

تأثير مستنشق الايبيراتروبيوم بروميد ipratropium bromide على السعال المزمن التالي لإنتانات الطرق التنفسية العلوية

الدكتور حسين ميهوب سلمان*

(تاريخ الإبداع 11 / 4 / 2007. قبل للنشر في 28 / 5 / 2007)

□ الملخص □

أجريت الدراسة على 35 مريضاً من غير المدخنين (19 ذكوراً و 16 إناثاً) تم انتقاؤهم بعناية من بين المرضى الذين راجعونا خلال الفترة بين 1 / 1 / 2004 و 1 / 1 / 2007. كانت شكاوى جميع هؤلاء المرضى من سعال مزمن مستمر منذ أكثر من شهرين مع قصة قبل ذلك لإنتانات طرق تنفسية علوية غالباً من منشأ فيروسي. عولج جميع هؤلاء المرضى قبل مراجعتنا بمختلف أنواع الصادات الحيوية ومهدئات السعال والموسعات القصبية والكورتيكوستيرويدات الإنشاقية دون أية استجابة. بعد نفي وجود أية أمراض أخرى يمكن أن تكون سبباً لهذا السعال أعطي هؤلاء المرضى في المرحلة الأولى من العلاج مستنشق غازي خال من أية مادة دوائية (placebo) مع الطلب منهم القيام بمجموعة من الإجراءات الوقائية الصارمة لمدة أسبوعين، تلا ذلك معالجة لمدة أسبوعين آخرين بمستنشق ipratropium bromide بجرعة 240 ميكروغرام في اليوم لمدة أسبوعين أيضاً ومع متابعة الإجراءات الوقائية نفسها. بمقارنة نتائج هاتين الطريقتين في العلاج لاحظنا تحسن عند 94,3 % من المرضى خلال فترة العلاج بـ ipratropium bromide، مقابل 22,8 % خلال فترة العلاج الغفل مع وجود فارق إحصائي جوهري جداً ($X^2 = 16,5$)، حيث سجل تحسن بسيط عند ستة مرضى وتحسن واضح عند مريضين خلال فترة العلاج الغفل، بينما سجل تحسن بسيط عند 4 مرضى و تحسن واضح عند 16 مريضاً وشفاء تام عند 13 مريضاً (من بينهم الثمانية مرضى الذين شعروا بتحسن خلال المرحلة الأولى من العلاج) خلال فترة العلاج بـ ipratropium bromide. ننصح بإعطاء مستنشق ipratropium bromide مع اتباع مجموعة من الإجراءات الوقائية لجميع المرضى الذين يشكون من سعال مزمن غير مشخص، معتمد على العلاج وتال لإنتانات طرق تنفسية علوية. تم تحليل آلية تأثير ipratropium bromide في هذه الحالات ودور العصب المبهم وبالتالي irritant receptors في هذه الآلية.

كلمات مفتاحية: السعال، ايبيراتروبيوم بروميد، العصب المبهم، المستقبلات المخرشة سريعة الاستجابة، الالتحام المحكم، الالتحام الراشح.

* أستاذ مساعد في قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

The Effect of Ipratropium Bromide on Chronic Cough in Cases Following upper Respiratory Tract Infection

Dr. Hssain Maihoub SALMAN*

(Received 11 / 4 / 2007. Accepted 28/5/2007)

□ ABSTRACT □

The study was carried out on 35 of none smoking patients (19 males and 16 females) in period from 1.1. 2004 to 1.1. 2007. A chronic cough for more than two months was the complaint of those patients in addition to infection of upper respiratory tract in morbid story. All those patients were treated before visiting us by all kinds of anti cough drugs without any positive response. After a proper investigation to eliminate any other diseases causes for this cough, the patients were given a gas inhalation (placebo) without any chemical substance. The patients were requested to follow very tough preventative procedures for two weeks. Moreover, a treatment for another two weeks with ipratropium bromide inhaler with 240 µg per day continues the same preventative procedures. A comparison of those two different treatment methods shows an improvement by 94.3% for the treated patients by ipratropium bromide and 22.8% improvements for the patients with placebo treatment with significant statistical difference ($X^2 = 16.5$). A simple improvement was noticed in 4 patients and a remarkable improvement in 16 patients and full recovery in 13 patients during ipratropium bromide treatment. In conclusion, we recommend taking ibratroubum promide inhaler in addition to preventative procurers for all patients who complain from chronic cough as a result of upper respiratory tract infection.

Keywords: Cough, Ipratropium bromide, Nervus vagus, Irritant receptors, Tight junction, Leaky junction.

* Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

ipratropium bromide مركب رباعي الأمونيوم له خواص مضادة للفعل الكولينى (الباراسيمبتاوي) وصيغته الكيميائية المفصلة (+)-tropate(8r)-3a-hydroxyl-8-isopropyl-1ah,5Ah-tropanium bromide وهو يبدي في الدراسات قبل الإكلينيكية تأثيراً مثيراً للمنكسات التي يقوم العصب المبهم nervus vagus بدور الوساطة فيها، وذلك بمقاومة مفعول الأسيتيل كولين، وهو العامل الناقل المنطلق من العصب المبهم، مما يؤدي ومن خلال تثبيط عمل الأنزيم guanylcyclase إلى منع تحول (GTP) guanosine triphosphate إلى (cyclic GMP) cyclic guanosine monophosphate، ومن ثم إلى منع زيادة تركيز هذا الإنزيم داخل الخلية والذي ينتج عن التفاعل بين الأسيتيل كولين وبين المستقبلات الموسكارينية في العضلات الملساء للشعب الهوائية. هذه العملية مع تأثيراتها على مضخة الكالسيوم تؤدي إلى زيادة تدفق شوارد الكالسيوم إلى خارج الخلية العضلية، ومن ثم إلى استرخائها [1,2,3,4] إن اتساع الشعب الهوائية الذي يحدث عقب استنشاق ipratropium bromide هو أثر موضعي مختص مكانياً بالرئة وليس أثراً جهازياً [5,6,7]. يوجد هذا المستحضر الدوائي فقط للاستخدام عن طريق الاستنشاق (مستنشق، كبسولات للاستنشاق، وكذلك سائل للاستخدام في أجهزة الإرزاز)، ويستخدم كموسع للشعب الهوائية في العلاج الداعم للتشنج الشعبي عند مرضى الالتهاب الشعبي المزمن وانتفاخ الرئة؛ كما ينصح باستخدام هذا المركب بالاشتراك مع أحد مقلدات بيتا عن طريق الاستنشاق لعلاج التشنج القصبي الحاد المصاحب للمرض الرئوي الانسدادي المزمن وللربو القصبي [8,9,7,10,11]. نظراً لانخفاض الامتصاص الجهازى لهذا المستحضر، فإن الآثار الجانبية المضادة للفعل الكولينى مثل تسرع القلب والخفقان، واضطرابات التكيف البصري، واضطرابات الحركة المعوية المعوية، واحتباس البول تكون نادرة وقابلة للعكس.

في السنوات الأخيرة تم تطوير أشكال دوائية أخرى من مشتقات الأتروبين، إضافة إلى ipratropium bromide، أثبتت الدراسات تأثيراتها الإيجابية والفعالة عند مرضى COPD [12].

هدف الدراسة:

إيجاد طريقة علاجية للسعال المزمن في الحالات غير المشخصة التالية لإصابات الطرق التنفسية العلوية بعد نفاذ جميع الطرق والوسائل العلاجية المستخدمة.

المرضى وطريقة الدراسة:

تم انتقاء مرضى هذه الدراسة بعناية من بين المرضى الذين راجعونا في الفترة الواقعة بين 1/1 / 2004 و 1/1 / 2007 والذين انطبقت عليهم شروط هذه الدراسة. شملت الدراسة 35 مريضاً (19 ذكوراً و 16 نساء) من غير المدخنين تراوحت أعمارهم بين 16 و 51 عاماً. شكوا جميع هؤلاء المرضى من سعال معند منذ أكثر من شهرين. في القصة المرضية عند جميع هؤلاء المرضى إلتان طرق تنفسية علوية غالباً من منشأ فيروسي، بدأ بعده سعال لم يستجب على كل المحاولات العلاجية. قبل مراجعتنا عولج جميع مرضى هذه الدراسة بداية بالصادات الحيوية ومهدئات السعال التقليدية ومضادات الاحتقان الأنفية، وعندما لم تحصل استجابة تم اللجوء إلى الموسعات القصبية (مقلدات المستقبلات بيتا) والمقشعات إضافة إلى الستيروئيدات الانشاقية لكن دون جدوى أيضاً.

عند مراجعتنا ومن أجل نفي جميع الأسباب الأخرى التي من الممكن أن تكون مسببة لهذا السعال أجري لجميع المرضى الإجراءات التشخيصية الآتية:

- تحاليل دموية (تعداد وصيغة، سرعة التثقل) كانت ضمن الحدود الطبيعية عند جميع المرضى.
- صورة صدر شعاعية (طبيعية عند جميع المرضى).
- اختبارات وظائف رئة (آفة سادة خفيفة عند 12 مريضاً FEV1 /VC بين 60 و 70 %).
- اختبارات التحسس الجلدية بطريقة prick test شملت المجموعات الرئيسية من العت المنزلي وغبار الطلع والعفن المنزلي إضافة إلى الصوف والحيوانات المنزلية والريش (كانت سلبية عند جميع المرضى).
- تصوير طبقي محوري للصدر لم يبدي أية تغيرات مرضية.
- استشارة طبيب أنف أذن حنجرة.

نصح جميع هؤلاء المرضى عند بدء الدراسة بالإجراءات الوقائية الآتية، حيث أعطيت هذه التعليمات مكتوبة

لكل مريض:

1. الابتعاد النهائي عن الأجواء الملوثة كافة (دخان، غازات، بخار، غبار... الخ).
2. الامتناع النهائي عن التدخين أو التواجد في أماكن وجود المدخنين.
3. تجنب العمل أو الإقامة أو الجلوس في الأماكن المحصورة (قاعات التدريس، الاجتماعات المغلقة... الخ).
4. التهوية المستمرة للمنزل خاصةً غرف النوم.
5. إزالة الحرامات (البطانيات) وكل الأشياء اللاقطة للغبار من غرف النوم.
6. عدم الانتقال المفاجئ من وسط دافئ إلى وسط بارد وبالعكس.
7. عدم شرب أو تناول مأكولات باردة (من البراد) وحامضة، وكذلك عدم شرب سوائل ساخنة جداً.
8. الاعتماد على السوائل الساخنة (زوبع، بابونج، زهورات، زوفا... الخ) والعسل الطبيعي.
9. عدم التنفس عن طريق الفم، لأن مهمة الأنف كما هو معروف تنقية الهواء وترطيبه وتسخينه، ولذلك فإن التنفس عن طريق الفم سيؤدي إلى دخول هواء ملوث ويارد إلى الجهاز التنفسي مع ما لذلك من دور كبير في إثارة السعال وزيادة حدته، أما تجنب التنفس عن طريق الفم فيتم باتباع الإجراءات الوقائية التالية:
- معالجة احتقان الأنف بالأدوية والقطرات الأنفية المناسبة.
- تخفيف الكلام وعدم التكلم بصوت مرتفع والامتناع عن الضحك.
- تجنب الإجهاد والتعب وخاصة في الأجواء الباردة.

بالتزامن مع هذه الإجراءات الوقائية الصارمة أعطي جميع هؤلاء المرضى ولمدة أسبوعين مستنشق غازي خالي من أية مادة دوائية (placebo) لإيهام المرضى بأنهم يتلقون علاجاً. بعد تقييم حالة هؤلاء المرضى وسؤالهم عن التحسن والتراجع في حدة السعال لديهم تم إعطاهم مستنشق ipratropium bromide بجرعة 240 µg يومياً (بختان من مستنشق ipratropium bromide كل أربع ساعات) لمدة أسبوعين أيضاً، وقد تم الحصول على هذه المستنشقات بالطلب من بعض شركات الأدوية المحلية والعالمية. تم تقييم نتائج هذه الطريقة العلاجية ومقارنتها بنتائج الطريقة الأولى placebo مع إجراء دراسة إحصائية لمقارنة هذه النتائج.

النتائج:

تم تقييم النتائج من خلال تكرار السعال وحدته واستمراريته سواءً الليلي أو النهاري، وقد تم هذا التقييم حسب المعايير الآتية:

1. دون أي تحسن
2. تحسن بسيط (تراجع بسيط في مدة نوبات السعال و/ أو تباعد أكثر بين هذه النوبات)
3. تحسن واضح (تراجع كبير في حدة وزمن نوبات السعال و / أو تباعد كبير وواضح بين هذه النوبات)
4. شفاء تام

سجل تحسن واضح مع تراجع السعال الليلي والنهاري عند غالبية المرضى مباشرة بعد البدء باستخدام مستنشق ipratropium bromide، أما في نهاية الأسبوع الثاني من المعالجة فقد سجل تراجع للسعال عند 33 مريضاً (94,3 %)، وكان الفرق مقارنة بنتائج العلاج الغفل جوهرياً جداً ($X^2 = 16,5$)، حيث تراجع هذا السعال نهائياً عند 13 مريضاً، بينما كان هذا التراجع واضحاً عند ستة عشر مريضاً وبسيطاً عند أربعة مرضى بينما مريضان فقط لم يشعرا بأي تحسن. أما في أثناء فترة العلاج الغفل فشرع فقط ثمانية مرضى بنوع من التحسن (22,8 %)، ستة مرضى بتحسن بسيط ومريضان بتحسن واضح، بينما لم يشعر 27 مريضاً بأي تحسن. الثمانية مرضى الذين شعروا بتحسن في أثناء فترة العلاج الغفل كانوا من بين المرضى الذين سجل لديهم شفاء تام بعد العلاج ب ipratropium bromide، وهذا ما أعطى مصداقية أكبر عند مقارنة النتائج حيث إن هذا العدد من المرضى شعر بتحسن إضافي مما دفعنا إلى عدم حذفه من مجموع مرضى المرحلة الثانية من العلاج، وبالرجوع إلى المعلومات خلال فترة المتابعة واعتماداً على استجواب المرضى وجدنا أن هؤلاء المرضى كانوا الأكثر التزاماً بالتعليمات الوقائية التي طلب من المرضى الالتزام بها خلال مرحلتي الدراسة، أما المريضان اللذان لم يشعرا بأي تحسن خلال فترة العلاج ب ipratropium bromide فقد كانا الأقل التزاماً على الإطلاق بهذه التعليمات. لم تسجل أية أعراض جانبية للعلاج ب ipratropium bromide عند مرضى الدراسة (الجدول 1، 2).

الجدول (1) : مقارنة نتائج العلاج ب ipratropium bromide مع placebo (35 مريضاً)

طريقة العلاج	تحسن	دون تحسن
العلاج ب ipratropium bromide	33 (94,3 %)	2 (5,7 %)
العلاج الغفل placebo	8 (22,85 %)	27 (77,15)
الدراسة الإحصائية	$X^2 = 16,5$	$X^2 = 21,55$

الجدول (2) : مقارنة نتائج العلاج بـ ipratropium bromide مع placebo حسب درجات التحسن (35 مريضاً)

درجة التحسن	دون تحسن	تحسن بسيط	تحسن واضح	شفاء تام
العلاج بـ ipratropium bromide	2 (5,7) %	4 (11,5) %	16 (45,8) %	13 (37) %
placebo	27 (77,2) %	6 (17,1) %	2 (5,7) %	-
الدراسة الإحصائية	$X^2 = 22,4$	$X^2 = 1,6$	$X^2 = 10,8$	$X^2 = 13$

المناقشة:

تستخدم مضادات الاستيل كولين منذ زمن طويل في علاج الربو القصبي، بل وتعتبر أحد الأركان الأساسية في هذا العلاج، حيث طورت أشكال صيدلانية من هذه الزمرة الدوائية سهلة الاستخدام وقليلة الأعراض الجانبية (مستنشق وإرزاز)، أما أساس ومبدأ تأثير هذا النمط من العلاج فعائد بالدرجة الأولى إلى الدور الذي يلعبه العصب المبهم *nervus vagus* في آلية التنجج القصبي والمقاومة القصبية [14,13,10,9].

لقد تمت دراسة تأثير التعرض لبعض المؤثرات الخارجية كالهواء البارد ودخان السكائر على المقاومة القصبية عند الناس الأصحاء ومرضى التهاب القصبات، حيث وجد أن مرضى التهاب القصبات يتفاعلون مع هذه المؤثرات بشكل أكثر حدة منه عند الناس الطبيعيين، كما أن مقاومة الجهاز القصبي عندهم تكون أكثر بمرتين. هذا الارتفاع في المقاومة القصبية ليس ناتجاً عن التأثير الموضعي لهذه المؤثرات، والدليل على ذلك أن تأثير أحد هذه المهيجات مثلاً في بؤرة خارج نطاق الشجرة القصبية يمكن أن يؤدي إلى زيادة المقاومة القصبية [5]، حيث أثبتت التجارب كيف أن القياس المستمر للمقاومة القصبية عند مريض أعطي مهيجاً أنفياً إنشاقياً يظهر بعد فترة وجيزة (عدة ثواني) زيادة مفاجئة في المقاومة القصبية، وكيف أن هذا التفاعل القصبي يتم تثبيطه ولا يظهر عند الإغطاء المسبق لمضادات الأستيل كولين الانشاقية، كل ما سبق يعني ويؤكد حقيقة أن زيادة المقاومة القصبية في مثل هذه الحالات عائد إلى آلية انعكاسية. تؤكد العديد جداً من التجارب التي أجريت على الحيوانات أن زيادة المقاومة القصبية سببها *nervus vagus* [16,15,10,7,3,2,1]. إن الأستيل كولين الناتج عن تحريض هذا العصب هو الوسيط العصبي الذي يؤدي إلى تحريض المستقبلات الموسكارينية الموجودة في عضلات الشجرة القصبية، حيث يؤدي ذلك إلى سلسلة من التفاعلات البيوكيميائية داخل العضلات الملساء تؤدي بالنتيجة إلى تشنجها وزيادة مقاومتها. بداية هذه القوس الانعكاسية تبدأ من أماكن تعصيب العصب مثلث التوائم *nervus trigeminus* (الوجه والأنف)، وكذلك العصب البلعومي اللساني *nervus glossopharyngeus* (الحلق وتجويف الفم)، يضاف إلى ذلك وهو الأكثر أهمية النهايات الحسية للعصب البهم نفسه، هذه النهايات الحسية موجودة بأعداد كبيرة في الجهاز القصبي المركزي وتقل في نهايات الشجرة القصبية وتفرعاتها الأصغر، وهذه يقصد بها ما يسمى بالمستقبلات الحسية سريعة الاستجابة أو *irritant receptors* لأنها تستجيب لأيّة محرضات مهما كانت طبيعتها، أي ليس فقط للمؤثرات غير النوعية (الهواء البارد، الدخان، الغبار.. الخ) وإنما أيضاً للمؤثرات النوعية الأخرى كالهستامين والأستيل كولين [10]. إن تحريض *irritant receptors* يؤدي إلى حلقة مغلقة *circulus vitiosus* من التفاعلات: فمثلاً

المريض الذي يضحك أو يسعل يحصل لديه تحريض ل irritant receptors الموجودة في الشجرة القصبية المركزية مما يؤدي إلى تضيق انعكاسي في القصبات الصغيرة المحيطية، في حال وجود مفرزات في هذه القصبات المتشنجة سيسبب ذلك تحريض جديد لهذه المستقبلات مما ينتج عنه استمرارية هذه الأفعال الانعكاسية وتفاقم حدة المقاومة القصبية.

في الحالة الطبيعية ترتبط خليتين متجاورتين من الغشاء المخاطي القصبي ببعضهما بشكل محكم بحيث تحجب الفراغ تحت هذه الخلايا عن لمعة القصبات الهوائية مع ما يؤدي إليه ذلك من حماية لهذه المنطقة من المؤثرات الخارجية، هذا الارتباط يطلق عليه اسم الالتحام المحكم tight junctions [17]. دراسات قام بها Hogg و Vancouver على حيوانات التجربة أثبتت أن زيادة المقاومة القصبية عائد إلى فتح أو فك هذا الارتباط بين هذه الخلايا بحيث تصبح المنطقة المحمية عرضة للمؤثرات الخارجية وتحول tight junctions إلى ما يسمى بالالتحام الراشح leaky junctions، نهايات nervus vagus الحساسة (irritant receptors) الموجودة بين الخلايا المخاطية وفي الطبقة تحت الخلايا القصبية المخاطية تصبح عرضة لتأثير العوامل البيئية الخارجية [7,17,18].

من خلال ما سبق يمكن الاستنتاج أن السعال عند مرضى الدراسة العائد إلى خلفية إنثانية غالباً فيروسية كان سببه زيادة المقاومة القصبية، وذلك وفقاً للآلية الانعكاسية المذكورة أعلاه، حيث تسبب الحثية الالتهابية فك الارتباط بين خلايا الغشاء المخاطي القصبي أي تحول tight junctions إلى leaky junctions، وتصبح النهايات العصبية ل nervus vagus والمسماة irritant receptors عرضة للمؤثرات الخارجية المختلفة حيث تكون هنا بداية القوس الانعكاسية، أما الآلية الأخرى فهي الآلية الانعكاسية الناتجة عن إصابة الطرق التنفسية العلوية في سياق الإصابات الفيروسية (الأنف والبلعوم والحلق. .. الخ) حيث بداية هذه القوس الانعكاسية هذه المرة من أماكن تعصيب nervus trigeminus (الوجه والأنف) وكذلك nervus glossopharyngeus (الحلق وتجويف الفم). هنا تكمن الأهمية القصوى للعلاج ب ipratropium bromide في مثل هذه الحالات، حيث تتم محاصرة وإبطال عمل الوسيط العصبي الناتج عن تحريض nervus vagus أي الأستيل كولين، وهذا يؤدي إلى إعاقة تحريض المستقبلات الموسكارينية الموجودة في الشجرة القصبية وهذا يوقف بدوره سلسلة التفاعلات البيوكيميائية التي تؤدي إلى زيادة المقاومة القصبية والسعال.

إن للمؤثرات الخارجية دوراً مهماً في تحريض نهايات العصب المبهم، وذلك بعد فك الارتباط بين الخلايا الابتليالية للجدار القصبي وهنا تكمن الأهمية الكبيرة أيضاً للإجراءات الوقائية التي طلب من جميع مرضى الدراسة التقيد بها، حيث أدت إلى شعور بالتحسن عند ثمانية من مرضى العلاج الغفل (placebo)، منهم مريضان شعروا بتحسن واضح، وهم المرضى الذين كانوا أكثر التزاماً بالإجراءات الوقائية، و قد كانوا أيضاً من ضمن المرضى الذين وصلوا إلى مرحلة الشفاء التام في مرحلة العلاج ب ipratropium bromide.

إن تلازم العلاج ب ipratropium bromide مع التقيد الشديد بالإجراءات الوقائية أدى إلى شفاء تام عند 37% من مرضى الدراسة وإلى تحسن عند 94,3%، أما المرضى الذين إما لم يشعروا بأي تحسن (مريضين فقط) أو الذين كان تحسنهم بسيطاً (أربعة مرضى)، فقد كان التزامهم سواءً بالعلاج أو بالإجراءات الوقائية غير مرضياً.

في دراسة مشابهة قام بها Holmes et al على عدد أقل من المرضى (14 مريضاً) ولفترة علاجية أطول استمرت ثلاثة أسابيع وبجرعات أعلى من ipratropium bromide (320 µg يومياً) لكن دون اعتماد الإجراءات الوقائية التي اعتمدها في دراستنا، كانت النتائج قريبة من نتائج دراستنا إذ حصل شفاء تام عند ستة مرضى (42,8 %) وتحسن واضح عند 12 مريضاً (85,7 %) [19] (الجدول 3).

الجدول (3) : مقارنة نتائج الدراسة بنتائج دراسة عالمية أخرى

الدراسة	مدة المعالجة	الجرعة	الإجراءات الوقائية	تحسن	شفاء تام
دراستنا (35 مريضاً) 2007	أسبوعين	240 مكغ / يوم	+	33 (94,3 %)	13 (37 %)
Holmes et al (14 مريضاً) 1992	ثلاثة أسابيع	320 مكغ / يوم	-	12 (85,7 %)	6 (42,8 %)

مقارنة نتائج دراستنا بنتائج هذه الدراسة تثبت الأهمية الكبرى للإجراءات الوقائية التي ألزمتنا مرضانا بها حيث بجرعات أقل (240 µg يومياً) ولفترة علاجية أقصر (أسبوعين) استطعنا التوصل إلى نتائج قريبة من نتائج هذه الدراسة، وهنا تكمن أهمية هذه المحاولة، خاصة أن أهم الصعوبات التي اعترضت الدراسة كانت صعوبة الحصول على مستنشق الـ ipratropium bromide بسبب عدم توفره في الأسواق المحلية، مما استدعى تأمينه إما من قبلنا أو من قبل المرضى من الأسواق المجاورة أو من بعض شركات الأدوية العالمية والألمانية خاصة.

التوصيات:

1. في جميع أشكال السعال سواءً في الحالات المشخصة أو غير المشخصة ينصح باتباع جميع الإجراءات الوقائية التي تهدف إلى حماية ومنع إثارة الطرق التنفسية، حيث ينصح بإعطائها مكتوبة للمرضى من أجل ضمان الحد الأدنى من إمكانية تطبيقها.
2. إعطاء مستنشق الـ ipratropium bromide في جميع حالات السعال المزمن المعند غير المشخص التالي لإنتانات طرق تنفسية علوية بعد نفي جميع الأسباب الأخرى التي قد تكون سبباً لهذا السعال.
3. ضرورة السعي إلى تأمين هذا المستحضر في الأسواق المحلية السورية إما بتشجيع تصنيعه محلياً أو بتسهيل استيراده من الأسواق الخارجية، ليس فقط لأهميته في مثل تلك الحالات الواردة في الدراسة وهي بالأساس نادرة، وإنما لكون هذا المستحضر أحد الدعائم الأساسية في علاج الربو القصبي.

المراجع:

- 1 - GOLD, W. M.. *Neurohumoral interactions in airways* - Amer. Respir. Dis. 1977 (116), 127.
- 2 - GOLD, W. M., KESSLER, G. F., GOLD, D. Y. C. - *role of vagus nervus in experimental asthma in allergic dogs*. J. appl. Physiol. 1972 (33), 719.
- 3 - NADEL. J.A - *Autonomic control of airway smooth muscle and airway secretions*. Amer. Rev. respir. Dis. 1977 (116), 117.
- 4 - RYAN, M, PHARM, D., BRIAN, C, PHARM, D., PAUL, J., PERRY, BRUCE, G., POLLOCK, M. D., KENNITH, R. - *The anticholinergic drug scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity*. J. Clin. Pharmacol, 2006 (46), 1481.
- 5 - NOLTE, D., BERGRGER, D. - *On vagal bronchoconstriction in asthmatic patients by nasal irritation*. Europ. J. Respir. Dis. 64, Suppl. 128 (1983), 110.
- 6 - REID, J. K., DAVIS, B. E., COCKCROFT, D. W. - *The effect of ipratropium nasal spray on bronchial methacholine challenge* - Chest, 2005, 128 (3), 1245 – 1247.
- 7 - LANSER, K., KAUKEL, E., SILL, V. - *Reflektorische und local-irritativ induzierte Bronchokonstriktion*. Pneumol., Suppl. 1976 (1), 253.
- 8 - YEAGER, H., WEINBERG, R. M., KAUFMAN, L. V., KATZ, S. - *Asthma: comparative bronchodilator effects of ipratropium bromide and isoproterenol*. J. Clin. Pharmacol, 1976 (16), 198 – 204.
- 9 - HENRY, R. L., HILLER, E. J., MILNER, A. D., HODGES, I. G., STOKERS, G. M. - *Nebulised ipratropium bromide and sodium cromoglycate in the first two years of life*. Archives of Disease in Childhood, 1984 (59), 54 – 57.
- 10 - ZIMMERMANN, I., ULMER, W.T. - *Wirkort und Wirkungsmechanismus bronchokonstriktorischer sowie bronchospasmolytischer Rezeptoren im Bronchialbaum*. In: *Die medikamentöse Behandlung der obstruktiven Atemwegserkrankungen*. Schnetztor. Konstanz 1979, S.157.
- 11 - WILDING, P. J., CLARK, M. M., PAVORD, I. D., PARKER, D., BENNETT, J. A., TATTERSFIELD, A. E. - *Effect of cessation of short-term therapy with ipratropium bromide on lung function and airway responsiveness*. Eur. Respir. J., 1996 (9), 1627 – 1631.
- 12 - BARR, R. G., BOURBEAU, J., CAMARGO, C. A., RAM, F.S.F - *Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: ameta-analysis*. Thorax, 2006 (51), 854 – 862.
- 13 - CRIMI, N., PALERMO, F., OLIVERI, R., POLOSA, R., SETTINIERI, I., MISTRETTA, A. - *Protective effects of inhaled ipratropium bromide on bronchoconstriction induced by adenosine and methacholine in asthma*. Eur. Respir. J. 1992 (5), 560 – 565.
- 14 - INOUE H., AIZAWA, H., TAKATA, S., KOTO, H., MATSUMOTO, K., SHIGYO, M., HARA, N. - *Ipratropium bromide protects against bronchoconstriction during bronchoscopy*. Lung, 1994 (172), 293 – 298.

- 15 - ULMER, W. T. - *Das hyperreagible Bronchialsystem*. Internist. Welt 1983 (6), 174.
- 16 - WIDDICOMBE, J. G. - *The parasympathic nervous sestem in airways disease*. Scand. J. respire. Dis., Suppl. 103 (1979), 38.
- 17 - NOLTE, D. - *Asthma*. Urban& Schwarzenberg, München-Wien- Baltimore, 1984.
- 18 – GERSHWIN, M. ERIC.- *Bronchial Asthma, principles of diagnosis and treatment*, Grune & Stratton, New York, 1984, p. 90 – 92..
- 19 - HOLMES, P. W., BARTER, C. E., PIERCE, R. J. - *Chronic persistent cough: use of ipratropium bromide in undiagnosed cases following upper respiratory tract infection*. Respiratory Medicine 86 (1992), 425 – 429.