



# فارماکولوژی تنفس

دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

## مقدمه

تنفس یک انتشار ریتمیک خود به خودی است که به توسط مرکز تنفس در مغز میانی و همچنین امواجی از پل دماغی و مراکز سیستم اعصاب مرکزی و رشته‌های وابران از ریتین تنظیم می‌شود. فاکتورهای شیمیایی مختلف مثل فشار انیدرید کربنیک ( $P_{CO_2}$ ) و اکسیژن ( $PO_2$ ) خون در کنترل آن دخیل هستند. یک درجه از کنترل ارادی خفیفی نیز در این تنظیم تنفس شرکت می‌کند که بدین ترتیب ارتباط بین کورتکس و اعصاب حرکتی عضلات تنفس را توجیه می‌نماید.

تنظیم عضلات صاف راه تنفسی، عروق خونی و غدد مجاری تنفسی از دو راه تأمین می‌شود.

## ۱- راه‌های آوران که شامل تعصیب

پاراسمپاتیک، سمپاتیک و میانجی‌های غیر نور آدرنرژیک و غیر کولینرژیک می‌شود.

غدد پاراسمپاتیک در جدار برنش و برنشولها وجود داشته و رشته‌های پس عقده‌ای آن باعث تعصیب عضله صاف هوایی و عروق و غدد می‌شود. سه نوع گیرنده موسکارینی وجود دارد. الف- گیرنده‌های  $M_1$  که در گانگلیون‌ها و سلول‌های پس سیناپسی واقع شده و تحریک آنها باعث تسهیل عبور عصبی توسط استیل کولین روی گیرنده‌های نیکوتینی می‌شوند. ب- گیرنده‌های  $M_2$  که فیدبک منفی اثرات استیل کولین را روی اعصاب کولینرژیک میانجی‌گری می‌کنند. ج- گیرنده‌های  $M_3$  در روی عضله صاف برنش و غدد یافت شده‌اند که انقباض و ترشح

غدد را میانجیگری می‌کنند. تحریک عصب واگ، انقباض برنش به خصوص راه‌های هوایی وسیع را به دنبال دارد.

اعصاب سمپاتیک، عروق خونی و غدد مربوطه را عصبی نموده و از راه آزاد کردن نور آدرنالین باعث انقباض عروق و مهار ترشح غدد می‌شود. برخلاف تصور عمومی عضله صاف برنش از سمپاتیک عصب نمی‌گیرد ولی گیرنده‌های  $\beta_2$  آدرنرژیک در عضله صاف، اپی‌تلیوم، غدد، ماست سل‌ها و آلوئولها (هر دو گیرنده  $\beta_1$  و  $\beta_2$ ) یافت می‌شوند و تراکم آنها از قصیده‌الریه به طرف برنش‌یولها افزایش می‌یابد (برعکس گیرنده‌های موسکارینی). تحریک گیرنده‌های بتا در راه هوایی منجر به شل شدن عضله صاف و مهار آزاد شدن میانجی‌ها از ماست سل و افزایش کلیرنس ترشحات مخاطی مژده‌ای می‌شود. آگونیست‌های گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک در راه هوایی اثری روی راه هوایی طبیعی ندارند ولی در بیماری‌های راه‌های هوایی ممکن است باعث انقباض شوند. میانجی‌های غیر آدرنرژیک - غیر کولینرژیک (NANC) - فونکسیون راه هوایی به توسط میانجی‌های عصبی غیر از استیل‌کولین و نورآدرنالین تحت تاثیر قرار می‌گیرد که آنها را به میانجی‌های NANC نسبت می‌دهند. میانجی‌های مهاری NANC مهم‌ترین میانجی شل‌کننده راه‌های هوایی است که امروزه عقیده دارند نیتریک اکساید (NO) است و میانجی‌های تحریکی NANC فکر می‌شود نوروپپتیدهای تحریکی

شامل سوبستانس P (باعث افزایش قابلیت نفوذ عروق و ترشح مخاطی می‌شود) و نوروکینین A (یک ماده اسپاسموژن قوی) می‌باشد.

## ۲- راه‌های وابران

که شامل گیرنده‌های کششی آهسته همراه فیبرهای C حسی بدون میلین و گیرنده‌های تحریکی سریع همراه با فیبرهای واگال میلین‌دار می‌باشد. محرک‌های شیمیایی با عمل روی گیرنده‌های تحریکی واقع روی فیبرهای میلین‌دار در راه‌های تنفسی فوقانی عمل می‌کنند. در راه‌های تنفسی تحتانی گیرنده‌های فیبر C وجود داشته که تحریک آنها سرفه، انقباض برنش و ترشحات مخاطی را باعث می‌شود. این محرک‌ها می‌تواند شامل مواد خارجی مثل آمونیاک، دی‌اکسید سولفور و کشیدن سیگار و مواد داخلی مثل میانجی‌های التهابی باشند.

## دارو‌هایی که روی تنفس اثر می‌گذارند

داروها ممکن است به طور غیر مستقیم روی تنفس اثر بگذارند (مانند اثر نامطلوب مضعف‌های سیستم اعصاب مرکزی) یا این که برای تحریک تنفس به کار روند.

## دارو‌های مضعف تنفسی

بسیاری از دارو‌هایی که روی سیستم اعصاب مرکزی عمل تضعیفی دارند روی سیستم تنفسی هم با درجاتی خفیف تا شدید اثر مضعف دارند مانند ضد دردهای مخدر، باریتورات‌ها، برخی از ضد افسردگی‌های سه



باعث بیماری راه هوایی انسدادی مزمن و هم سندرم دیسترس تنفسی می‌شود. در این قسمت از بیماری‌های عفونی دستگاه تنفس، تومورها و سایر بیماری‌های تنفسی بحثی به میان نیامده است.

### آسم و انواع آن

آسم یک بیماری انسدادی ریه قابل برگشت و عودکننده است که همراه با خس خس سینه، سرفه و تنگی نفس می‌باشد و انواع متعدد دارد.

#### ۱- آسم آلرژیک

این نوع آسم (Extrinsic) شایع‌ترین نوع آسم است و در بیمارانی دیده می‌شود که نسبت به مواد آنتی ژنیک موجود در هوای تنفسی، رآکسیون آلرژیک در آنها توسعه می‌یابد. بعضی افراد آتوپیک دارای یک قدرت اختصاصی در توسعه آلرژیک به علت رآکسیون فوری تیپ I حاوی آنتی کورهای IgE می‌باشند. در سایر موارد (غیر آتوپیک) رآکسیون به طور تاخیری در عرض چند ساعت (تیپ III) و همراه با تولید آنتی کورهای تشدیدکننده اتفاق می‌افتد. برحسب نوع آسم، اجتناب از مواد آلرژن می‌تواند در رابطه با کنترل آسم موثر باشد.

#### ۲- آسم غیر آلرژیک

برخی بیماران دچار خس خس سینه و کوتاهی نفسی می‌شوند که آن را نمی‌توان به هیچ رآکسیون آلرژیک نسبت داد. این بیماران دارای آسم داخلی (Intrinsic) هستند و احتراز از یک آلرژن برای کنترل آسم آنها جایی ندارد.

حلقه‌ای، اتانول، بسیاری از آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامینی  $H_1$ ، بیشتر این داروها با مقادیر خیلی زیاد باعث تضعیف تنفس می‌شوند ولی داروهای مخدر حتی با مقادیر درمانی باعث درجاتی از ضعف تنفسی می‌شوند که حتی این تضعیف تنفسی ناشی از داروها ممکن است منجر به مرگ شود ولی به نظر می‌رسد که با بنزودیازپین‌ها این عارضه کمتر اتفاق می‌افتد.

### محرک‌های تنفسی

کاربرد این داروهای محرک تنفسی تنها در بعضی موارد اختصاصی (مثل ضعف تنفسی بعد از عمل جراحی، نارسایی حاد تنفسی) به توسط متخصصین آزموده و در بیمارستان انجام می‌پذیرد. مهم‌ترین داروی مورد مصرف در این زمینه دوکسپیرام (Doxapram) است که باعث تحریک هم گیرنده‌های شیمیایی کاروتید و هم مرکز تنفس می‌شود. این دارو را نباید در آسم حاد شدید (Status Asthmaticus)، دپرسیون تنفسی مربوط به مسمومیت برخی داروهای تضعیف مغزی مصرف کرد.

#### ۳- تئوفیلین

با درجاتی باعث تحریک مرکز تنفس می‌شود.

### اختلالات عملکرد تنفس

دو بیماری مهم سیستم تنفسی عبارتند از آسم برنشی و سرفه می‌باشند. سایر موارد که کمتر حساسند شامل برنشیت مزمن که در نتیجه



### ۳- آسم ناشی از تمرین بدنی

بعضی بیماران پس از چند دقیقه ورزش دچار خس خس سینه رو به توسعه می‌شوند که لازم است از داروهای بتا آگونیست و یا قبل از فعالیت از کرمولین سدیم استفاده کنند.

۴- آسم همراه با بیماری ریوی انسدادی مزمن  
عده‌ای از بیماران که مبتلا به انسداد جریان هوا به طور مداوم هستند تنوع قابل ملاحظه‌ای را در مقاومت راه هوایی نشان می‌دهند که لازم است از داروی ضد آسم استفاده کنند.

### ۵- آسم دارویی (آسپیرین)

### ۶- آسم شغلی

### آسم برنشی

بیماری آسم که در کشورهای صنعتی ۱۰-۱۵٪ مردم را گرفتار می‌سازد رو به تزاید است. برخی متخصصین ریه باور دارند که افزایش بیماری آسم ممکن است نتیجه درمان‌های موجود باشد که دلخواه و مناسب نیستند و به همین جهت فهم پاتوژنی آسم هنوز مورد قبول جهانی قرار نگرفته است. قبلاً فکر میشد که آسم به طور خالص یک رآکسیون افزایش حساسیت از تیپ ۱ است که در یک فرد حساس شده وقتی آلرژن با آنتی کورهای IgE در ماست سل‌ها تداخل می‌کند منجر به آزاد شدن هیستامین و سایر میانجی‌ها شده که در نهایت منجر به انقباض برنش و سایر علائم آسم می‌گردد. ولی تمام مناظر آسم ناشی از آلرژن نیست حتی آسم آلرژیک هم به این سادگی اتفاق نمی‌افتد. تعداد

زیادی اجزاء و عواملی غیر از تداخل آلرژن با IgE ثابت شده روی ماست سل‌ها در کار است. به همین دلیل داروهای متعددی در درمان آسم به کار می‌رود. امروزه مشخص شده است که مناظر اختصاصی بیشتر موارد آسم تغییرات التهابی راه‌های هوایی است که همراه با افزایش رآکتیویته و جواب برنشی است. در هر حال تغییرات التهابی موجود است حتی در موارد آسم‌های خیلی خفیف و به خصوص در بعضی افراد این پدیده التهابی مقدم بر توسعه آسم آشکار می‌شود. ولی باید توجه داشت که حمله آسم می‌تواند با عفونت‌های ویروسی (مثل ویروس سن سیشیال تنفسی) همراه باشد بدون این که درگیر التهاب مزمن باشد. کلمه هیپررآکتیویته یا افزایش جواب برنشی به حساسیت غیر طبیعی با دامنه وسیع تحریکی مثل محرک‌های شیمیایی، هوای سرد یا داروهای محرک نسبت داده می‌شود که می‌تواند منجر به انقباض برنش گردد.

توسعه آسم احتمالاً شامل هم زمینه ارثی و هم عوامل محیطی است و حملات آسم به تنهایی در بسیاری از بیماران در ۲ مرحله اصلی ظاهر می‌شود یکی مرحله فوری و بلافاصله و دیگری فاز تاخیری که می‌توان به توسط تست‌های مخصوص نشان داد.

در آسم آلرژیک که ممکن است در یک زمینه ارثی مستعد اتفاق افتد افراد نسبت به آلرژن‌های مختلف از قبیل پولن گیاهان، یا پروتئین‌های ذرات ریز و گرد و خاک خانه حساسیت نشان





می‌افتد ممکن است شبانه باشد و اصولاً این یک واکنش التهابی پیش رونده است که به دنبال مرحله اول می‌آید و در این موقع ورود لنفوسیت‌های کمک‌کننده (Th2) اهمیت زیادی دارند و در این مرحله نه تنها سلول‌های التهابی معمولی بلکه سلول‌های اختصاصی‌تر مثل فعال شدن سیتوکین‌ها و آزاد شدن سلول‌های Th2 که موجب صدمه و از دست رفتن اپی‌تلیوم می‌شوند دخالت دارند و این بدان معنی است که گیرنده‌های تحریکی بیشتر به تحریکات واکنش نشان می‌دهند که این اساس هیپرراکتیویتی است.

عوامل دیگری که در پروسه میانجی‌های التهابی در مرحله تاخیری دخالت دارند یکی آدنوزین (موثر روی گیرنده  $A_1$ ) با ایجاد نیتریک اکساید و نوروپپتید است و دیگری فاکتور رشد آزاد شده از سلول‌های التهابی است که می‌تواند روی سلول‌های عضله صاف عمل کرده و باعث هیپرتروفی و هیپرپلازی آنها شود (۱). مهم‌ترین داروهای ضد آسم عبارتند از:

۱- گشادکننده‌های برنش.

۲- داروهای ضد التهاب

البته این هر دو دسته انحصاری نیستند زیرا بعضی از داروهای گشادکننده برنش اثر ضد التهابی نیز دارند.

داروهای گشادکننده برنش شامل آگونیست‌های آدرنرژیک  $\beta_2$ ، گزانتین‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های موسکارینی می‌باشند.

می‌دهند. این آلرژن همراه با سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت‌های کمک‌کننده ( $Th_2$ , Th0)، سیتوکین‌های فعال‌کننده B.cells مختلف که منجر به تولید IgE در آزاد شدن میانجی‌های می‌شود. همچنین سیتوکین‌هایی مثل انترلوکین-5 (IL-5) و IL-4 در تسریع متمایز ساختن و فعال شدن ائوزینوفیل‌ها و بیان گیرنده‌های IgE در روی ماست سل‌ها دخالت دارند.

### حملات آسماتیک در مرحله فوری

در این مرحله که جواب ابتدایی به تحریک آلرژن فوری اتفاق می‌افتد و بیشتر ناشی از اسپاسم عضلات صاف برنش است و در آن تداخل آلرژن با IgE ثابت شده روی ماست سل‌ها و آزاد شدن هیستامین در کار بوده که تازه این تنها واقعه اصلی اسپاسموژن نیست بلکه LTC4 و LTD4 دو فاکتور مهمی دیگری هستند که در این واقعه شرکت دارند. به علاوه میانجی‌های دیگری مثل نوروکینین A و کموتاکسین‌های مختلف (LTB4) و کموکین‌ها باعث جلب لوکوسیت‌ها به خصوص ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های مونونوکلئر به داخل منطقه شده و یا در مرحله تاخیری شرکت می‌کنند. به نظر می‌رسد بیشتر آسم‌های نوع تمربینی شامل فنومن اصلی مرحله اول می‌باشند.

### مرحله تاخیری

در فاز تاخیری یا ثانوی که در زمان‌های مختلف بعد از مواجهه با عامل تحریکی اتفاق



## آگونیست‌های آدرنوسپتور $\beta_2$

اولین اثر آگونیست‌های  $\beta_2$  در آسم، گشاد کردن برنش با اثر مستقیم روی گیرنده‌های  $\beta_2$  واقع در روی عضلات صاف برنش است و در حقیقت یک آنتاگونیست فیزیولوژیک است که باعث شل شدن عضله صاف برنش می‌شود که دچار اسپاسم شده است. این داروها هم چنین باعث مهار آزاد شدن میانجی‌ها از ماست سل‌ها و یا یکی از میانجی‌های اصلی التهاب مانند فاکتور نکروز دهنده تومور - آلفا ( $TNF-\alpha$ ) از مونوسیت‌ها می‌شوند. به علاوه این مواد ممکن است با عمل روی مژک‌های راه تنفسی، کلیرنس ترشح مخاطی را زیاد کنند. این داروها معمولاً از راه استنشاقی به صورت آئروسول یا نبولایزر (ریز ریز شدن ذرات در محلول) مصرف شوند. ولی در مواقعی ممکن است از راه خوراکی یا تزریقی نیز به کار روند. دو نوع آگونیست  $\beta_2$  وجود دارد.

۱- با عمل کوتاه مثل سالبوتامول و تربوتالین که از راه استنشاقی مصرف می‌شود. و حداکثر در عرض ۱۰ دقیقه اثر آنها بروز کرده و مدت ۴-۶ ساعت طول می‌کشد. این داروها برحسب احتیاج بیمار مصرف می‌شوند تا علائم برطرف شوند.

۲- مواد با اثر طولانی مثل سالمترول (Salmeterol) که از راه استنشاق مصرف دارد و مدت عملش ۱۲ ساعت است که به طور منظم ۲ بار در روز به عنوان کمک درمانی در افرادی که با گلوکوکورتیکوئیدها جواب کافی نداده‌اند به کار می‌روند. سایر داروهای ضد آسم شامل

ریمترول (Rimiterol) (مدت عملش از سالبوتامول کوتاهتر است) و پیربوتترول (Pirbuterol) و رپروتترول (Reproterol) می‌باشد. داروی بامبوتترول (Bambuterol) یک پیش‌داروی تربوتالین است که به‌عنوان ضد آسم مصرف دارد.

## اثرات ناخواسته آگونیست‌های گیرنده‌های $\beta_2$ آدرنرژیک

بیشتر این عوارض مربوط به جذب سیستمیک آنهاست. رایج‌ترین عارضه لرزش است ولی اثرات ناخواسته دیگری مانند تاکیکاردی، دیس ریتمی و انقباض عروقی مثلاً با سالبوتامول گزارش شده است. برخی شواهد حاکی از بروز تحمل نسبت به بتا آگونیست‌ها است (در مورد آسم) که در این صورت از استروئیدها می‌توان کمک گرفت که این تحمل را کاهش می‌دهند زیرا استروئیدها باعث مهار کاهش گیرنده‌های بتا (Down regulation) می‌شوند.

آگونیست‌های گیرنده‌های بتا دو هم‌چنین برای بهبود فونکسیون تنفس در بیماری ریوی انسدادی مزمن نیز به کار می‌روند. باید توجه داشت که آگونیست‌های غیر انتخابی گیرنده  $\beta_1$  و  $\beta_2$  مثل ایزوپرتنول مدتی است که در آسم مصرف نمی‌شوند زیرا عوارضی را در بردارند. به علاوه آنتاگونیست‌های گیرنده  $\beta_1$  و  $\beta_2$  مثل پروپرانولول که در فرد طبیعی روی فونکسیون مجاری تنفسی اثری ندارند ولی

استراز و افزایش CAMP می‌دانند ولی برخی شواهد حاکی از مهار زیر گروه فسفودی استراز V و اثر انتخابی cGMP می‌باشد که اثر مهارکنندگی آن تحت مطالعه است. و بالاخره پیشنهاد دیگر آنست که آنها را آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های آدنوزینی بحساب می‌آورند که البته شبهاتی در این مورد وجود دارد. مقدار استعمال تئوفیلین ۳۰۰-۶۰۰ میلی‌گرم در روز است.

### عوارض گزانتین‌ها

در روی سیستم اعصاب مرکزی به صورت تشنج (کودکان)، لرزش و در دستگاه گوارش موجب بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ و در سیستم قلبی عروقی شامل آریتمی‌های خطرناک (گاهی کشنده) می‌تواند بروز کند. چون از نظر بالینی تداخل‌های دارویی با تئوفیلین اهمیت دارد لذا در جدول ۱ آمده است (۳).

### آنتاگونیست‌های گیرنده $H_1$ هیستامینی

با وجودی که فکر می‌شود میانجی‌های آزاد شده از ماست سل‌ها نقشی در ایجاد فاز فوری آسم آلرژیک دارند ولی در برخی از انواع آسم مانند آسم ناشی از ورزش آنتاگونیست‌های گیرنده  $H_1$  جایی در درمان‌شناسی ندارند. جدیداً برخی آزمایشات بالینی نشان داده‌اند که آنتی‌هیستامین‌های غیر مسکن مثل لوراتادین در آسم آتوپیک خفیف کمی موثرند (۱).

در آسم نباید مصرف شوند زیرا باعث خس خس سینه و حتی می‌تواند حمله آسم را به دنبال داشته باشند و یا آسم بیمار را تشدید کنند زیرا اثر آدرنالین آندوژن جبرانی را از بین می‌برند.

### داروهای گزانتین

از سه ترکیب مهم آنها یعنی کافئین، تئوبرمین و تئوفیلین فقط ماده آخری یعنی تئوفیلین در کلینیک مصرف دارد. آمینوفیلین (تئوفیلین-اتیلن-دیامین) نیز کاربرد بالینی دارد. تئوفیلین باعث گشاد شدن برنش می‌شود که این اثر از بتا آگونیست‌ها کمتر است و در حمله حاد آسم و هم آسم مزمن موثر است. هم چنین نشان دادند این دارو می‌تواند فاز تاخیری آسم را مهار کند ولی به نظر نمی‌رسد از افزایش جواب برنشی بتواند جلوگیری نماید. در روی سیستم اعصاب مرکزی موجب بیداری، لرزش، عصبانیت و دخالت در انجام خواب نیز می‌گردد. ضمناً یک اثر تحریکی روی مرکز تنفس دارد. در روی سیستم قلبی عروقی باعث تحریک قلب و گشادی عروق می‌شود ولی بعضی بسترهای عروقی مثل عروق مغزی را منقبض می‌کند. روی کلیه یک اثر دیورتیک ضعیف دارد زیرا تصفیه گلمرولی را افزایش و جذب مجدد لوله‌ای را کاهش می‌دهد.

مکانیسم عمل آنها در آسم به خوبی معلوم نیست. عمل شل‌کنندگی عضلات صاف برنش این داروها را معلول مهار آنزیم فسفودی

جدول ۱ - عواملی که روی اثرات درمانی تنوفیلین تاثیر می‌گذارند و با آن تداخل عمل دارند

سن: افراد مسن و نوزادان داروها: اریترومایسین، سایمتیدین، سیپروفلوکساسین مراحل بیماری: سیروز، ورم ریه، نارسایی احتقانی قلب و انسداد مزمن ریوی شدید رژیم غذایی: کربوهیدرات زیاد	۱- ممکن است اثر آن را زیاد کنند
مواد: دخانیات، ماری جوانا داروها: فنوباریتال، فنی توئین رژیم غذایی: پروتئین زیاد سن: بلوغ	۲- عواملی که ممکن است اثر آن را کم کنند

آنتاگونیست‌های گیرنده موسکارینی

از مهم‌ترین این گروه دارویی ایپراتروپیوم و اکسی تروپیوم (Oxitropium) می‌باشند. ایپراتروپیوم عضلات صاف برنش را که به علت تحریک پاراسمپاتیک منقبض شده‌اند شل می‌نماید و هم چنین این دارو در آسم آلرژیک نیز موثر است.

احتمالاً اثر دارو از راه مهار گیرنده‌های خودکار  $M_2$  در روی اعصاب کولینرژیک است که استیل کولین را آزاد می‌کنند. این دارو هم چنین ترشح موکوس را نیز کاهش می‌دهد ولی روی مرحله التهابی آسم موثر نیست. از راه آئروسول مصرف می‌شود، به داخل جریان خون جذب نمی‌شود، روی سایر گیرنده‌های

موسکارینی به غیر از برنش اثر چندانی ندارد. حداکثر اثر آن بعد از ۳۰ دقیقه ظاهر و ۲-۵ ساعت ادامه دارد.

مواد ضد التهابی در آسم

گلوکوکورتیکوستروئیدها

این داروها گشادکننده برنش نبوده و در درمان جواب فوری هم موثر نیستند. در کنترل آسم مزمن که عوامل التهابی نقش مهمی در ایجاد آنها دارند بدون شک گلوکوکورتیکوستروئیدها موثر هستند. مبنای عمل ضد التهابی این داروها مفصل است. یکی از اعمال مهم آنها در رابطه با کنترل آسم کاهش تشکیل سیتوکین‌ها به خصوص سیتوکین‌های  $Th_2$  است که در فعال کردن ائوزینوفیل‌ها و تسریع تولید IGE نقش دارند. گلوکوکورتیکوئیدها از راه مهار سیکلواکسیژناز - ۲ باعث مهار انبساط عروق و تولید  $PGE_2$  و  $PGI_2$  می‌گردند. در حقیقت این مواد از راه تولید لیپوکورتین ممکن است تولید مواد اسپاسموژن یعنی لوکوترین‌ها ( $LTD_4$ ,  $LTC_4$ ) را متوقف کرده و سنتز کموتاکسین لوکوسیت‌ها،  $LTB_4$  و فاکتور فعال کننده پلاکت (PAF) را کاهش دهند. در مطالعه دیگری تایید کردند که کورتیکوستروئیدها می‌توانند از ورود آلرژن‌های تولید شده به توسط ائوزینوفیل‌ها به داخل ریه مانع شده و تعداد گیرنده‌های بتا دو را زیاد نمایند و هم چنین قابلیت نفوذ مویرگ‌ها و رها سازی میانجی‌ها توسط ائوزینوفیل‌ها را تقلیل دهند. نقصان سنتز





عوارض سیستمیک استروئیدهای خوراکی از این بحث خارج است. داروهای استنشاقی هم گاهی می‌توانند عوارض عمومی بدهند (اگر جذب شوند) ولی فلوتیکازون چون جذب گوارشی کمتری داشته و اولین عبور کبدی هم دارد اثرات نامطلوب کمتری نشان می‌دهد.

### سدیم کرموگلیکات (کرمولین سدیم)

سدیم کرموگلیکات و داروی وابسته به آن (ندوکرومیل سدیم) اثر گشادکنندگی برنش را نداشته و اثر مستقیمی هم روی عضله صاف و برنش ندارند. کرمولین سدیم اعمال مواد محرک عضلات صاف را مهار نمی‌کند ولی این دارو باعث پیشگیری از جواب‌های آسماتیک در مرحله فوری و تاخیری می‌شود و هیپرراکتیویته برنشی را کاهش می‌دهد. این دارو در آسم ناشی از تمرین و ورزش، آنتی ژنیک و مواد محرک موثر بوده ولی فکر می‌شود که تمام بیماران آسماتیک به این دارو جواب نمی‌دهند و نمی‌توان پیش بینی کرد برای کدام بسیار مفید است ولی به نظر می‌رسد در کودکان بیشتر جواب دهد.

مکانیسم عمل دارو به خوبی روشن نیست. به نظر می‌رسد به عنوان یک ماده تثبیت کننده ماست سل و جلوگیری از آزاد شدن هیستامین از ماست سل عمل می‌کند. اگر چه ممکن است مبنای اثر این دارو در آسم این مکانیسم نباشد زیرا ترکیبات دیگری وجود دارند که از آزاد شدن هیستامین جلوگیری می‌کنند ولی اثر ضد آسم

انترلوکین - 3 (IL-3)، سیتوکینی که تولید ماست سل را تنظیم می‌کند ممکن است توجیه کند چرا درمان طولانی مدت با استروئیدها سرانجام باعث کاهش جواب فاز سریع به آلرژن‌ها شده و از آسم ناشی از تمرین جلوگیری می‌کند.

مهم‌ترین ترکیبات مورد استعمال در آسم، سیکلومتازون، بود زونااید (Budesonide)، و فلوتیکازون (Fluticasone) است که از راه استنشاق با مقدار معین مصرف می‌شوند و اثرات کامل آنها بعد از چند روز درمان حاصل می‌شود.

برای آسم مزمن و شدید یا آسمی که شدیداً وخیم شده است یک دوره کوتاه از استروئید خوراکی (مثل پردنیزولون) مورد استعمال دارد که همراه با استروئید استنشاقی موجب کاهش دوز خوراکی خواهد شد.

در موارد حملات پشت سر هم آسم (استاتوس آسماتیکوس) هیدروکورتیزون از راه ورید همراه پردنیزولون خوراکی به کار می‌رود.

### اثرات نامطلوب

برای استروئیدهای استنشاقی شایع نیست و به صورت برفک دهان و حلق می‌تواند اتفاق افتد که باعث دیسفونی (اختلال صدا) شود ولی اگر سائلی باشد که دارو در دهان و حلق کمتر رسوب کند این عارضه کمتر اتفاق می‌افتد. مصرف منظم مقادیر زیاد استروئیدها می‌تواند باعث توقف آدرنال به خصوص در بچه‌ها شود.

ندارند. اعمال دیگری مثل تضعیف رفلکس‌های شدت یافته که به توسط گیرنده‌های تحریکی تحت تاثیر قرار گرفته‌اند، توقف جواب فیبرهای حسی C، مهار آزاد شدن سیتوکین‌های سلول‌های T را نیز به این دارو نسبت می‌دهند. از نظر فارماکوکینتیک جذب گوارشی آن کم و دارو از راه استنشاق و آئروسول مصرف دارد. نیمه عمر پلاسمایی آن ۹۰ دقیقه است. ندوکرومیل نیز از راه استنشاق به کار می‌رود. عوارض تحریک راه تنفسی فوقانی، واکنش افزایش حساسیت (کهیر، آنافیلاکسی) که نادر است.

#### درمان حملات آسم (Status Asthmaticus)

اگر حملات آسم به طور مداوم چند روز طول بکشد ممکن است به مرگ بیمار منجر شود. این عارضه یک اورژانس طبی است و بیمار باید در بیمارستان بستری شود. درمان شامل: اکسیژن، استنشاق سالبوتامول در اکسیژن به صورت نبولایزر، تزریق هیدروکورتیزون وریدی و به دنبال آن پردنیزولون خوراکی، در صورت نیاز درمان‌های اضافی شامل ایپراتروپیوم استنشاقی، سالبوتامول وریدی یا آمینوفیلین وریدی و در صورت وجود عفونت آنتی بیوتیک درمانی.

#### استراتژی آینده برای درمان آسم

در حال حاضر داروهای موجود ضد آسم ایده آل نبوده و هیچ کدام این بیماری را به طور قطعی درمان نمی‌کنند. گلوکوکورتیکوئیدها

فعال‌ترین داروها در این زمینه هستند ولی دارای پتانسیل عوارض جدی هستند. مهم‌ترین داروهای ضد التهاب جدید در درمان آسم که از راه خوراکی مصرف می‌شوند و عوارض استروئیدها را هم ندارند عبارتند از:

#### ۱- داروهای جدید گشادکننده برنش

الف - آنتاگونیست‌های گیرنده سیستئیل نیل لوکوترین (Cylt) که امروزه مطرح هستند. زیرا باید توجه داشت لوکوترین‌های مانند LTC<sub>4</sub>، LTD<sub>4</sub>، LTE<sub>4</sub> که به عنوان مواد مولد التهاب در آسم مطرح هستند در روی گیرنده‌های مربوطه مشابه CystLT عمل می‌کنند. به همین جهت چندین آنتاگونیست Cyst LT در مراحل آزمایشات کلینیکال فارماکولوژی می‌باشند که ممکن است ثابت شود از موثرترین داروهای ضد آسمی هستند که تاکنون شناخته شده‌اند. زفیرلوکاست (Zafirlukast) یکی از این ترکیبات است که مورد قبول FDA قرار گرفته و اکنون در آمریکا در درمان آسم به کار می‌رود، زفیرلوکاست یک آنتاگونیست رقابتی قوی در محل گیرنده LTD<sub>4</sub> است که برای جلوگیری از آسم ناشی از حساسیت به اسپیرین و هم چنین برنکواسپاسم مربوط به آنتی ژن و تمرین مورد استعمال دارد. این دارو باعث شل شدن عضلات صاف راه هوایی در آسم خفیف می‌شود. اثر گشادکنندگی برنش آن ۱۰-۱۵٪ سالبوتامول است. اثرات آن با بتا آگونیست‌ها جمع می‌شود و بالاخره نقش آن ممکن است در توام درمانی با این داروها به خصوص در آسم ناشی از



## مهارکننده‌های فسفودی استراز سیکلیک

### نوکلئوتید جدید

افزایش داخل سلولی آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) نه تنها باعث کاهش انقباضات عضله صاف می‌شود بلکه فعالیت سلول‌های التهابی و ایمنی را نیز کم می‌کند. موادی که اختصاصاً مهارکننده ایزوآنزیم‌های فسفودی استرازها هستند (زیر این آنزیم‌ها AMP حلقوی را به AMP - 5 غیر فعال تبدیل می‌کنند) می‌توانند مواد ضد آسم قوی باشند.

چند نوع از این ایزوآنزیم‌ها شناخته شده‌اند که در میان آنها فسفودی استراز ۴ اهمیت مخصوصی در عمل نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها دارد و فسفودی استراز ۳ در عمل مونوسیت‌ها، ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها دخالت می‌کند. تثویفیلین یک مهارکننده غیر انتخابی فسفودی استرازها می‌باشد. آزمایشاتی برای توسعه مهارکننده‌های انتخابی فسفودی استراز ۴ به عنوان داروی ضد آسم در حال انجام است که مراحل کلینیکال فارماکولوژی فاز II و III را می‌گذراند.

### سرفه

سرفه یکی از مکانیسم‌های رفلكسی حفاظتی بدن است که باعث خروج مواد خارجی و ترشحات از برنش و برنشبول‌ها می‌شود. این عامل می‌تواند به طور غیر مناسب به توسط التهاب در مجاری تنفسی و نئوپلاسم تحریک گردد. در موارد بروز این عارضه گاهی اوقات

حساسیت به آسپیرین با اهمیت باشد.

مقدار استعمال زفیرلوکاست ۲۰ میلی گرم ۲ بار در روز از راه خوراکی و ۴۰۰ میکروگرم از راه استنشاقی است.

داروی دیگر از این گروه پیران لوکاست (PranluCast) است که در ژاپن مورد قبول واقع شده و در درمان آسم مطرح است. این دارو نیز خوراکی است. سایر داروهایی که در این زمینه تحت آزمایشات بالینی هستند شامل سینالوکاست (CinaluCast) و مونته لوکاست (MonteluCast) می‌باشند.

## مهارکننده‌های ۵-لیپواکسیژناز

چندین مهارکننده ۵-لیپواکسیژناز تحت آزمایشات بالینی می‌باشند. این مواد نه تنها از تولید لوکوترین‌های اسپاسموژنیک مانند LTC4 و LTD4 جلوگیری می‌کنند بلکه هم چنین LTB4 را که یک کموتاکسین است (که باعث ورود لوکوسیت به داخل برنش و فعال شدن آنها می‌شود) نیز مهار می‌کند.

زیلوتون (Zileuton) - سردسته داروهایی است که باعث انسداد برنکو اسپاسم ناشی از آنتی ژن و ورزش شده و ممکن است باعث مهار یا کاهش فار تاخیری التهاب شود. این دارو هم از راه خوراکی به کار رفته و پتانسی آن کم و عملی کوتاه دارد. و به مقدار از ۶۰۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت از راه خوراکی تجویز می‌شود. مشتقات دیگری هم دارد که در دست تحقیق می‌باشند.



داروهای ضد سرفه مصرف می‌شود که آن را تسکین می‌دهد بدون این که تأثیری روی عامل آن (التهاب، عفونت)، برنشیت مزمن داشته باشد.

این داروها را نباید در سرفه‌های همراه با آسم مصرف کرد. داروهای ضد سرفه با یک اثر نامشخص در ساقه مغز عمل خود را انجام می‌دهند که در حقیقت مرکز سرفه را احتمالاً تضعیف می‌کنند.

داروهای مخدر با مقادیر کمتر از دوز ضد درد می‌توانند عمل ضد سرفه داشته باشند و حتی برخی از ایزومرهای آنها بدون عمل ضد درد و اعتیاد آور می‌توانند سرفه را تسکین دهند که احتمالاً از راه عمل روی گیرنده‌های مو ( $\mu$ ) در اعصاب حسی برنشی انجام می‌گیرد و آزاد شدن نوروپپتیدهای تحریکی را نیز مهار می‌کنند مهم‌ترین آنها عبارتند از:

#### ۱- کودئین

یا متیل مورفین که قدرت اعتیاد آور آن کمتر از ضد دردهای مخدر اصلی می‌باشند و یک متوقف کننده خوب سرفه است. ضمناً این دارو ترشحات برنشیل‌ها را کم کرده و در نتیجه خلط غلیظ می‌شود و فعالیت مژک‌ها را نیز مهار می‌کند که بدین ترتیب کلیرنس خلط غلیظ نقصان می‌یابد. در دستگاه گوارش بیوست می‌دهد.

#### ۲- دکسترومتورفان

این دارو وابسته به لوروفانول (Levorphanol)، یک ضد درد صنعتی مخدر است. قدرت ضد سرفه آن معادل کودئین است.

کمتر بیوست می‌دهد. کلیرنس ترشحات مخاطی را مهار می‌کند.

#### ۳- فولکودین (Folcodine)

یک داروی مخدر بدون اثر ضد درد و از گروه پاپاورین است که اثر ضد سرفه دارد.

#### سندرم دیسترس تنفسی بالغان

سندرم دیسترس تنفسی بالغان یکی از بیماری‌های ریه است که مرگ و میری حدود ۶۰٪ را به دنبال دارد. سالیانه در آمریکا ۱۵۰ هزار نفر گرفتار این بیماری می‌شوند. مشخصات آن افزایش فشار شریان ریوی به همراه انقباض عروق است. این یک عارضه وسیع ریوی است که باعث انسداد میکروواسکولار ریوی شده و در نتیجه خیز، هیپوکسی پیش رونده ریه را به دنبال دارد. در نتیجه اختلال عملکرد اعضاء متعدد بدن را باعث می‌شود و علل مختلف و متعددی دارد. ضایعه مستقیم ریه (ذات الریه، آسپیراسیون مواد معدی، استنشاق مواد سمی) و بیماری‌های سیستمیک (عفونت‌ها، رآکسیون‌های دارویی) می‌توانند از عوامل سببی بیماری باشند. تعدادی از میانجی‌های التهابی را مسؤول خرابی میکروواسکولار دانسته‌اند و نوتروفیل‌ها نیز نقشی مشخص در تولید رادیکال‌های سمی اکسیژن و آزاد شدن الاستاز دارند. مطالعات جدید پیشنهاد می‌کند که استنشاق نیتریک اکساید (NO) می‌تواند اثر مفیدی در بهبود



سیتوکین‌های التهابی است که به توسط گلوکوکورتیکوستروئیدها، کرمولین سدیم و یا گشادکننده‌های برنش (بتا دو آگونیست‌ها) انجام می‌گیرد.

۵- آنتی هیستامین از نوع  $H_1$ -آنتاگونیست در درمان اختلالات آلرژیک و به خصوص در آنافیلاکسی مهم هستند. با پیدایش آنتی هیستامین‌های جدید غیر مسکن (لوراتادین) از واکنش‌های اصلی مسکن مغزی آنتی هیستامین‌های  $H_1$  قدیمی اجتناب می‌شود.

۶- در موارد سرفه‌های مزاحم می‌توان از داروهای مخدر ضد سرفه مانند کدئین، دکسترومتورفان یا فولکودین استفاده کرد ولی باید توجه داشت در سرفه‌های همراه با آسم نباید از این داروها مصرف شود.

۷- دیسترس تنفسی در بالغان و نوزادان خطرناک و معمولاً تا حدی قابل درمان است نیتریک اکساید در دیسترس بالغان و مواد سورفاکتانت صناعی در نوزادان توصیه شده است.

منابع:

1. Rang H.P. Dal M.M; and Ritter J.M; Pharmacology 4th ed London Churchill Livingston 1999. pp 338 - 350
2. Laurence D.R. bernnett P.N. and Brown M.J; Clinical Pharmacology 8th ed London Churchill Livingston, 1999, pp 500 - 515
3. Salerno E; Pharmacology For Health Professionals. First ed U.S.A. (Baltimore) Mosby Inc 1999 pp4 62

بیماری داشته باشد (۱).

### سندرم دیسترس تنفسی در نوزادان

سیستم سورفاکتانت آندوژن در ریه باعث یک تانسین مختصر سطحی پایدار در آلوئول‌ها شده و از کلاپس آنها جلوگیری می‌کند. در مواردی که نارسایی در تولید این سورفاکتانت طبیعی بدن به وجود آید، نوزاد دچار سندرم دیسترس تنفسی می‌گردد که خطرناک و ممکن است منجر به مرگ وی گردد. تعدادی از مواد صناعی فسفولیپیدی اکنون در دسترس هستند که در این بیماری به طور موضعی به کار می‌روند. مهمترین آنها کولفوسریل پالمیتات، و Poractant ALFA و Bractant می‌باشند. عمل این مواد پوشاندن سطح آلوئول‌ها و باز نگهداری آنها است که تجویز آنها مرگ و میر نوزادان را از این بیماری کاهش داده است. (۲)

### خلاصه

- ۱- آسم بیماری است که به توسط افزایش حساسیت به مواد آندوژن منقبض کننده برنش، استیل کولین، هیستامین و انسداد قابل برگشت راه هوایی مشخص می‌شود.
- ۲- آنتی هیستامین‌ها و آنتی کولینرژیک‌ها تاثیر ضعیفی در درمان آسم دارند.
- ۳- تجویز بیه موقع و بیه زودی کورتیکوستروئیدها کلید درمان برای جلوگیری از مرگ و میر آسماتیک‌ها است.
- ۴- بخش اعظم درمان بر مبنای کاهش آزاد شدن