

الأدوية المستعملة في اضطرابات جهاز التنفس

Drugs for Disorders of the Respiratory System

Kyle Melin

د. عبد الناصر عمري

MEDICATION	INDICATION
SHORT-ACTING β_2 ADRENERGIC AGONISTS	
<i>Albuterol</i> PROAIR, PROVENTIL, VENTOLIN	Asthma, COPD
<i>Levalbuterol</i> XOPENEX	Asthma, COPD
LONG-ACTING β_2 ADRENERGIC AGONISTS	
<i>Arformoterol</i> BROVANA	COPD
<i>Formoterol</i> FORADIL, PERFORMOMIST	Asthma, COPD
<i>Indacaterol</i> ARCAPTA	COPD
<i>Salmeterol</i> SEREVENT	Asthma, COPD
INHALED CORTICOSTEROIDS	
<i>Beclomethasone</i> BECONASE AQ, QVAR	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
<i>Budesonide</i> PULMICORT, RHINOCORT	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
<i>Ciclesonide</i> ALVESCO, OMNARIS, ZETONNA	Allergic rhinitis
<i>Fluticasone</i> FLONASE, FLOVENT	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
<i>Mometasone</i> ASMANEX, NASONEX	Allergic rhinitis, Asthma
<i>Triamcinolone</i> NASACORT AQ	Allergic rhinitis
LONG-ACTING β_2 ADRENERGIC AGONIST/CORTICOSTEROID COMBINATION	
<i>Formoterol/budesonide</i> SYMBICORT	Asthma, COPD
<i>Formoterol/mometasone</i> DULERA	Asthma, COPD
<i>Salmeterol/fluticasone</i> ADVAIR	Asthma, COPD
<i>Vilanterol/fluticasone</i> BREO ELLIPTA	COPD
SHORT-ACTING ANTICHOLINERGIC	
<i>Ipratropium</i> ATROVENT	Allergic rhinitis, COPD
LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC	
<i>Aclidinium bromide</i> TUDORZA PRESSAIR	COPD
<i>Tiotropium</i> SPIRIVA	COPD
LEUKOTRIENE MODIFIERS	
<i>Montelukast</i> SINGULAIR	Asthma, Allergic rhinitis
<i>Zafirlukast</i> ACCOLATE	Asthma
<i>Zileuton</i> ZYFLO CR	Asthma
ANTI-HISTAMINES (H_1-RECEPTOR BLOCKERS)	
<i>Azelastine</i> ASTELIN, ASTEPRO	Allergic rhinitis
<i>Cetirizine</i> ZYRTEC	Allergic rhinitis
<i>Desloratadine</i> CLARINEX	Allergic rhinitis
<i>Fexofenadine</i> ALLEGRA	Allergic rhinitis
<i>Loratadine</i> CLARITIN	Allergic rhinitis
α-ADRENERGIC AGONISTS	
<i>Oxymetazoline</i> AFRIN, DRISTAN	Allergic rhinitis
<i>Phenylephrine</i> NEOSYNEPHRINE, SUDAFED PE	Allergic rhinitis
<i>Pseudoephedrine</i> SUDAFED	Allergic rhinitis
AGENTS FOR COUGH	
<i>Benzonatate</i> TESSALON PERLES	Cough suppressant
<i>Codeine (with guaifenesin)</i> VARIOUS	Cough suppressant/expectorant
<i>Dextromethorphan</i> VARIOUS	Cough suppressant
<i>Dextromethorphan (with guaifenesin)</i> VARIOUS	Cough suppressant/expectorant
<i>Guaifenesin</i> VARIOUS	Expectorant
OTHER AGENTS	
<i>Cromolyn</i> NASALCROM	Asthma, Allergic rhinitis
<i>Omalizumab</i> XOLAIR	Asthma
<i>Roflumilast</i> DALIRESP	COPD
<i>Theophylline</i> ELIXOPHYLLIN, THEO-24, UNIPHYL	Asthma

Figure 29.1

Summary of drugs affecting the respiratory system.

I. INTRODUCTION TO PULMONARY DISORDERS

In asthma, chronic bronchitis, and rhinitis, the effective diameter of the airways is decreased. The goal of therapy is to decrease airway resistance by increasing the diameter of the bronchi and decreasing mucus secretion or stagnation in the airways.

أولاً. مقدمة إلى الاضطرابات الرئوية :

يُنقَص قُطر المسالك الهوائية في الربو و التهاب القصبات المزمن و التهاب الأنف. إذ يكون مرمى المعالجة إنقاص مقاومة المسلك الهوائي عبر زيادة قُطر القصبات وإنقاص إفراز المُخاط أو رُكوده في المسالك الهوائية .

A. Asthma

1. Asthma is characterized by acute episodes of bronchoconstriction caused by underlying airway inflammation. A hallmark of asthma is bronchial hyperreactivity to numerous kinds of endogenous or exogenous stimuli.

2. Antigenic stimuli trigger the release of mediators (leukotrienes, histamine, PGD2, and many others) that cause a bronchospastic response, with smooth muscle contraction, mucus secretion, and recruitment of inflammatory cells such as eosinophils, neutrophils, and macrophages (early-phase response).

أ. الربو :

١. يُمَيِّز الربو بنوبات حادة من التضيق القصبي بسبب التهاب في المسلك التنفسي .
يُعَدُّ فرط التفاعلية القصبية لأنواع كثيرة من المنبهات الداخلية المنشأ والخارجية علامة فارقة للربو .

٢. تُثِير المنبهات المُسْتَضِدِّيَّة إطلاق وسائط (اللوكوترينات والهيستامين والبروستاغلاندين PGD2 وغيرها) تسبب استجابة تَشَنُّجِيَّة قَصَبِيَّة وتقلُّص العضلات الملساء وإفراز المخاط وإِجْلَاب خلايا التهابيَّة مثل اليوزينات والعدلات والبلاعم (استجابة الطور—المبكر) .

3. Late-phase response (which may occur in hours or days) is an inflammatory response; the levels of histamine and other mediators released from inflammatory cells rise again and may induce bronchospasm. Eventually, fibrin and collagen deposition and tissue destruction occur. Smooth muscle hypertrophy occurs in chronic asthma.

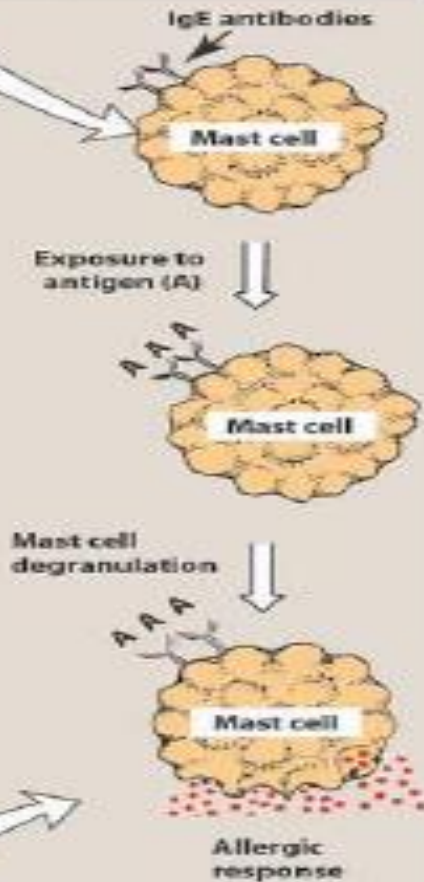
4. Nonantigenic stimuli (cool air, exercise, and nonoxidizing pollutants) can trigger nonspecific bronchoconstriction after early-phase sensitization..

٣. تُعدّ استجابة الطور—الأجل (التي قد تحدث أثناء ساعات أو أيام) التهابية ؛ تزداد مستويات الهيستامين والوسائط الأخرى المنطلقة من الخلايا الالتهابية مرّة ثانية وقد تُحرّض تشنّجاً قَصَبِيّاً . يحدث عملياً ترسُّب الفيبرين والكولاجين وتخریب نُسُج . تتضخّم العضلات الملساء في الربو المزمن .

٤. تستطيع مُحَرِّضات غير مُستَضِيَّة (الهواء البارد والجهد والمُلوِّثات) إستثارة تَضَيُّق قَصَبِيٍّ غير نوعي بعد تحسيس الطور—المبكر .

1 MAST CELL SENSITIZATION

First exposure to antigen causes the production of specific IgE antibodies, which attach to the surface of tissue mast cells and blood basophils. [Note: This attachment is inhibited by omalizumab.]



2 MAST CELL DEGRANULATION

Subsequent exposure to antigen results in binding to surface-bound IgE molecules. The sensitized mast cells are stimulated to release granules containing histamine,

1 تحسس الخلية البدينة

بمسبب التعرض الأول للمستضد إنتاج أضداد IgE التي تلتصق على سطح الخلية البدينة والأستجمات الدموية. (الاحتكاك) ينتجها هذا الالتصاق بالأضداد (Omalizumab)

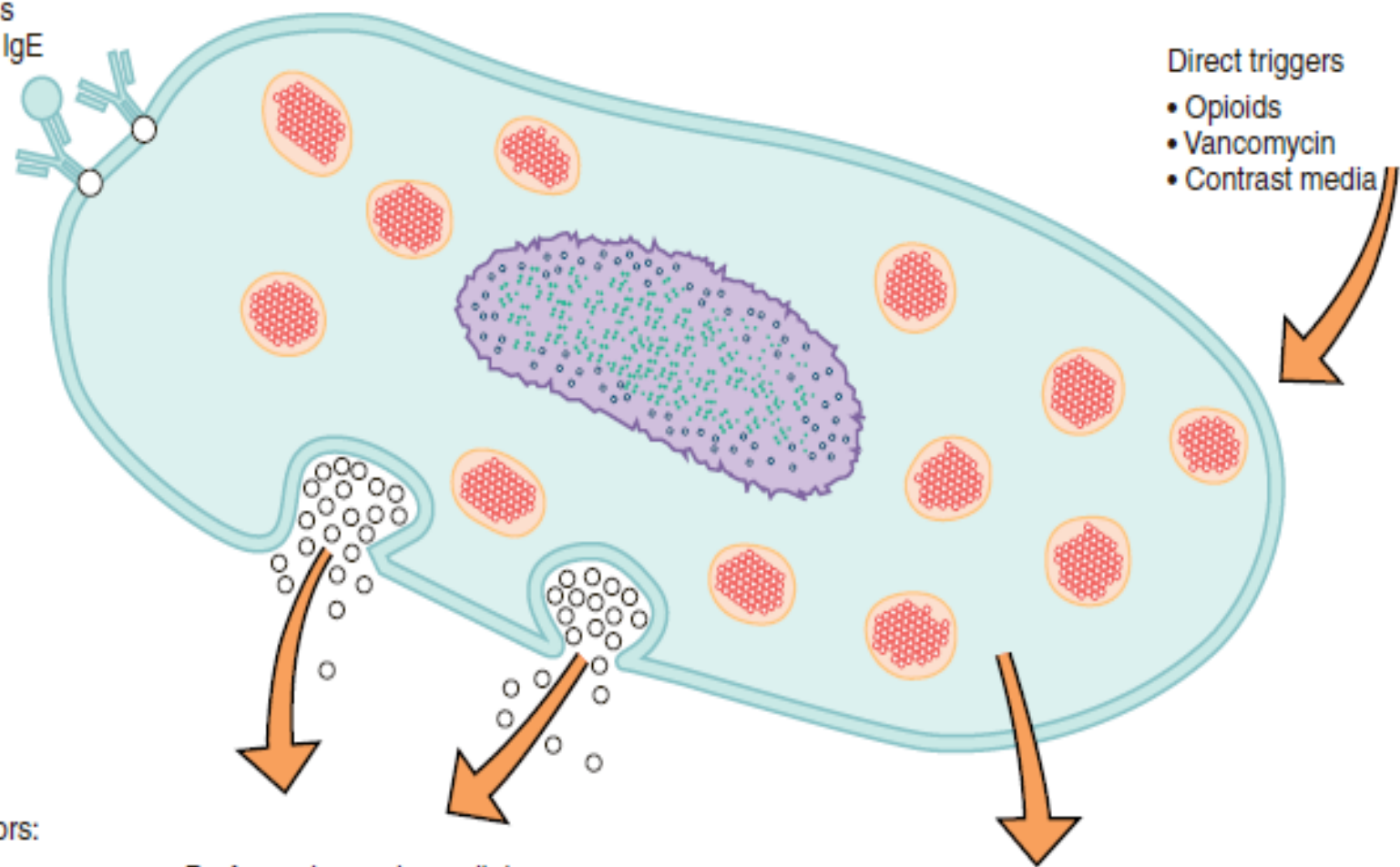


2 تزعج خلية البدينة

ينتج عن التعرض للمستضد ارتباط مع الجزيئات IgE على سطح الخلية. تتنبه الخلية البدينة للتحسس فتطلق حبيبات تحتوي على الهيستامين، النوكوتيرين، البروستاغلاندينات ووسائط كيميائية فعالة أخرى.

Immunological triggers

- Allergens
- Specific IgE



Direct triggers

- Opioids
- Vancomycin
- Contrast media

Mediators:

Preformed granule mediators:
(5 min)

- Histamine
- Heparin
- Tryptase

Newly generated mediators:

- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| Arachidonic acid
(5–30 min) | Cytokines
(hours) |
| • Leukotriene-D ₄ | • TNF- α |
| Prostaglandin-D ₂ | • IL-4 |

FIGURE 16–1 Mast cells release prestored inflammatory mediators such as histamine, which act rapidly. Other mediators such as leukotrienes are newly generated after their precursors are released and act more slowly. Some mediators are also produced by basophils. *TNF- α* , Tumor necrosis factor-alpha; IL-4, Interleukin-4.

the bronchial wall, and increased secretion of mucus (Figure 29.2). The underlying inflammation of the airways contributes to airway hyperresponsiveness, airflow limitation, respiratory symptoms, and disease chronicity. Asthma attacks may be triggered by exposure to allergens, exercise, stress, and respiratory infections. Unlike COPD, cystic fibrosis, and bronchiectasis, asthma is usually not a progressive disease (that is, it does not inevitably lead to incapacitated airways). However, if untreated, asthma may cause airway remodeling, resulting in increased severity and incidence of asthma exacerbations and/or death.

B. Goals of therapy

The goals of asthma therapy are to decrease the intensity and frequency of asthma symptoms and the degree to which the patient is limited by these symptoms. All patients need to have a "quick-relief" medication to treat acute asthma symptoms. Drug therapy for long-term control of asthma is designed to reverse and prevent airway inflammation. First-line treatment agents based on disease classification are presented in Figure 29.3.

C. β_2 -Adrenergic agonists

Inhaled β_2 -adrenergic agonists directly relax airway smooth muscle. They are used for the quick relief of asthma symptoms, as well as adjunctive therapy for long-term control of the disease.

1. Quick relief: Short-acting β_2 agonists (SABAs) have a rapid onset of action (5 to 30 minutes) and provide relief for 4 to 6 hours. They are used for symptomatic treatment of bronchospasm, providing quick relief of acute bronchoconstriction. All patients with asthma should be prescribed a SABA inhaler. β_2 agonists have no anti-inflammatory effects, and they should never be used as the sole therapeutic agents for patients with persistent asthma. However, monotherapy with SABAs may be appropriate for patients with intermittent asthma or exercise-induced bronchospasm. Direct-acting β_2 -selective agonists include *albuterol* [al-BYOO-ter-all] and *levalbuterol* [leh-val-BYOO-ter-all]. These agents provide significant bronchodilation with little of the undesired effect of α or β_1 stimulation (see Chapter 6). Adverse effects, such as tachycardia, hyperglycemia, hypokalemia, and hypomagnesemia, are minimized with inhaled delivery versus systemic administration. These agents can cause β_2 -mediated skeletal muscle tremors.

2. Long-term control: *Salmeterol* [sal-MEE-ter-all] and *formoterol* [for-MOE-ter-all] are long-acting β_2 agonists (LABAs) and chemical analogs of *albuterol*. *Salmeterol* and *formoterol* have a long duration of action, providing bronchodilation for at least 12 hours. Neither *salmeterol* nor *formoterol* should be used for quick relief of an acute asthma attack. Use of LABA monotherapy is contraindicated, and LABAs should be used only in combination with an asthma controller medication. Inhaled corticosteroids (ICS) remain the long-term controllers of choice in asthma, and LABAs are considered to be useful adjunctive therapy for attaining asthma control. Some LABAs

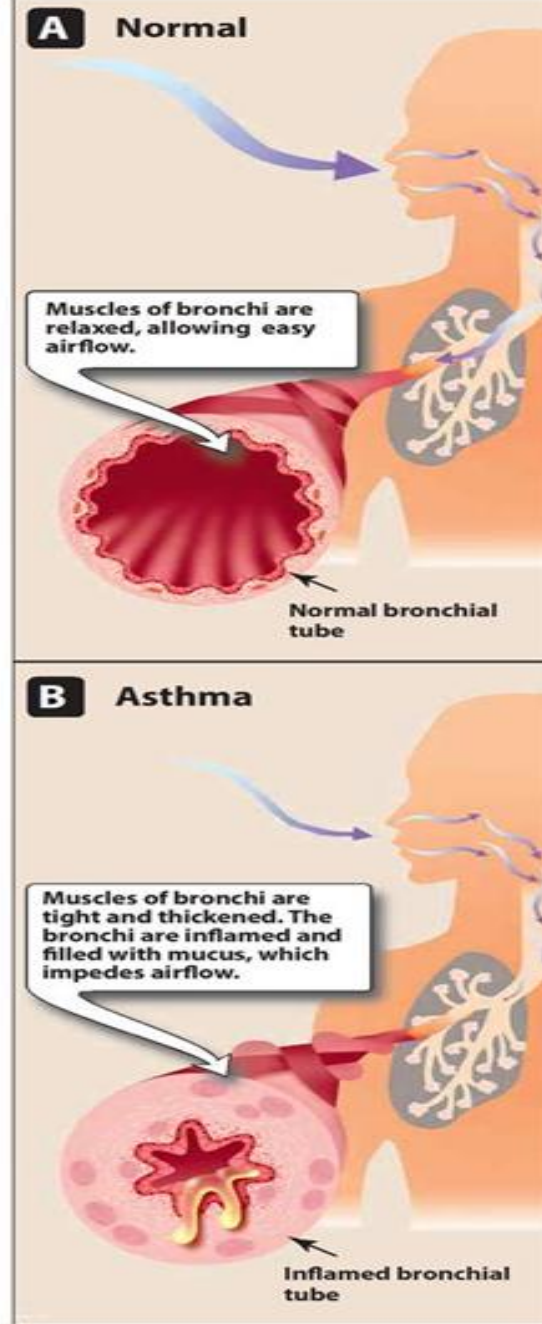


Figure 29.2

Comparison of bronchi of normal and asthmatic individuals.

B. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

1. Chronic bronchitis

- Chronic bronchitis is characterized by pulmonary obstruction caused by excessive production of mucus due to hyperplasia and hyperfunctioning of mucus-secreting goblet cells; this causes a chronic (>2 months) cough.
- Chronic bronchitis is often induced by smoking or an environmental irritant.

2. Emphysema

- Emphysema is a type of COPD characterized by irreversible loss of alveoli due to destruction of cell walls. This decreases the surface area available for gas exchange.

ب. الداء الرئويّ المُسَدُّ المُزْمِن (COPD)

١. التَّهَابُ القَصَبَاتِ المُزْمِنِ Chronic bronchitis :

أ. يَتَمَيَّزُ التَّهَابُ القَصَبَاتِ المُزْمِنِ بِانْسَدَادِ رِئَوِيٍّ سَبَبُهُ الإنتاج المفرط للمخاط جرّاء فرط تنسّج الخلايا الكأسيةّ goblet cells المفرزة للمخاط وفرط نشاطها ؛ هذا يُسبِّبُ سعالاً مزمناً (أكثر من شهرين) .

ب. يُحَرِّضُ التَّهَابُ القَصَبَاتِ المُزْمِنِ عَادَةً بِالتَّدخينِ أَوْ بِمُهَيِّجِ بيئي .

٢. النُّفَاحُ Emphysema :

النُّفَاحُ نمطٌ مِنَ الدَّاءِ الرِّئَوِيِّ المُسَدِّ المُزْمِنِ مُمَيَّزٌ بِفَقْدِ مُتَعَدِّدِ العَكْسِ لوظيفة الأَسْنَاخِ بسببِ تخریبِ جدرانِ الخَلايا . يُنْقِصُ هَذَا مَسَاحَةَ السُّطحِ المُتَوَافِرِ لِلتَّبَادُلِ الغَازِي .

C. Rhinitis .

1. Rhinitis is a decrease in nasal airways due to thickening of the mucosa and increased mucus secretion.
2. Rhinitis may be caused by allergy, viruses, vasomotor abnormalities, or rhinitis medicamentosa.

ج. التهاب الأنف Rhinitis :

١. التهاب الأنف هو نقص قطر المسالك الهوائية بسبب ثخن المخاطية (الغشاء المخاطي) وزيادة إفراز المخاط .
٢. قد يحدث التهاب الأنف بالأرجية (فرط التحسس للمستضد) والفيروسات وشذوذات حركية وعائية ، أو التهاب الأنف الدوائي المنشأ .

II. AGENTS USED TO TREAT ASTHMA AND OTHER BRONCHIAL DISORDERS (TABLE 9.1)

Treatment of persistent asthma is a two-pronged approach: controller therapy typically using inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists, and relief therapy with short-acting β 2-agonists for acute exacerbations

ثانياً. الأدوية المستعملة في معالجة الربو والاضطرابات القصبيّة الأخرى :

تتمثل معالجة الربو المُستديم بأسلوب ثنائي—مُطوّل : مُعالجَة تُضبط تستعمل
الستيرويدات القشريّة الإنشاقية وناهضات—المستقبلات البيتا B2 المديدة المفعول ،
ومُعالجة تفريج بناهضات البيتا B2 القصيرة المفعول للسورات الحادة .

Short-acting β_2 agonists (SABAs)

CLASSIFICATION	BRONCHO-CONSTRICTIVE EPISODES	RESULTS OF PEAK FLOW OR SPIROMETRY	LONG-TERM CONTROL	QUICK RELIEF OF SYMPTOMS
Intermittent	Less than 2 days per week	Near normal*	No daily medication	Short-acting β_2 agonist
Mild persistent	More than 2 days per week, not daily	Near normal*	Low-dose ICS	Short-acting β_2 agonist
Moderate persistent	Daily	60% to 80% of normal	Low-dose ICS + LABA OR Medium-dose ICS	Short-acting β_2 agonist
Severe persistent	Continual	Less than 60% of normal	Medium-dose ICS + LABA OR High-dose ICS + LABA	Short-acting β_2 agonist

ICS = inhaled corticosteroid. LABA = long-acting β_2 agonist.

Figure 29.3

Guidelines for the treatment of asthma. In all asthmatic patients, quick relief is provided by a SABA as needed for symptoms. *Eighty percent or more of predicted function.

PATIENT GROUP	RECOMMENDED FIRST CHOICE	ALTERNATIVE CHOICE
A Low risk Less symptoms	Short-acting anticholinergic when necessary or Short-acting β_2 agonist when necessary	Long-acting anticholinergic or Long-acting β_2 agonist or Short-acting β_2 agonist and short-acting anticholinergic
B Low risk More symptoms	Long-acting anticholinergic or Long-acting β_2 agonist	Long-acting anticholinergic and long-acting β_2 agonist
C High risk Less symptoms	Inhaled corticosteroid + long-acting β_2 agonist or Long-acting anticholinergic	Long-acting anticholinergic and long-acting β_2 agonist or Long-acting anticholinergic and PDE-4 inhibitor or Long-acting β_2 agonist and PDE-4 inhibitor
D High risk More symptoms	ICS + long-acting β_2 agonist and/or Long-acting anticholinergic	ICS + long-acting β_2 agonist and long-acting anticholinergic or ICS + long-acting β_2 agonist and PDE-4 inhibitor or Long-acting anticholinergic and long-acting β_2 agonist or Long-acting anticholinergic and PDE-4 inhibitor

COPD = chronic obstructive pulmonary disease, ICS = inhaled corticosteroid, PDE-4 = phosphodiesterase-4

Note: Risk denotes risk of COPD exacerbations.

Figure 29.5

Guidelines for the pharmacologic therapy of stable COPD.

A. Adrenergic agonists : 1. *General characteristics* .

- a. Adrenergic agonists stimulate β 2-adrenoceptors, causing an increase in cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels, which leads to relaxation of bronchial smooth muscle. These agents also inhibit the release of mediators and stimulate mucociliary clearance.
- b. Adrenergic agonists are useful for the treatment of the acute bronchoconstriction (exacerbations) of asthma.
- c. Depending on biologic half-life of the drug, these agents are used both for quick relief and for controller therapy. ..

أ. الناهضات الأدرينية الفعل Adrenergic agonists :

١. المُميّزات العامّة :

أ. تُنَبِّه المُمستَقبلات الأدرينية البيتا B2، مسببةً زيادةً في مستويات أحاديّ فسفات الأدينوزين الحَلَقِيّ cAMP، مسببةً استرخاء العضلات الملساء القصبيّة. تُنَبِّط هذه الأدوية أيضاً إطلاق الوسائط وتُنَبِّه التصفية المخاطية الهدبيّة .

ب. تفيد الناهضات الأدرينية في معالجة التضيّق القصبيّ الحادّ للربو .

ج. تُستعمل هذه الأدوية اعتماداً على عمر – النصف البيولوجي للدواء في المعالجة التفريجية السريعة وفي المعالجة التضيبيّة للربو .

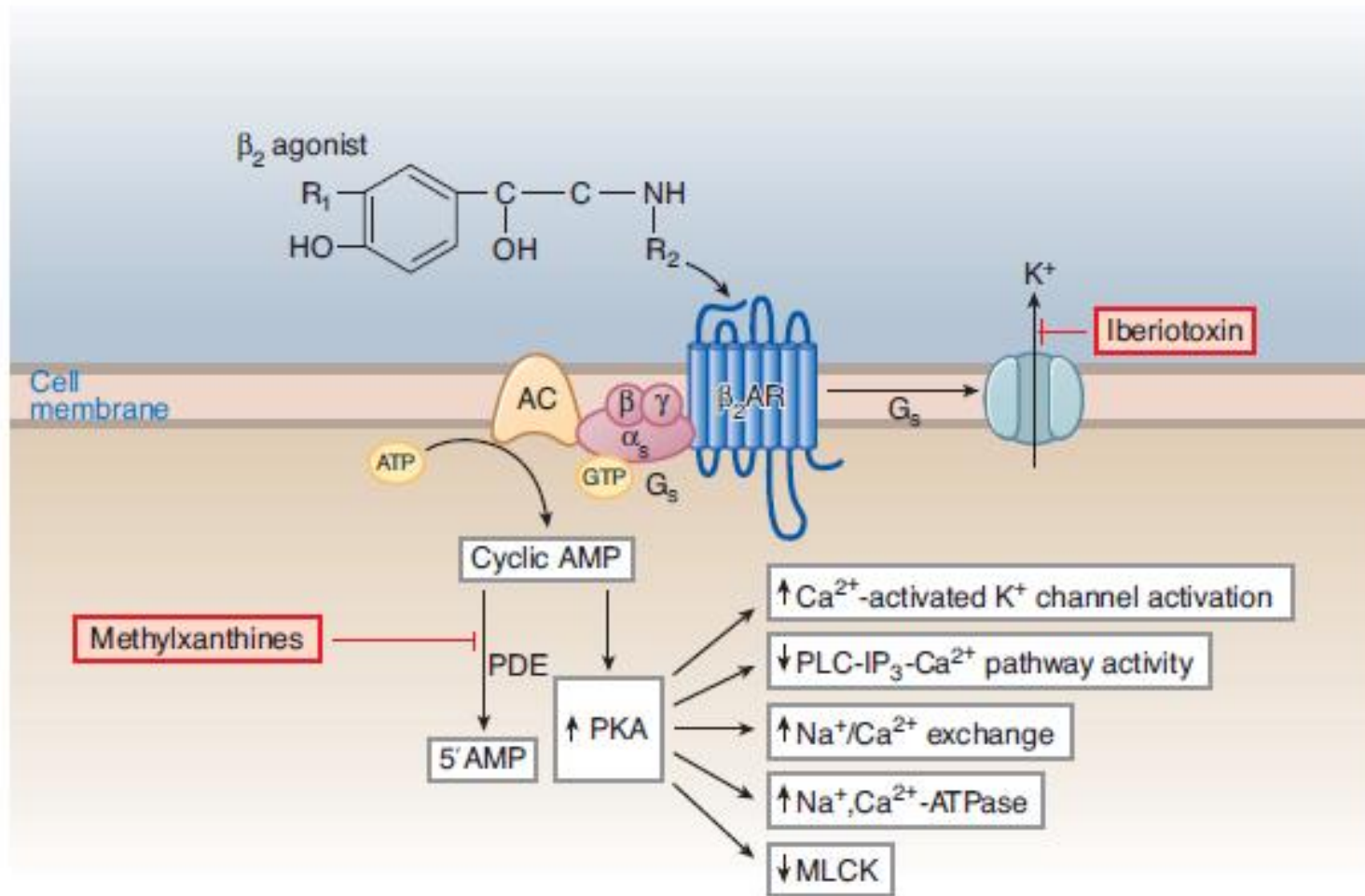


Figure 36–5. Molecular actions of β_2 agonists to induce relaxation of airway smooth muscle cells. Activation of β_2 receptors (β_2 AR) results in activation of adenylyl cyclase (AC) via a stimulatory G protein (G_s), leading to an increase in intracellular cyclic AMP and activation of PKA. PKA phosphorylates a variety of target substrates, resulting in opening of Ca^{2+} -activated K^+ channels (K_{Ca}), thereby facilitating hyperpolarization, decreased phosphoinositide (PI) hydrolysis, increased Na^+/Ca^{2+} exchange, increased Na^+,Ca^{2+} -ATPase activity, and decreased myosin light chain kinase (MLCK) activity. β_2 Receptors may also couple to K_{Ca} via G_s . PDE, cyclic nucleotide phosphodiesterase.

2. Short-acting β_2 -adrenoceptor agonists (SABAs)

a. Albuterol, levalterol

- (1) These agents have enhanced β_2 -receptor selectivity.
- (2) These agents are generally administered by inhalation and their onset of action is 5—30 minutes .
- (3) Long-term use of these agents for the treatment of chronic asthma is associated with diminished control, perhaps due to β -receptor down-regulation.

٢. ناهضات المُستَقْبِلات الأدرينِيَّة البيتا β_2 القصيرة المفعول :

أ. الألبوتيرول **albuterol** واللافيلبيوتيرول **lavalbuterol** :

(١) لهذه الأدوية انتقائيَّة للمستقبلات البيتا β_2

(٢) تُعطى هذه الأدوية عموماً بالاستنشاق ويبدأ فعلها أثناء ٥ — ٣٠ دقيقة .

(٣) يترابط الاستعمال المديد لهذه الأدوية في معالجة الربو المزمن مع تَضْبِيْطٌ مَنقُوص للربو ، ربما بسبب التنظيم—نزولاً للمُستَقْبِلات البيتا β_2 .

b. Nonselective agents

(1) **Isoproterenol** is a relatively nonselective β -receptor agonist and a potent bronchodilator. Isoproterenol is most effective in asthmatic patients when administered as an inhalant. During an acute attack, dosing every 1–2 hours is typically required; oral preparations are administered 4 times daily (qid) (quater in die).

(2) **Epinephrine** is available over-the-counter (OTC) and acts as a β 1-, β 2-, and α 1-adrenoceptor agonist. Epinephrine can be administered as an inhalant or subcutaneously (in emergency circumstances); onset of action occurs within 5–10 minutes and duration is 60–90 minutes.

ب. الأدوية غير الانتقائية :

(١) الايزوبروتيرينول **isoproterenol** ناهض غير انتقائي للمستقبلات البيتا B وموسّع قسبي. يُعدّ الايزوبروتيرينول فعّالاً جداً لمرضى الربو عند إعطائه نشوقاً. يكون إعطاء هذا الدواء كلّ ١ – ٢ ساعة مطلوباً نموذجياً أثناء الهجمة الحادة ؛ تُعطى المستحضرات الفموية ٤ مرّات في اليوم .

(٢) الإبينفرين **epinephrine** مُتاح بدون وِصفَة يعمل ناهضاً للمستقبلات الأدرينية الـ B1 والـ B2 والألفا α 1 . يمكن إعطاء الإبينفرين نشوقاً أو تحت الجلد (في حالات الطوارئ) ؛ يبدأ التأثير خلال ٥ – ١٠ دقائق ويدوم ٦٠ – ٩٠ دقيقة .

3. Long-acting β 2-adrenoceptor agonists (LABAs)

a. Salmeterol (Serevent) and formoterol (Foradil)

- (1) These agents are administered as inhalants but have a slower onset of action and a longer duration of action than the short-acting preparations. Both have very lipophilic side chains that slow diffusion out of the airway.
- (2) These agents are very effective for prophylaxis of asthma but should not be used to treat an acute attack.
- (3) Salmeterol can cause arrhythmias.

٣. ناهضات المُسْتَقْبِلَات الأدرينِيَّة البيتا β 2 المَدِيدَة المَفْعُول :

أ. السالميتيرول® (Serevent) **salmeterol** والفورموتيرول® (Foradil) **formoterol**:

(١) تُعْطَى هذه الأدوية إنشاقاً لكنّ بدء تأثيرها أبطأ ومُدَّة فعلها أطول مقارنةً مع المستحضرات القصيرة المفعول .

(٢) هذان الدواءان فعّالان جدّاً في الوقاية من الربو لكن لا ينبغي استعمالهما لمعالجة الهجمة الحادّة .

(٣) قد يسبب السالميتيرول اضطرابات نظم القلب .

4. Adverse effects of adrenergic agonists : These adverse effects are minimized by inhalant delivery of the adrenergic agonists directly to the airways. (1) Epinephrine and isoproterenol have significant β_1 -receptor activity and can cause cardiac effects, including tachycardia and arrhythmias, and the exacerbation of angina; (2) The most common adverse effect of β_2 -adrenoreceptor agonists is skeletal muscle tremor;(3) The adverse effects of α -adrenoceptor agonists include vasoconstriction and hypertension;(4) Tachyphylaxis, a blunting in the response to adrenergic agonists on repeated use, can be countered by switching to a different agonist or by adding a methylxanthine or corticosteroid to the regimen.

٤ . التأثيرات الضائرة للناهضات الأدرينية : يمكن تصغير التأثيرات الضائرة للناهضات الأدرينية بإيثارها إنشاقاً إلى المسالك الهوائية مباشرة .

(١) للإبينفرين والإيزوبروتيرينول فعل قوي على المستقبلات البيتا B1 وتسبب تأثيرات قلبية ، متضمنة تسرع القلب واضطرابات النظم وتفاقم الذبحة .

(٢) يُعدّ رعاش العضلات الهيكلية أشيع تأثير ضائر لناهضات المستقبلات الأدرينية البيتا B2 .

(٣) تتضمن التأثيرات الضائرة لناهضات المستقبلات الأدرينية الألفا α تضيق الأوعية وفرط الضغط .

(٤) يمكن معاكسة تسرع المقاومة ، تناقص الاستجابة للناهضات الأدرينية الناجم عن إعادة الاستعمال ، بالتبديل إلى ناهض آخر أو بإضافة ميثيل زانتين أو كورتيكوستيرويد إلى النظام العلاجي .

B. Methylxanthines . **Theophylline**

Mechanism of action (Fig. 9.1)

a. Theophylline is **adenosine-receptor antagonist** (adenosine causes bronchoconstriction and promotes the release of histamine from mast cells). In addition, these drugs may decrease the intracellular Ca . Theophylline analogs that lack adenosine-antagonist activity maintain bronchodilator activity.

b. **Theophylline inhibits phosphodiesterases**, mostly PDE3 and PDE4 (leading to increased cAMP), but this effect requires rather high doses. Inhibition of PDE4 seems to be the most important for airway effects.

ب. مركبات الميثيل زانثين : **الثيوفيلين**

آلية الفعل الموسعة للقصبات للثيوفيلين (الشكل 9. ١) :

أ. **فعل مناهض لمستقبلات الأدينوزين** (يسبب الأدينوزين تضيق القصبات ويُعزّز إطلاق الهيستامين من الخلايا البدينة) . إضافة أن هذه الأدوية قد تُنقص الـ Ca^{2+} داخل الخلايا . لكن مظاهرات الثيوفيلين التي تفتقد النشاط المناهض—للأدينوزين تحتفظ بالنشاط الموسع للقصبات .

ب. **يُثبّط الثيوفيلين إنزيمات الفُسفودي ايسْتِراز phosphodiesterases**، غالباً الـ PDE3 والـ PDE4 (مؤدياً إلى زيادة الـ cAMP) ، لكن هذا التأثير يتطلب جرعات كبيرة . يبدو أن تثبيط الـ PDE4 هو الأهم للتأثيرات على المسلك الهوائي .

Theophylline is a bronchodilator that relieves airflow obstruction in chronic asthma and decreases its symptoms. It may also possess anti-inflammatory activity, although the mechanism of action is unclear. Previously, the mainstay of asthma therapy, theophylline has been largely replaced with β 2 agonists and corticosteroids due to its narrow therapeutic window, adverse effect profile, and potential for drug interactions. Overdose may cause seizures or potentially fatal arrhythmias. Theophylline is metabolized in the liver and is a CYP1A2 and 3A4 substrate. It is subject to numerous drug interactions. Serum concentration monitoring should be performed when theophylline is used chronically.

الثيوفيلين موسع قصبات يفرج انسداد المسلك الهوائي في الربو المزمن وقد يمتلك **فعالية مضادة للالتهاب**، رغم غموض آلية الفعل.

حلّ محلّه ناهضات البيتا-٢ والكورتيكوستيرويدات بسبب ضيق نافذته العلاجية وتأثيراته الضائرة وتأثراته الدوائية. قد تسبب الجرعة الزائدة **اضطرابات نظم** مميتة. يستقلب في الكبد وهو ركيزة لـ CYP1A2 و 3A4. **ينبغي رصد تركيزه في المصل** عند استعماله فترة طويلة .

Therefore, prednisone dose taper is unnecessary prior to discontinuation. Due to the increased incidence of adverse effects with oral therapy, chronic maintenance with systemic administration of corticosteroids should be reserved for patients who are not controlled on an ICS.

- Adverse effects:** Oral or parenteral glucocorticoids have a variety of potentially serious side effects (see Chapter 27), whereas ICS, particularly if used with a spacer, have few systemic effects. ICS deposition on the oral and laryngeal mucosa can cause adverse effects, such as oropharyngeal candidiasis (due to local immune suppression) and hoarseness. Patients should be instructed to rinse the mouth in a "swish-and-spit" method with water following use of the inhaler to decrease the chance of these adverse events.

III. ALTERNATIVE DRUGS USED TO TREAT ASTHMA

These drugs are useful for treatment of asthma in patients who are poorly controlled by conventional therapy or experience adverse effects secondary to corticosteroid treatment. These drugs should be used in conjunction with ICS therapy for most patients, not as monotherapy.

A. Leukotriene modifiers

Leukotrienes (LT) B_4 and the cysteinyl leukotrienes, LTC_4 , LTD_4 , and LTE_4 , are products of the 5-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism and part of the inflammatory cascade. 5-Lipoxygenase is found in cells of myeloid origin, such as mast cells, basophils, eosinophils, and neutrophils. LTB_4 is a potent chemoattractant for neutrophils and eosinophils, whereas the cysteinyl leukotrienes constrict bronchiolar smooth muscle, increase endothelial permeability, and promote mucus secretion. *Zileuton* [zye-LOO-ton] is a selective and specific inhibitor of 5-lipoxygenase, preventing the formation of both LTB_4 and the cysteinyl leukotrienes. Because *zafirlukast* [za-FIR-loo-kast] and *montelukast* [mon-te-LOO-kast] are selective antagonists of the cysteinyl leukotriene-1 receptor, they block the effects of cysteinyl leukotrienes (Figure 29.4). All three drugs are approved for the prevention of asthma symptoms. They should not be used in situations where immediate bronchodilation is required. Leukotriene receptor antagonists have also shown efficacy for the prevention of exercise-induced bronchospasm.

- Pharmacokinetics:** All three drugs are orally active and highly protein bound. Food impairs the absorption of *zafirlukast*. The drugs are metabolized extensively by the liver. *Zileuton* and its metabolites are excreted in urine, whereas *zafirlukast*, *montelukast*, and their metabolites undergo biliary excretion.

- Adverse effects:** Elevations in serum hepatic enzymes have occurred with all three agents, requiring periodic monitoring and discontinuation when enzymes exceed three to five times the upper limit of normal. Other effects include headache and dyspnea.

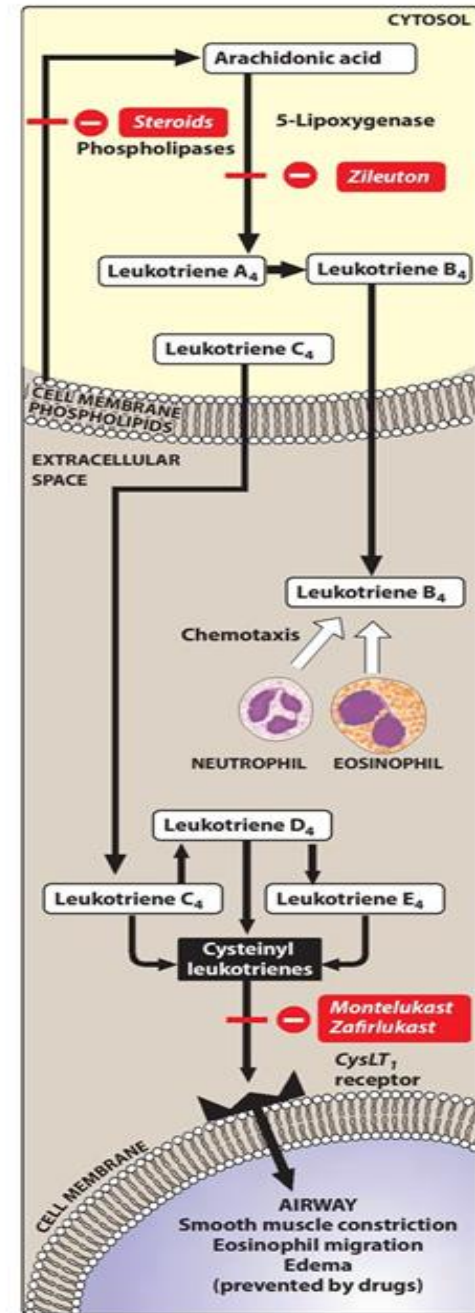
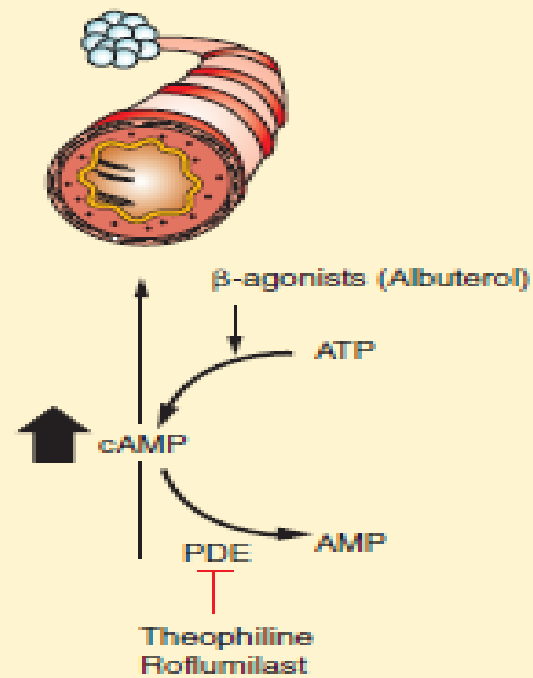


Figure 29.4

Sites of action for various respiratory medications. CysLT₁ = cysteinyl leukotriene-1.

BRONCHODILATION



BRONCHOCONSTRICTION

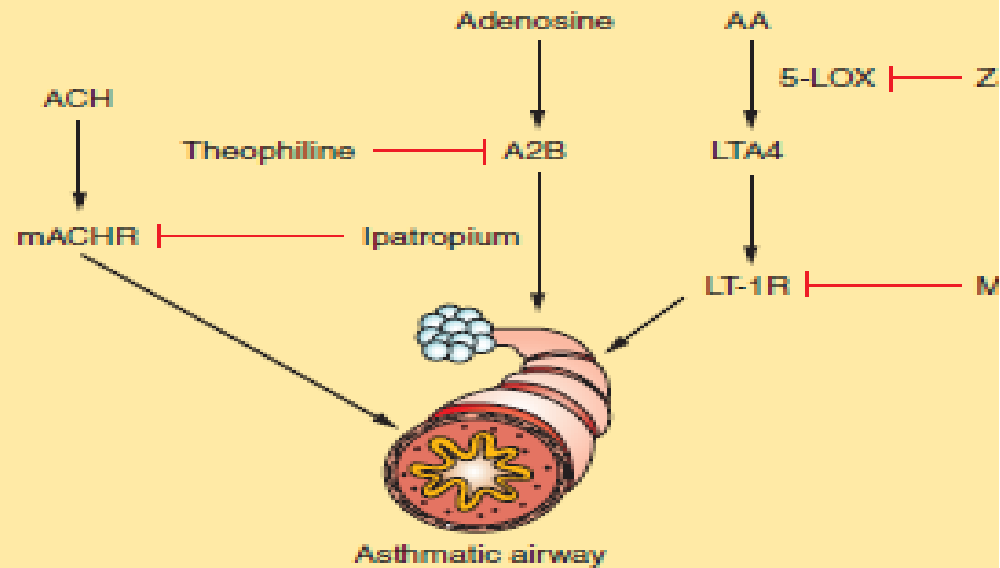


FIGURE 9.1. An overview of the mechanism of action of antiasthma drugs.

Methylxanthines stimulate ciliary transport of mucus.

Methylxanthines improve respiratory performance by improving the contractility of the diaphragm and by stimulating the medullary respiratory center.

Methylxanthines cause an increase in alertness and cortical arousal at low doses; at high doses, this can proceed to severe nervousness and seizures due to medullary stimulation.

These agents stimulate gastric acid and pepsinogen release.

Methylxanthines cause diuresis.

These agents are used to treat chronic bronchitis and emphysema.

These agents are used to treat apnea in preterm infants (based on stimulation of the central respiratory center); usually, caffeine is the agent of choice for this therapy.

تُنَبِّه مركّبات الميثيل زانتين النقل الهدبي للمُخاط .

تُحَسِّن مركّبات الميثيل زانتين الإنجاز التنفسي بتحسينها قلوصيّة الحجاب الحاجز وتنبيهها مركز التنفس النخاعي .

تسبب مركّبات الميثيل زانتين زيادة في اليقظة واستثارة قشر المخ بالجرعات القليلة ؛
يُواصل هذا ، بالجرعات الكبيرة ، إلى عصبية شديدة ونوبات بسبب التنبيه النخاعي .
تُنَبِّه هذه الأدوية إطلاق حامض المعدة وموَلد الببسين .

تسبب مُرَكَّبَات الميثيل زانتين إدرار البول .

تُسْتَعْمَل مركّبات الميثيل زانتين في معالجة التهاب القصبات المزمن و النفاخ .

تستعمل هذه الأدوية لمعالجة انقطاع النفس عند الخديج (استناداً على تنبيه مركز التنفس المركزي) ؛ يكون الكافيين الدواء المختار لهذه المعالجة عادةً .

C. Cholinergic antagonists

The anticholinergic agents block vagally mediated contraction of airway smooth muscle and mucus secretion. Inhaled **ipratropium**, a quaternary derivative of atropine, is not recommended for the routine treatment of acute bronchospasm in asthma, as its onset is much slower than inhaled SABAs. However, it may be useful in patients who are unable to tolerate a SABA or patients with concomitant COPD. *Ipratropium* also offers additional benefit when used with a SABA for the treatment of acute asthma exacerbations in the emergency department. Adverse effects such as xerostomia and bitter taste are related to local anticholinergic effects.

Tiotropium (Spiriva) is a long-acting muscarinic antagonist approved for maintenance in COPD.

ج. مناهضات الفعل الكولينى : تحصر تقلص العضلات الملساء للمسلك الهوائي وإفراز

المخاط المتواسطين بالمبهم، الإبراتروبىوم® (**ipratropium bromide** (Atrovent)

الإنشاقى مشتق رباعى الأمونيوم للأتروبين، لا يوصى به معالجة روتينية لتشنج القصبات لأن سرعة بدء تأثيره أبطأ من الـ SABAs. لكنه يفيد المرضى غير القادرين على تحمّل الـ

SABAs أو مرضى الربو المتفاقم مع COPD. يقدم الإبراتروبىوم أيضاً منفعة إضافية

باستعماله مع SABA لمعالجة سورات الربو الحاد فى قسم الطوارئ. تتعلق التأثيرات

الضائرة مثل جفاف الفم والطعم المر بالتأثيرات المضادة للكولين الموضعية ،

الـ® (**Tiotropium** (Spiriva) مديد المفعول يعالج الـ COPD .

D. Corticosteroids

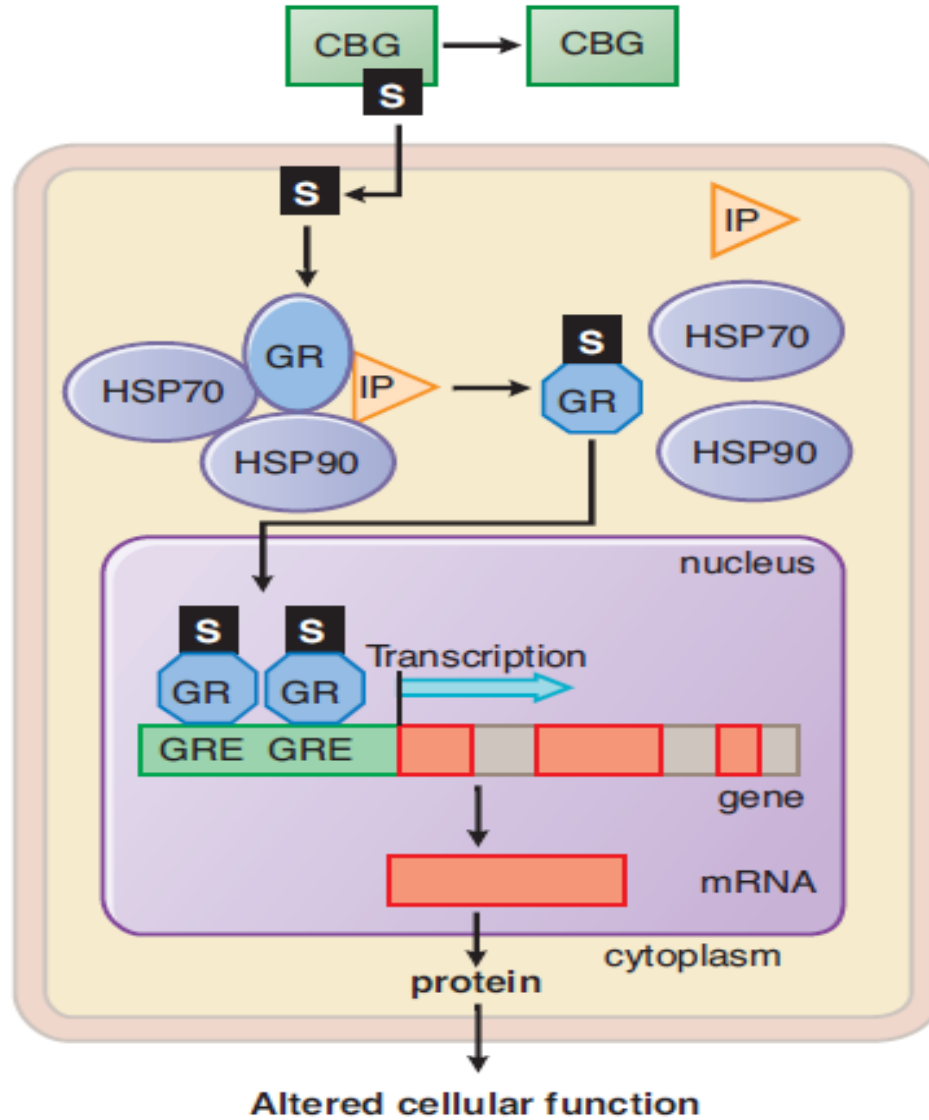
Inhaled corticosteroids (ICS) are the drugs of choice for long-term control in patients with any degree of persistent asthma (Figure 29.3). Corticosteroids inhibit the release of arachidonic acid through phospholipase A2 inhibition, thereby producing direct anti-inflammatory properties in the airways (Figure 29.4). A full discussion of the mechanism of action of corticosteroids is found in Chapter 27. No other medications are as effective as ICS in the long-term control of asthma in children and adults. To be effective in controlling inflammation, glucocorticoids must be used regularly. Severe persistent asthma may require the addition of a short course of oral glucocorticoid treatment. Patients with a severe exacerbation of asthma (status asthmaticus) may require intravenous methylprednisolone or oral prednisone to reduce airway inflammation.

د. الكورتيكوستيرويدات : الكورتيكوستيرويدات الإنشاقية ICS هي الأدوية المختارة للمعالجة المديدة عند مرضى الربو المستديم (الشكل ٢٩، ٣). تثبط الكورتيكوستيرويدات إطلاق حمض الأراشيدونيك بتثبيطها الفسفوليپاز-٢ (الشكل ٢٩، ٤). يجب استعمالها بانتظام لضمان فعاليتها. قد يتطلب الربو الوخيم إضافة مقرر قصير الأمد من قشراني سكري فموي. قد تتطلب سورة الربو الوخيمة (الحالة الربوية) ميتيل برينديزون وريدي أو برينديزون فموي لإنقاص التهاب المسلك التنفسي.

1. Actions on lung: ICS do not directly affect the airway smooth muscle. Instead, ICS therapy directly targets underlying airway inflammation by decreasing the inflammatory cascade (eosinophils, macrophages, and T lymphocytes), reversing mucosal edema, decreasing the permeability of capillaries, and inhibiting the release of leukotrienes. They increase responsiveness to sympathomimetics and decrease mucus production. After several months of regular use, ICS reduce the hyperresponsiveness of the airway smooth muscles to a variety of bronchoconstrictor stimuli, such as allergens, irritants, cold air, and exercise.

١. الأفعال على الرئة : لا تؤثر الكورتيكوستيرويدات الإنشاقية مباشرةً على العضلات الملساء للمسلك الهوائي. بل تستهدف مباشرةً التهاب المسلك الهوائي المستبطن بإنقاصها الشلال الالتهابي (اليوزينات والبلاعم والمفاويات التائية)، معكسةً الوذمة المخاطية ومنقصةً نفاذية الشعيرات ومثبتهً إطلاق اللوكوترينات. تزيد المستجابية لمحاكيات الودي وتُنقص إنتاج المَخاط. تُنقص الكورتيكوستيرويدات الإنشاقية بعد شهر من المعالجة المنتظمة فرط إستجابة العضلات الملساء للمسلك التنفسي تجاه ضرب من المنبهات مُضَيِّقات القصبَات، مثل المُسْتَأْرِجات و المُهَيِّجات والهواء البارد والجهد .

الـ GCs تثبط إنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهاب من الخلايا التائية المساعدة المُنشَّطة عبر زيادتها انتساخ مورثة إلى بروتين يحصر العامل النووي الكابا-ب NF--kB (المنبه لانتساخ مورثات السيتوكينات المؤيدة للالتهاب وإطلاقها من الـ TH1,2). إذ أنّ للسيتوكينات دور رئيس في الالتهاب عبر إجلاب اليوزينات وتنشيطها وعبر إنتاج الأضداد من الخلايا البائيّة.



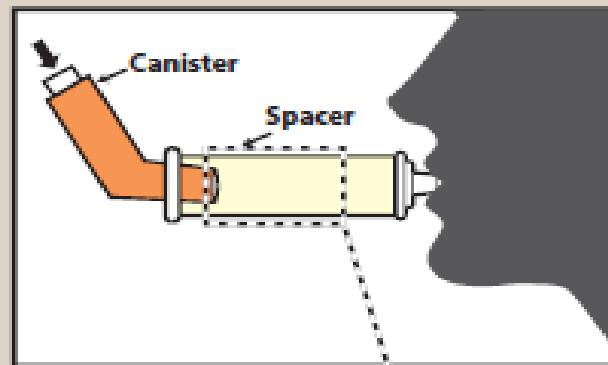
INHALED CORTICOSTEROIDS

<i>Beclomethasone</i> BECONASE AQ, QVAR	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
<i>Budesonide</i> PULMICORT, RHINOCORT	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
<i>Fluticasone</i> FLONASE, FLOVENT	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
<i>Mometasone</i> ASMANEX, NASONEX	Allergic rhinitis, Asthma

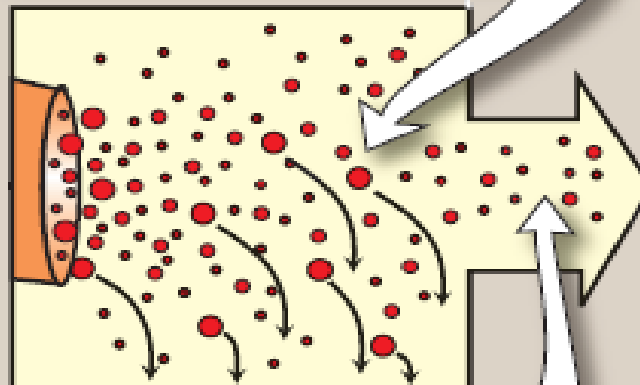
The most common adverse effects of inhaled glucocorticoids are hoarseness and **oral candidiasis**; the most serious adverse effects are adrenal suppression and osteoporosis.

Inhaled glucocorticoids are partially absorbed.

تُعَدُّ البُحَّةُ وداءُ المُبِيضَّاتِ الفموي **oral candidiasis** أشيَعُ التأثيراتِ الضائرة للقرانبيات السكرية الإنشاقية ؛ أخطرُ التأثيراتِ الضائرة هي كَبَتُ الكُظُرِ وتَخَلُّلُ العَظْمِ . osteoporosis .
تُمتَصُّ القرانبيات السكرية الإنشاقية جزئياً .



Large particles of aerosol are deposited in the chamber before the patient inhales.



Inhaled aerosol is enriched in small particles that more readily travel to the small airways.

Figure 29.7

Effect of a spacer on the delivery of an inhaled aerosol.

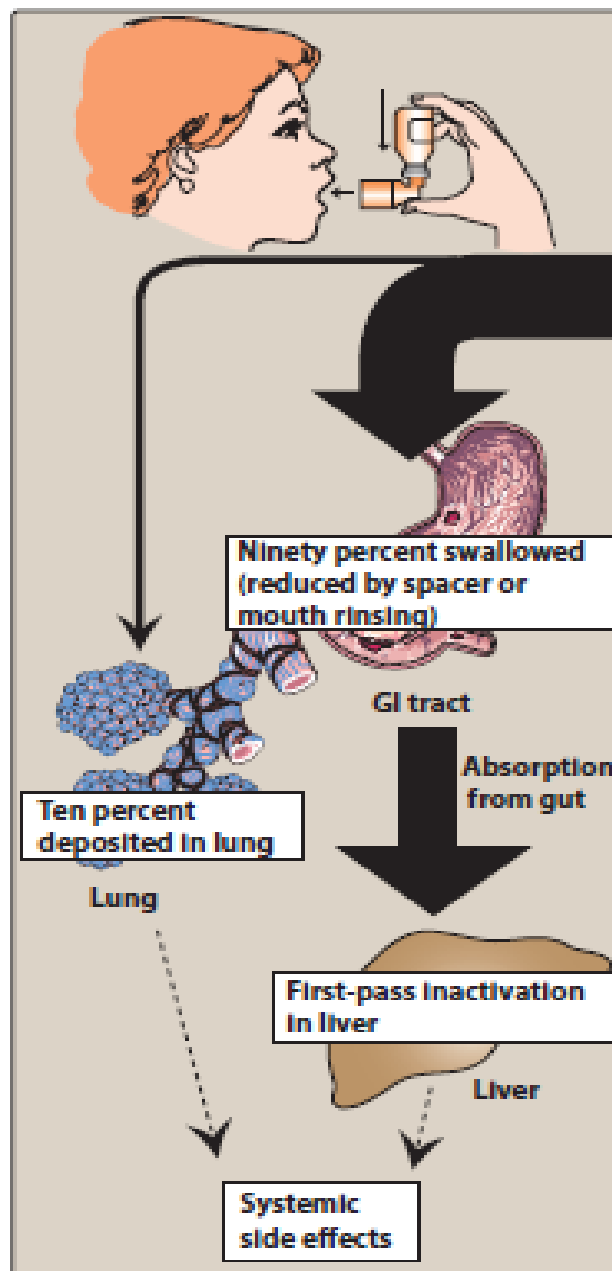


Figure 29.6

Pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. GI = gastrointestinal.

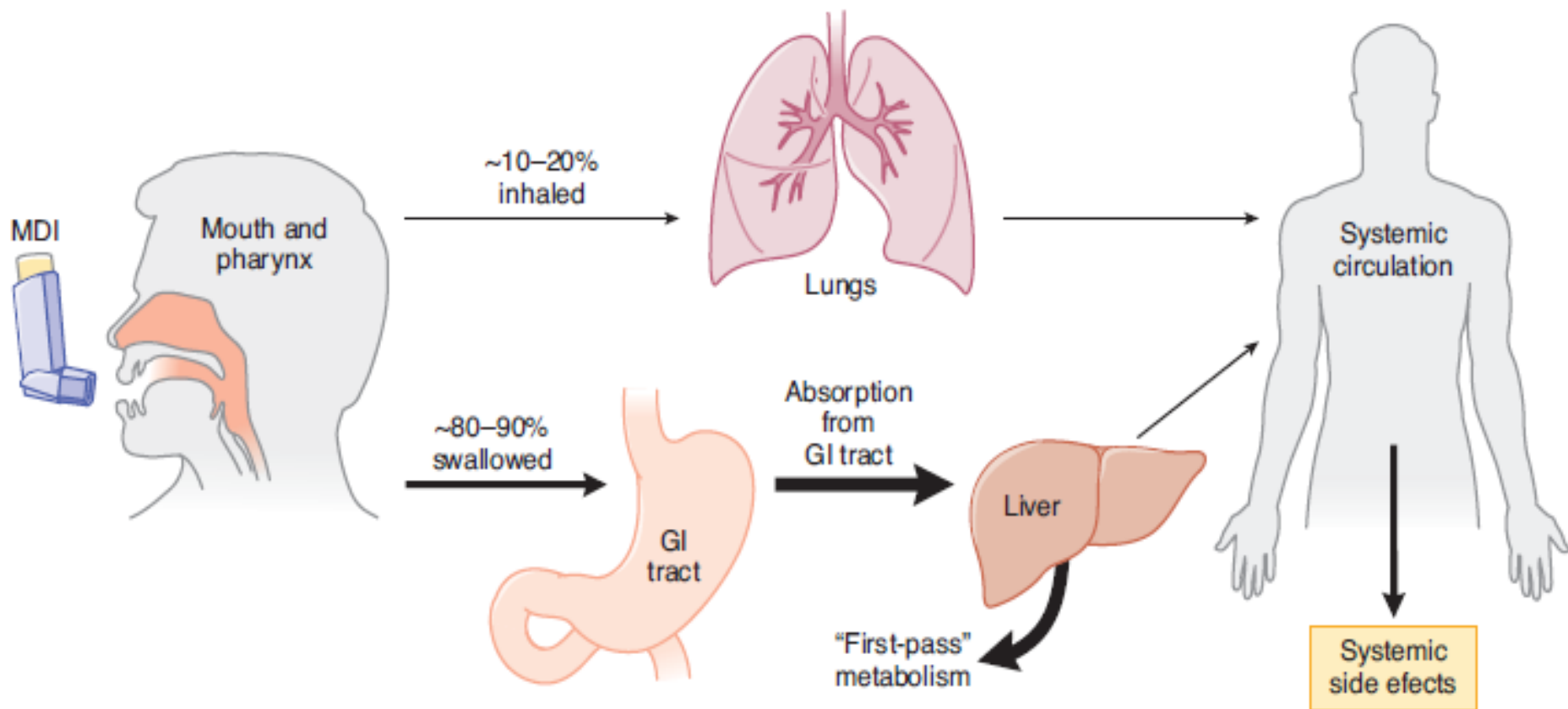


Figure 36-3. Schematic representation of the deposition of inhaled drugs (e.g., corticosteroids, β_2 agonists). Inhalation therapy deposits drugs directly, but not exclusively, in the lungs. Distribution between lungs and oropharynx depends mostly on the particle size and the efficiency of the delivery method. Most material will be swallowed and absorbed, entering systemic circulation after undergoing the first-pass effect in the liver. Some drug will also be absorbed into the systemic circulation from the lungs. Use of a large-volume spacer will reduce the amount of drug deposited on oropharynx, thereby reducing amount swallowed and absorbed from GI tract, thus limiting systemic effects. MDI, metered-dose inhaler.

E. Leukotriene inhibitors

1. Zafirlukast (Accolate) and montelukast (Singulair)

a. Zafirlukast and montelukast are antagonists of the leukotriene receptor LT1. This blocks the action of the cys-leukotrienes C4, D4, and E4 (LTC4, LTD4, LTE4, respectively).

b. The drugs reduce bronchoconstriction and inflammatory cell infiltration.

c. Most studies with this class of drugs have been done with mild persistent asthma, and they appear to be moderately effective.

ه. مثبّطات الليكوترينينات Leukotrienes inhibitors :

١. **Zafirlukast (Accolate)®** و **montelukast (Singulair)®** :

أ. هذان الدواءان مناهضان لمستقبلة اللوكوترينين LT1 . هذا يحصّر مستقبلات اللوكوترينينات—السيستينيليّة C4, D4, and E4 cys—leukotrienes (الـ LTC4 والـ LTD4 والـ LTE4 ، على الترتيب) .

ب. يُنقّص هذان الدواءان التضيّق القصبيّ وارتشاح الخلايا الالتهابيّة .

ج. جرّت معظم الدراسات حول هذا الصنف من الأدوية على الربو المُستديم الخفيف ، ويبدو أنّه متوسط الفعاليّة .

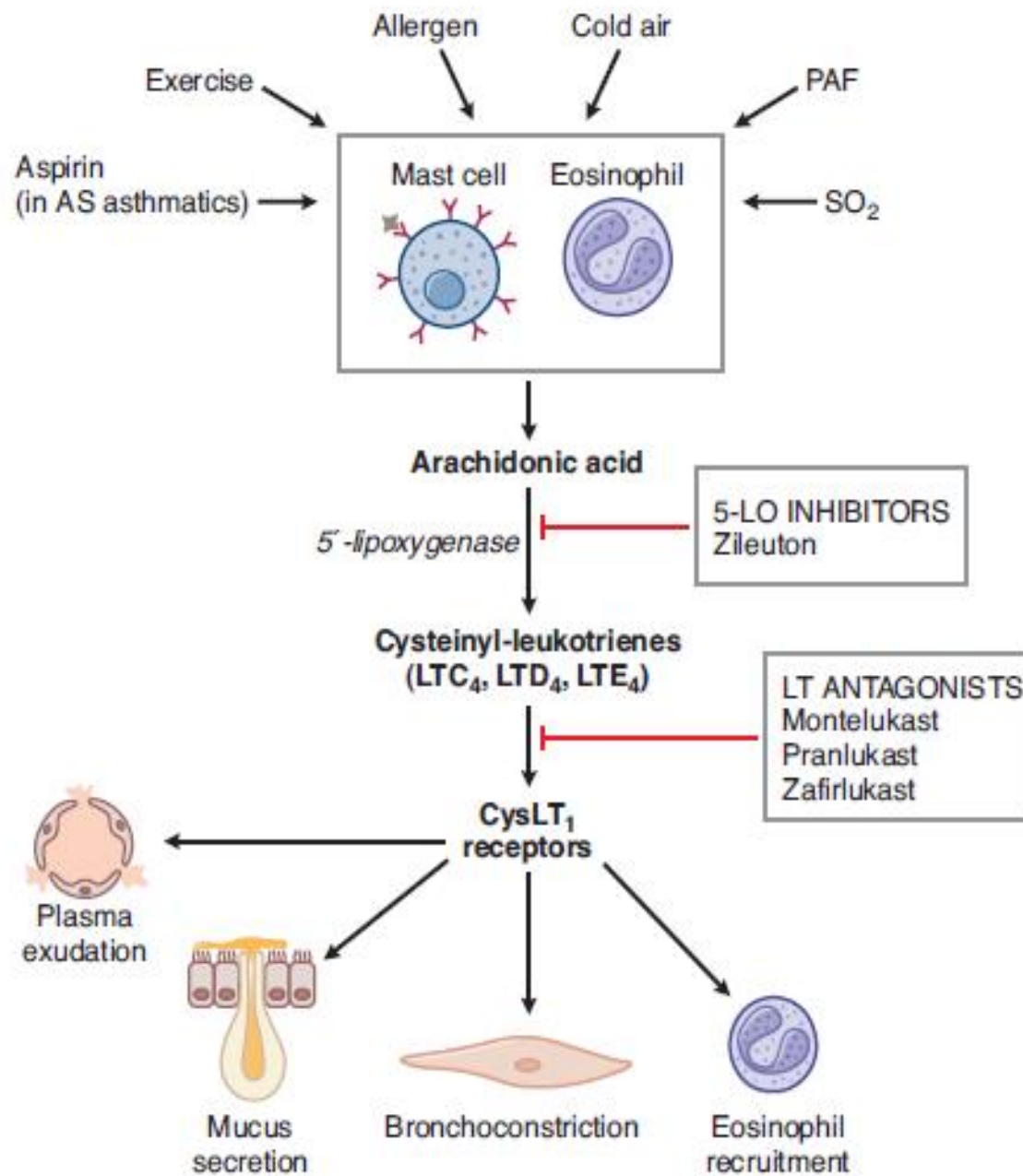


Figure 36–11. Effects of cysteinyl-leukotrienes on the airways and their inhibition by anti-leukotrienes. AS, aspirin sensitive; 5-LO, 5'-lipoxygenase; LT, leukotriene; PAF, platelet-activating factor.

- d. These drugs are recommended as an alternative to medium-dose inhaled glucocorticoids in moderate and severe persistent asthma.
- e. Adverse effects of zafirlukast include headache and elevation in liver enzymes.
- f. Zafirlukast and montelukast are administered orally, 1–2 times per day.
- g. Zafirlukast inhibits the metabolism of warfarin.

د. يوصى بهذين الدوائين بديلين عن الجرعة – المُتوسِّطة من القشرانيّات السكّريّة الإنشاقية في الربو المُستديم المُعتدل والوخيم .

هـ. تتضمّن التأثيرات الضائرة للـ zafirlukast الصداع وزيادة إنزيمات الكبد .

و. يُعطى الـ zafirlukast والـ montelukast فمويّاً، ١ – ٢ مرّة في اليوم .

ز. يُثبِّط الـ zafirlukast استقلاب الوارفارين warfarin .

2. Zileuton (Zyflo)

- Zileuton inhibits 5-lipoxygenase, the rate-limiting enzyme in leukotriene biosynthesis.
- Zileuton causes an immediate and sustained 15% improvement in forced expiratory volume in patients with mild persistent asthma.
- This agent relieves bronchoconstriction from exercise.
- Zileuton is administered orally, usually 4 times per day.
- Zileuton may cause liver toxicity; hepatic enzymes should be monitored; elderly women appear to be at highest risk. Zileuton may cause flu-like symptoms: chills, fatigue, and fever.
- Zileuton inhibits microsomal P-450s and thereby decreases the metabolism of terfenadine, warfarin, and theophylline.

٢. الزلوتن® (Zyflo) Zileuton :

أ. يُثَبِّطُ الزلوتن الأوكسيجيناز الشحمية—٥ (5—lipoxygenase)، الإنزيم المُحدِّد—للمُعَدَّل في التصنيع الحيوي للوكوترين .

ب. يسبب الزلوتن تحسناً عاجلاً ومستديماً بنسبة ١٥% في الحَجْمُ الزَّفيرِيّ القَسْرِيّ forced expiratory volume عند مرضى الربو المستديم الخفيف .

ج. يُفَرِّج هذا الدواء التضيُّقَ القَصْبِيّ الناجم عن الجُهد .

د. يُعْطَى الزلوتن فمويّاً ، ٤ مرّات يومياً عادةً .

هـ. قد يسبب الزلوتن تسمم الكبد ؛ ينبغي رِصد إنزيمات الكبد ؛ تكون النساء في أخطار كبير . قد يتسبب الزلوتن بأعراض مشابهة—للنزلة الوافدة (الانفلونزا) flu—like symptoms : حمى مترافقة برعدة chill وتعب fatigue و حمى fever .

و. يثبط الزلوتن الإنزيمات الصُّغْرورية microsomal P—450s فيُنقِص استقلال التيرفينادين terfenadine والوارفارين warfarin والثيوفيلين theophylline .

F. Anti-IgE antibody (Fig. 9.3) ; 1. Omalizumab binds to human IgE's high-affinity Fc receptor (Fcε8RI), blocking the binding of IgE to mast cells, basophils, and other cells associated with the allergic response. It also lowers free serum IgE concentrations by as much as 90% and, since it does not block the allergen–antibody reaction, leads to a reduction in allergen concentrations ; 2. These activities reduce both the early-phase degranulation reaction of mast cells and the late-phase release of mediators ; 3. Omalizumab is approved for the treatment of asthma in patients over 12 years old who are refractory to inhaled glucocorticoids and those asthmatic patients with allergies ; 4. The drug is administered by subcutaneous injection every 2–4 weeks.

و. الضدّ المضادّ—للغلوبولين المناعيّ E (Anti—IgE antibody) (الشكل ١ . ٣) :

١. يرتبط الأومالزوماب Omalizumab بالمستقبلة Fc للغلوبولين المناعيّ E (IgE)

ذات الألفة—الكبيرة ، مُحصراً ارتباط الغلوبولين المناعيّ E مع الخلايا البدنية mast

cells والقعدات (الأسيسات) basophils وغيرها من الخلايا المترابطة مع الاستجابة

الأرجية . هذا الدواء يُنقص أيضاً تراكيز الـ IgE في المصل حوالي ٩٠% ، مُنقِصاً تراكيز

المُستأرج allergen ، لكنّه لا يُعيق تفاعل المُستأرج مع الضدّ .

٢. تُنقص هذه الأنشطة زوال حبيبات الخلايا البدنية للطور—المبكر وإطلاق الوسائط للطور—المُتأخر .

٣. الأومالزوماب مُصادق على استعماله في معالجة الربو عند المرضى الأكبر من الـ ١٢ عام الحرونين على

القشرانيات السكرية ومرضى الربو المُستأرجين .

٤. يُعطى هذا الدواء حقناً تحت الجلد كلّ ٢—٤ أسابيع .

G. Roflumilast (Daliresp)

1. Roflumilast is a phosphodiesterase Type 4 inhibitor but may have additional mechanisms of action including anti-inflammatory activity. It is approved for use in COPD but not asthma. The most common adverse effects are nausea, weight loss, and mental health problems, including suicidal thoughts and behavior.

H. Chromones

1. *Cromolyn sodium* and *nedocromil sodium* are mast cell stabilizers and inhalers were used as adjuncts in the treatment of asthma. *Nedocromil* has been removed from the US market; *cromolyn* is available as a nasal spray.

ز. الروفلوميلاست® (Daliresp) Roflumilast :

الروفلوميلاست مثبت للفوسفودي ايسٲراز نمط ٤ لكن قد يمتلك آليات تأثير إضافية متضمنة التأثير المضاد للالتهاب . مُصادق على استعماله في الداء الرئويّ المُسبب المزمن وليس في الربو . تشمل أشيع تأثيراته الضائرة الغثيان وفقد الوزن ومشاكل الصّحة النفسيّة mental health ، متضمنة الأفكار الانتحاريّة والسلوك .

ح. الكرومونات Chromones :

كرومولين الصوديوم Cromolyn sodium و النيدوكرومُل nedocromil مُتبتان للخلايا البديئة . سُحب النيدوكرومُل من سوق الولايات المتحدة ؛ يتوافر الكرومولين بخاخ أنف . nasal spray .

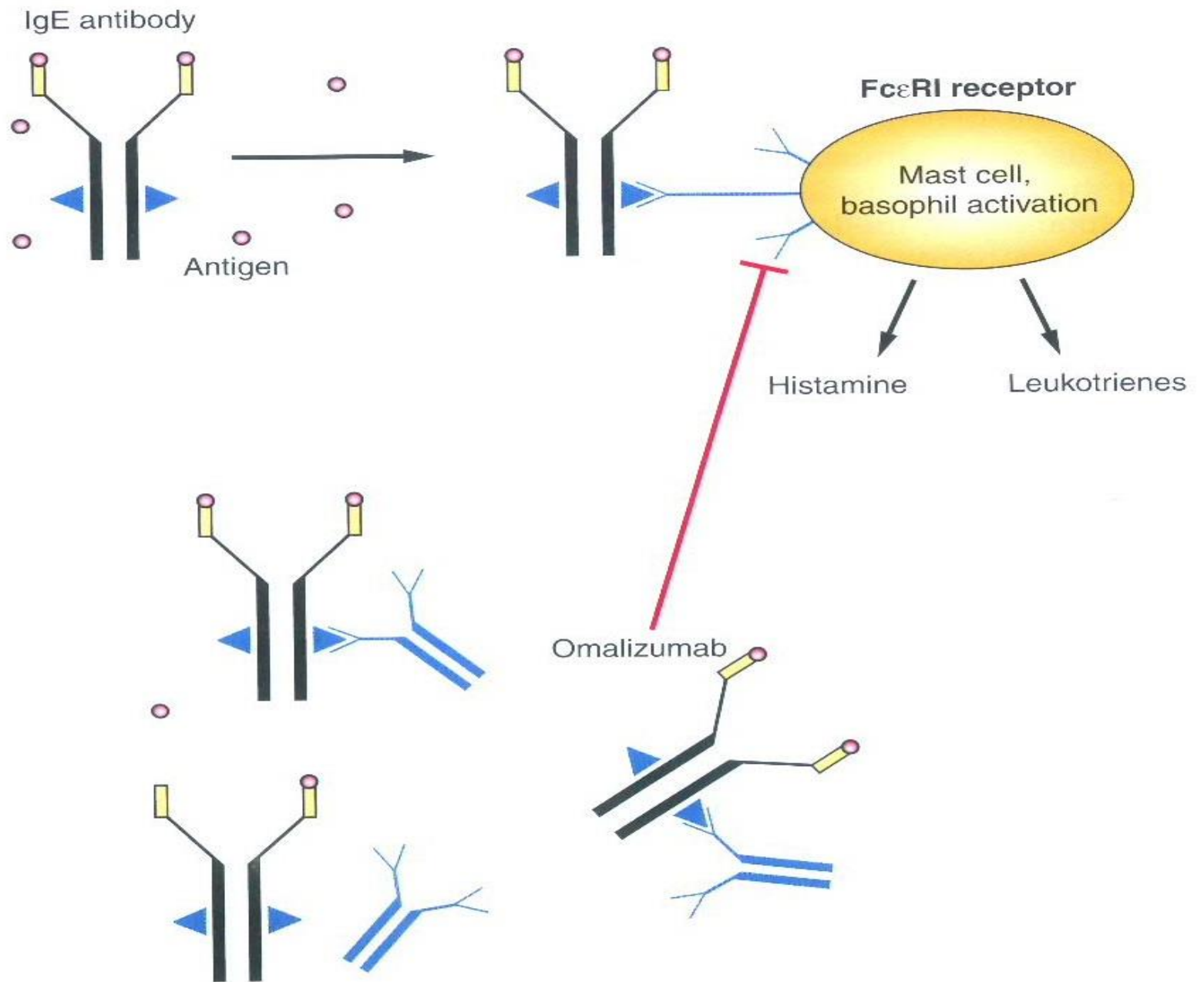


FIGURE 9.3. The mechanism of action of anti-IgE antibodies.

III. DRUGS USED TO TREAT RHINITIS AND COUGH

A. Rhinitis.

Rhinitis is an inflammation of the mucous membranes of the nose and is characterized by sneezing, itching nose/eyes, watery rhinorrhea, nasal congestion, and sometimes, a nonproductive cough . An attack may be precipitated by inhalation of an allergen (dust, pollen, animal dander)..Antihistamines and/or intranasal corticosteroids are preferred for allergic rhinitis .

ثالثاً. الأدوية المستعملة لمعالجة التهاب الأنف والسعال :

أ. التهاب الأنف : هو التهاب الأغشية المخاطية للأنف ويتميز بالعطاس وحكة الأنف والعينين وثر الأنف المائي واحتقان الأنف وأحياناً سعال غير منتج . قد تحصل الهجمة باستنشاق مُستأرج (غبار ، طلع ، وَبَع الحيوان ”وسف صغير من الشعر أو الريش يسبب الأرجية للإنسان“) .. تفضل مضادات الهيستامين والستيرويدات القشرية داخل الأنف في التهاب الأنف الأَرَجِيّ .

a. Antihistamines.

First generation antihistamines, such as **diphenhydramine (Benadryl, Compose)[®]** and **chlorpheniramine, brompheniramine**, are usually not preferred due to adverse effects, such as sedation, performance impairment, and other anticholinergic effects.

Azelastine (Astelin, Astepro)[®], **cetirizine (Zyrtec)[®]**, **desloratadine (Clarinet)[®]**, **loratadine (Claritin)[®]**, **fexofenadine (Allergra)[®]** are second generation (non sedating) antihistamines, which are preferred for rhinitis now.

Combination of antihistamines with decongestants are effective when congestion is a feature of rhinitis .

أ. مضادات الهيستامين :

لا يفضل الجيل الأول مثل **diphenhydramine (Benadryl, Compose)[®]** and **chlorpheniramine, brompheniramine** بسبب التأثيرات الضائرة مثل التهدئة وخلل الأداء وغيرها من تأثيرات مضادة للفعل الكولينيني.

يستعمل من الجيل الثاني **Azelastine (Astelin, Astepro)[®]**, **cetirizine (Zyrtec)[®]**, **desloratadine (Clarinet)[®]**, **loratadine (Claritin)[®]**, **fexofenadine (Allergra)[®]**.

توليف مضادات الهيستامين مع مضادات الاحتقان فعال عندما يكون الاحتقان ملمحاً في التهاب الأنف.

b. **-Adrenoceptor agonists** : (1) α -Adrenoceptor agonists act as nasal decongestants ; (2) These agents include epinephrine and oxymetazoline, which are administered as nasal aerosols; pseudoephedrine, which is administered orally; and phenylephrine, which may be administered orally or as a nasal aerosol ; (3) Administration as an aerosol is characterized by rapid onset, few systemic effects, and an increased tendency to produce rebound nasal congestion. Oral administration results in longer duration of action, increased systemic effects, and less potential for rebound congestion and dependence ; (4) These agents reduce airway resistance by **constricting dilated arterioles in the nasal mucosa**.

ب. ناهضات المُستَقْبَلات الأدرينية—الألفا α —adrenoceptor agonists :

(١) تعمل ناهضات المُستَقْبَلات الأدرينية—الألفا α مُزيلات لاحتقان الأنف nasal decongestants .

(٢) تتضمن هذه الأدوية الإبينفرين و الأوكسي ميتازولين **oxymetazoline** [®] (Afrin, Dristan) ، اللذان يُعطيان بشكل ضبابي aerosols أنفية ؛ سُودُوايْفِيدْرِين [®] pseudoephedrine (Sudafed) ، الذي يُعطى فمويّاً ؛ و فينيليفرين [®] phenylephrine (Neosynephrine, Sudafed PE) ، الذي قد يُعطى فمويّاً أو على شكل بخاخ للأنف .

(٣) يتميز إعطاء الضبوب بسرعة بدء التأثير وقلة التأثيرات الجانبية وزيادة الميل لإحداث احتقان الأنف الإرْتِدادي . أمّا الإِعطاء الفموي فيطيل مُدّة التأثير ويزيد التأثيرات المجموعيّة وينقص احتمال حدوث الاحتقان المرْتد والاعتماد .

(٤) آلية فعلها تضيق الشريانات المتوسعة في المخاطية الأنفية عبر تنبيه المستقبلات الألفا ١ α مما ينقص مقاومة المسلك الهوائى فى الأنف .

(5) α -Adrenoceptor agonists produce adverse effects that include nervousness, tremor, insomnia, dizziness, and rhinitis medicamentosa (chronic mucosal inflammation due to prolonged use of topical vasoconstrictors, characterized by rebound congestion, tachyphylaxis, dependence, and eventual mucosal necrosis).

(٥) تتضمن التأثيرات الضائرة لناهضات الأدرينينية—الألفا α العصبية nervousness والرعاش tremor والأرق insomnia والدوخة dizziness والتهاب الأنف الدوائي المنشأ rhinitis medicamentosa (التهاب المخاطية المزمن بسبب الاستعمال المطول لمضيقات الأوعية الموضعية ، مُميّز بالاحتقان الارتدادي وتسرع المقاومة tachyphylaxis والاعتماد ونخر المخاطية) .

c. Inhaled corticosteroids

Topical corticosteroids are administered as nasal sprays to reduce systemic absorption and adverse effects.

These agents require 1–2 weeks for full effect.

ج. الكورتيكوستيرويدات الإنشاقية :

تُعطى الكورتيكوستيرويدات الموضعية بشكل بخاخات أنفية لتقليل الامتصاص المجموعي والتأثيرات الضائرة . تتطلب هذه الأدوية ١ – ٢ أسبوع من أجل التأثير الكامل .

INHALED CORTICOSTEROIDS

<i>Beclomethasone</i> BECONASE AQ, QVAR	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
<i>Budesonide</i> PULMICORT, RHINOCORT	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
<i>Ciclesonide</i> ALVESCO, OMNARIS, ZETONNA	Allergic rhinitis
<i>Fluticasone</i> FLONASE, FLOVENT	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
<i>Mometasone</i> ASMANEX, NASONEX	Allergic rhinitis, Asthma
<i>Triamcinolone</i> NASACORT AQ	Allergic rhinitis

d. Other drugs.

Ipratropium bromide (Atrovent), a poorly absorbed ACh antagonist administered by nasal spray, is approved for rhinorrhea associated with the common cold or with allergic or nonallergic seasonal rhinitis.

Cromolyn

د. الأدوية الإضافية :

إنَّ الـ **ipratropium bromide (Atrovent)[®]** ، مُناهضُ الأَسيتيل كُولين ، العَسِيرُ الامتصاص ، المُعطى عبر البَخاخ الأنفِيّ nasal spray ، مُصدّق الاستعمال في النثرُ الأنفِيّ rhinorrhea المُتَراپط مع الزُكام common cold أو مع التهاب الأنف الفصليّ الأَرَجِيّ allergic وغير الأَرَجِيّ .

كرومولين Cromolyn

B. Cough : 1. Characteristics of cough. Cough is produced by the cough reflex, which is integrated in the cough center in the medulla. The initial stimulus for cough probably arises in the bronchial mucosa, where irritation results in bronchoconstriction. "Cough" receptors, specialized stretch receptors in the trachea and bronchial tree, send vagal afferents to the cough center and trigger the cough reflex.

2. Selected drugs :

a. Antitussive agents :

(1) Opioids: Codeine(with guifenesin)

decrease sensitivity of central cough center to peripheral stimuli and decrease mucosal secretions.

ب. السعال Cough :

١. **مُمَيَّزَات السعال :** يحصل السعال عبر منعكس السعال ، الذي يتكامل في مركز السعال في النخاع . قد ينشأ التنبه البدئي للسعال في المخاطية القصبيّة ، حيث يؤدي التهيج إلى تضيق قسبيّ . إنّ مستقبلات "السعال" ، مُسْتَقْبَلَات شَدّ مُتَخَصِّصَة في الرُّغَامَى والشَّجَرَة القَصْبِيَّة ، تُرْسِل واردة مُبْهَمِيَّة إلى مركز السعال وتُحَفِّز منعكس السعال .

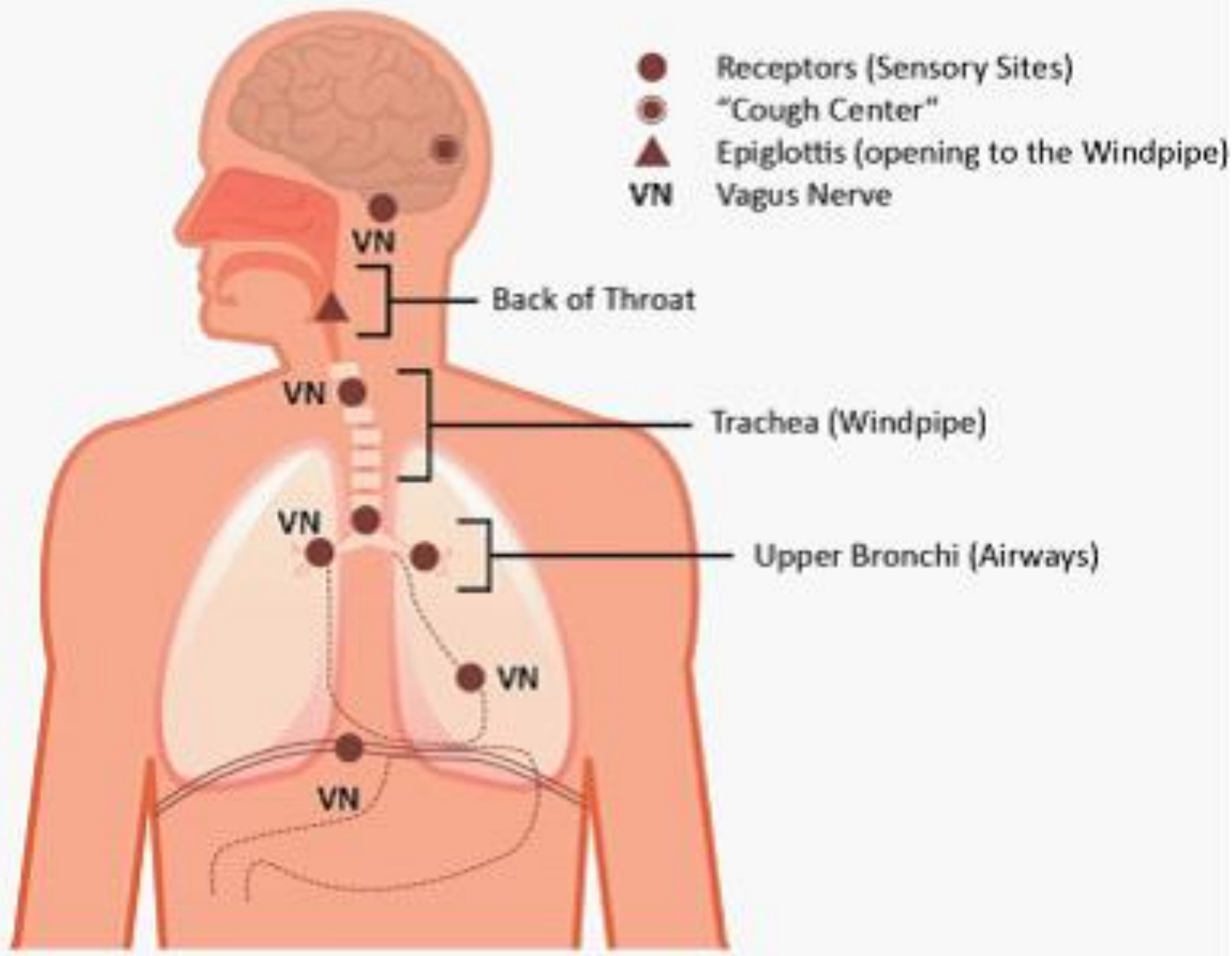
٢. الأدوية الانتقائيّة :

أ. الأدوية المُضادَّة للسُّعال Antitussive agents :

(١) أفيونيّات المَفْعُول Opioids :

الكودين codeine (with guaifenesin)

تُنْقِص حساسيّة مركز السعال المركزي تجاه المنبهات المحيطيّة وتُنْقِص الإفرازات المخاطيّة .



(2) **Dextromethorphan (Various)**[®] is the dextrorotatory— isomere of methylated derivative of levorphanol.

يُعدّ الديكسْتروميْتورفان مُصاوِغاً مُيَمِّناً D-isomers لأحد أفيونيّات الفعل الليفورفانول ..

(3) **Benzonatate (Tessalone, Perles)**[®]

مشابه بنيوياً للبروكائين وباقي المخدرات الموضعية من نمط الإستر . ينقص بفعله المخدر موضعياً نشاط مستقبلات السعال المحيطية التمثيطية في المسالك الهوائية والرئتين فيمنع منعكس السعال من مصدره ..

b. Expectorants **طارادات البلغم**

تعمل بإنتاج مخاط مائي قليل اللزوجة (أي تنبه إنتاج المخاط المائي القليل اللزوجة) وتتضمن :

Guaifenesin (Various)[®]

يعمل مباشرةً عبر السبيل المعدي المعوي منبهاً منعكس المبهم .

MEDICATION	INDICATION
SHORT-ACTING β_2 ADRENERGIC AGONISTS (SABAs)	
Albuterol PROAIR, PROVENTIL, VENTOLIN	Asthma, COPD
Levalbuterol XOPENEX	Asthma, COPD
LONG-ACTING β_2 ADRENERGIC AGONISTS (LABAs)	
Arformoterol BROVANA	COPD
Formoterol FORADIL, PERFORMIST	Asthma, COPD
Indacaterol ARCATA	COPD
Olopateterol STRIVERDI RESPMAT	COPD
Salmeterol SERVENT	Asthma, COPD
INHALED CORTICOSTEROIDS	
Beclomethasone BECOTASE AQ*, QVAR	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
Budesonide PULMICORT, RHINO-CORT*	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
Ciclesonide ALVESICO, OMBASIS*, ZETONNA*	Allergic rhinitis, Asthma
Fluticasone FLOINASE*, FLOVENT	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
Mometasone ASMANEX, NASONEX*	Allergic rhinitis, Asthma
Triamcinolone NASACORT*	Allergic rhinitis, Asthma
LONG-ACTING β_2 ADRENERGIC AGONIST/CORTICOSTEROID COMBINATION	
Formoterol/budesonide SYMBICORT	Asthma, COPD
Formoterol/mometasone DULERA	Asthma, COPD
Salmeterol/fluticasone ADVAIR	Asthma, COPD
Vilanterol/fluticasone BREO ELLIPTA	COPD
SHORT-ACTING ANTICHOLINERGIC	
Ipratropium ATROVENT	Allergic rhinitis, Asthma, COPD
SHORT-ACTING β_2 AGONIST/SHORT-ACTING ANTICHOLINERGIC COMBINATION	
Albuterol/ipratropium COMBIVENT RESPMAT, DUONER	COPD
LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC (LAMA)	
Aclidinium TUDORZA PRESSAIR	COPD
Glycopyrrolate SEEBRI NEOHALER	COPD
Tiotropium SPIRIVA	Asthma, COPD
Umeclidinium INCRUSE ELLIPTA	COPD
LABA/LAMA COMBINATION	
Formoterol/glycopyrrolate BEVESPI AEROSPHERE	COPD
Indacaterol/glycopyrrolate UTERON NEOHALER	COPD
Vilanterol/umeclidinium ANORO ELLIPTA	COPD
Olopateterol/tiotropium STOKIO RESPMAT	COPD
LEUKOTRIENE MODIFIERS	
Montelukast SINGULAR	Asthma, Allergic rhinitis
Zafirlukast ACCOLATE	Asthma
Zileuton ZYFLO-CR	Asthma
ANTIHISTAMINES (H₁-RECEPTOR ANTAGONISTS)	
Azelastine ASTELIN, ASTEPRO*	Allergic rhinitis
Cetirizine ZYRTEC	Allergic rhinitis
Desloratadine CLARINEX	Allergic rhinitis
Fexofenadine ALLEGRA	Allergic rhinitis
Loratadine CLARITIN	Allergic rhinitis
α-ADRENERGIC AGONISTS	
Oxymetazoline AFRIIN, DEXTAN	Allergic rhinitis
Phenylephrine NEOSYNEPHRINE, SUGAZED PE	Allergic rhinitis
Pseudoephedrine SUDAFED	Allergic rhinitis
AGENTS FOR COUGH	
Benzonatate TESSALON PERLES	Cough suppressant
Codeine (with guaifenesin) VARIDOL*	Cough suppressant/expectorant
Dextromethorphan VARIDOL	Cough suppressant
Dextromethorphan (with guaifenesin) VARIDOL	Cough suppressant/expectorant
Guaifenesin VARIDOL	Expectorant
OTHER AGENTS	
Benralizumab FAZENBA	Asthma
Cromolyn NASALCROM*	Asthma, Allergic rhinitis
Mepolizumab NUCALA	Asthma
Omalizumab XOLAIR	Asthma
Reslizumab CINQUAIR	Asthma
Roflumilast DALIRESP	COPD
Theophylline ELIKOPHYLLIN, THEO-24	Asthma, COPD

Figure 39.1 Summary of drugs affecting the respiratory system. *Indicates intranasal formulation. SABA = short-acting β_2 agonist; LABA = long-acting β_2 agonist; LAMA = long-acting muscarinic antagonist.