

بسم الله الرحمن الرحيم

فارماکوتراپی آسم

درمان دارویی، گام اصلی درمان بسیاری از بیماران آسمی می باشد. برنامه ملی آموزش و پیشگیری از آسم ایالات متحده (NAEPP) در سال ۲۰۰۷ رویکرد گام به گام درمان دارویی آسم را ارائه نموده که در این متن منعکس شده است. رویکرد گام به گام دارو درمانی بر پایه افزایش تدریجی دارو تا کنترل کامل بیماری و سپس کاهش تدریجی تا حد امکان (جهت کاهش عوارض جانبی داروها) می باشد.

گام نخست در تعیین درمان مناسب (برای بیمارانی که قبلاً درمان دارویی نگهدارنده دریافت ننموده اند)، مشخص نمودن شدت آسم بیمار می باشد، شدت آسم با در نظر گرفتن عوامل ذیل تعیین میگردد:

علائمی که بیمار در طول ۲ تا ۴ هفته گذشته گزارش می کند، سطح عملکرد ریه (FEV_1 , FEV_1/FVC) و دفعات وقوع علائم شدید در سال که نیازمند درمان با گلوکورتیکوئید خوراکی میگردد.

استفاده از ۳ شاخص مزبور جهت تعیین شدت بیماری در افراد بالای ۱۲ سال در جدول ذیل آمده است.

دسته بندی شدت آسم در اطفال ۵ تا ۱۱ سال نیز مشابه آن چیزی است که در مورد بزرگسالان نشان داده شده است.

Classifying asthma severity and initiating treatment in youths greater than or equal to 12 years of age and adults

Components of severity		Classification of asthma severity (≥ 12 years of age)			
		Intermittent	Persistent		
			Mild	Moderate	Severe
اختلال	علائم	دو روز یا کمتر در یک هفته	بیشتر از دو روز در هفته (اما نه هر روز)	هر روز	در تمام طول روز
Normal					

FEV₁ /FVC: 8 to 19 years 85 percent 20 to 39 years 80 percent 40 to 59 years 75 percent 60 to 80 years 70 percent	تعداد دفعات بیدار شدن شبانه	دو بار یا کمتر در طول ماه	سه تا چهار بار در ماه	بیشتر از یکبار در هفته (اما نه هر شب)	اغلب (هفت شب در هفته)
	تعداد دفعات استفاده بتاآگونیست کوتاه اثر (اما نه برای پیشگیری از برونکواسپاسم ناشی از ورزش)	دو روز یا کمتر در یک هفته	بیشتر از دو روز در هفته (اما نه هرروزونه بیشتر از یکبار در روز)	هر روز	چند بار در روز
	تداخل با فعالیت عادی	ندارد	محدودیت جزئی	برخی محدودیت ها	محدودیت فوق العاده زیاد
	عملکرد ریه	FEV ₁ طبیعی بین حملات FEV ₁ بیش از ٪۸۰ پیش بینی شده	FEV ₁ بیشتر یا مساوی ٪۸۰ میزان پیش بینی شده FEV ₁ /FVC طبیعی	FEV ₁ بیشتر از ۶۰ اما کمتر از ٪۸۰ پیش بینی شده کاهش ۵ درصدی FEV ₁ /FVC	FEV ₁ کمتر از ٪۶۰ پیش بینی شده کاهش FEV ₁ /FVC بیش از ٪۵
	ریسک	حملات نیازمند گلوکوکورتیکوئید سیستمیک	صفر تا یکبار در سال (پی نوشت را ببینید)	دوبار یا بیشتر در سال (پی نوشت را ببینید)	
		شدت ودوره زمانی آخرین حمله را در نظر بگیرید			
		تعداد دفعات و شدت ممکن است در طول زمان برای بیماران هرگروه نوسان نماید			
		خطر نسبی سالانه حملات ممکن است به FEV ₁ مرتبط باشد			
گام پیش بینی شده برای شروع درمان	گام اول	گام دوم	گام سوم	گام چهارم	گام وپنجم

		و دوره کوتاه گلوکوکورتیکوئید سیستمیک را در نظر بگیرید
		در دو تا شش هفته ، سطح کنترل آسم را ارزیابی نموده و بر طبق آن درمان را تنظیم نمائید

Assessing severity and initiating treatment for patients who are not currently taking long-term control medications. Level of severity is determined by assessment of both impairment and risk. Assess impairment domain by patient's/caregiver's recall of previous two to four weeks and spirometry. Assign severity to the most severe category in which any feature occurs. At present, data are inadequate to correlate frequencies of exacerbations with different levels of asthma severity. In general, more frequent and intense exacerbations (eg, requiring urgent, unscheduled care, hospitalization, or ICU admission) indicate greater underlying disease severity. For treatment purposes, patients who had ≥ 2 exacerbations requiring oral systemic glucocorticoids in the past year may be considered the same as patients who have persistent asthma, even in the absence of impairment levels consistent with persistent asthma.

چهار جز اساسی درمان آسم عبارتند از : پایش علائم بیمار و عملکرد ریه ، آموزش بیمار ، کنترل عوامل شروع کننده بیماری و درمان دارویی

کنترل موثر بیماری نیازمند رویکرد پیش گیرانه از طریق ویزیت بیمار با برنامه زمانبندی شده می باشد که در طی آن علائم بیماری بررسی شده ، عملکرد ریه پایش شده ، تنظیم داروها صورت گرفته و آموزش مداوم به بیمار داده می شود.

درمان دارویی گام به گام آسم در افراد بالای ۱۲ سال

Stepwise approach for managing asthma in youths greater than or equal to 12 years of age and adults

Intermittent asthma	Persistent asthma :daily medication Consult with asthma specialist if step 4 care or higher is required. Consider consultation at step 3.
---------------------	---

<p>↑ درمان را در صورت نیاز یک گام بالابیرید (نخست ، تبعیت بیمار از دستورات ، عوامل محیطی و وبیماریهای همراه چک گردد) ارزیابی درمان را در صورت امکان یک گام پائین بیاورید (چنانچه بیماری حداقل در ۳ ماه گذشته به خوبی کنترل بوده است)</p> <p>↓</p>	<p>گام ششم</p> <p>کورتیکواستروئید د استنشاقی با دوز بالا + بتاآگونیست طولانی اثر + کورتیکواستروئید د خوراکی و اومالیزوماب را برای بیماران آلرژیک می توان در نظر گرفت</p>	<p>گام پنجم</p> <p>کورتیکواستروئید استنشاقی با دوز بالا + بتاآگونیست طولانی اثر و اومالیزوماب را برای بیماران آلرژیک می توان در نظر گرفت</p>	<p>گام چهارم</p> <p>کورتیکواستروئید استنشاقی با دوز متوسط + بتاآگونیست طولانی اثر جایگزین : کورتیکواستروئید استنشاقی با دوز متوسط + آنتاگونیست گیرنده لوکوترین یا تئوفیلین</p>	<p>گام سوم</p> <p>کورتیکواستروئید استنشاقی با دوز پائین + بتاآگونیست طولانی اثر (سالمترو) یا کورتیکواستروئید با دوز متوسط جایگزین : کورتیکواستروئید استنشاقی با دوز پائین + آنتاگونیست گیرنده لوکوترین یا تئوفیلین</p>	<p>گام دوم</p> <p>کورتیکواستروئید استنشاقی با دوز پائین ، کروتیکواستروئید (مونته لوکاست) یا تئوفیلین</p>	<p>گام اول</p> <p>بتا آگونیست کوتاه اثر - در موقع لزوم (سالبوتامول استنشاقی)</p>
<p>*در هر گام ، آموزش بیمار ، کنترل عوامل محیطی و مدیریت بیماری های زمینه ای مورد نظر قرار گیرد. * استفاده از بتاآگونیست کوتاه اثر ، بیش از دو بار در هفته جهت رفع علائم (اما نه برای پیشگیری از برونکواسپاسم ناشی از ورزش) نشانه کنترل ناکافی و نیاز به درمان در گام بالاتر است .</p>						

If alternative treatment is used and response is inadequate, discontinue it and use the preferred treatment before stepping up. Theophylline requires monitoring of serum concentration levels. In step 6, before oral systemic corticosteroids are introduced, a trial of high-dose ICS + LABA + either LTRA or theophylline may be considered, although this approach has not been studied in clinical trials.. Immunotherapy for steps 2-4 is based on Evidence B for house-dust mites, animal danders, and pollens; evidence is weak or lacking for molds and cockroaches. Evidence is strongest for immunotherapy with single allergens. The role of allergy in asthma is greater in children than in adults. Clinicians who administer immunotherapy or omalizumab should be prepared and equipped to identify and treat anaphylaxis that may occur. **ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting inhaled beta₂-agonist; LTRA: leukotriene receptor antagonist; SABA: inhaled short-acting beta₂-agonist.**

زمانی که یکی از وضعیت های زیر موجود باشد ارجاع بیمار توصیه می‌گردد:

-بیمارانی که آسم تهدید کننده حیات را تجربه می نمایند.

-بیماری که به بستری شدن در بیمارستان یا بیشتر از دو بار متوالی استفاده از کورتیکواستروئید خوراکی نیاز پیدا می کنند.

-بزرگسالان و اطفال بالای ۵ سال که نیازمند درمان گام چهارم یا بالاتر می گردند. همچنین کودکان زیر ۵ سالی که نیازمند درمان گام سوم یا بالاتر می گویند.

- آسمی که علیرغم یک درمان فعال ۳ تا ۶ ماهه و مانیتورینگ مناسب کنترل نگردند.

-بیمارانی که به درمان پاسخ نمی دهند.

-تشخیص آسم نامعلوم باشد.

-وضعیت های همراهی که کنترل بیماری را پیچیده تر می نمایند(مانند پولیپ بینی ، سینوزیت مزمن، رینیت شدید، ، اختلال در عملکرد طناب صوتی ، COPD و ...)

همچنین وضعیت های احتمالی دیگر جهت ارجاع عبارتند از :

-بزرگسالان و اطفال بالای ۵ سال که نیازمند درمان گام سوم یا بالاتر می گردند. همچنین کودکان کمتر از ۵ سال که نیازمند درمان گام دوم و بالاتر می گردند.

-جائی که به نظر می رسد عوامل شغلی ، فاکتورهای شروع کننده بیماری هستند.

- بیمارانی که مشکلات روانی در کنترل آسم آنها ممانعت ایجاد می نمایند و یا بیمارانی که نیازمند ارجاع به پزشک متخصص دیگر بدلیل مشکل ثانوی می شوند.

در پایان برخی نکات قابل استفاده در مورد برخی داروهای مذکور در جدول فوق ، به شرح ذیل ، ذکر می گردد:

* سالبوتامول استنشاقی : شروع اثر (۵ دقیقه) - متوسط دوره اثر (۴ تا ۶ ساعت) - قابل استفاده بعنوان پیش گیری از عوامل قابل پیش بینی ایجاد کننده آسم و برونکو اسپاسم ناشی از فعالیت (۱۰ تا ۲۰ دقیقه قبل از تماس با عوامل یا قبل از فعالیت استفاده گردد)

* ایپراتروپیوم بروماید : آنتی کولینرژیک - به عنوان جایگزین بتا آگونیست کوتاه اثر در کنترل علائم حملات آسم ، به جز در شرایط خاص (تاکی آریتمی ناشی از بتا آگونیست کوتاه اثر یا مصرف مهارکننده های مونوآمین اکسیداز) توصیه نمی شود - شروع اثر آهسته تر از سالبوتامول (۱۵ تا ۲۰ دقیقه) ونیز اثر گشادکنندگی کاملا پائین تر

به جز در مرحله حاد حملات آسمی شدید ، در ترکیب با سالبوتامول از سالبوتامول به تنهایی برتر نمی باشد.

* کرومولین : داروی جایگزین برای جلوگیری از برونکواسپاسم ناشی از فعالیت یا پیش گیری از علائم ناشی از تماس با آلرژن - مزیت آن فقدان عوارض جانبی قابل ذکر می باشد - زمان استفاده ۱۰ تا ۲۰ دقیقه قبل از فعالیت یا تماس با آلرژن - زمانی که با بتا آگونیست کوتاه اثر استفاده شود می تواند اثر محافظتی بیشتری فراهم آورد.

* تتوفیلین : بدلیل اثر ضد التهابی خفیف ، عوارض جانبی ، فاصله کم بین دوز درمانی و دوز سمی و احتمال وقوع تداخلات دارویی ، کمتر استفاده می شود - در هر صورت بدلایلی چون قیمت پائین ، داشتن شکل دارویی خوراکی و قابلیت استفاده در دوران بارداری ، در برخی بیماران ممکن است ، قابل استفاده باشد .

* مونته لوکاست : تداخل دارویی آشکاری ندارد - یکبار در روز ۱۰ میلی گرم (می تواند هر شب استفاده گردد) - در کنترل علائم آلرژی فصلی می تواند معادل آنتی هیستامین های نسل دوم موثر باشد - در آسم مزمن خفیف ، درمان جایگزین می تواند مونته لوکاست ، کرومولین یا تتوفیلین باشد که بهترین گزینه مونته لوکاست می باشد .

- بتا آگونیست های طولانی اثر مانند سالمترول و فورمترول (طول اثر حداقل ۱۲ ساعت دارند) تنها باید در ترکیب با عوامل ضد التهاب خصوصا گلوکوکورتیکوئیدها استفاده شوند .

- برخی مدارک از سلامت بیشتر بودزوناید نسبت به دیگر گلوکوکورتیکوئیدها در دوران بارداری حمایت می نماید

- قبل از افزایش سطح درمان (در بیمارانی که آسم آنها به خوبی کنترل نیست) ، احتمال عدم رعایت صحیح دستور دارویی ، عدم استفاده صحیح از اسپری های استنشاقی ویا وجود بیماری های دیگری چون ریفلاکس ، سینوزیت و... را می باید در نظر گرفت .

- اگر علائم در یک دوره ۳ تا ۶ ماهه به خوبی کنترل باشد ، باید جهت کاستن از داروهای تجویزی اقدام نمود - تصمیم در مورد کاستن از میزان دارو یا قطع آن (بتاآگونیست طولانی اثر یا گلوکوکورتیکوئید) از بیماری تا بیمار دیگر می توند متفاوت باشد - در صورت استفاده از دوز متوسط + بتاآگونیست طولانی اثر ، در ابتدا باید بتاآگونیست طولانی اثر را قطع نمود - هنگام کاستن از دوز گلوکوکورتیکوئید ، دوز دارو باید در مقادیر ۲۵ تا ۵۰ درصد ودر فواصل ۳ماه یا بیشتر کاسته شود (تا پائین ترین دوزی که بیمار در حالت کنترل مناسب قرار داشته باشد)

2014 UpToDate

Usual doses of combination inhaled glucocorticoids and long-acting beta-agonists for the treatment of asthma in adolescents age 12 and older and adults

Medication		Low dose	Medium dose	High dose
Budesonide/formoterol HFA				
80	mcg-4.5 mcg	2 puffs twice a day		
160	mcg-4.5 mcg		2 puffs twice a day	

Fluticasone/salmeterol HFA				
50	mcg-25 mcg	2 puffs twice a day		
125	mcg-25 mcg		2 puffs twice a day	
250	mcg-25 mcg			2 puffs twice a day

Do not exceed the maximum number of puffs per day listed in the table due to the risk of toxicity from an excess dose of salmeterol or formoterol.

Estimated comparative daily doses for inhaled glucocorticoids in adolescents and adults

Drug	Low dose	Medium dose	High dose
Beclomethasone HFA	100 to 300 mcg	300 to 600 mcg	>600 to 1200 mcg
50 mcg per puff			
250 mcg per puff			
Budesonide DPI	200 to 600 mcg	600 to 1200 mcg	>1200 to 1600 mcg
100 mcg per inhalation	(2 to 6 inhalations)		
200 mcg per inhalation	(1 to 3 inhalations)	(3 to 6 inhalations)	(7 to 8 inhalations)
400 mcg per inhalation	(1 inhalation)	(2 to 3 inhalations)	(4 inhalations)
Fluticasone HFA	100 to 300 mcg	300 to 500 mcg	>500 to 1000 mcg
50 mcg per puff	(2 to 6 puffs)		
125 mcg per puff	(2 puffs)	(3 to 4 puffs)	(5 to 8 puffs)

250 mcg per puff

(3 to 4 puffs)