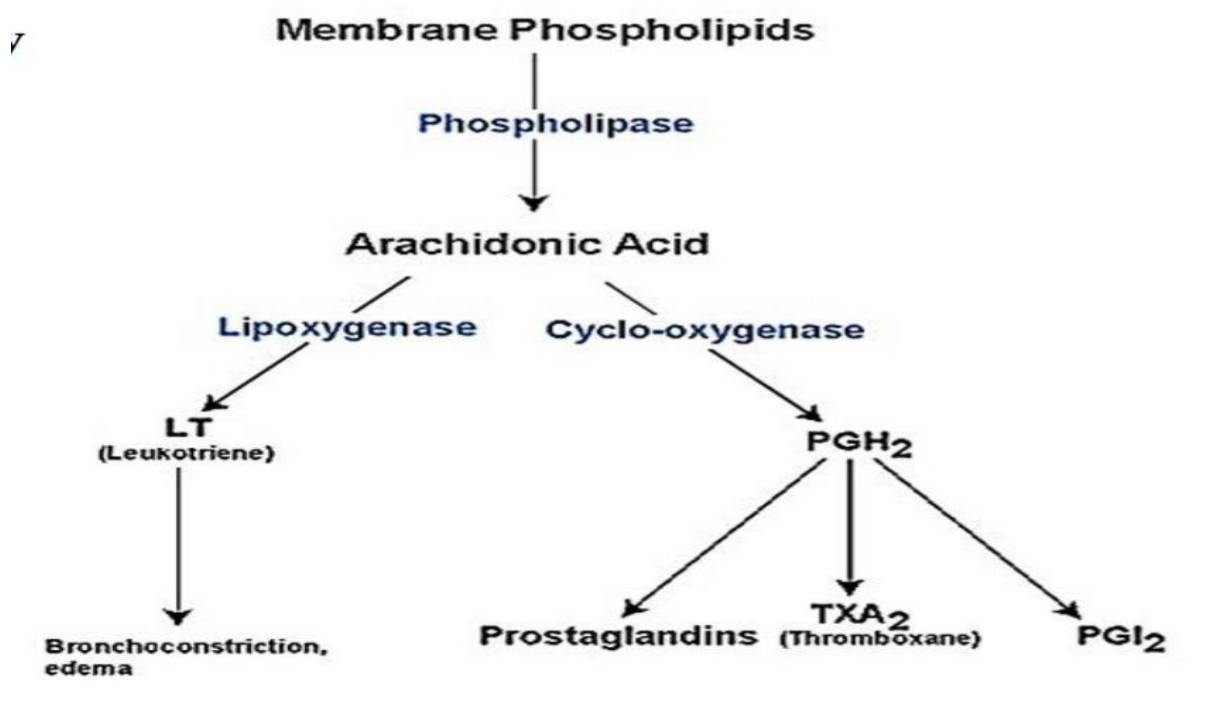
لوکوترین ها (Leukotrienes) انقباض برونش ها-ادم
پروستاگلاندین (سنتز لایه های مخاطی در دستگاه گوارش-حفظ جریان خون کلیوی-افزایش دمای بدن)
ترومبوکسان ها (Thromboxanes) تجمع پلاکتی و بند آمدن خونریزی

لوکوترین ها: (Leukotrienes)

از آراشیدونیک اسید ساخته میشوند (از دو مسیر لیپوآکسیژناز و سیکلوآکسیژناز لوکوترین ها پروستاگلاندین ها و ترومبوکسان ها را میسازد)
 باعث انقباض برونش و ادم ریوی میشود.
 آغازگر حملات آسم در افراد مستعد است.

Pathophysiology





دارو های مورد استفاده در آسم

برونکو دیلاتور (متسع کننده برونش):

سالبوتامول B2 آگونیست

اگر ما بتوانیم گیرنده های موسکارینی در دستگاه تنفسی را آنتاگونیزه کنیم هم برونش ها متسع میشن و هم ترشحات کم میشه.

بعضاً ممکنه در ونتیله کردن بیمار از آتروپین هم استفاده شه که برونش ها متسع و ترشحات کم شود (ایجاد هماهنگی ریه با دستگاه)

آنتاگونیزه کردن گیرنده های لوکوترین یک استراتژی درمان آسم موفق بوده.

Monte Lucas و Zante Lucas آنتاگونیست گیرنده های لوکوترینی هستند.

متیل زانتین ها (Methylxanthines): ترکیبات موجود در چای قهوه و کاکائو

*کسانیکه دارای آسم خفیف هستند دو فنجان چای یا قهوه در روز سبب عدم ایجاد حساسیت در آنها میشود زیرا این ترکیبات برونکو دیلاتوراند.

داروهای ضد التهاب (Glucocorticoids)

کورتون: کورتون ها دارو های دارای عوارض زیاد اند که متاسفانه جایگزین مناسبی براشون پیدا نشده اما در التهابات وسیع و مختلف مورد استفاده قرار میگیرند.

کرومولین (Cromolyn): این دارو با پایدار کردن ماست سل ها (Mast cells) عمل می کند و از

دگرانولاسیون (Degranulation): همان ترکیدن/رها سازی محتویات ماست سل جلوگیری می‌کند.
اکسپکتورانت ها: سبب ایجاد خلط میشوند و سبب نرم شدن و جدا شدن خلط میشوند و ترشحات راحت تر به قسمت فوقانی دستگاه تنفسی میرسد.
ترکیبات سرفه زا هم میتوانند کمک کننده باشند.
برونکو دیلاتورها:

Short action: سالبوتامول و تربوتالین
Long action: سالمترول- فورمترو- اینداکاترول

"موارد مصرف: درمان آسم و حملات حاد آسم
استفاده به صورت: اسپری استنشاقی
جلوگیری و پیشگیری از: آسم ناشی از ورزش
آسم نوکتورنال (Nocturnal Asthma) یا همان آسم شبانه استفاده از **long action**
استفاده از این دسته دارو ها به صورت تکی یا کمک کننده
عوارض:

جذب سیستمیک آنها(در صورت جذب سیستمیک از آنجا که دارو های سمپاتومیمتیک اند میتوانند سبب تاکی کاردی، تپش قلب، آریتمی و افزایش فشار شوند و در بیماران دارای فشار خون بالا بهتر است بجای آگونیست B2 از آنتاگونیست موسکارینی استفاده کنیم.
عوارض دیگر: سردرد – تهوع-استفراغ-لرزش بدن-گیجی
آنتاگونیست گیرنده پاراسمپاتیک(اتساع برونش و کاهش ترشحات برونش ها)

داروهای آنتاگونیست گیرنده های موسکارینی
تأثیرات سیستم پاراسمپاتیک بر ریه: انقباض برونش و افزایش ترشحات تنفسی
در صورت آنتاگونیزه کردن گیرنده های موسکارینی برونش ها متسع و ترشحات کم میشود.
ایپراتروپیوم (Ipratropium) و تیوتروپیوم (Tiotropium) دارو های آنتاگونیست گیرنده های موسکارینی
اثر این دسته از دارو ها کمتر از داروهای آگونیست B2 میباشد اما برای افراد دارای فشارخون بالا مناسب میباشد.



عوارض جانبی :

اثرات آنتی کولین:

اثرات سیستم پاراسمپاتیک بر قسمت (بافت)های مختلف بدن : در صورت اثر آنتی کولینرژیک ترشح عرق کم میشه و دمای بدن بالا میره-خشکی دهان-یبوست-احتباس ادراری

متیل زانتینها(Methylxanthines): ترکیبات موجود در چای قهوه و کاکائو

مکانیسم فارماکودینامیک(اثر دارو بر بدن)

*تأثیر روی CNS سیستم عصبی مرکزی و سبب کاهش خستگی و فعالسازی سیستم عصبی و افزایش هوشیاری

*تأثیر روی قلب اثرات کرونوتروپیک (مربوط به ضربان قلب) و اینوتروپیک(مربوط به قدرت انقباضی قلب) سبب افزایش این موارد میشود.

*تأثیر روی دستگاه گوارش (GI) افزایش ترشح اسید معده و آنزیم های گوارشی میشود.(در حالت ناشتا قهوه نخورید)

"تأثیر روی کلیه ها:افزایش دفع ادرار

"تأثیر بر روی ریه ها : اتساع برونش ها و راه هوایی میشود.

داروهای متیل زانتین:

-تئوفیلین(Theophylline)

-آمینوفیلین(Aminophylline)

اصلی ترین مکانیسم این دارو ها شل شدن عضلات ساق بستر برونش ها میباشد و سبب تهویه مکانیکی بهتر میشود.

موارد مصرف : حملات حاد آسم و کاهش اثرات ناشی از آسم مزمن

عوارض جانبی:

-شاخص درمانی TI(حداقل فاصله بین دوز درمانی و دوز سمی-هرچه بیشتر بهتر):این دسته دارو ها

شاخص درمانی باریک(فاصله دوز درمانی و دوز سمی کمی) دارند .

-تشنج با دو دارو (کوکائین و تئوفیلین) مقاوم به درمان است چون TI باریکی دارد. تشنج با دوز های بالا این داروها رخ می دهد.

-تحریک CNS

-تاکی کاردی-آریتمی -افزایش تپش قلب

-ناراحتی های گوارشی(تهوع-استفراغ)

-سیری کاذب

-به علت TI باریک هیچوقت نباید بصورت بلوس و ریدی وارد شود.

لوکوترین ها (Leukotrienes) و داروهای ضد لوکوترینی

به عنوان مدیاتور (واسطه) التهابی در پاتوفیزیولوژی بیماری آسم میتواند نقش محوری داشته باشد . در بسیاری از پاسخ های التهابی و در شوک آنافیلاکسی میتواند نقش داشته باشد. زمانی که یک پاسخ التهابی در بدن به وجور میاد (در ناحیه آسیب دیده) تغییر شیمیایی ای در محیط رخ میدهد آنجا لوکوترین B4 میتواند نقش داشته باشد که در نتیجه این تغییر شیمیایی سلول های التهابی به این ناحیه مهاجرت میکنند.

*لوکو ترین C4 و B4 :سبب انقباض برونش ها میشوند(نشستن لوکوترین بر روی گیرنده خودش در ماست سل ها سبب راپچر و پارگی ماست سل ها میشه و هیستامین و سایر مدیاتور های التهابی به بیرون نشت پیدا میکنند و در نهایت سبب انقباض برونش ها میشه) و همچنین سبب ادم و هایپرسکرشن بافت مخاطی(افزایش ترشحات مخاطی چسبناک) و افزایش واکنش پذیری برونش ها میشوند.

دارو های لوکوترین ها :

-مونته لوکاست(Montelukast)

-زافیرلوکاست(Zafirlukast)

این دارو ها آنتاگونیست گیرنده های لوکوترینی هستند.

موارد مصرف:

*آسم ملایم و در حملات آسم شدید در همراهی با داروهای گلوکوکورتیکوئید ها(داروهای کورتونی)
*در حملات آسم ناشی از آسپرین(مهار مسیر سیکلو اکسیژناز و باز ماندن مسیر پنج لیپو اکسیژناز که سبب تولید لوکوترین میشود)

عوارض جانبی:مشکلات گوارشی محدود و سردرد (عوارض جانبی کمی دارد زیرا اختصاصیت بالایی دارند)

Asthma

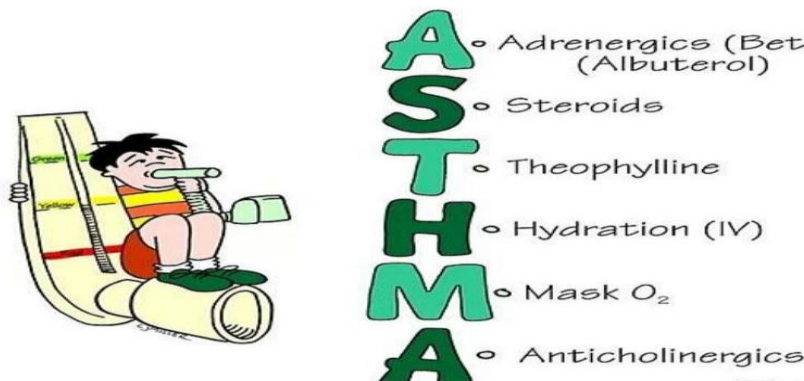
A-برگرفته از آدرنژیک هاB2 آگونیست آلبوترول، سالمترول، اینداکاترول-سالبوتامول، تربوتالین
S-برگرفته از استروئید ها(همون کورتون ها-گلوکوکورتیکوئید ها)

T-برگرفته از تنوفیلین (متیل زانتین ها)

H-برگرفته از هایدریشن (تشنگی) اشخاص دارای آسم به هیچ وجه نباید تشنگی بکشند زیرا سبب افزایش ترشح هیستامین میشود و حملات آسم تشدید میشود

M-برگرفته از ماسک اکسیژن

A-برگرفته از آنتی کولینرژیک (اپیراتروپیوم و تیوتروپیوم)



داروهای ضد التهاب (گلوکوکورتیکوئید- داروهای کورتونی)

*مهار فسفولیپاز: فسفولیپید های غشایی به واسطه فسفولیپاز A2 تبدیل به آراشیدونیک اسید میشوند و آراشیدونیک اسید تبدیل به مدیاتور های التهابی میشد.

جلوگیری از تشکیل آراشیدونیک اسید سبب کاهش تولید لوکوترین ها و پروستاگلاندین ها (سبب آسم میشدند) میشود.

-کاهش مهاجرت سلول های التهابی به ریه ها: تضعیف سیستم دفاعی بدن
-اثرات B2 آگونیستی: سبب اتساع برونش میشوند.

موارد مصرف:

فقط جلوگیری از حملات آسم مزمن
معمولاً این دارو ها استنشاقی اند .

در صورت عدم پاسخ در نتیجه مصرف شکل استنشاقی، مصرف این دارو ها به صورت سیستمیک انجام میشوند که به صورت فرمولاسیون تزریقی میباشند و در حملات آسم مزمن بسیار شدید استفاده میشه که معمولاً با برونکودیلاتور ها یا استنشاقی ها جواب نگیرند از شیوه سیستمیک استفاده میشود.

-فرم خوراکی: پردنیزولون-(Prednisolone) متیل پردنیزولون-(Methylprednisolone)
هیدروکورتیزون (Hydrocortisone)

-فرم تزریقی: دکزامتازون- بکرومتازون- مومتازون- بودزوناید
_فرم استنشاقی

عوارض جانبی:

- عفونت قارچی دهان و گلو- اثرات تحریکی در نای-سرفه شدید-خشکی دهان
اثرات سیستمیک: تضعیف غدد آدرنال-پوکی استخوان-هایپرگلیسمی-چاقی-افزایش ریسک سرطان-اثرات تضعیفی شدید بر روی هورمون های جنسی -ریسک بالای ابتلا به بیماری های مختلف-آب مروارید-آب سیاه



داروهای جلوگیری از پاره شدن (راپچر) غشای ماست سل ها:

کرومولین (Cromolyn)

ندوکرومیل (Nedocromil)

پایدار کننده های ماست سل ها هستند و از راپچر شدن آنها جلوگیری میکنند در نتیجه التهاب ایجاد نمیشود و از ایجاد حملات آسمی جلوگیری میکنند.

موارد مصرف: آسم متوسط تا خفیف

به عنوان داروی جایگزین داروی کورتونی در کودکان میباشد به علاوه تا جاییکه امکان دارد نباید از داروهای کورتونی برای کودکان استفاده کرد زیرا ریسک عفونت را بالا برده و سبب چاقی و دیابت و بسته شدت صفحه رشد میشوند.

***اثر بخشی کرومولین و ندوکرومیل به اندازه داروهای کورتونی نیست.**

-استفاده در پروفیلاکسی

عوارض جانبی:

-تغییر مزه-تحریک گلو-خشکی دهان سفت شدن قفسه سینه

داروهای ضد سرفه

یکی از علائم آسم سرفه زیاد بود که به خاطر خلط در دستگاه تنفسی رخ میدهد. امروزه از این ترکیبات استفاده نمیشود.

قبلاً ترکیبات اوبیوئیدی (Opioids) بود مانند کدین و دکسترومتورفان

این ترکیبات باعث افزایش چسبندگی خلط میشدند و ترکیب اوبیوئیدی روی مرکز تنظیم تنفس سبب ایجاد اثر تضعیفی میشدند که ریت تنفسی بیمار کاهش پیدا میکرد و سبب تشدید آسم می شد. داروی دیگر کلوبوتینول (Clobutinol) است که این دارو نیز مورد استفاده قرار نمیگیرد.

عوارض جانبی:

تضعیف تنفسی-شرایط هایپوکسی(اثر مهاری بر بصل النخاع)

داروهای خلط آور (اکسپکتورانت ها)

سبب جدا شدن راحت تر ترکیبات خلطی و سبب کم شدن خلط در لومن دستگاه تنفسی میشوند و ضخامت داخل برونش ها به حالت نرمال خود برگردد و فرد راحت تر نفس بکشد. دارو های خلط آور :

گایافنزین (Guaifenesin) : رقیق کننده خلط

استیل سیستین (Acetylcysteine): یک ترکیب موکولیتیک (خلط شکن) —آنتی اکسیدان است. خلط آور هم هست.

برم هگزین (Bromhexine)



آنتی هیستامین ها:

گیرنده های H1 که مربوط به ریلیز هیستامین اند. امروزه معمولاً از آنتی هیستامین در درمان آسم استفاده نمیشود زیرا روش های بالا کفایت میکند و فرد را نسبت به مصرف آنتی هیستامین در آسم بی نیاز میکنند چون آنتی هیستامین سبب تغییرات در هوشیاری فرد میشوند.

موارد مصرف در زمان قدیم :
*آسم خفیف تا متوسط

آنتی هیستامین های نسل قدیم:

کلرفنیرامین (Chlorpheniramine)

کلماستین (Clemastine)

-هیدروکسیزین (Hydroxyzine)

سیپروهپتادین (Cyproheptadine) در افزایش اشتها هم نقش داره

آنتی هیستامین نسل جدید:

لوراتادین (Loratadine)

ستیریزین (Cetirizine)

لووستیریزین (Levocetirizine)

فکسوفنادین (Fexofenadine)

دسلوراتادین (Desloratadine)

