الجمهوريـــة العربيـــة السوريـــة

وزارة التعليـــــم العالـــــــي

الجامعـــة السوريـــة الخاصـــة

كليـــــة الطـــــب البشـــري

المقارنة بين التأثيرات الجانبية لموسعات القصبات قصيرة التأثير الإنشاقية عند مرضى الربو والداء الرئوي الانسدادي المزمن

Comparison of side effects of short-acting inhaled bronchodilators in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease

رسالة جامعية أُعدت لنيل درجة إجازة دكتور في الطب البشري MD

بإشراف

الأُستاذ الدكتور حسام البردان

رئيس القسم

الأُستاذ الدكتور مروان شامية

إعداد الطالب:

محمد محمد عيد نجيب

العام الدراسي: 2024-2023

كلمة الشكر والتقدير والعرفان

بسم الله الرحمن الرحيم

(رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ)

إلى الحبيب الذي صلى عليه الله والملائكة والمؤمنون، إلى أفضل الخلق وسيد المرسلين، إلى شفيعي ومعلمي الأول، إلى من رسالته بدأت بـ "اقرأ"

سيدنا محمد عليه الصلاة والسلام...

لقد وصلت إلى هذا الإنجاز العظيم بفضل دعمكم الذي لم ينقطع لحظةً واحدة، وبجهودي الشخصية التي دفعتني للعمل بجدية والتفاني في دراستي، وأنا الآن أهدي هذا الإنجاز الذي حققناه لوالديّ ولكل أساتذتي الجامعيين وأخص بالذكر الدكتور حسام البردان ولجنة التحكيم الموقرة والأصدقاء والزملاء ولكل من ساهم بدعمنا وإرشادنا، فأنتم أصحاب الفضل للأبد.

قائمة المحتويات List of contents:

قائمة الجداول List of Tables: IV
قائمة الصور List of pictures: V
الملخص باللغة العربية: VI
الملخص باللغة الإنجليزية: VII
ملاحظات لجنة التحكيم Notes: VIII
الدراسة النظرية 1
المقدمة Introduction 2
الربو Asthma 3
الفيزيولوجيا المرضية للربو Pathophysiology 3
الأعراض والعلامات Symptoms and signs 4
الأسباب المحتملة للربو Etiology 4
الداء الرئوي الانسدادي المزمن Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 7
الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology 8
الأعراض والعلامات Symptoms and signs 8
التدبير Treatment 9
الموسعات القصبية Bronchodilators: 10
آلية التأثير 11
تصنيف الموسعات القصبية 12
منبهات β2 طويلة المفعول LABAS 12
منبهات β2 قصيرة المفعول SABAs 12
الآثار الجانبية لمنبهات β2 قصيرة المفعول 15
1.تأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي 15
2.زيادة عدم التساوي في التهوية والتروية VA\Q 16
3.التأثيرات الأيضية 17
4.التأثيرات على الجهاز العضلي الهيكلي 18
5.تأثيرات على الجهاز العصبي 19
6.الارتكاس التحسسي 19
مضادات مستقبلات الأستيل الكولين الموسكارينية قصيرة المفعول 20
آلية التأثير 20
الآثار الجانبية لمضادات مستقبلات الأستيل كولين الموسكارينية 21
مركبات الميثيل الاكزانتين 23
آلية التأثير 23
الآثار الجانبية لمركبات الميثيل اكزانتين 25
الدراسة العملية 27
أهمية الدراسة Importance of studying: 28

أهداف الدراسة Objectives of the study: 28
الهدف الأساسي Main objective: 28
الهدف الثانوي Secondary Objective: 28
عينة المرضى وطرق الدراسة Patient sample and study methods: 29
تصميم الدراسة study design: 29
مكان الدراسة Place of study: 29
مدة الدراسة Duration of study: 29
معايير الإشتمال في الدراسة Inclusion criteria: 29
معايير الاستبعاد في الدراسة Exclusion criteria: 29
جمع البيانات Data collection: 30
الطرق الإحصائية المتبعة Statistical analysis: 30
النتائج Results: 31
المراجع References 50

قائمة الجداول List of Tables:

جدول 1 يبين أعراض وعلامات الداء الرئوي الانسدادي المزمن (14-15)..... 9

جدول 2 يبين جرعات أدوية الموسعات القصبية β2 قصيرة وطويلة المفعول: 15

جدول 3 المعلومات الديموغرافية لدى مرضى البحث 31

جدول 4 التدخين لدى مرضى البحث 33

جدول 5 السوابق المرضية لدى عينة البحث..... 36

جدول 6 التوزع النسبي للسوابق المرضية القلبية لدى عينة البحث..... 37

جدول 7 توزع مرضى البحث حسب السوابق الدوائية..... 38

جدول 8 الدواء المستخدم في معالجة الربو حاليا..... 39

جدول 9 خصائص استخدام الموسعات القصبية..... 40

جدول 10 الأعراض الجانبية الناجمة عن الموسعات القصبية قصيرة المفعول..... 41

جدول 11 العلاقة بين الدواء المستخدم لدى المريض ووجود الربو أو الـ COPD 42

جدول 12 متوسط سنوات الاستخدام لدى المرضى الذين لديهم أعراض جانبية..... 44

جدول 13 متوسط الجرعة الموصوفة لدى المرضى الذين لديهم أعراض جانبية 45

قائمة الصور List of pictures:

رسم توضيحي 1 الفيزيولوجية المرضية للربو 3

رسم توضيحي 2 يبين آلية تأثير الموسعات القصبية 11

رسم توضيحي 3 يبين آلية عمل السالبوتامول..... 13

رسم توضيحي 4 يبين بخاخ السالبوتامول، حيث يتم تخزين الدواء تحت الضغط داخل العلبة ويتم تحريره من غرفة

الجرعات عند الضغط على العلبة من الأسفل..... 14

رسم توضيحي 5 يبين آلية تأثير مركبات الميثيل اكزانتين..... 23

رسم توضيحي 6 توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية المدروسة 32

رسم توضيحي 7 توزع مرضى البحث حسب الجنس 32

رسم توضيحي 8 توزع مرضى البحث حسب فئات العمل المدروسة..... 33

رسم توضيحي 9 توزع مرضى البحث حسب التدخين 34

رسم توضيحي 10 توزع مرضى البحث حسب عدد السجائر باليوم 34

رسم توضيحي 11 توزع مرضى البحث حسب وجود الربو أو الـ COPD..... 35

رسم توضيحي 12 توزع مرضى البحث حسب السوابق المرضية 36

رسم توضيحي 13 توزع مرضى البحث حسب السوابق القلبية الوعائية..... 37

رسم توضيحي 14 توزع مرضى البحث حسب السوابق الدوائية..... 38

رسم توضيحي 15 توزع مرضى البحث حسب الدواء المستخدم في معالجة الربو و COPD حالياً 39

رسم توضيحي 17 العلاقة بين الدواء المستخدم لدى المريض ووجود الربو أو الـ COPD 42

الملخص باللغة العربية:

الخلفية والهدف: الإفراط في استخدام الموسعات القصبية قصيرة المفعول يشير إلى ضعف السيطرة على الربو ونتائج صحية ضارة، ويهدف البحث إلى دراسة التأثيرات الجانبية لموسعات القصبات قصيرة التأثير الإنشاقية عند مرضى الربو والداء الرئوي الانسدادي المزمن، **تصميم الدراسة:** دراسة رصدية بأثر رجعي مقطعية عرضانية، **مكان الدراسة:** المرضى المقبولين في شعبة الداخلية الصدرية، مستشفى دمشق (مستشفى المجتهد)، في دمشق، سوريا، **مدة الدراسة:** 4 سنوات بين عامي 2020 و2024، **معايير الإشتمال:** جميع مرضى الربو والداء الرئوي الإنسدادي والمقبولين في شعبة الداخلية الصدرية، مستشفى دمشق (مستشفى المجتهد)، والذين تتراوح أعمارهم (18 لـ 80 سنة). **معايير الاستبعاد:** المرضى الذين لديهم أمراض رئوية آخرى مزمنة (السرطانات، السل)، المرضى الذين يتناولون الموسعات القصبية طويلة المفعول، المرضى الذين يتناولون موسعات قصبية الجهازية، المرضى المدنفين، تم اجراء تحليل البيانات بواسطة برنامج SPSS-28، **النتائج:** تراوحت أعمار المرضى 18-80 سنة، وأشيع الفئات العمرية هي 60-80 سنة، و61% من المرضى ذكور، الصداع والتوتر العصبي ونقص الشهية والألم البلعومي والم المعدة والتشنجات العضلية كان أشيع لدى المرضى المعالجين بـ مشابهات بيتا – 2 قصيرة المفعول، بنسب 82.6%، 75%، 66.6%، 82.6%، 80% على التوالي، بينما رجفان اليدين والارتكاس التحسسي والاقياء وسيلان الأنف والهياج وخوارج الإنقباض أشيع لدى المرضى المعالجين بمضادات الموسكارين قصيرة المفعول بنسبة 100%، 66.7%، 100%، 100%، 100%، 100% على التوالي.

الخلاصة: ترافق استخدام الموسعات القصبية قصيرة المفعول مع مجموعة من الأعراض الجانبية، حيث شاع حدوث كل من الصداع وألم البلعوم في كل الأنواع، بينما ألم المعدة والتشنجات العضلية والتوتر العصبي ونقص الشهية شاع حدوثها لدى من يستخدم مشابهات بيتا قصيرة المفعول، والارتكاس التحسسي ورجفان اليدين والاقياء والسيلان الانفي والهياج وخوارج الانقباض أشيع بين المرضى المستخدمين مضادات الموسكارين قصيرة المفعول وارتبط حدوث الأعراض بزيادة الجرعة ومدة الاستخدام

الكلمات المفتاحية: التأثيرات الجانبية، موسعات قصبية قصيرة المفعول، الربو، الداء الرئوي الإنسدادي.

الملخص باللغة الإنجليزية:

Background and aim: Excessive use of short-acting inhaled bronchodilators indicates poor asthma control and adverse health outcomes. The research aims to study the side effects of short-acting inhaled bronchodilators in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. **Study design:** Retrospective, cross-sectional observational study, **location. Study:** Patients admitted to the Internal Thoracic Division, Damascus Hospital (Al-Mujtahid Hospital), in Damascus, Syria. **Duration of the study:** 4 years between 2020 and 2024. **Inclusion criteria:** All patients with asthma and obstructive pulmonary disease admitted to the Internal Thoracic Division, Damascus Hospital (Al-Mujtahid Hospital) , whose ages range from 18 to 80 years. **Exclusion criteria:** Patients with other chronic lung diseases (cancers, tuberculosis), patients taking long-acting bronchodilators, patients taking systemic bronchodilators, patients with cachexia. Data analysis was performed using SPSS-28 software. **Results:** Patients' ages ranged from 18 to 18 years. -80 years, and the most common age group is 60-80 years, and 61% of patients are male. Headaches, nervous tension, lack of appetite, pharyngeal pain, stomach pain, and muscle spasms were most common among patients treated with short-acting beta-2 analogues, with rates of 82.6% and 75%. 66.6%, 82.6%, and 80%, respectively, while hand tremors, allergic reaction, vomiting, runny nose, agitation, and contractile convulsions were more common in patients treated with short-acting antimuscarinics, with rates of 100%, 66.7%, 100%, 100%, 100%, 100%, respectively.

Conclusion: The use of short-acting bronchodilators was accompanied by a group of side effects, as headache and pharyngeal pain were common in all types, while stomach pain, muscle spasms, nervous tension, and lack of appetite were common in those who used to short-act beta agonists, and allergic reaction, hand tremors, and vomiting. Rhinorrhea, irritability, and constriction were more common among patients using short-acting antimuscarinics, and the occurrence of symptoms was associated with increasing dose and duration of use.

Keywords: side effects, short-acting bronchodilators, asthma, obstructive pulmonary disease.

ملاحظات لجنة التحكيم Notes:

الدراسة النظرية

المقدمة Introduction

يُعرف الربو بإنه مرض التهابي مزمن في الطرق الهوائية تتجمع فيه خلايا التهابية عديدة ولاسيما الخلايا البدينة mast cells والحمضات eosinophils واللمفاويات وغيرها، ويؤدي هذا التجمع إلى حدوث التهاب في جدر القصبات مما يوذمها ويشنجها ويحرض زيادة إفراز البلغم اللزج فيها فتتضيق مما يسبب ضيق في التنفس وسعال وأزيز wheezing، وتتكرر هذه الأعراض ليلاً وعند التعرض لمحسسات معينة تثير هذه العملية الالتهابية، ويتضمن العلاج الدوائي لنوبات الربو الحادة والشديدة إعطاء الأكسجين والموسعات القصبية والستيروئيدات القشرية (1)

الانسداد الرئوي المزمن (COPD) هو مرض رئوي التهابي مزمن يتسبب في إعاقة تدفق الهواء خارجاً من الرئتين ويطلق على هذا المرض أحياناً انتفاخ الرئة أو التهاب الشعب الهوائية المزمن وتشمل أعراضه صعوبة في التنفس والسعال وتكوّن البلغم والأزيز، وعادة ما تحدث الإصابة به بسبب التعرض لفترات طويلة للغازات أو الجسيمات المهيّجة، وغالباً ما تنبعث من دخان السجائر، ويكون الأشخاص المصابون به أكثر عرضة للإصابة بمرض القلب وسرطان الرئة والاكتئاب وارتفاع ضغط الدم في شرايين الرئة، وتعد أجهزة الاستنشاق الموسّعة للقصبات الهوائية أهم الأدوية لعلاج مرض الانسداد الرئوي المزمن، ومساعدة الشعب الهوائية على الارتخاء لإبقائها مفتوحة، ويمكن أيضاً استخدام الأكسجين والستيروئيدات والمضادات الحيوية لعلاج النوبات المفاجئة (2)

تستخدم الموسعات القصبية على نطاق واسع لعلاج الربو الحاد والانسداد الرئوي المزمن، والتي تشمل منبهات β2 ومضادات المستقبلات الموسكارينية ومركبات الاكزانتين، ويفضل استخدام الطريق الانشاقي عوضاً عن الطريق الجهازي لتقليل التأثيرات الجانبية الضارة، كما يفضل استخدام العوامل السريعة وقصيرة المفعول لعلاج النوبة الحاد والأعراض المرافقة لمرض الربو وCOPD (3)

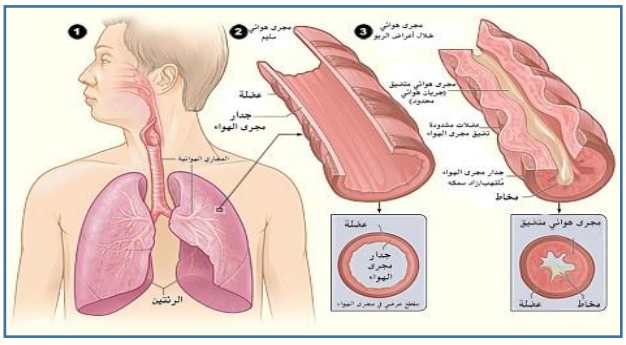
الربو Asthma

يعرف الربو بأنه مرض التهابي مزمن شائع، يصيب الشعب الهوائية في الرئتين. يتميز بحدوثِ أعراضٍ متغيرة متكررة، مع حدوث تشنج قصبي وانسداد في الطرق الهوائية قابل للعكس، كما تشمل الأعراض نوبات من الأزيز والسعال والزلة التنفسية، وقد تحدث هذه النوبات عدةَ مرات في اليوم أو في الأسبوع، وقد تَزداد سواء في الليل أو عند ممارسة الرياضة، وهذا كله يعتمد على الشخص المصاب (1)

الفيزيولوجيا المرضية للربو Pathophysiology

يحدث الربو نتيجة التهاب مزمن في المنطقة القصبية في الجهاز التنفسي (خاصة القصبات الهوائية والقصيبات الرئيسية)، مما يؤدي لاحقًا إلى زيادة انقباض العضلات الملساء المحيطة بها، مما يؤدي مع عوامل أخرى إلى نوبات ضيق مجرى التنفس وحدوث الأعراض الكلاسيكية للأزيز، وعادة ما يكون هذا التضييق قابلاً للعكس مع العلاج أو بدونه. (4–5)

في بعض الأحيان تتغير الشعب الهوائية، وتشمل التغييرات النموذجية زيادة في الحمضات وزيادة في سماكة النسيج الضام الشبكي، وبشكل مزمن، قد يزداد حجم العضلات الملساء للشعب الهوائية، مع زيادة في عدد الغدد المخاطية، وتشمل التغييرات خلايا أخرى هي الخلايا التائية والعدلات والبلاعم، وقد تكون هناك مشاركة من أجزاء أخرى من الجهاز المناعي، والتي تشمل السيتوكينات، والكيموكينات، والهيستامين، واللوكوترين، وغيرها (6)



رسم توضيحي 1 الفيزيولوجية المرضية للربو

الأعراض والعلامات Symptoms and signs

يتميز الربو بنوبات متكررة من الأزيز وزلة تنفسية وسعال، قد يتم إنتاج البلغم من الرئة ولكن غالبًا ما يكون من الصعب إخراجه، وأثناء التعافي من نوبة الربو (تفاقمها)، قد يبدو البلغم الناتج عن نوبة الربو شبيهة بالقيح بسبب ارتفاع مستويات الحمضات. عادة ما تكون الأعراض أسوأ في الليل وفي الصباح الباكر أو استجابة لممارسة الرياضة أو الهواء البارد، ونادرًا ما يعاني بعض الأشخاص المصابين بالربو من أعراض، وعادةً ما يكون ذلك استجابةً للمحفزات، في حين قد يتأثر آخرون بشكل متكرر وبسهولة ويعانون من أعراض مستمرة (7)

الأسباب المحتملة للربو Etiology

يحدث الربو بسبب مجموعة من التفاعلات البيئية والوراثية المعقدة وغير المفهومة بشكل كامل. وهذه تؤثر على حدته واستجابته للعلاج، ويعتقد أن الزيادة الأخيرة في معدلات الربو ترجع إلى تغير الوراثة (عوامل وراثية غير تلك المتعلقة بتسلسل الحمض النووي) والبيئة المعيشية المتغيرة. من المرجح أن يكون الربو الذي يبدأ قبل سن 12 عامًا بسبب التأثير الوراثي، في حين أن ظهوره بعد سن 12 عامًا يكون أكثر احتمالًا بسبب التأثير البيئي (8)

- **العوامل البيئية Environmental factors**

ارتبطت العديد من العوامل البيئية بتطور الربو وتفاقمه، بما في ذلك المواد المسببة للحساسية، وتلوث الهواء، والمواد الكيميائية البيئية الأخرى، وهناك بعض المواد المعروفة بأنها تسبب الربو لدى الأشخاص المعرضين لها وتسمى بمولدات الربو، وتشمل بعض مسببات الربو الشائعة الأمونيا، اللاتكس، المبيدات الحشرية، أبخرة اللحام واللحام، غبار المعدن أو الخشب، رش طلاء الأيزوسيانات في إصلاح المركبات، الفورمالديهايد، الغلوتارالدهيد، الأنهيدريدات، المواد اللاصقة، الأصباغ، سوائل العمل المعدنية، ضباب الزيت، القوالب.

يرتبط التدخين أثناء الحمل وبعد الولادة بزيادة خطر الإصابة بأعراض تشبه أعراض الربو، ارتبط انخفاض جودة الهواء بسبب العوامل البيئية مثل التلوث المروري أو ارتفاع مستويات الأوزون بتطور الربو وزيادة شدة الربو، أكثر من نصف الحالات عند الأطفال في الولايات المتحدة تحدث في مناطق تكون فيها جودة الهواء أقل من معايير وكالة حماية البيئة، يعد انخفاض جودة الهواء أكثر شيوعًا في المجتمعات ذات الدخل المنخفض والأقليات.

قد يكون التعرض للمركبات العضوية المتطايرة في الأماكن المغلقة محفزًا للربو؛ فالتعرض للفورمالدهيد، على سبيل المثال، له علاقة إيجابية، ترتبط الفثالات الموجودة في أنواع معينة من PVC بالربو لدى كل من الأطفال والبالغين. في حين أن التعرض للمبيدات الحشرية يرتبط بتطور الربو، إلا أنه لم يتم بعد تحديد العلاقة بين السبب والنتيجة. خلص التحليل التلوي إلى أن مواقد الغاز هي عامل خطر رئيسي للربو، حيث يمكن أن تعزى حوالي حالة واحدة من كل ثماني حالات في الولايات المتحدة إلى هذه الحالات.

- **الفرضية الصحية hygiene hypothesis**

تحاول الفرضية الصحية تفسير الزيادة العالمية في معدلات الربو كنتيجة مباشرة وغير مقصودة لانخفاض التعرض للبكتيريا والفيروسات غير المسببة للأمراض في مرحلة الطفولة. لقد تم اقتراح أن انخفاض التعرض للبكتيريا والفيروسات قد حدث جزئيًا نتيجة لزيادة النظافة وانخفاض حجم الأسرة في المجتمعات الحديثة. قد يساعد التعرض للسموم الداخلية البكتيرية في مرحلة الطفولة المبكرة في الوقاية من الربو، ولكن التعرض في سن أكبر قد يؤدي إلى تضيق القصبات الهوائية. وتشمل الأدلة الأخرى التي تدعم الفرضية الصحية انخفاض معدلات الإصابة بالربو في المزارع وفي الأسر التي لديها حيوانات أليفة.

- **العوامل الجينية Genetic factors**

يعد التاريخ العائلي أحد عوامل خطر الإصابة بالربو، وهناك العديد من الجينات المؤثرة، إذا أصيب أحد التوأمين المتطابقين، فإن احتمال إصابة الآخر بالمرض يبلغ حوالي 25٪.

في نهاية عام 2005، تم تحديد 25 جينًا على أنها مرتبطة بالربو في ستة مجموعات منفصلة أو أكثر، بما في ذلك الجلوتاثيون سلفونيل ترانسفيراز 1(GSTM1)، والإنترلوكين 10 (IL10)، والبروتين المرتبط بالخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا 4(CTLA-4)، ومثبط كازال من النوع V بروتياز سيرين (SPINK5)، وسينسيتاز الليكوترين (LTC4S) C4، ومستقبل إنترلوكين -2 (IL4R)، ومجال ديسينتغرين، وبروتين ميتالوبروتيناز المحتوي على بروتين 33 (ADAM33)وغيرها. (9-10)

الداء الرئوي الانسدادي المزمن Chronic Obstructive Pulmonary Disease:

يُعرف الداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD بأنه إصابة رئوية مترقية وغير عكوسة يحدث فيها انسداد مزمن في الطريق الهوائي إضافةً إلى نوب دورية من اشتداد الأعراض. (11)

ويُقسم إلى تحت نمطين أساسيين: التهاب القصبات المزمن والنفاخ الرئوي (وغالباً ما يتواجدان معاً بدرجات متفاوتة):

التهاب القصبات المزمن Chronic bronchitis:

يُشخص سريرياً ← سعال منتج لمدة لا تقل عن 3 أشهر في السنة لسنتين متتاليتين

النفاخ الرئوي Emphysema

يُشخّص بالتشريح المرضي ← توسع دائم شاذ في الطرق الهوائية الأبعد من القصيبات الانتهائية وتخرب جدران الطرق الهوائية، ويُقسم إلى نمطين:

- **النفاخ المركزي Centriacinar**

القصيبات التنفسية هي الأكثر تأثراً في هذا النمط، ويؤثر على المناطق العلوية من الرئة، وهو النمط المشاهد عند المدخنين.

- **النفاخ الشامل Panacinar**

تصاب العنبة بكل أجزائها، ويؤثر على الفصوص الرئوية السفلية، ونادر المشاهدة: حيث يشكل 1% من حالات النفاخ، وهو النمط المشاهد في حالات عوز a-1 antitrepsin

الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology

التهاب القصبات المزمن Chronic bronchitis

يحدث التهاب وتندب الطرق الهوائية + تضخم الغدد المخاطية + فرط تنسج الخلايا العضلية الملساء ← انسداد الطرق الهوائية، كما تؤدي زيادة إنتاج المخاط إلى تضيق الطرق الهوائية وحدوث سعال منتج عند المريض. (12)

النفاخ الرئوي Emphysema

يعود تخرب جدران الأسناخ إلى الزيادة النسبية في عمل البروتياز (الإيلاستاز) أو العوز النسبي في مضاد البروتياز (antitrepsin α-1)في الرئة، حيث يُطلق الإيلاستاز من البلاعم والعدلات مفصصة النوى (PMNS)لـ "يهضم" الرئة، ويقوم (antitrepsin α−1)بتثبيط هذه العملية، وبالمقابل يقوم التدخين بزيادة عدد PMNS والبلاعم المُفعلة، ويثبط (antitrepsin α-1)ويزيد إنتاج الجذور الحرة (13)

الأعراض والعلامات Symptoms and signs

يجب التوجه لـ COPD عند أي مريض يشتكي من زلة تنفسية، وسعال أو إنتاج قشع مزمنين، و/ أو لديه قصة تعرض لعوامل خطر الـ COPD، ويبين الجدول التالي أعراض وعلامات COPD

جدول 1 يبين أعراض وعلامات الداء الرئوي الانسدادي المزمن (14-15)

	الأعراض	العلامات
التهاب القصبات المزمن	1.سعال منتج مزمن 2.قشع قيحي 3.نفث دموي	1.زرقة (ثانوية لنقص الأكسجة وفرط كربنة الدم) 2.وذمة محيطية ناتجة عن قصور البطين الأيمن 3.يكون المريض بديناً عادة 4.خراخر – وزيز 5.زفير متطاول عند حدوث الانسداد
النفاخ الرئوي	1.زلة تنفسية جهدية أو على الراحة 2.تسرع تنفس 3.سعال خفيف 4.نقص تحمل الجهد	1.لون الجلد وردي 2.زم الشفاف للتنفس 3.استخدام العضلات التنفسية المساعدة 4.دنف نتيجة نقص الشهية والجهد الإضافي المبذول للتنفس 5.يكون المريض نحيلا ومنهكا 6.فرط انتفاخ الرئة (الصدر البرميلي) 7.فرط وضاحة عند القرع 8.خفوت الأصوات التنفسية وأصوات القلب 9.تسطح قبتي الحجاب الحاجز

التدبير Treatment

لا يوجد علاج فعال للربو والانسداد الرئوي المزمن، ولكن يمكن تخفيف الأعراض، من الضروري اتباع خطة محددة ومخصصة لتدبير الأعراض ومراقبتها بشكل استباقي، والتي تشمل تقليل التعرض لمسببات الحساسية، وتقييم شدة الأعراض، واستخدام الأدوية، ويجب كتابة خطة وتقديم المشورة لضبط العلاج بناءً على التغيرات في الأعراض.

العلاج الأكثر فعالية للربو و COPDهو معرفة مسببات الربو، مثل دخان السجائر أو الحيوانات الأليفة أو الأسبرين، وعدم التعرض لها، وإذا لم يكن هذا كافيا، فمن المستحسن استخدام الدواء، ويتم اختيار

الأدوية الصيدلانية على أساس شدة المرض وتكرار الأعراض، وتصنف أدوية الربو بشكل عام إلى سريعة المفعول وطويلة المفعول.

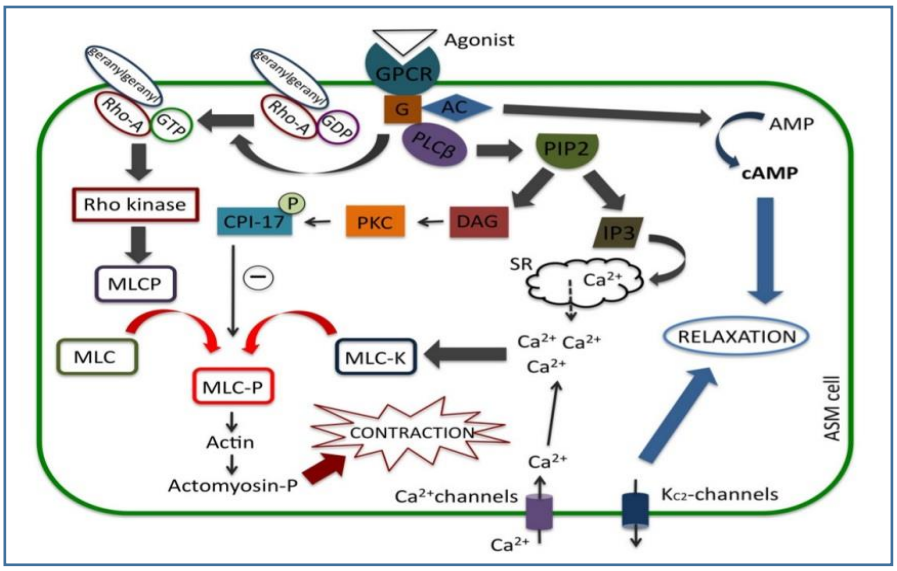
يوصى باستخدام موسعات القصبات الهوائية لتخفيف الأعراض على المدى القصير، ولا حاجة إلى أدوية إضافية للأشخاص الذين يعانون من نوبات الربو العرضية، ومع ذلك، إذا كان المرض خفيفًا ومستمرًا (أكثر من نوبتين في الأسبوع)، فمن الأفضل تناول جرعة منخفضة من الكورتيكوستيرويدات المستنشقة أو كبديل، تناول مضادات الليكوترين عن طريق الفم أو مثبتات الخلايا البدينة، وبالنسبة لأولئك الذين يعانون من هجمات يومية، يتم استخدام الكورتيكوستيرويدات المستنشقة، ويمكن إضافة الكورتيكوستيرويدات عن طريق الفم إلى هذه العلاجات في حالات التفاقم المتوسطة إلى الشديدة (16)

الموسعات القصبية Bronchodilators:

هي مواد كيمائية تعمل على توسيع القصبات الهوائية تخفض مقاومة المجاري التنفسية للهواء وتزيد من تهويتها وهي يمكن أن تكون منتجة ذاتياً داخل الجسم، أو أدوية مصنعة تعطى للمريض لعلاج مشاكل التنفس، وغالباً ما تكون محضرة للاستنشاق، وهي إما أن تكون قصيرة المفعول تستخدم لعلاج النوبة من التضيق القصبي أو مديدة المفعول تفيد في تجنب نوبات التضيق القصبي والتخفيف من الأعراض، وتصنف الموسعات القصبية إلى ثلاثة أصناف : ناهضات مستقبلات بيتا2(قصيرة أو طويلة المفعول)، مضادات الكولين(قصيرة المفعول)، والتيوفيلين(طويل المفعول).

آلية التأثير

تعمل الكاتيولامينات على تنشيط المستقبلات الأدرينالية كجزء من النظام اللا إرادي الوظيفي لإنتاج استجابات فسيولوجية نظيرة ودية، حيث تعمل منبهات β2 التي تحاكي الكاتيولامينات بمثابة روابط للمستقبلات الأدرينالية مع زيادة الانتقائية تجاه مستقبلات بيتا أدرينالية، ويؤدي تنشيط المستقبلات الأدرينالية إلى بدء سلسلة إشارة عبر الغشاء والتي تتضمن بروتين داخل الخلايا عن طريق التحلل المائي لـ CAMP وحلقة أدينيل سيكلاز ، ثم يقوم أدينيل سيكلاز بزيادة PKA كما يمكن ل CAMP المعتمد على PKA على تنشيط بروتين كيناز CAMP، كما تعمل على فسفرة الركائز داخل الخلايا والتي تعدل التأثيرات المختلفة داخل الخلية وخاصةً في العضلات الملساء في مجرى الهواء، يعمل PKAعلى فسفرة مستقبلات Gq مما يؤدي إلى سلسلة من الإشارات داخل الخلايا، والتي أُقترحت لتقليل Ca+2 داخل الخلايا أو تقليل حساسية Ca+2، ويؤدي التغير في الكالسيوم إلى تثبيط فسفرة السلسلة الخفيفة للميوسين وبالتالي منع تقلص العضلات الملساء في مجرى الهواء، ويوجد اقتراحات بأن منبهات β2 لها تأثيرات مضادة للالتهابات داخل العضلات الملساء في مجرى الهواء، وتقليل إطلاق العوامل المحفزة للخلايا المحببة وتثبيت تحلل الخلايا البدينة من خلال تثبيط المسارات الالتهابية المتعددة (17–18)



رسم توضيحي 2 يبين آلية تأثير الموسعات القصبية

تصنيف الموسعات القصبية

منبهات β2 طويلة المفعول LABAS

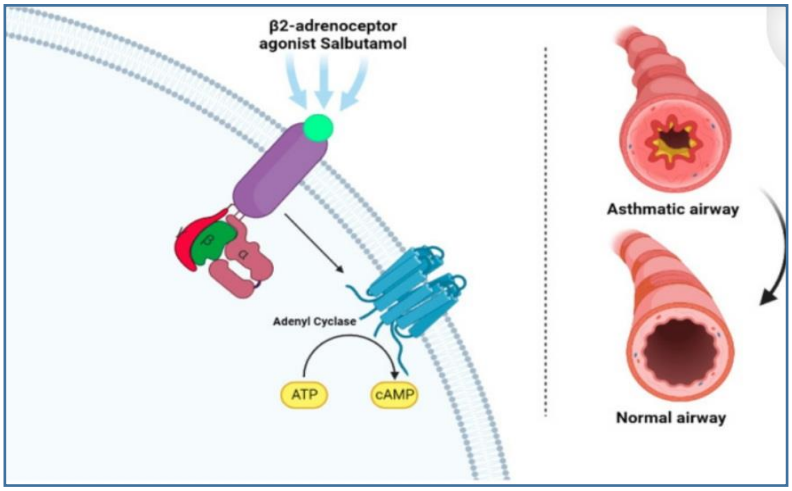
تستخدم في علاج المرضى الذين يعانون من الربو والانسداد الرئوي المزمن، وغالباً بالتزامن مع الكورتيكوستيروئيدات المستنشقة، وهناك أدلة على أن العلاج المزدوج له فعالية أكبر من العلاج الأحادي، ويعد LABA له بداية تأثير لمدة تزيد عن 5 دقائق مقارنةً مع SABAs، ويستخدم بشكل شائع عن طريق الاستنشاق، حيث يتم إضافة LABA كخط علاجي ثانٍ عند مرضى الربو في حالة فشل أدوية SABA\ICS في تخفيف الأعراض، ومع ذلك، وهناك نقاشات حول استخدام LABA كعلاج وحيد مقابل العلاج المزدوج مع ICS، وتشمل السالميتيرول وفورميترول والترا LABA (20)

تتميز Ultra–LABAs بأقصى مدة تأثير تصل إلى 24 ساعة، ولها فائدة إضافية تتمثل في كونها جرعة علاجية تؤخذ مرة واحدة يومياً، وتمت الموافقة على إنداكاتيرول من قبل إدارة الغذاء والدواء كعلاج وقائي للمرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن بالمشاركة مع الموسعات القصبية الآخرى، حيث يتم تناول دواء إنداكاتيرول بشكل مسحوق جاف يبدأ مفعوله خلال 5 دقائق، ويوجد أنواع آخرى من مجموعة Ultra–LABA تخضع للدراسات لاستخدامها في علاج الربو والانسداد الرئوي المزمن (21)

منبهات β2 قصيرة المفعول SABAs

تتميز بنصف عمرها القصير، وهي أدوية الخط الأول لعلاج الربو والانسداد الرئوي الحاد، كما تستخدم بشكل شائع مع LABAs أو الكورتيكوستيروئيدات المستنشقة أو منبهات المسكارين طويلة المفعول في علاج COPD، وتستخدم منبهات β2 عن طريق الاستنشاق بجرعات مقننة أو استنشاق المسحوق الجاف، ومقارنةً بالبدائل المستخدمة عن طريق الفم فإن منبهات β2 المستخدمة عن طريق الاستنشاق لها زيادة في القيمة العلاجية وانخفاض في الآثار الجانبية الجهازية، وتشمل على:

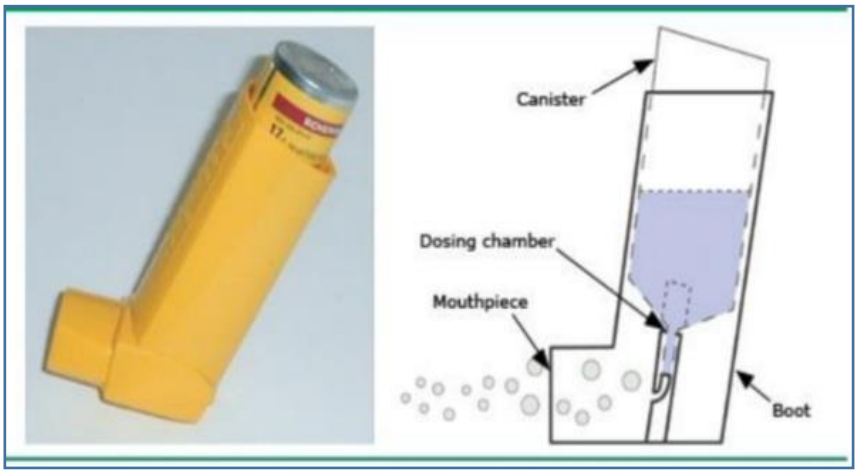
السالبوتامول: وهو الدواء الأساسي في الموسعات القصبية، حيث يبدأ مفعوله في أقل من 5 دقائق وبمدة تأثير علاجية تتراوح بين 3–6 ساعات، وبالرغم من استخدامه بشكل شائع كعلاج للمجرى الهوائي، فإن ألبوتيرول يفيد لعلاج فرط بوتاسيوم الدم عن طريق توفير تحول سريع للبوتاسيوم داخل الخلايا، ويعد السالبوتامول أو ألبوتيرول أكثر انتقائية لمستقبلات بيتا وله قوة مكافئة تقريباً في استرخاء القصيات الهوائية لدى الأشخاص المصابين بالربو مقارنةً بالإبينفرين، ومع ذلك، فإن تأثيرات ألبوتيرول والإبينفرين على تقليل الهيستامين مختلفة بنسبة 54% في المختبر، وفي المقابل فإن ألبوتيرول أكثر فعالية في الجسم الحي، وقد أظهرت دراسات أخرى في المختبر أيضاً يعمل كمنشط جزئي، وبالمقارنة مع الإيزوبروتيرينول فإن ألبوتيرول هو موسع قصبي قوي وله مدة عمل أطول بكثير، ومن غير المرجح أن يؤثر على ضغط الدم أو معدل ضربات القلب، بينما الإيزوبروتيرينول ينتج عدم انتظام ضربات القلب، ويرتبط بشكل أقوى مع المستقبل مما يؤدي إلى فعالية أكبر في توسيع القصبات (22–25)



رسم توضيحي 3 يبين آلية عمل السالبوتامول

فينوتيرول: ناهض لمستقبلات β2، ويظهر الفينوتيرول المستنشق فعالية جهازية أكبر من ألبوتيرول، وأظهرت إحدى التجارب أن فعالية الفينوتيرول تبلغ ضعف فعالية ألبوتيرول تقريباً في القصبة لهوائية للخنازير الغينية، وله فعالية أكبر من ألبوتيرول ونفس القوة لتوسيع القصبات الهوائية في القصبات الهوائية المعزولة لدى الإنسان

تيربوتالين: يعمل على تقليل التشنج القصبي الناجم عن زيادة إفراز الهيستامين، ويعد التيربوتالين أقوى بست مرات من الإيزوبروتيرول، ولدى المرضى الذين يعانون من الربو أدى إعطاء تيربوتالين عن طريق الاستنشاق بجرعات تتراوح بين 250–500 غرام إلى توسع قصبي سريع يفوق المستويات العلاجية المسبقة التي تم الحفاظ عليها لمدة 5 ساعات (26)



رسم توضيحي 4 يبين بخاخ السالبوتامول، حيث يتم تخزين الدواء تحت الضغط داخل العلبة ويتم تحريره من غرفة الجرعات عند الضغط على العلبة من الأسفل

جدول 2 يبين جرعات أدوية الموسعات القصبية β2 قصيرة وطويلة المفعول:

الدواء	الشكل	الجرعة
Formoterol/aclidinium	Inhalation\ powder	400\12 ميكروغرام
Indacaterol/glycopyrronium	Inhalation \powder	15.6/27.5 ميكروغرام
Indacaterol/glycopyrronium	Inhalation\ powder	mg 43/85
Formoterol/tiotropium/ciclesonide	Inhalation\ powder	400\18\12 ميكروغرام
Formoterol/glycopyrronium/beclomethasone dipropionate	Inhalation\ powder	87\11\5 ميكروغرام

الآثار الجانبية لمنبهات β2 قصيرة المفعول

نظراً لانتشارها على نطاق واسع، فإنه ينتج عنها عدد من الاستجابات غير المرغوب فيها، وتعد التأثيرات الجانبية الناتجة عن تناول الفموي أو الحقني أكبر بكثير من الاستنشاق، وتشمل:

1.تأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي

تعد الآثار الجانبية للقلب والأوعية الدموية لموسعات القصبات الهوائية واحدة من المخاوف الرئيسية، حيث يسبب السالبوتامول عدم انتظام ضربات القلب، بالرغم من أنه لا يشكل خطراً على صحة المرضى، إلا أنه يحدث بشكل رئيسي عند إعطاء موسعات القصبية قصيرة التأثير (السالبوتامول) عن طريق الاستنشاق، وقد أظهرت الدراسات أن عدم انتظام ضربات القلب يحدث بسبب الجزء المستنشق وليس الجزء المبتلع، وتشير العديد من الدراسات إلى أن حدوث عدم انتظام ضربات القلب والذبحة الصدرية يكون بعد استنشاق السالبوتامول، بالإضافة إلى أن المرضى الذين يعانون من نقص الأكسجة الشديد وانخفاض البوتاسيوم في الدم لديهم خطر متزايد للإصابة باضطراب نظم القلب (27)

حيث يمكن ل ARS أن تؤدي إلى توسيع الأوعية الدموية وعدم انتظام ضربات القلب، وبالتالي ينبغي استخدامها بحذر لدى المرضى الذين يعانون من فرط الدرق أو أمراض القلب والأوعية الدموية، بالإضافة إلى أن استخدام ناهضات بيتا لدى المرضى الذين يعانون من انسداد المسالك الهوائية يؤدي إلى انخفاض عابر في الضغط الجزئي للأوكسجين في الدم الشرياني PaO2 على الرغم من توسيع القصبات المرافق، ويعود هذا الانخفاض العابر لـ PaO2 إلى توسيع الأوعية الدموية الرئوية (28)

يجب على مرضى الربو الذين يعانون من اضطرابات القلب والأوعية الدموية المصاحبة (قصور الشريان الإكليلي، ارتفاع ضغط الدم) استخدام SABA بحذر بسبب زيادة خطورة الإصابة بآثار جانبية قلبية شديدة، ومع ذلك، عند المقارنة مع منبهات بيتا غير الانتقائية، فإنه يظهر تأثيرات ضارة قلبية منخفضة بواسطة بيتا ،1 لأن منبهات β2 انتقائية، وقد يرتبط استخدام السالبوتامول بحدوث متلازمة خلل وظيفي انقباضي قابل للعكس في البطين الأيسر (29)

2.زيادة عدم التساوي في التهوية والتروية VA\Q

يعد تأثير نقص الأكسجة الناجم عن منبهات β2 خفيف، وهناك أدلة على أنه في المرضى الأكثر ضعفاً والذين يعانون من الانسداد الرئوي المزمن الشديد قد لا يسبب ألبوتيرول الرذاذ إلى تفاقم تبادل الغازات الرئوية، وفي المقابل هناك تدهور طفيف في استجابة تبادل الغازات للألبوتيرول لدى نفس المرضى الذين تحسنت وظيفة الرئة لديهم نتيجة لزيادة التروية في المناطق ذات نسبة V\Q المنخفضة (29)

3.التأثيرات الأيضية

يمكن أن يسبب السالبوتامول نقص بوتاسيوم الدم وزيادة في الأنسولين والغلوكوز والبيروفات والأحماض الدهنية الحرة FFA، وأجريت دراسة لفحص تركيزات الغلوكوز في البلازما لدى المرضى الذين يتلقون السالبوتامول وريدياً وعضلياً وتحت الجلد، وأظهرت النتائج وجود زيادة في تركيز الغلوكوز لدى المجموعات الثلاث، وأثبت أيضاً تأثير السالبوتامول الوريدي على بعض العوامل الأيضية والهرمونية في كل من الأشخاص الأصحاء والمصابين بداء السكري، لقد وجدوا زيادة في مستويات سكر الدم والأنسولين مما يشير إلى أنه يجب استخدام السالبوتامول بحذر لمرضى السكري، وأجريت دراسة أجرى لتقييم مستويات فوسفات المصل بعد إعطاء السالبوتامول عن طريق الاستنشاق أثناء العلاج نوبة الربو الحاد، وأظهرت النتائج عدم وجود انخفاض ذي دلالة إحصائية في فوسفات المصل، وقد تم نشر العديد من تقارير الحالات لمرضى الربو الذين تناولوا السالبوتامول وعانوا من زيادة مستويات اللاكتات وهي حالة تعرف باسم الحماض الكيتوني الناجم عن السالبوتامول (30–32)

يحدث نقص بوتاسيوم الدم بسبب التحفيز في العضلات الهيكلية للصوديوم، مما يسبب لدفع الصوديوم خارج الخلية وتسهيل التراكم البوتاسيوم داخل الخلايا، وبالتالي خفض مستويات البلازما، تؤدي زيادة تدفق الدم إلى العضلات الهيكلية مما يسبب توسع الأوعية الدموية وبالتالي زيادة مستويات البوتاسيوم في العضلات الهيكلية، وقد يسبب نقص البوتاسيوم في الدم إلى حدوث عدم انتظام ضربات القلب، وبالتالي فإن استخدام منبهات بيتا يرتبط بزيادة حالات عدم انتظام ضربات القلب لدى مرضى الربو والانسداد الرئوي المزمن (33)

4.التأثيرات على الجهاز العضلي الهيكلي

قد يتأثر الجهاز العضلي الهيكلي على مستوى الرعاش، وكذلك في حالة الاعتلال العضلي، حيث يؤدي تحفيز AR إلى تقصير الحالة النشطة للعضلات الهيكلية، مما يؤدي إلى اندماج غير مكتمل وتقليل توتر الانقباضات التكززية، ويرتبط حدوث رعشة عضلات اليدين التي يعاني منها أغلب مرضى الربو ارتباطاً وثيقاً بنقص بوتاسيوم الدم، وقد اقترح أن الرعشة كانت نتيجة مباشرة لارتفاع مستوى البوتاسيوم داخل الخلايا، وأثبتت الدراسات التي أجرها هيلير وآخرون أن السالبوتامول يمكن أن يسبب الاعتلال العضلي، واستنتج الباحثون أن السالبوتامول قد يكون مسؤولاً عن التأثيرات الضارة على العضلات، واقترحوا إضافة مستقبلات بيتا2 الأدرينالية إلى قائمة الأدوية التي قد تسبب الاعتلال العضلي، ومع ذلك، فقد ثبت أن السالبوتامول يؤثر على قوة العضلات والهيكل العظمي لدى الشباب البالغين، وقد أجريت إحدى التجارب السريرية التي تهدف إلى تحديد تأثير التناول اليومي لدواء السالبوتامول ذات التحرير المستمر (8 ملغ عن طريق الفم)، ووجد الباحثون أن السالبوتامول يعزز وظيفة العضلات الهيكلية، ولقد استخدم بعض الرياضيين السالبوتامول لتحسين أدائهم البدني نتيجة تأثيراته المولدة للطاقة والموسعة للقصبات، مما أدى إلى إضافة السالبوتامول ضمن قائمة الأدوية المحظورة للرياضيين منذ عام 2004م، بالإضافة إلى أن تأثير السالبوتامول المحفز للأداء البدني يكون عن طريق الفم بينما استنشاق السالبوتامول بجرعات علاجية ليس له تأثير كبير، مما يسمح فقط بالاستنشاق بجرعة لا تتجاوز 1600 ميكروغرام في اليوم أي ما يعادل ضعف الجرعة اليومية القصوى الموصى بها (34-37)

5.تأثيرات على الجهاز العصبي

قد يسبب السالبوتامول الهلوسة والرعشة والقلق، ويعود ذلك لسهولة عبور السالبوتامول للحاجز الدماغي الدموي BBB، ويعتقد أن الرعشات تنجم عن خلل في التوازن بين مجموعات العضلات المرتجفة في الأطراف وليس عن طريق تحفيز الجهاز العصبي المركزي، وقد يفترض أن استخدام السالبوتامول لعلاج الربو و COPDيسبب نوبات الصرع لدى مرضى الصرع والربو، وأجريت دراسة لفهم العلاقة بين السالبوتامول والنوبات المرضية لدى المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 2–18 سنة والذين يعانون من الربو والصرع، وكانت النتائج استخدام السالبوتامول إيجابية (أي كان معدل حدوث النوبات أعلى في مجموعة المرضى الذين يتناولون السالبوتامول) (38)

6.الارتكاس التحسسي

يعد الارتكاس التحسسي من التأثيرات الجانبية نادرة الحدوث والتي تتظاهر بتضيق قصبي ووذمة وعائية وشريّ أو حكة، بالإضافة إلى هبوط ضغط الدم (39)

مضادات استطباب منبهات β2

يمنع استخدام الموسعات القصبية لدى المرضى الذين يعانون من: (40)

1.أمراض قلبية وعائية

2.داء السكري

3.فرط نشاط الغدة الدرقية

4.النساء الحوامل

مضادات مستقبلات الأستيل الكولين الموسكارينية قصيرة المفعول

آلية التأثير

ترتب بالمستقبلات الموسكارينية M3 الموجود على العضلات الملساء للقصبات الهوائية وبالتالي منع الأستيل كولين من الارتباط بالمستقبلات، مما يؤدي إلى تقليل تقلص العضلات الملساء وتوسع القصبات (41)

الأتروبين ميثونترات: يعد الأتروبين ميثونترات موسع قصبي أكثر فعالية من المركب الأصلي كبريتات الأتروبين، ويحقق توسع قصبي في الحد الأقصى عن طريق الرذاذ 1–1.5 ملغ من الدواء، ويظهر تأثير الذروة عند 40–60 دقيقة ويستمر لمدة تصل إلى 6 ساعات، ويظهر تأثير مماثل للألبوتيرول لدى استخدامه عند مرضى الربو، ولكن تأثير الأتروبين أطول وتكون الاستجابة أكبر بشكل ملحوظ عند 4–6 ساعات مقارنةً مع ألبوتيرول (42)

الإيبراتروبيوم بوميد: يعد الإيبراتروبيوم ذو قابلية منخفضة للذوبان في الدهون، ويمتص بشكل سيء عن طريق الغشاء المخاطي للفم والأنف، حيث يوفر تأثيرات موضعية مضادة للكولين في الرئة مع تجنب الآثار الجانبية الجهازية للأتروبين نتيجة سوء امتصاصه، ويبدأ تأثيره خلال 15–30 دقيقة، ولكن الحد الأقصى لتوسع القصبات الهوائية قد يستغرق ما يصل 90 دقيقة عند المرضى الذين يعانون من الانسداد الرئوي المزمن، يعطى أربع مرات يومياً والحد الأقصى للجرعة هو 40 غرام في اليوم (43)

يكون الأتروبين أكثر فعالية عند إعطائه عن طريق الحقن، ولكن أثبتت الدراسات أن بروميد الإيبرتروبيوم المستنشق أكثر أماناً من الأتروبين، ويوجد عدد قليل من الأدلة حول التأثيرات الضارة للإيبراتروبيوم المستنشق والتي تشمل (تأثيرات ضارة على العين، إفراز اللعاب، التبول، وغازات الدم الشريانية)، وذلك عند تناوله عن طريق الاستنشاق بجرعة 20–40 غرام، ويعد الإيبراتروبيوم أقل فعالية من منبهات بيتا

قصيرة المفعول لدى مرضى الربو، وأقل فعالية من منبهات بيتا طويلة المفعول لدى مرضى الانسداد الرئوي المزمن (44)

الآثار الجانبية لمضادات مستقبلات الأستيل كولين الموسكارينية

1.تأثيرات ضارة على العين

تتمتع جميع مضادات mAChR المستنشقة بهامش علاجي واسع ويتم تحملها جيداً، ويعود ذلك إلى امتصاصها السيء بعد الاستنشاق، ومع ذلك، وصول رذاذ هذه المواد إلى العين يسبب تمدد الحليمات وعدم وضوح الرؤية، وهو خطر حقيقي لدى مرضى الغلوكوما، حيث أبلغ عن زرق انسداد الزاوية الناتج عن بروميد الإيبراتروبيوم بعد استخدام البخاخات، ويحدث ذلك نتيجة تمدد الحدقة الناجم عن التأثير المثبط لمضادات الكولين الموسكارينية على الجهاز العصبي الودي (45)

2.احتباس البول

تسبب مضادات الكولين احتباس البول وبالتالي يجب استخدامها بحذر عند الرجال الأكبر سناً والذين يعانون من تضخم البروستات، وأثبت الدراسات التي أجريت على المرضى الذين يعانون من مرض الانسداد الرئوي المزمن والذين تبلغ أعمارهم 66 عاماً أن الرجال الذين بدأوا باستخدام مضادات mAChR المستنشقة كانوا أكثر عرضة لخطر احتباس البول مقارنةً بالأشخاص الأصحاء، وتزداد هذه الخطورة عند مرضى تضخم البروستات الحميد، بالإضافة إلى أن الخطر يزداد أكثر عند استخدام مضادات mAChR المستنشقة قصيرة وطويلة المعفول مقارنةً مع العلاج الأحادي، ويجب مراقبة المرضى الذين يعانون من أمراض كلوية (تصفية الكرياتينين 50 مل\دقيقة) (46)

3.جفاف الفم

لقد أبلغ عن وجود طعم سيء وجفاف الفم بنسبة 20–30% عند المرضى، وتزداد نسبة حدوث جفاف الفم عند الاستخدام المتكرر للإيبراتروبيوم بروميد (47)

4.زيادة خطورة الوفيات القلبية لوعائية

لقد أثيرت مخاوف ارتباط استخدام مضادات mAChR مع المراضة والوفيات القلبية الوعائية، ومع ذلك، فإن نتائج تجربة UPLIFT والتحليل القوي الشامل لأكثر من 19000 مريض مشارك في التجارب السريرية التي يتم التحكم فيها بالعلاج الوهمي باستخدام الإيبراتروبيوم تشير إلى عدم وجود خطر متزايد حقيقي للوفاة أو أمراض القلب والأوعية الدموية أثناء العلاج باستخدام مضادات الكولين المستنشقة، ومع ذلك، تشير النتائج إلى أن استخدام رذاذ الإيبرتروبيوم لدى مرضى الانسداد الرئوي المزمن يرتبط بزيادة خطر الوفاة بشكل ملحوظ، وربما يعود ذلك لأن هذه التركيبة يوصل الدواء بشكل أكثر فعالية إلى الرئتين ويؤدي إلى امتصاص أكبر في الجهاز الدوران الدموي (48)

5.تأثيرات أخرى

صداع، إمساك، سعال

مضادات استطباب mAChR

يمنع استخدام مضادات الكولين لدى المرضى الذين يعانون من: (49–50)

1.الغلوكوما (الزرق مغلق الزاوية)

2.مرضى القلب

3.فرط نشاط الغدة الدرقية

4.ردود الفعل التحسسية تجاه الإيبراتروبيوم

مركبات الميثيل الاكزانتين

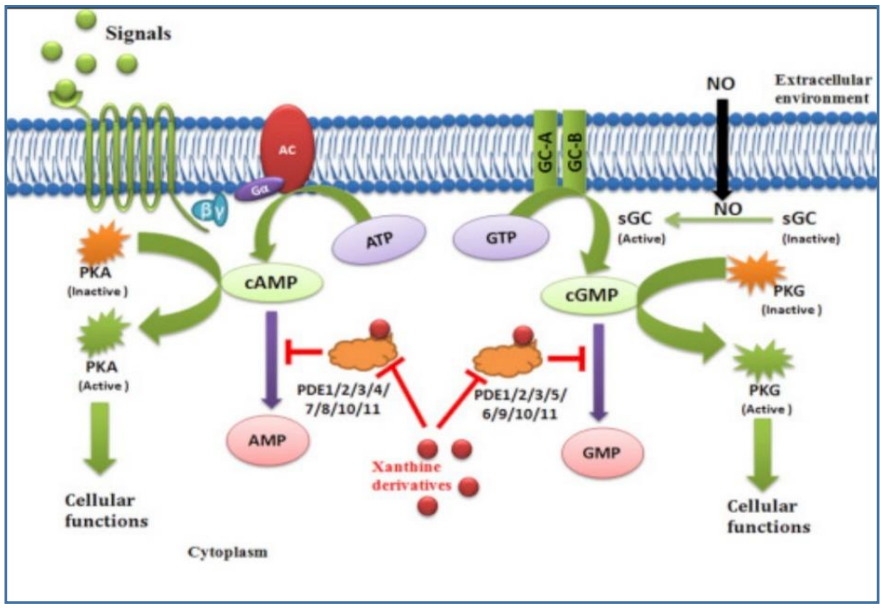
يعود استخدام مشتقات الكزانتين لخصائصها المدرة للبول والمقوية للقلب، وبالرغم من الدراسات التي أظهرت بوضوح تأثير الثيوفيللين المضاد للتشنج على العضلات الملساء للقصبات الهوائية وفعاليته في تخفيف نوبات الربو إلا أنه لم استخدامها إلا بعد عدة سنوات، حيث استخدام مزيج من الثيوفيللين وأمينوفيلين عن طريق الوريد كموسع قصبي فعال في الربو الحاد (51)

آلية التأثير

تعمل مركبات الميثيل اكزانتين على دخول للعضلات الملساء وتثبيط إنزيم الفوسفودي إستيراز مما يؤدي إلى استرخاء العضلات الملساء، وتشمل آليات التأثير المقترحة: (52)

1.زيادة إفراز الانترلوكين 10 وبالتالي له تأثيرات واسعة مضادة للالتهاب

2.زيادة الموت الخلوي المبرمج للخلايا الالتهابية (التائية والعدلات)



رسم توضيحي 5 يبين آلية تأثير مركبات الميثيل اكزانتين

الثيوفيللين: يعد الثيوفيللين من الموسعات القصبية ضعيفة التركيز، ولقد استخدم لسنوات عديدة في علاج الربو الحاد، وتختلف جرعة الثيوفيللين المطلوبة لإعطاء التركيزات العلاجية بين المرضى، ويعود ذلك إلى وجود اختلاف كبير في تصفية الدواء، ومع ذلك، فإن الثيوفيللين يستخدم بشكل واسع في علاج مرضى الربو والانسداد الرئوي المزمن، ويوجد عدة دراسات تؤكد فعاليته على هؤلاء المرضى، بالرغم من أن النتائج متضاربة ويصعب تفسيرها بسبب الاختلافات في مجموعات المرضى ومدة العلاج، ولكن انسحاب الثيوفيللين يؤدي إلى تفاقم وظائف الرئة والحالة السريرية، وتعود فعاليته في علاج مرضى الربو والانسداد الرئوي المزمن إلى تثبيط إنزيم الفوسفودي إستيراز PDE غير الانتقائي، مما يؤدي إلى زيادة CAMP وبالتالي حدوث توسيع للقصبات الهوائية (53)

أمينوفيلين: يعد الأمينوفيلين من الموسعات القصبية المستخدمة عن طريق الوريد لعلاج الربو الحاد، ولا ينبغي إعطائه فموياً حتى يتم قياس مستويات الأمينوفيلين في الدم، ولا يوجد دليل يؤكد استخدام الأمينوفيلين عن طريق الوريد في علاج الربو الحاد الشديد لدى البالغين، ويمكن أن يعطي فوائد مبكرة على وظيفة مجرى الهواء عند الأطفال المصابين بأمراض خطيرة والذين يعانون من الربو الحاد الشديد، ويقلل من خطر التنبيب الرغامي، ومع ذلك، فإن الآثار الجانبية مثل الغثيان والإقياء شائعة عند استخدام الأمينوفيلين، ويستخدم أيضاً على نطاق واسع لعلاج التفاقم الحاد لمرض الانسداد الرئوي المزمن بالرغم من عدم وجود أدلة تدعم هذه الممارسة السريرية، ومع ذلك، فإن دافي وآخرون لم يتمكنوا من العثور على دليل على أي تأثير إضافي مهم سريرياً للأمينوفيلين عند استخدامه مع الموسعات القصبية عالية الجرعة والستيروئيدات القشرية عن طريق الفم في المرضى الذين يعانون من تفاقم مرض الانسداد الرئوي المزمن، وقد يزيد الأمينوفيلين أيضاً من انقباض الحجاب الحاجز (54-55)

الآثار الجانبية لمركبات الميثيل اكزانتين

تشمل التأثيرات الضارة الأكثر شيوعاً والمرتبطة بالثيوفيلين: (56–57)

- فقدان الشهية
- الغثيان
- الصداع
- اضطراب النوم
- تفاقم أعراض مرض الجزر المعدي المريئي
- عدم انتظام ضربات القلب

يمكن تجنب معظم هذه التأثيرات الضارة عند مستويات البلازما المنخفضة، ومع ذلك، لا ينبغي أن تمنع المستويات ضمن النطاق العلاجي انخفاض الجرعة عند الاشتباه في حدوث التأثيرات الضارة المتعلقة بالثيوفيلين

يكون كبار السن أكثر عرضة للتسمم عند تناول الثيوفيلين بسبب الأمراض المصاحبة وخاصة أمراض القلب والأوعية الدموية وانخفاض تصفية الدواء، وبالتالي يعد الثيوفيلين غير مناسب للمرضى الأكبر سناً ما لم يكن هناك مراقبة للمستوياته البلازمية (58)

مضادات استطباب الثيوفيلين

يمنع استخدام الثيوفيلين لدى المرضى الذين يعانون من:

1.اضطرابات الصرع: استخدام الثيوفيلين يزيد من خطر تكرار نوبات الصرع (59)

2.مرضى الكلى والكبد: يستخدم الثيوفيلين بحذر لدى المرضى الذين يعانون من اختلال الكبد وتليف كبدي وركود صفراوي لأنه يوجد خطر متزايد لحدوث مضاعفات خطيرة ومميتة، وذلك لأن التصفية الكلوية تنخفض بنسبة 50% أو أكثر لدى هؤلاء المرضى (60)

3.مرضى القرحة الهضمية

4.مرضى القلب

كما يمنع استخدامها بالتزامن مع:

1.حاصرات بيتا، ومضادات الاكتئاب

2.منبهات بيتا الأدرينالية، حيث تؤدي إلى تأثيرات تآزرية وعدم انتظام ضربات القلب

الدراسة العملية

أهمية الدراسة Importance of studying:

الإفراط في استخدام الموسعات القصبية قصيرة المفعول يشير إلى ضعف السيطرة على الربو ونتائج صحية ضارة، البيانات السكانية المعاصرة حول استخدام وعوامل الخطر وتأثير استخدام الموسعات القصبية قصيرة المفعول على تفاقم الربو والوفيات نادرة، مما دفع إلى بدء برنامج SABINA العالمي (استخدام الموسعات القصبية قصيرة المفعول في الربو والداء الرئوي الإنسدادي).

أهداف الدراسة Objectives of the study:

الهدف الأساسي Main objective:

دراسة التأثيرات الجانبية لموسعات القصبات قصيرة التأثير الإنشاقية عند مرضى الربو والداء الرئوي الانسدادي المزمن.

الهدف الثانوي Secondary Objective:

وضع مخطط تثقيفي وعلاجي للأطباء المتعاملين مع مرضى الربو والداء الرئوي الإنسدادي، وذويهم مما يحسن تدبير هذه الأمراض، والوقاية من حدوثها، وأيضاً الحد من حدوث التأثيرات الجانبية لموسعات القصبات قصيرة التأثير الإنشاقية الناتج عن الاستخدام المفرط.

عينة المرضى وطرق الدراسة Patient sample and study methods:

تصميم الدراسة study design:

دراسة رصدية بأثر رجعي مقطعية عرضانية.

مكان الدراسة Place of study:

المرضى المقبولين في شعبة الداخلية الصدرية، مستشفى دمشق (مستشفى المجتهد)، في دمشق، سوريا.

مدة الدراسة Duration of study:

4 سنوات بين عامي 2020 و2024.

معايير الإشتمال في الدراسة Inclusion criteria:

جميع مرضى الربو والداء الرئوي الإنسدادي والمقبولين في شعبة الداخلية الصدرية، مستشفى دمشق (مستشفى المجتهد)، والذين تتراوح أعمارهم (18 لـ 80 سنة).

معايير الاستبعاد في الدراسة Exclusion criteria:

1. المرضى الذين لديهم أمراض رئوية آخرى مزمنة (السرطانات، السل).
2. المرضى الذين يتناولون الموسعات القصبية طويلة المفعول.
3. المرضى الذين يتناولون موسعات قصبية الجهازية.
4. المرضى المدنفين.

جمع البيانات Data collection:

تم جمع البيانات من أضابير المرضى وتم أخذ مرضى الربو والداء الرئوي الإنسدادي ضمن الشريحة العمرية المستهدفة المقبولين في شعبة الداخلية الصدرية، مستشفى دمشق (مستشفى المجتهد)، بعد أخذ الموافقة المستنيرة من لجنة أخلاقيات البحث العلمي في الجامعة السورية الخاصة، ومن مدير مستشفى دمشق للدخول إلى أرشيف المرضى لجمع العينات.

تم أخذ القصة السريرية المفصلة من أضابير المرضى، وتم اخذ نتائج الفحص السريري، ونتائج مراقبة العلامات الحيوية.

كما تم اخذ معلومات حول التحاليل المخبرية التي اجراها المرضى، وما يلزم من الاستقصاءات الشعاعية.

الطرق الإحصائية المتبعة Statistical analysis:

إحصاء وصفي: التكرارات والنسب المئوية للمتغيرات الكيفية، مقاييس النزعة المركزية، ومقاييس التشتت كالإنحراف المعياري للمتغيرات الكمية، مخططات الأعمدة والفطيرة للتعبير عن التكرارات والنسب المئوية.

إحصاء استدلالي: اختبار Chi square لمقارنة المتغيرات الإسمية، اختبار Kolmogrov – smirnov لمعرفة التوزع الطبيعي للبيانات، اختبار Independent Sample T test لمقارنة المتغيرات المستمرة، استخدمنا تحليل Kaplan – Meier لمقارنة الفوارق في البقيا بين المجموعات المدروسة، مع استخدام اختبار Log Ran لتحديد القيمة الإحصائية لهذه الفروق، وتم اجراء تحليل عديد المتغيرات وفق طريقة Cox regession لتحديد المتغيرات ذات القيمة التنبؤية المستقبلية، وتم استخدام برنامج الحزمة الإحصائية IBM SPSS نسخة 28 في تحليل البيانات واعتبرت النتائج هامة إحصائياً مع $P-value < 0.05$.

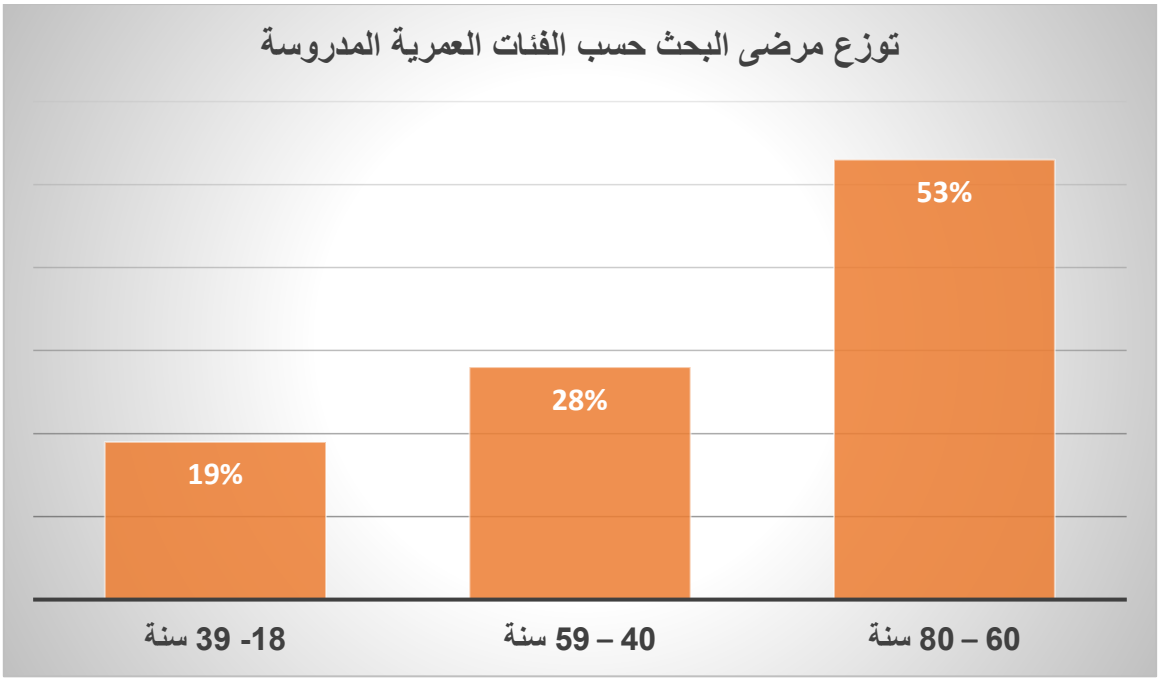
النتائج Results:

المعلومات الديموغرافية للمرضى:

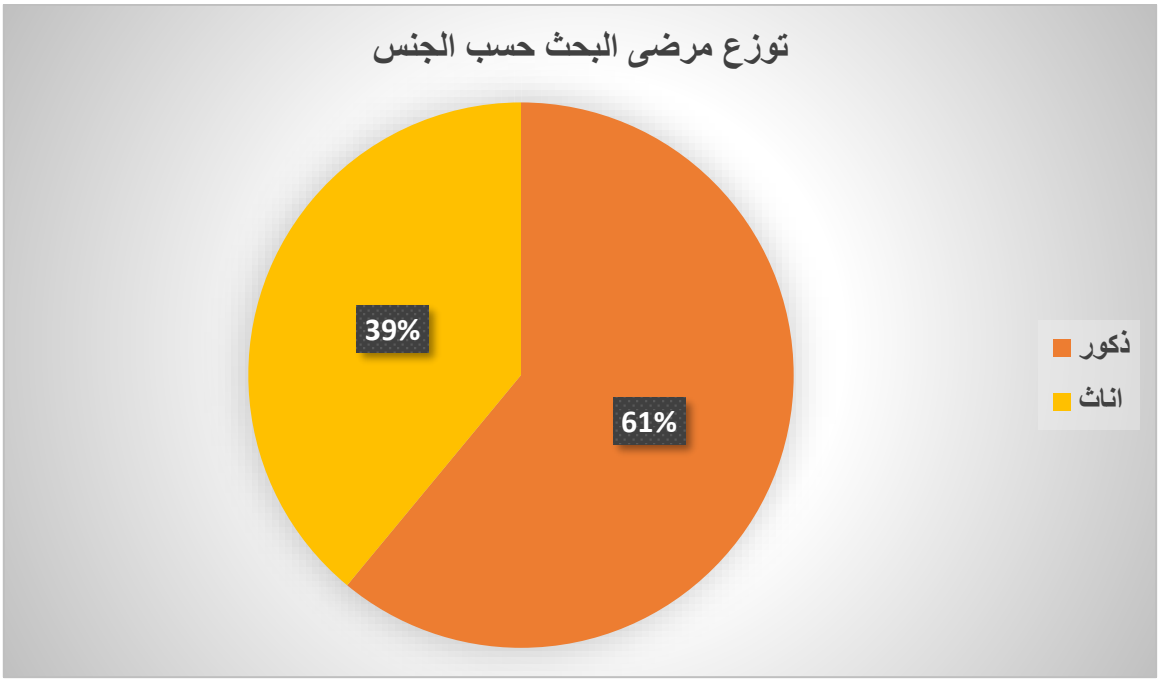
تراوحت أعمار المرضى في دراستنا 18 – 80 سنة، وكان الفئة العمرية الأشيع 60 – 80 سنة بنسبة 53%، وتلاها الفئة العمرية 40 – 59 سنة بنسبة 28%، أما الفئة العمرية 18 – 39 سنة فشكلت النسبة الأقل 19%، نسبة الذكور/ الإناث: 61%/39%، معظم المرضى كانوا متقاعدين وموظفين بنسب 35%، 32% على التوالي، بينما بلغت نسبة العمال والطلاب 20%، 13%، على التوالي، ومثلت النتائج بالرسوم البيانية المناسبة.

جدول 3 المعلومات الديموغرافية لدى مرضى البحث

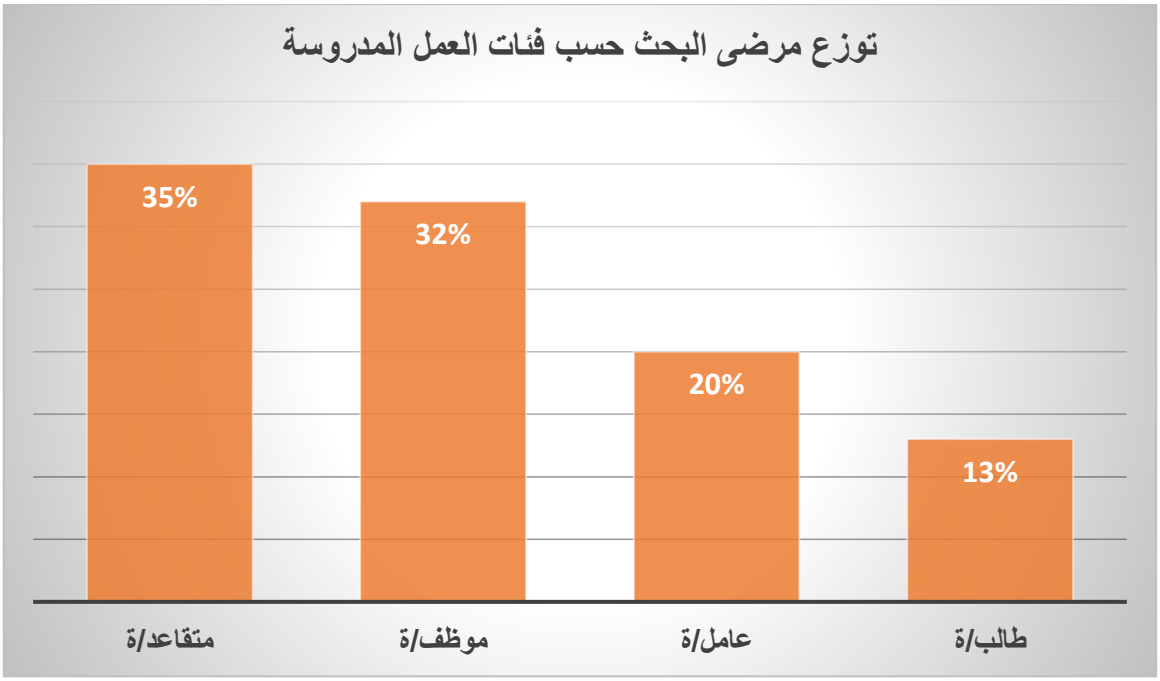
الفئة العمرية	العدد	النسبة المئوية
18- 39 سنة	19	19%
40 – 59 سنة	28	28%
60 – 80 سنة	53	53%
الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكر	61	61%
انثى	39	39%
المهنة	العدد	النسبة المئوية
متقاعد/ة	35	35%
موظف/ة	32	32%
عامل/ة	20	20%
طالب/ة	13	13%



رسم توضيحي 6 توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية المدروسة



رسم توضيحي 7 توزع مرضى البحث حسب الجنس

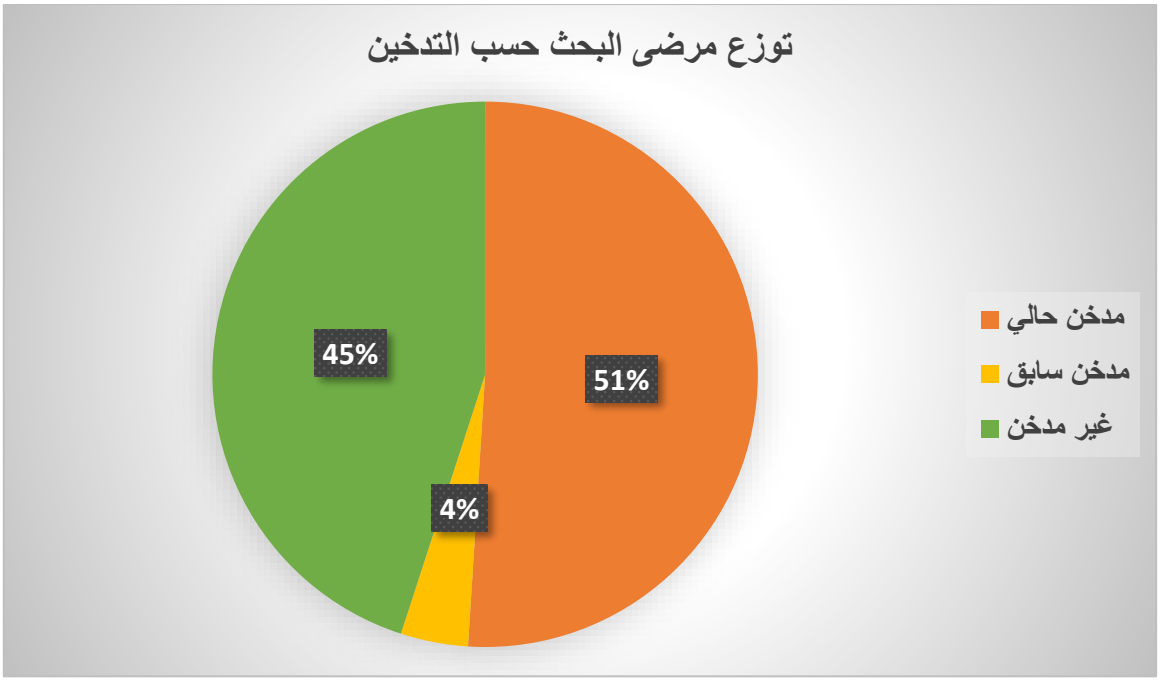


رسم توضيحي 8 توزع مرضى البحث حسب فئات العمل المدروسة

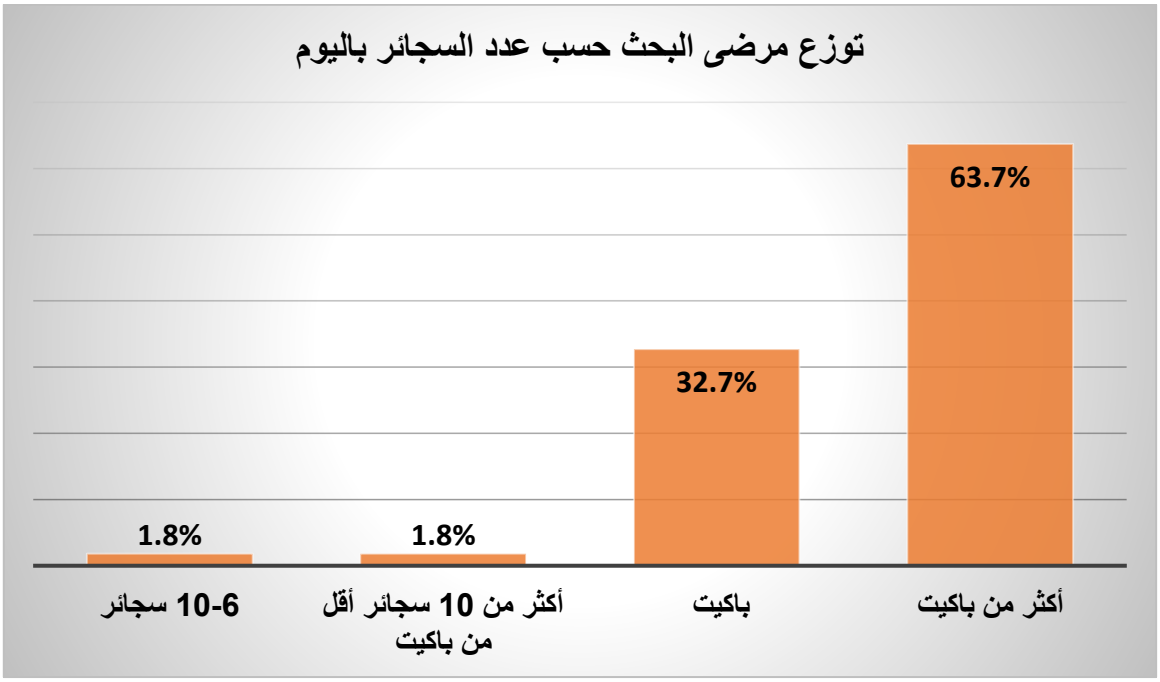
بلغ نسبة المدخنين في دراستنا 51%، نسبة المدخنين أكثر من باكيت في اليوم هي الأشيع 63.7%، ونسبة التدخين أكثر من 10 سنوات هي الأشيع بنسبة 49.1%، ومثلت النتائج بالرسوم البيانية المناسبة.

جدول 4 التدخين لدى مرضى البحث

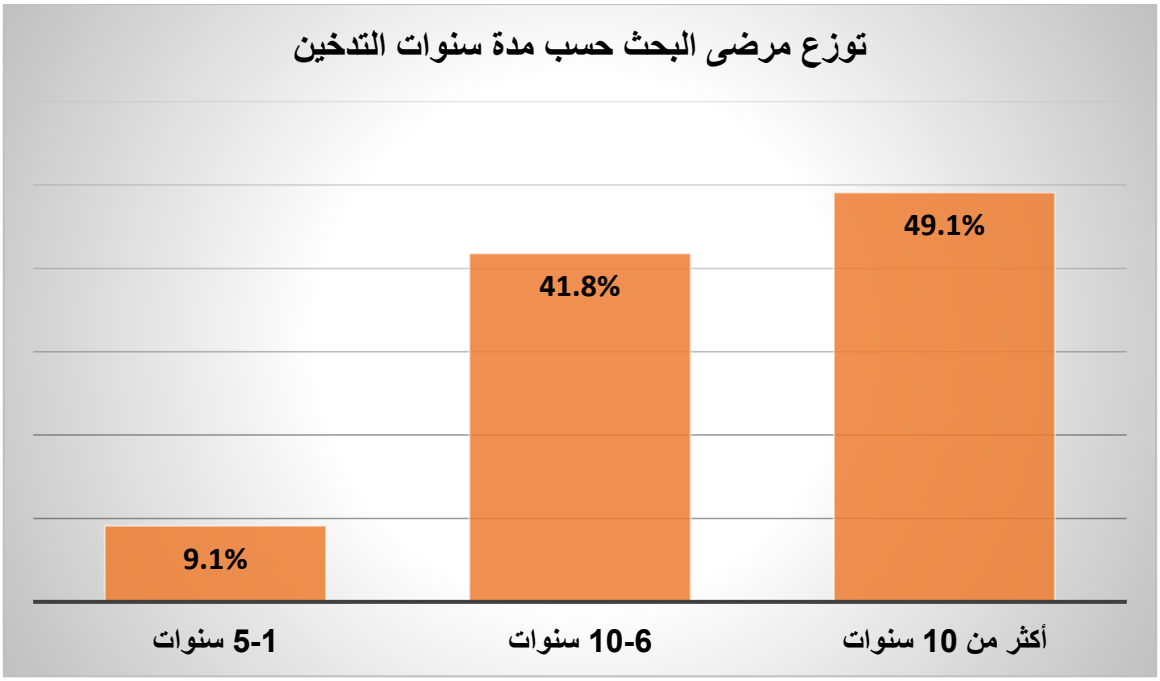
التدخين	العدد	النسبة المئوية
مدخن حالي	51	%51
مدخن سابق	4	%4
غير مدخن	45	%45
كمية السجائر المدخنة يومياً	العدد	النسبة المئوية
6-10 سجائر	1	%1.8
أكثر من 10 سجائر أقل من باكيت	1	%1.8
باكيت	18	%32.7
أكثر من باكيت	35	%63.7
مدة التدخين	العدد	النسبة المئوية
1-5 سنوات	5	%9.1
6-10 سنوات	23	%41.8
أكثر من 10 سنوات	27	%49.1



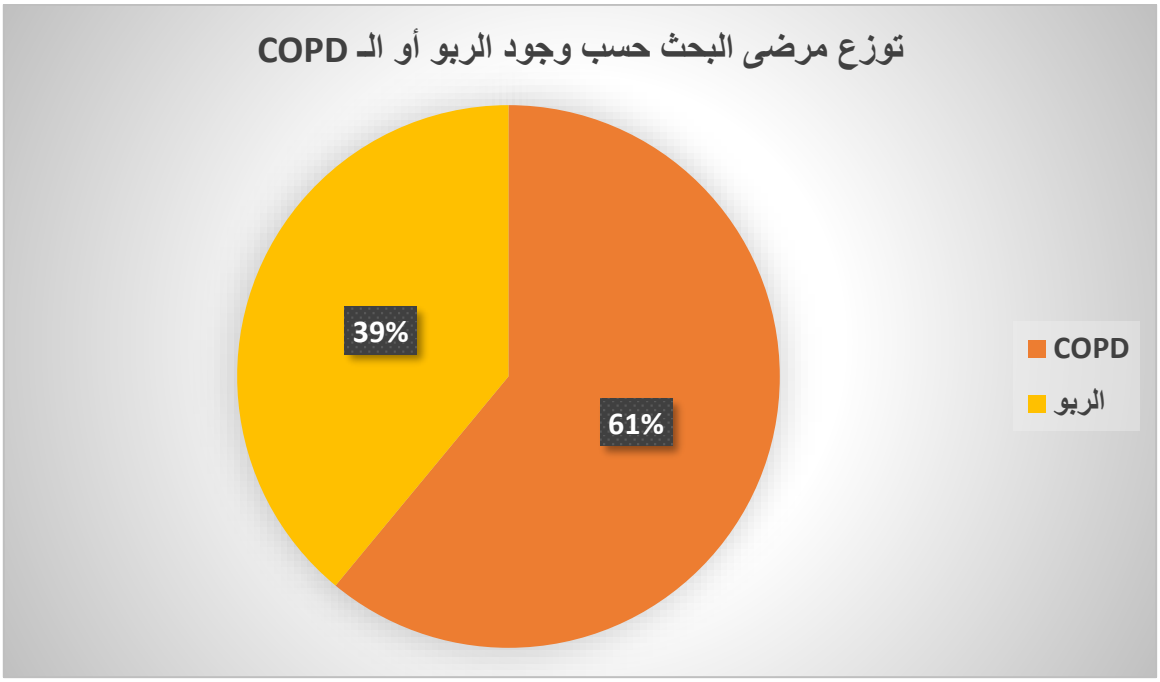
رسم توضيحي 9 توزع مرضى البحث حسب التدخين



رسم توضيحي 10 توزع مرضى البحث حسب عدد السجائر باليوم



في دراستنا وجدنا أن نسبة وجود الداء الرئوي الإنسدادي المزمن 61%، بينما نسبة وجود الربو 39%، ومثلت النتائج بالرسم البياني المناسب.

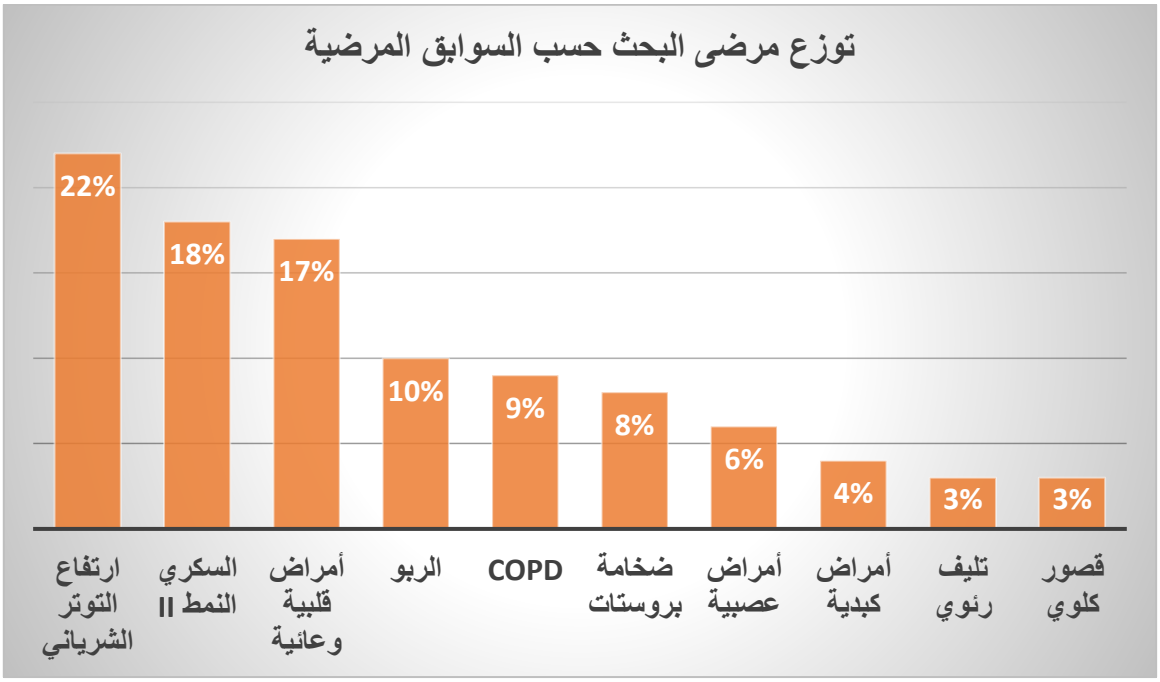


رسم توضيحي 11 توزع مرضى البحث حسب وجود الربو أو الـ COPD

أشيع السوابق المرضية لدى مرضى البحث ارتفاع التوتر الشرياني بنسبة 22%، ويليه السكري النمط الثاني بنسبة 18%، ويليه أمراض قلبية وعائية بنسبة 17%، وكانت نسبة الربو 10%، والـ COPD 9%، وذكرت باقي السوابق المرضية في الجدول التالي ومثلت النتائج بالرسم البياني المناسب.

جدول 5 السوابق المرضية لدى عينة البحث

السوابق المرضية	العدد	النسبة المئوية
ارتفاع التوتر الشرياني	22	22%
السكري النمط II	18	18%
أمراض قلبية وعائية	17	17%
الربو	10	10%
COPD	9	9%
ضخامة بروستات	8	8%
أمراض عصبية	6	6%
أمراض كبدية	4	4%
تليف رئوي	3	3%
قصور كلوي	3	3%

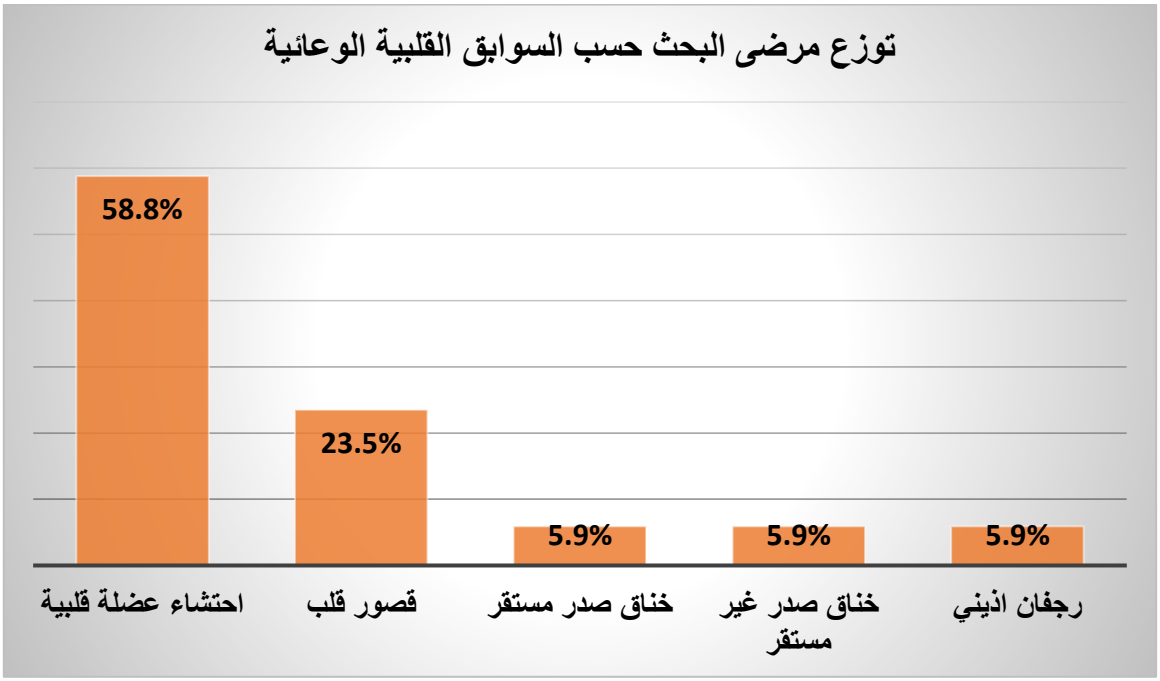


رسم توضيحي 12 توزع مرضى البحث حسب السوابق المرضية

أشيع الأمراض القلبية لدى مرضى البحث احتشاء العضلة القلبية بنسبة 10%، وتلاها قصور القلب 4%، وشكلت نسب كل من خناق الصدر المستقر والغير مستقر والرجفان الأذيني 1% لكل منهما، ومثلت النتائج بالرسم البياني.

جدول 6 التوزع النسبي للسوابق المرضية القلبية لدى عينة البحث

الأمراض القلبية	العدد	النسبة المئوية
احتشاء عضلة قلبية	10	%58.8
قصور قلب	4	%23.5
خناق صدر مستقر	1	%5.9
خناق صدر غير مستقر	1	%5.9
رجفان اذيني	1	%5.9

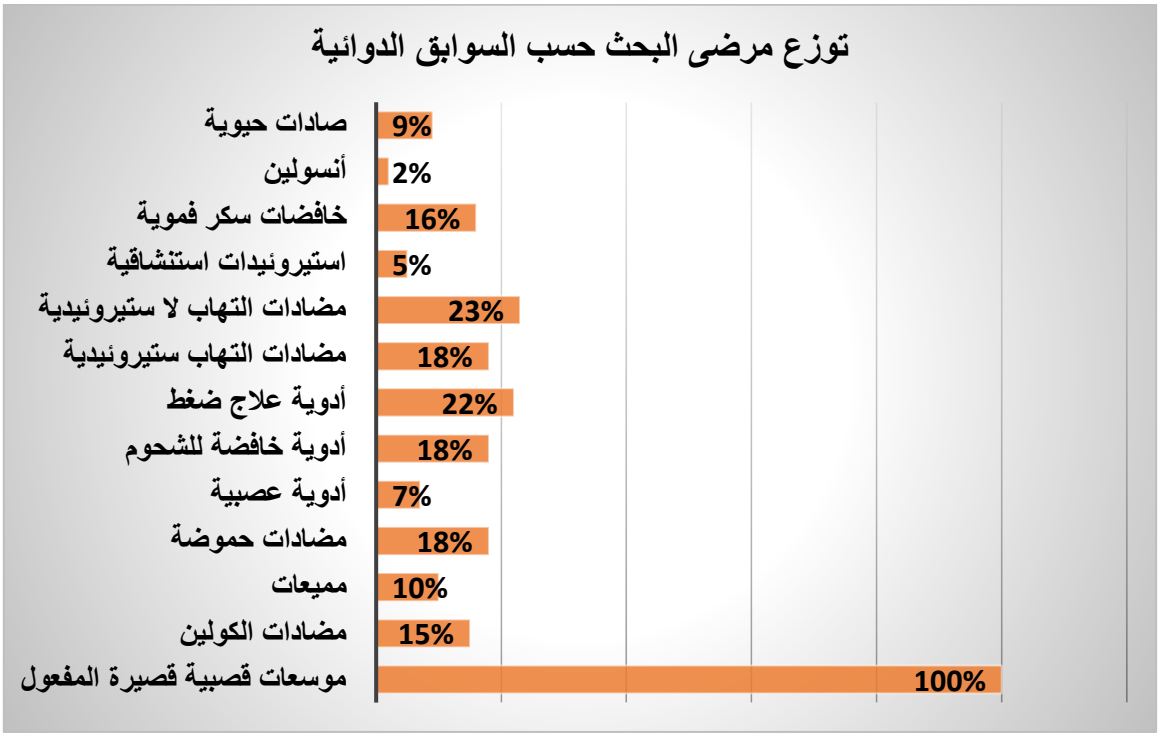


رسم توضيحي 13 توزع مرضى البحث حسب السوابق القلبية الوعائية

يبن الجدول التالي السوابق الدوائية لدى مرضى البحث.

جدول 7 توزع مرضى البحث حسب السوابق الدوائية

السوابق الدوائية	العدد	النسبة المئوية
موسعات قصبية قصيرة المفعول	100	%100
مضادات الكولين	15	%15
مميعات	19	%10
مضادات حموضة	18	%18
أدوية عصبية	7	%7
أدوية خافضة للشحوم	18	%18
أدوية علاج ضغط	22	%22
مضادات التهاب ستيروئيدية	18	%18
مضادات التهاب لا ستيروئيدية	23	%23
استيروئيدات استنشاقية	5	%5
خافضات سكر فموية	16	%16
أنسولين	2	%2
صادات حيوية	9	%9



رسم توضيحي 14 توزع مرضى البحث حسب السوابق الدوائية

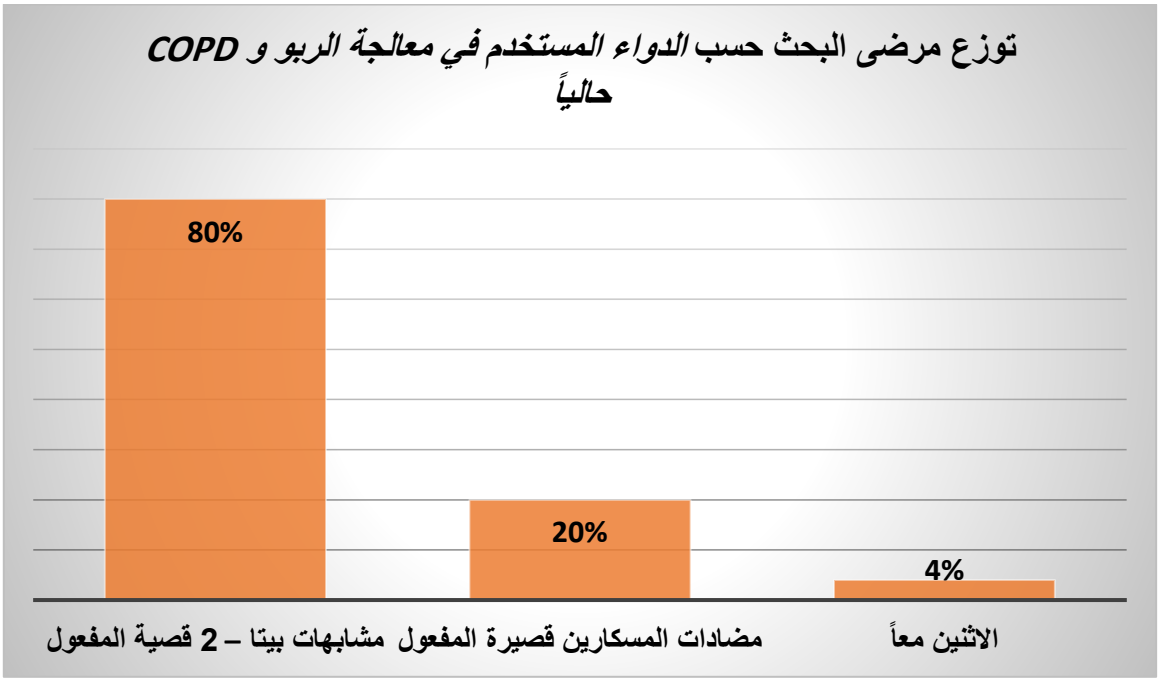
وجد أن نسبة وجود ربو عائلي 24%.

السوابق العائلية للربو و COPD	العدد	النسبة المئوية
ربو	24	%24

نسبة استخدام مشابهات بيتا – 2 قصيرة المفعول 80%، ونسبة استخدام مضادات المسكارين قصيرة المفعول 20%، ونسبة استخدام الاثنين معاً 4%.

جدول 8 الدواء المستخدم في معالجة الربو حاليا

الدواء المستخدم في معالجة الربو و COPD حالياً	العدد	النسبة المئوية
مشابهات بيتا – 2 قصيرة المفعول	80	%80
مضادات المسكارين قصيرة المفعول	20	%20
الاثنين معاً	4	%4



رسم توضيحي 15 توزع مرضى البحث حسب الدواء المستخدم في معالجة الربو و COPD حالياً

بلغ متوسط عدد البخات المستخدمة اسبوعياً 5.22 بخة بإنحراف معياري 1.8 بخة ومتوسط سنوات استخدام الموسعات القصبية 7.08 سنة بإنحراف معياري 1.78 سنة، وكان متوسط الجرعة الموصوفة للمريض 2.26 ملغ بانحراف معياري 0.97 ملغ.

جدول 9 خصائص استخدام الموسعات القصبية

خصائص استخدام الموسعات القصبية	المتوسط الحسابي	الإنحراف المعياري
عدد البخات المستخدمة اسبوعياً	**5.22 بخة**	**1.8 بخة**
عدد سنوات استخدام الموسعات القصبية	**7.08 سنة**	**1.78 سنة**
الجرعة الموصوفة للمريض	**2.26 ملغ**	**0.97 ملغ**

وبالحديث عن الآثار الجانبية الناتجة استخدام الموسعات القصبية قصيرة المفعول تبين لدينا أن الصداع والتوتر العصبي ونقص الشهية والألم البلعومي والم المعدة والتشنجات العضلية كان أشيع لدى المرضى المعالجين بـ مشابهات بيتا – 2 قصيرة المفعول، بنسب 82.6%، 75%، 66.6%، 82.6%، 80% على التوالي، بينما رجفان اليدين والارتكاس التحسسي والاقياء وسيلان الأنف والهياج وخوارج الإنقباض أشيع لدى المرضى المعالجين بمضادات الموسكارين قصيرة المفعول بنسبة 100%، 66.7%، 100%، 100%، 100% على التوالي.

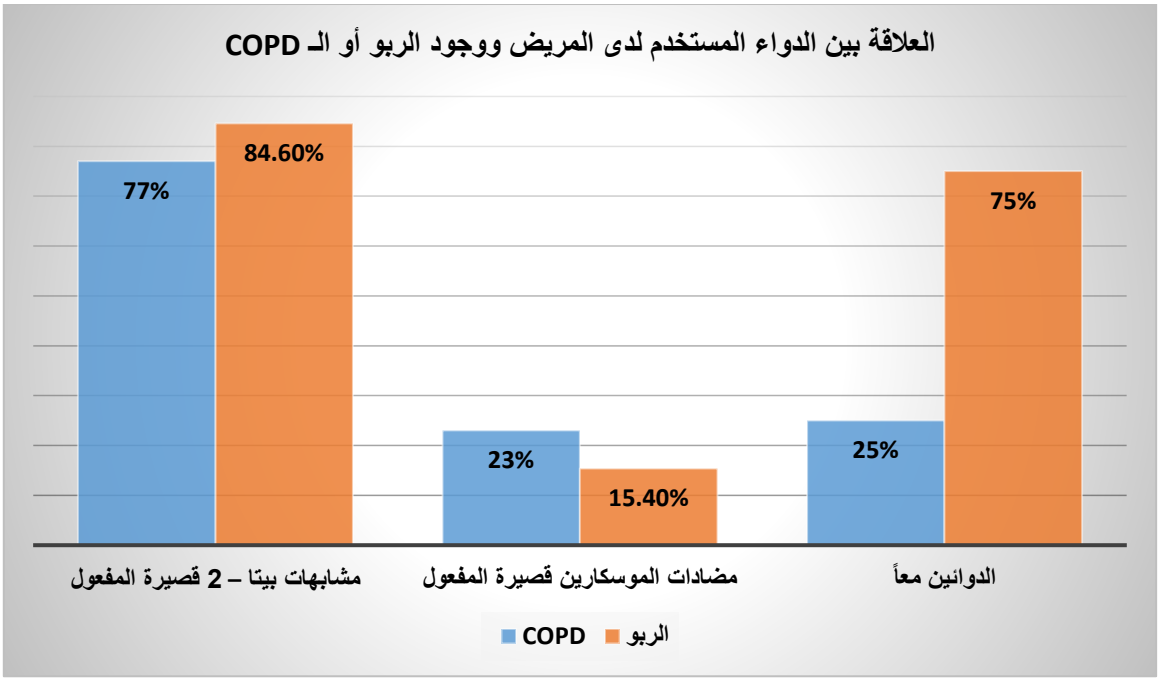
جدول 10 الأعراض الجانبية الناجمة عن الموسعات القصبية قصيرة المفعول

العرض	*مشابهات بيتا – 2 قصيرة المفعول*	*مضادات الموسكارين قصيرة المفعول*
	العدد (%)	العدد (%)
الصداع	19 (82.6%)	4 (17.4%)
رجفان بالأيدي	0 (0%)	1 (100%)
خفقان	1 (50%)	1 (50%)
توتر عصبي	3 (75%)	1 (25%)
ألم صدري	1 (50%)	1 (50%)
ارتكاس تحسسي	1 (33.3%)	2 (66.7%)
سعال	1 (50%)	1 (50%)
نقص شهية	2 (66.6%)	1 (33.7%)
عرواءات	1 (50%)	1 (50%)
اقياء	0 (0%)	1 (100%)
سيلان انفي	0 (0%)	1 (100%)
ألم بلعوم	19 (82.6%)	4 (17.4%)
الهياج	0 (0%)	1 (100%)
خوارج الإنقباض	0 (0%)	1 (100%)
الم معدة	9 (90%)	1 (10%)
تشنجات عضلية	4 (80%)	1 (20%)
نقص بوتاسيوم الدم	1 (50%)	1 (50%)

ولدى دراسة العلاقة بين الدواء المستخدم لدى المريض ووجود الربو أو الـ COPD، تبين لدينا كما هو موضح في الجدول التالي:

جدول 11 العلاقة بين الدواء المستخدم لدى المريض ووجود الربو أو الـ COPD

الدواء المستخدم لدى المرضى	المرض الموجود لدى المريض		P.value
	COPD	الربو	
	العدد (%)	العدد (%)	
مشابهات بيتا – 2 قصيرة المفعول	(%77) 47	(%84.6) 33	0.025
مضادات الموسكارين قصيرة المفعول	(%23) 14	(%15.4) 6	
الدوائين معاً	(%75) 3	(%25) 1	0.045



رسم توضيحي 16 العلاقة بين الدواء المستخدم لدى المريض ووجود الربو أو الـ COPD

لم يكن هناك ارتباط مهم بين حدوث كل من الصداع والرجفان بالأيدي، خفقان، توتر عصبي، ألم صدري، ارتكاس تحسسي، سعال، نقص شهية، عرواءات، اقياء، سيلان انفي، ألم بلعوم، الهياج، خوارج الإنقباض، الم معدة، تشنجات عضلية، نقص بوتاسيوم الدم لدى المرضى الذين استخدموا الموسعات القصبية قصيرة المفعول والجنس حيث P. value > 0.05.

ولدى دراسة متوسط عدد البخات المستخدمة اسبوعياً من الموسعات القصبية لدى المرضى الذين لديهم الصداع والرجفان بالأيدي، خفقان، توتر عصبي، ألم صدري، ارتكاس تحسسي، سعال، نقص شهية، عرواءات، اقياء، سيلان انفي، ألم بلعوم، الهياج، خوارج الإنقباض، الم معدة، تشنجات عضلية، نقص بوتاسيوم الدم ويستخدمون الموسعات القصبية قصيرة المفعول تبين لدينا لا يوجد فروق هامة إحصائياً في متوسط عدد البخات اسبوعياً باختلاف نوعي الموسعات المستخدم حيث P. value > 0.05.

ولدى دراسة متوسط سنوات الاستخدام لدى المرضى الذين لديهم أعراض جانبية ويستخدمون الموسعات القصبية قصيرة المفعول تبين لدينا كما هو موضح في الجدول التالي:

جدول 12 متوسط سنوات الاستخدام لدى المرضى الذين لديهم أعراض جانبية

العرض	متوسط عدد سنوات استخدام		P– value
	مشابهات بيتا – 2 قصيرة المفعول	*مضادات الموسكارين قصيرة المفعول*	
الصداع	7.68 سنة	8.75 سنة	0.028
رجفان بالأيدي	0 سنة	10 سنوات	0.001
خفقان	4 سنوات	10 سنوات	0.038
توتر عصبي	6 سنوات	10 سنوات	0.015
ألم صدري	8 سنوات	10 سنوات	0.227
ارتكاس تحسسي	6 سنوات	8.5 سنة	0.445
سعال	6 سنوات	10 سنوات	0.019
نقص شهية	5 سنوات	10 سنوات	0.012
عرواءات	8 سنوات	10 سنوات	0.227
اقياء	0 سنة	10 سنوات	0.001
سيلان انفي	0 سنة	10 سنوات	0.001
ألم بلعوم	7.05 سنة	10 سنوات	0.032
الهياج	0 سنة	10 سنوات	0.001
خوارج الإنقباض	0 سنة	10 سنوات	0.001
الم معدة	6.11 سنة	10 سنوات	0.048
تشنجات عضلية	8.75 سنة	10 سنوات	0.038
نقص بوتاسيوم الدم	8 سنوات	10 سنوات	0.227

ولدى دراسة متوسط الجرعة الموصوفة لدى المرضى الذين لديهم أعراض جانبية ويستخدمون الموسعات القصبية قصيرة المفعول تبين لدينا كما هو موضح في الجدول التالي:

جدول 13 متوسط الجرعة الموصوفة لدى المرضى الذين لديهم أعراض جانبية

العرض	متوسط الجرعة الموصوفة		P– value
	مشابهات بيتا – 2 قصيرة المفعول	*مضادات الموسكارين قصيرة المفعول*	
الصداع	2.32 مغ	4 ملغ	0.001
رجفان بالأيدي	0 مغ	4 ملغ	0.000
خفقان	2 ملغ	4 ملغ	0.000
توتر عصبي	2 ملغ	4 ملغ	0.000
ألم صدري	2 ملغ	4 ملغ	0.000
ارتكاس تحسسي	2 ملغ	4 ملغ	0.035
سعال	2 ملغ	4 ملغ	0.000
نقص شهية	2 ملغ	4 ملغ	0.000
عرواءات	2 ملغ	4 ملغ	0.000
اقياء	0 مغ	4 ملغ	0.000
سيلان انفي	0 مغ	4 ملغ	0.000
ألم بلعوم	2 ملغ	4 ملغ	0.000
الهياج	0 مغ	4 ملغ	0.000
خوارج الإنقباض	0 مغ	4 ملغ	0.000
الم معدة	2 ملغ	4 ملغ	0.000
تشنجات عضلية	2 ملغ	4 ملغ	0.000
نقص بوتاسيوم الدم	2 ملغ	4 ملغ	0.000

المناقشة Discussion:

في هذه الدراسة التراجعية لمرضى الربو والداء الرئوي الإنسدادي المزمن الذين بلغ عددهم 100 مريض كان ما يقارب 80% من المرضى يستخدمون مشابهات بيتا – 2 قصيرة المفعول، بينما 20 % يستخدمون مضادات الموسكارين قصيرة المفعول، بينما 4% من المرضى كانوا يستخدمون الدوائين معاً ربما السبب هو تفاقم الأعراض وعدم القدرة على السيطرة على المرض عادة يحتاج مريض الربو أو الداء الرئوي الإنسدادي أكثر من دواء للسيطرة عليهم بشكل جيد. (5,6).

متوسط عدد البخات عند المرضى الذين يستخدمون الموسعات القصبية بشكل اسبوعي 5.22 بخة بالإسبوع بانحراف معياري 1.8 بخة، بلغ متوسط عدد سنوات استخدام الموسعات القصبية 7.08 سنة بانحراف معياري 1.78 سنة، الطريقة العادية لاستخدام جهاز الاستنشاق الخاص بالبالغين) هي:1 أو 2 بخة من الموسع القصبي قصير المفعول عند الحاجة إليها بحد أقصى 4 مرات خلال 24 ساعة (بغض النظر عما إذا كان يوجد بخة واحدة أو بختين في المرة الواحدة)، ويستخدم الموسع القصبي قصير المفعول أحيانًا لمنع حدوث أعراض ضيق التنفس عند ممارسة الرياضة أو التعامل مع الحيوانات الأليفة، في هذه الحالة، الجرعة العادية لا تزال 1 أو 2 بخة في المرة الواحدة، إذا كان المريض بحاجة إلى استخدام جهاز الإرذاذ الخاص به أكثر من 4 مرات خلال 24 ساعة: هذا يعني ذلك أن حالة المريض تزداد سوءًا وأنه بحاجة إلى علاج مختلف، وسيكون أكثر عرضة للإصابة بآثار جانبية مثل زيادة معدل ضربات القلب والعصبية والصداع. (61)

لا يمكن زيادة الجرعة من الموسعات القصبية في حالة لم يتم السيطرة على الربو والداء الرئوي الإنسدادي بشكل جيد من خلالها لأن الإفراط في استخدامها ارتبط ارتباطاً وثيقاً بزيادة معدل الوفيات لدى المرضى مقارنة باستخدامها بشكل مناسب. (62)

أشيع الأعراض الجانبية التي عانى منها المرضى الذين يستخدمون مشابهات بيتا قصيرة المفعول ومضادات الموسكارين قصيرة المفعول الصداع وألم البلعوم بنسبة 82.6%، و17.4%على التوالي، ألم المعدة والتشنجات العضلية والتوتر العصبي ونقص الشهية كان أشيع لدى المرضى المستخدمين لمشابهات بيتا قصيرة المفعول، بينما الارتكاس التحسسي ورجفان اليدين والاقياء والسيلان الأنفي والهياج وخوارج الإنقباض أشيع بين المرضى المستخدمين مضادات المسكارين قصيرة المفعول، يُعد الارتكاس التحسسي من التأثيرات الجانبية النادرة بالغة الأهمية، إذ قد يتظاهر بتضيق قصبي تناقضي وشرًى ووذمة وعائية إضافةً إلى هبوط الضغط والوهط الدوراني، وقد تسبب الجرعات المرتفعة والاستخدام المديد انخفاض بوتاسيوم الدم، وهو اختلاط مقلق خاصةً عند المصابين بقصور كلوي والموضوعين على المدرات البولية ومشتقات الرانثين. (63)

ارتبط استخدام نوع الموسع القصبي في دراستنا بنوع المرض الموجود لدى المرضى حيث تبين أن استخدام مشابهات بيتا–2 قصيرة المفعول أشيع بين مرضى الداء الرئوي الإنسدادي (الدلالة الإحصائية=0.025)، ومضادات الموسكارين قصيرة المفعول أيضاً كان استخدامها أشيع بين مرضى الداء الرئوي الإنسدادي، واستخدام الدوائين معاً أشيع بين مرض الداء الرئوي الإنسدادي (الدلالة الإحصائية=0.045).

ارتبط حدوث المضاعفات بمتوسط عدد سنوات استخدام كل من نوعي الموسعات القصبية المستخدمة لدة المرضى، حيث كان متوسط سنوات استخدام مضادات الموسكارين قصيرة المفعول أعلى لدى المرضى الذي ظهر لديهم الأعراض، أي بمعنى أن مضادات الموسكارين قصيرة المفعول ذات تأثيرات جانبية أقل مقارنة بمشابهات بيتا – قصيرة المفعول (الدلالة الإحصائية أقل من 0.05)، على الرغم من أن متوسط جرعة استخدام مضادات الموسكارين قصيرة المفعول أعلى لدى المرضى الذين ظهرت لديهم الأعراض (الدلالة الإحصائية أقل من 0.05).

أبلغت دراسات أخرى عن وجود علاقة بين الاستخدام بمشابهات بيتا – قصيرة المفعول بجرعات مفرطة وزيادة خطر حدوث الأعراض الجانبية وخطر حدوث الوفاة وتتوافق دراستنا مع هذه الدراسات السابقة. (64,65,66) على الرغم من أن معظم الدراسات المتعلقة بالإفراط في استخدام بمشابهات بيتا – قصيرة المفعول قد أجريت في التسعينيات، إلا أن النتائج التي توصلنا اليها من البيانات المعاصرة تؤكد حقيقة أن الإفراط في استخدام الموسعات القصبية قصيرة التأثير وخاصة مشابهات بيتا–2 لا يزال يشكل عامل خطر لحدوث التأثيرات الجانبية وحدوث الوفيات وهناك اتجاه يعتمد بشكل كبير على الجرعة عند ثلاث عبوات أو أكثر، يتم جمعها سنوياً. (62)

أظهرت بياناتنا 7 مرضى يستخدمون مضادات الاكتئاب والمنومات والمهدئات، مما يشير إلى مجموعة مرضى أضعف، بغض النظر عما إذا كان هناك تأثير سببي لاستخدام الموسعات القصبية قصيرة المفعول وهذه الآثار الضارة، أو إذا كانت في الأساس علامة على الربو الشديد و/أو انعكاسًا لضعف المرضى، فإن زيادة استخدام الموسعات القصبية قصيرة المفعول يجب أن تنبه الأطباء لمراقبة هؤلاء المرضى بشكل أكبر عن كثب. (67،68،69)

الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and recommendations:

الاستنتاجات Conclusions:

هذه الدراسة من الدراسات النادرة فيما يتعلق بالتأثيرات الجانبية لموسعات القصبات قصيرة التأثير الإنشاقية عند مرضى الربو والداء الرئوي الانسدادي المزمن، ترافق استخدام الموسعات القصبية قصيرة المفعول مع مجموعة من الأعراض الجانبية لكن توزع شيوع الأعراض حسب نوع الموسع القصبي المستخدم حيث شاع حدوث كل من الصداع وألم البلعوم في كلا النوعين بينما ألم المعدة والتشنجات العضلية والتوتر العصبي ونقص الشهية شاع حدوثها لدى من يستخدمون مشابهات بيتا قصيرة المفعول، والارتكاس التحسسي ورجفان اليدين والاقياء والسيلان الأنفي والهياج وخوارج الإنقباض أشيع بين المرضى المستخدمين مضادات المسكارين قصيرة المفعول، وارتبط حدوث الأعراض بزيادة الجرعة ومدة الاستخدام.

التوصيات Recommendations:

1. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لفهم العوامل المرتبطة بظهور الأعراض عند استخدام أجهزة الإستنشاق وكيفية استخدامها.
2. القيام بدراسات مستقبلية تهدف إلى دراسة تأثير الموسعات القصبية قصيرة المفعول على معدل الوفياة لدى مرضى الربو والداء الرئوي الإنسدادي المستخدمين لإحداها أو أكثر من نوع.
3. إجراء ندوات علمية للطلاب والأطباء وحملات توعية للمرضى وشرح لهم بشكل مفصل عن أنواع الموسعات القصبية قصيرة المفعول المختلفة واستطباباتها وتأثيراتها الجانبية المعروفة عالمياً.
4. يجب في حال عدم استفادة المريض من الجرعة الموصوفة من الموسعات القصبية عدم زيادة الجرعة وإنما استخدام أساليب علاجية أكثر فعالية في السيطرة على المرض وخاصة الهجمات الحادة.
5. التأكيد على الاستخدام الجيد وفق تعليمات الطبيب وعدم الاستخدام المفرط.

References المراجع

1. Abbott-Banner KH and Page CP (2014) Dual PDE3/4 and PDE4 inhibitors: novel treatments for COPD and other inflammatory airway diseases. Basic Clin Phar- macol Toxicol 114:365–376.
2. Adachi M, Aizawa H, Ishihara K, Ohta K, Sano Y, Taniguchi H, and Nakashima M (2008) Comparison of salmeterol/fluticasone propionate (FP) combination with FP1sustained release theophylline in moderate asthma patients. Respir Med 102: 1055–1064.
3. Adimadhyam S, Schumock GT, Walton S, Joo M, McKell J, and Lee TA (2014) Risk of arrhythmias associated with ipratropium bromide in children, adolescents, and young adults with asthma: a nested case-control study. Pharmacotherapy 34: 315–323.
4. Adner M, Larsson B, Säfholm J, Naya I, and Miller-Larsson A (2010) Budesonide prevents cytokine-induced decrease of the relaxant responses to formoterol and terbutaline, but not to salmeterol, in mouse trachea. J Pharmacol Exp Ther 333: 273–280.
5. AgustiA, BelE, ThomasM, VogelmeierC, BrusselleG, HolgateS, HumbertM, Jones P, Gibson PG, Vestbo J, et al. (2016) Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. Eur Respir J 47:410–419.
6. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, Vestbo J, Celli B, Franssen FME, Rabe KF, and Papi A (2018) Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? Eur Respir J 52:1801219.
7. Altay MA, Görker I, Aslanova R, Bozatlı L, Turan N, and Kaplan PB (2017) Asso- ciation between beta-sympathomimetic tocolysis and risk of autistic spectrum disorders, behavioural and developmental outcome in toddlers. Open Access Maced J Med Sci 5:730–735.
8. Altonsy MO, Mostafa MM, Gerber AN, and Newton R (2017) Long-acting b2-agonists promote glucocorticoid-mediated repression of NF-kB by enhancing expression of the feedback regulator TNFAIP3. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 312: L358–L370.
9. Ambery C, Young G, Fuller T, Georgiou A, Ramsay D, Puri A, and Daley-Yates P (2019) Open-label, crossover study to determine the pharmacokinetics of flutica- sone furoate and batefenterol when administered alone, in combination, or con- currently. Clin Pharmacol Drug Dev 8:188–197. 10-Anderson WC 3rd, Gleason MC, Miyazawa N, and Szefler SJ (2017) Approaching current and new drug therapies for pediatric asthma. Pediatr Clin North Am 64: 1197–1207.
10. AnzuetoA and MiravitllesM (2018) Considerations for the correctdiagnosis of COPD and its management with bronchodilators. Chest 154:242–248.
11. Aparici M, Carcasona C, Ramos I, Montero JL, Ortiz JL, Cortijo J, Puig C, Vilella D, Doe C, Gavaldà A, et al. (2017) Pharmacological preclinical characterization of LAS190792, a novel inhaled bifunctional muscarinic receptor antagonist /b2- adrenoceptor agonist (MABA) molecule. Pulm Pharmacol Ther 46:1–10.
12. Babu KS and Morjaria JB (2018) Inhaled, nebulised and oral bronchodilators in reflux disease, in Reflux Aspiration and LungDisease (MoriceAH and DettmarPW eds) pp 333–341,
13. Springer International Publishing AG, Cham, Switzerland. Bafadhel M, Pavord ID, and Russell REK (2017) Eosinophils in COPD: just another biomarker? Lancet Respir Med 5:747–759.
14. Bao W, Chen Q, Lin Y, Liu H, Zhao G, Chen Z, and Zhou X (2013) Efficacy of procaterol combined with inhaled budesonide for treatment of cough-variant asthma. Respirology 18 (Suppl 3):53–61.
15. Baraka AM, Darwish IE, Ghoneim MT, and Korayem HK (2015) b2-Adrenoceptor agonists as potential therapeutic drugs in diabetic peripheral neuropathy. Eur J Pharmacol 746:89–95.
16. Bardin PG, Dorward MA, Lampe FC, Franke B, and Holgate ST (1998) Effect of selective phosphodiesterase 3 inhibition on the early and late asthmatic responses to inhaled allergen. Br J Clin Pharmacol 45:387–391. 18-Barnes PJ (2013) Theophylline. Am J Respir Crit Care Med 188:901–906. Barnes PJ (2015) Therapeutic approaches to asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndromes. J Allergy Clin Immunol 136:531–545.
17. Barnes PJ (2016) Kinases as novel therapeutic targets in asthma and chronic ob- structive pulmonary disease. Pharmacol Rev 68:788–815.
18. Basu S, Barawkar DA, Ramdas V, Patel M, Waman Y, Panmand A, Kumar S, Thorat S, Naykodi M, Goswami A, et al. (2017) Design and synthesis of novel xanthine derivatives as potent and selective A2B adenosine receptor antagonists for the treatment of chronic inflammatory airway diseases. EurJ MedChem134:218–229.
19. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, D'Urzo AD, Molins E, Leselbaum A, and Gil EG (2015) Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combina- tion in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). Respir Res 16:92.
20. Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, Lötvall J, Bleecker ER, Andersen L, Jacques L, Frith L, Lim J, and Woodcock A (2014) Once-daily fluticasone furoate (FF)/ vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. Thorax 69:312–319.

21. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, Lamarca R, Siwek-Posluszna A, and FitzGerald JM (2018) As-needed budesonide- formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. N Engl J Med 378: 1877–1887.
22. BeasleyR, HollidayM, ReddelHK, BraithwaiteI, EbmeierS, HancoxRJ, HarrisonT, HoughtonC, OldfieldK, Papi A, etal.; NovelSTARTStudyTeam (2019) Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. N Engl J Med 380: 2020–2030.
23. Beasley R, Weather all M, Shirtcliffe P, Hancox R, and Reddel HK (2014) Combina- tion corticosteroid/b-agonist inhaler as reliever therapy: a solution for intermittent and mild asthma? J Allergy Clin Immunol 133:39–41.
24. Beattie D, Bradley M, Brearley A, Charlton SJ, Cuenoud BM, Fairhurst RA, Gedeck P, Gosling M, Janus D, Jones D, et al. (2010) A physical properties based approach for the exploration of a 4-hydroxybenzothiazolone series of b2- adrenoceptor agonists as inhaled long-acting bronchodilators. Bioorg Med Chem Lett 20:5302–5307.
25. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, and van der Wouden JC (2015) Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis. Cochrane Database Syst Rev (9):CD001726.
26. Beeh KM, Kirsten AM, Dusser D, Sharma A, Cornelissen P, Sigmund R, Moroni- Zentgraf P, and Dahl R (2016) Pharmacodynamics and pharmacokinetics following once-daily and twice-daily dosing of tiotropium Respimat® in asthma using stan- dardized sample-contamination avoidance. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 29: 406–415.
27. Benaouda F, Jones SA, Chana J, Dal Corno BM, Barlow DJ, Hider RC, Page CP, and Forbes B (2018) Ion-pairing with spermine targets theophylline to the lungs via the polyamine transport system. Mol Pharm 15:861–870.
28. Benyahia C, Gomez I, Kanyinda L, Boukais K, Danel C, Leséche G, Longrois D, and Norel X (2012) PGE (2) receptor (EP (4)) agonists: potent dilators of human bronchi and future asthma therapy? Pulm Pharmacol Ther 25:115–118.
29. Beute J (2014) Emergency treatment of status asthmaticus with enoximone. Br J Anaesth 112:1105–1108. Bhatt SP, Soler X, Wang X, Murray S, Anzueto AR, Beaty TH, Boriek AM, Casaburi R, Criner GJ, Diaz AA, et al.; COPDGene Investigators (2016) Association between functional small airway diseaseandFEV1 declineinchronicobstructivepulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 194:178–184.
30. Billington CK and Hall IP (2012) Novel cAMP signalling paradigms: therapeutic implications for airway disease. Br J Pharmacol 166:401–410.
31. Billington CK, Ojo OO, Penn RB, and Ito S (2013) cAMP regulation of airway smooth muscle function. Pulm Pharmacol Ther 26:112–120.
32. Birrell MA, Bonvini SJ, Dubuis E, Maher SA, Wortley MA, Grace MS, Raemdonck K, Adcock JJ, and Belvisi MG (2014) Tiotropium modulates transient receptor po- tential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: a beneficial off-target effect? J Al- lergy Clin Immunol 133:679–687.e9.
33. Bisgaard H and Szefler S (2006) Long-acting beta2 agonists and paediatric asthma. Lancet 367:286–288. Bjerg A, Lundbäck B, and Lötvall J (2012) The future of combining inhaled drugs for COPD. Curr Opin Pharmacol 12:252–255.
34. Blake KV and Raissy HH (2018) Asthma guidelines priority topic: long-acting anti- muscarinic agents in asthma management as add-on to inhaled corticosteroids. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 31:199–293.
35. Bonini M and Usmani OS (2016) Drugs for airway disease. Medicine (Baltimore) 44: 271–280.
36. Bourke JE, Bai Y, Donovan C, Esposito JG, Tan X, and Sanderson MJ (2014) Novel small airway bronchodilator responses to rosiglitazone in mouse lung slices. Am J Respir Cell Mol Biol 50:748–756.
37. BourkeJE, RoyceS, Samuel C, and Lam M (2018) Serelaxinis a novelbronchodilator which enhances b-adrenoceptor-mediated airway relaxation in multiple species. Am J Respir Crit Care Med 197:1232.
38. Buhl R, FitzGerald JM, and Busse WW (2018) Tiotropium add-on to inhaled corti- costeroids versus addition of long-acting b2-agonists for adults with asthma. Respir Med 143:82–90.
39. Busse WW, Bateman ED, Caplan AL, Kelly HW, O'Byrne PM, Rabe KF, and Chinchilli VM (2018) Combined analysis of asthma safety trials of long-acting b2-agonists. N Engl J Med 378:2497–2505.
40. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, Wedzicha J, and Rabe KF (2018) Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double- blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. Lancet Respir Med 6: 337–344.
41. Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, and Rogliani P (2019) Adding a LAMA to ICS/ LABA therapy: a meta-analysis of triple combination therapy in COPD. Chest 155: 758–770.
42. Calzetta L, Hanania NA, Dini FL, Goldstein MF, Fairweather WR, Howard WW, and Cazzola M (2018a) Impact of doxofylline compared to theophylline in asthma: a pooled analysis of functional and clinical outcomes from two multicentre, double- blind, randomized studies (DOROTHEO 1 and DOROTHEO 2). Pulm Pharmacol Ther 53:20–26.

43. Calzetta L, Matera MG, Braido F, Contoli M, Corsico A, Di Marco F, Santus P, Scichilone N, Cazzola M, and Rogliani P (2017a) Withdrawal of inhaled cortico- steroids in COPD: a meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther 45:148–158.
44. Calzetta L, Matera MG, and Cazzola M (2015) Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy. Eur J Pharmacol 761: 168–173.
45. Ge X, Woo AY, Xing G, Lu Y, Mo Y, Zhao Y, Lan Y, Li J, Yan H, Pan L, et al. (2018a) Synthesis and biological evaluation of b2-adrenoceptor agonists bearing the 2- amino-2-phenylethanol scaffold. Eur J Med Chem 152:424–435.
46. GershonAS, CampitelliMA, CroxfordR, Stanbrook MB, To T, Upshur R, Stephenson AL, and Stukel TA (2014) Combination long-acting b-agonists and inhaled corti- costeroids compared with long-acting b-agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 312:1114–1121.
47. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, To T, Stanbrook MB, Upshur R, and Stukel TA (2013) Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. JAMA Intern Med 173:1175–1185.
48. Gershon AS, Newman AM, Fischer HD, Austin PC, Daneman N, Bell CM, Ste- phenson AL, Gill SS, Vozoris NT, and Rochon PA (2017) Inhaled long-acting anticholinergics and urinary tract infection in individuals with COPD. COPD 14: 105–112.
49. Chinn S. Obesity and asthma: evidence for and against a causal relation. J Asthma 2003; 40:1-16.
50. Rodriguez MA, Winkleby MA, Ahn D, et al. Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156:269-75.
51. Gupta A, Bush A, Hawrylowicz C, et al. Vitamin D and asthma in children. Pea- diatr Respir Rev 2012; 13:236-43.
52. Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma: directions for research. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169:963-8.
53. Goran MI, Ball GD, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:1417-27.
54. Engstrom G, Hedblad B, Nilsson P, et al. Lung function, insulin resistance and inci-dence of cardiovascular disease: a longitudinal cohort study. J Intern Med 2003; 253:574-81.
55. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Associations of measures of lung function with insu-lin resistance and type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. Diabetologia 2004; 47:195-203.
56. McKeever TM, Weston PJ, Hubbard R, et al. Lung function and glucose meta- bolism: an analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examina- tion Survey. Am J Epidemiol 2005; 161:546-56.
57. Al-Shawwa BA, Al-Huniti NH, DeMattia L, et al. Asthma and insulin resistance in mor-bidly obese children and adolescents. J Asthma 2007; 44:469-73.
58. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. J Clin Invest 2005; 115:1111-9.
59. MLichtenstein R (2013). Pediatric emergencies. Philadelphia: Elsevier. p. 1022. ISBN 978-0-323-22733-9. Archived from the original on 2017-09-08.
60. National Asthma Education and Prevention Program (2007). "Guidelines for the Diag-nosis and Management of Asthma". National Heart Lung and Blood Institute. EPR-3.
61. Marques L, Vale N. Salbutamol in the Management of Asthma: A Review. Int J Mol Sci. 2022 Nov 17;23(22):14207. doi: 10.3390/ijms232214207. PMID: 36430683; PMCID: PMC9696300.
62. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β_2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. Eur Respir J. 2020 Apr 16;55(4):1901872. doi: 10.1183/13993003.01872-2019. PMID: 31949111; PMCID: PMC7160635.
63. British National Formulary (57 ed.). London: BMJ Publishing Group Ltd and Royal Pharmaceutical Society Publishing. March 2008. ISBN 978-0-85369-778-7.
64. Ludvigsson JF, Andersson E, Ekbom A, et al. External review and validation of the Swedish national inpatient register. BMC Public Health 2011; 11: 450. doi: 10.1186/1471-2458-11-450 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Nicholls SG, Quach P, von Elm E, et al. The REporting of Studies Conducted Using Observational Routinely-Collected Health Data (RECORD) statement: methods for arriving at consensus and developing reporting guidelines. PLoS One 2015; 10: e0125620. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
66. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J 2008; 31: 143–178. doi: 10.1183/09031936.00138707 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

67. Abramson MJ, Walters J, Walters EH. Adverse effects of beta-agonists: are they clinically relevant? Am J Respir Med 2003; 2: 287–297. doi: 10.1007/BF03256657 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

68. 24. Martin MJ, Harrison TW. Is it time to move away from short-acting beta-agonists in asthma management? Eur Respir J 2019; 53: 1802223. [PubMed] [Google Scholar]

69. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of β-agonists and the risk of death and near death from asthma. N Engl J Med 1992; 326: 501–506. doi: 10.1056/NEJM199202203260801 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]