

پیشرفت های جدید در درمان COPD

ترجمه: دکتر نعمت اله آهنگر، دکتر نیکی چینگر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

درمان بیماری ریوی انسدادی مزمن (COPD¹) مشتمل بر یک سلسله از تمهیدات است که با انتخاب داروهای گشادکننده برونش کوتاه اثر برای شکل خفیف بیماری آغاز شده و در صورت پیشرفت بیماری و وخیم شدن آن داروهای با مدت اثر طولانی به رژیم درمانی بیمار افزوده می گردد.

تیسوتروپیوم بروماید یک داروی آنتی کولینرژیک با مدت اثر طولانی است که به تازگی توسط FDA تایید و در ایالت متحده در دسترس قرار گرفته است؛ در کنار سایر

مخاطبین محترم، بعد از خواندن این مقاله باید بتوانند:

- داروهای را که به طور معمول برای درمان COPD استفاده می شوند، شرح دهند.
- در مورد مکانیسم های عمل و عوارض و سودمندی های داروهای کوتاه اثر در مقابل داروهای با مدت اثر طولانی بحث کنند.
- شرح دهند که چگونه یک داروی آنتی کولینرژیک با مدت اثر طولانی می تواند در درمان بیمار مبتلا به COPD سودمند باشد.

داروهای موثر در درمان COPD می تواند به خصوص برای بیماران مبتلا به شکل متوسط تا وخیم بیماری، مفید واقع شود. تا همین اواخر، درمان بیماری COPD، برای پزشکان یک مشکل تقریباً لاینحل بود. علی رغم پیشرفت های قابل توجه در درمان سایر بیماری های تنفسی مانند آسم، COPD فاقد رژیم درمانی مناسب جهت بهبود علائم بیماری بوده و اغلب داروهای به کار گرفته شده تنها سبب برطرف گردیدن موقتی علائم می شدند. این فقدان دارو سبب مرگ و میر قابل توجه و نیز تحمیل هزینه بالا به جامعه شده است. COPD در حال حاضر ششمین عامل منجر به مرگ در دنیا بوده و به نظر می رسد که تا سال ۲۰۲۰ به سومین عامل مرگ و میر در جهان تبدیل گردد. در سال ۲۰۰۰، حدود ۱۰ میلیون مورد بیماری COPD در ایالات متحده گزارش شده است. با وجود این منابع دیگر، حدس می زنند که حدود ۲۴ میلیون امریکایی واقعاً نشانه های نقص عملکرد ریه را دارند. افزایش شمار مبتلایان، در کنار اهمیت سیر پیشرونده این بیماری و محدودیت های داروهای در دسترس، سبب ایجاد یک حس بدبینی و ناامیدی از درمان در بین پزشکان شده است. با وجود این، پیشرفت هایی در درمان COPD سبب پیدایش امیدهایی تازه گردیده است. از زمان تایید سالمترول در سال ۱۹۹۸، گشاد کننده های برونش با مدت اثر طولانی در دسترس بیماران قرار گرفته اند و به سرعت در میان گشاد کننده های استنشاقی برونش، نقش اساسی خود را یافته اند.

گشاد کننده های برونش، شامل آگونیست های β_2 آدرنرژیک و آنتی کولینرژیک ها، اساس درمان COPD هستند. عوامل کوتاه اثر برای درمان شکل خفیف و مراحل اولیه بیماری تجویز می شوند، در حالی که عوامل با مدت اثر طولانی برای بیماری پیشرفته کاربرد داشته و به عنوان درمان نگهدارنده برای بیماران دارای علائم پایدار به کار می روند. کورتیکواستروئیدهای استنشاقی نیز در درمان COPD نقش دارند ولی آن ها به صورت عمده برای پیشگیری از بروز حملات حاد توصیه می شوند. کورتیکواستروئیدهای سیستمیک برای درمان حملات حاد، به خصوص در بیمارانی که پاسخ مناسبی از گشاد کننده های برونش استنشاقی گرفته نشده است، به کار می روند. با وجود این، کورتیکواستروئیدهای سیستمیک به عنوان درمان نگهدارنده COPD کاربرد ندارند. متیل گزانتین ها، زمانی که پاسخ بیمار به گشاد کننده های استنشاقی کافی نباشد، تنها به عنوان داروی کمکی توصیه می شوند.

تا چند سال پیش، ایپراتروپیوم بروماید تنها داروی آنتی کولینرژیک در دسترس بوده و به تنهایی یا در کنار یک داروی β_2 آگونیست به کار گرفته می شد. تیوتروپیوم بروماید، یک آنتی کولینرژیک گشاد کننده برونش طولانی اثر که از نظر ساختمانی شبیه ایپراتروپیوم می باشد، توسط FDA در سال ۲۰۰۴ تایید شده است. این دارو می تواند نقش مهمی را در پر کردن جای خالی درمان COPD ایفا کرده و عرضه آن به عنوان یک پیشرفت مهم در درمان بیماری تلقی می گردد.

■ مکانیسم عمل داروهای گشاد کننده

برونش

COPD، در اثر برهم خوردن تنظیم تون جدار برونش و یک پاسخ التهابی غیرطبیعی در ریه به وجود می‌آید که باعث افزایش ترشح موکوس و در مراحل بعدی، تغییر شکل جدار مجاری هوایی می‌گردد. سه مکانیسم مهم در این قضیه مطرح هستند:

- کاهش انعطاف پذیری و تخریب اتصالات آلوئولی ریه‌ها در اثر آرمفیزم
- تنگ شدن مجاری هوایی کوچک در نتیجه التهاب و آسیب
- انسداد لومن مجرای هوایی به وسیله ترشحات موکوسی

تنگ شدن مجاری هوایی کوچک سبب اتساع بیش از حد ریه‌ها و اختلال در تنفس (دیس پنه) می‌شود. افزایش مقاومت مجاری هوایی، مسوول بخش اعظم علایم تنفسی COPD می‌باشد. این افزایش مقاومت، منجر به اختلال تعادل طبیعی بین مکانیسم‌های کولینرژیک پایه (که سبب تنگ شدن مجاری هوایی در همه افراد می‌گردند) و تنظیم‌های واسطه شده توسط سیستم آدرنرژیک (که سبب شل شدن عضله صاف جدار برونش‌ها می‌گردند) می‌شود. عضله صاف معابر هوایی اشخاص مبتلا به COPD در مقایسه با افراد عادی، دارای تون کولینرژیک بالاتری است. رهایش (ریلیز) استیل کولین از انتهای اعصاب کولینرژیک (پاراسمپاتیک) افزایش یافته موجب انقباض بیشتر عضله صاف برونش می‌گردد. میزان

انقباض برونش توسط سیستم کولینرژیک نقش مهمی را در وخامت علایم بازی می‌کند.

آگونیست‌های گیرنده β_2 آدرنرژیک، در سلول‌های عضله صاف جدار برونش، سبب افزایش تولید cAMP می‌شوند، این افزایش غلظت cAMP، پروتئین کیناز A را فعال می‌کند که سبب مهار فسفریلاسیون میوزین شده و غلظت یون کلسیم داخل سلولی را پایین می‌آورد. روند سمپاتومیمتیک در نهایت سبب شلی عضلات صاف جدار برونش می‌شود.

داروهای آنتی کولینرژیک، با اثرات تنگ کننده برونش استیل کولین مقابله می‌کنند. آن‌ها این عمل را با جلوگیری از انقباض برونش و بلوک تداخل استیل کولین با گیرنده‌های موسکارینی انجام می‌دهند. گیرنده‌های موسکارینی M_1 در گانگلیون‌های پاراسمپاتیکی و گیرنده‌های M_3 در عضله صاف جدار برونش وجود دارند. علاوه بر این، گیرنده‌های M_3 در ترشح موکوس به وسیله سلول‌های سنگفرشی جدار مجاری هوایی ایفای نقش می‌کنند. بنابراین، جلوگیری از تحریک این گیرنده‌ها توسط استیل کولین سبب تعدیل ترشح زیاده از حد موکوس می‌گردد. اگرچه همه داروهای آنتی کولینرژیک از یک مکانیسم مشابه پیروی می‌کنند، تیوتروپیوم پاسخ آنتی کولینرژیک طولانی تری ایجاد کرده و سرعت جدا شدن آن از گیرنده‌های M_1 و به خصوص M_3 ، بسیار آهسته می‌باشد (نیمه عمر جدایی به ترتیب: ۱۵ و ۲۵ ساعت).

مکانیسم دیگر، شامل بلوک گیرنده‌های M_2 می‌باشد که در کاهش تون مجاری هوایی با

ترمیم عملکرد ریوی می باشد). گشاد کننده های استنشاقی برونش پایه و اساس درمان داروی هستند، چرا که آن ها علائم را کم می کنند، جریان هوا را بهبود بخشیده و از اتساع بیش از حد ریه ها می کاهند. حملات حاد را کاهش داده و سبب بهبود کیفیت زندگی می شوند. داروهای با مدت اثر طولانی برای درمان فرم های متوسط تا وخیم بیماری توصیه می شوند. سه داروی گشاد کننده استنشاقی برونش در ایالات متحده برای مصرف در COPD تایید شده اند: تیوتروپیوم (آنتی کولینرژیک)، فورموتروپول و سالمترول که هر دو آگونیست های گیرنده β_2 هستند (جدول ۱).

مطالعات متعدد نشان داده است که همه گشاد کننده های برونشی با طول اثر بالا قابلیت بهبود عملکرد ریوی را در مقایسه با دارونما دارند. این ترکیبات دارای مدت اثر مداوم و طولانی بوده که در مورد تیوتروپیوم ۲۴ ساعت و در مورد سالمترول و فورموتروپول ۱۲ ساعت

جلوگیری از رهایش استیل کولین عمل می کند. تیوتروپیوم نشان داده که از M_2 سریع تر از رسپتورهای دیگر جدا می شود (نیمه عمر اتصال کمتر از ۴ ساعت). برآیند این وقایع طولانی تر شدن زمان تنگی برونش توسط سیستم کولینرژیک می باشد. علاوه بر این، تیوتروپیوم در دوزهای معادل ایپراتروپیوم، شروع اثر آهسته تری داشته ولی از نظر حذف موکوس از ریه ها با ایپراتروپیوم برابری می کند. با وجود این، قابلیت نفوذ ذرات آئروسلوی تیوتروپیوم نسبت به ایپراتروپیوم بهتر شده است.

■ نقش تیوتروپیوم در درمان COPD

اهداف اصلی درمانی COPD، رفع علائم، بهبود عملکرد فیزیولوژیک و کاهش مشکلاتی مانند حملات حاد می باشد. رسیدن به این اهداف نیازمند مجموعه ای از تمهیدات دارویی و غیردارویی است (که شامل ترک دخانیات و

جدول ۱- گشاد کننده های استنشاقی برونش مورد استفاده در درمان COPD

دارو	دسته دارویی	دوام اثر (ساعت)	مقدار مصرف معمول
* سالبوتامول (Albuterol)	آگونیست گیرنده β_2	۴-۶	۲ پاف هر ۴ ساعت
ایپراتروپیوم (Ipratropium)	آنتی کولینرژیک	۴-۶	۲ پاف هر ۴ ساعت
فورموتروپول (Formoterol)	آگونیست گیرنده β_2	۸-۱۲	یک استنشاق ۲ بار در روز
سالمترول (Salmeterol)	آگونیست گیرنده β_2	۸-۱۲	یک استنشاق ۲ بار در روز
تیوتروپیوم (Tiotropium)	آنتی کولینرژیک	بیش از ۲۴	یک استنشاق ۱ بار در روز

* سالبوتامول و آلبوتروپول مترادف هم بوده هر دو نام ژنریک یک دارو هستند.

وجود این، سالمترول در مقایسه با دارونما و نه ایپراتروپیوم، نیاز به درمان نجات بخش را کاهش داده است.

گشادکننده‌های با مدت اثر طولانی برونش می‌توانند وقوع و وخامت حملات حاد را کاهش دهند. تیوتروپیوم، در مقایسه با دارونما و ایپراتروپیوم سبب کاهش وقوع حملات حاد شده و سالمترول به تنهایی در مقایسه با دارونما سبب کاهش وقوع حملات حاد گردیده است. سالمترول به تنهایی در مقایسه با دارونما سبب کاهش معنی داری در وقوع این حملات نمی‌شود. با وجود این، به نظر می‌رسد که ترکیب سالمترول - ایپراتروپیوم واجد اثرات محافظتی باشد. فورمولترول با دوز ۴۸ mg/day برخی اثرات محافظتی را در شکل‌های ملایم بیماری نشان داده است.

■ استفاده از گشادکننده‌های با مدت اثر طولانی برونش در طب بالینی

اگرچه راهنمای GOLD^۲ استفاده از گشادکننده‌های برونش با مدت اثر طولانی را در بیماران مبتلا به شکل‌های متوسط تا شدید COPD توصیه می‌کند، دستور ویژه‌ای را برای هر بیمار با توجه به مزایا و معایب نسبی روش پیشنهادی توصیه نمی‌کنند. با وجود این، بر پایه مرور اطلاعات به دست آمده از مطالعات بالینی، یک الگوریتم درمانی معمول در جدول (۲) ارائه شده است. همه درمان‌ها با تشخیص مرحله بیماری آغاز می‌شوند. بیماران با رتبه (Stage) یک بیماری نیاز به درمان نگهدارنده ندارند اما در

می‌باشد. Brusasco و همکاران، ۴۰۲ بیمار دریافت‌کننده تیوتروپیوم را با ۴۰۵ بیمار دریافت‌کننده سالمترول و ۴۰۰ مورد دریافت‌کننده دارونما مقایسه کرده‌اند. آن‌ها دریافتند که سالمترول و تیوتروپیوم، هر دو به میزان معنی داری با دارونما اختلاف داشته و هر دو دارو در روز اول درمان، اثرات مشابهی دارند. با وجود این، پیک (قله) و میانگین FEV₁ از روز پانزدهم استفاده از دارو در مورد تیوتروپیوم بالاتر بوده و خود FEV₁ بعد از ۲۴ هفته به میزان معنی داری بالاتر بوده است. در مطالعه دیگری که به وسیله Donohue و همکاران بر روی ۶۲۳ بیمار مبتلا به COPD انجام شده، بهبود FEV₁ و سایر مقیاس‌های مورد اندازه‌گیری صبح گاهی قبل از مصرف دارو توسط تیوتروپیوم در سطح قابل قبولی بوده است، در حالی که پاسخ به سالمترول در دوره ۶ ماهه مطالعه، روند کاهشی داشته است. تیوتروپیوم، همچنین نشان داده که سبب کاهش دیسپنه می‌گردد. مقیاس اندازه‌گیری دیسپنه، شاخصی به نام Transition Dyspnea Index یا به اختصار TDI می‌باشد. تیوتروپیوم در یک دوره ۱۲ ماهه در مقایسه با دارونما و ایپراتروپیوم و فورمولترول نیز در مقایسه با دارونما در یک دوره ۳ ماهه سبب بهبود مقادیر TDI شده‌اند. در مقابل، سالمترول در مقایسه با دارونما سبب تاثیر پایداری در TDI نشده است. تیوتروپیوم همچنین در مقایسه با دارونما و ایپراتروپیوم سبب کاهش نیاز بیمار به درمان نجات بخش (Rescue medication) می‌شود. با

جدول ۳- رده بندی COPD بر اساس علائم، عملکرد ریوی و الگوریتم های درمانی

طبقة بندی	مرحله (بر اساس تقسیم بندی Gold)	علائم بارز	بررسی های مناسب	درمان با پرونکودیلاتور	سایر درمان ها
در معرض خطر	۰	سرفه توأم با خلط	نیاز نمی باشد.	نیاز نمی باشد.	ترک دخانیات
ملازم	۱	سرفه توأم با خلط	اسپیرومتری	در صورت لزوم، گشاد کننده برونش کوتاه اثر	ترک دخانیات
متوسط	۲	سرفه توأم با خلط، کاهش فعالیت بدنی یا بدون دیسپنه ناشی از فعالیت، حملات اندک برونشیت حاد	اسپیرومتری قبل و بعد از گشاد کننده برونش	تیوتروپیوم یا بدون β_2 آگونیست کوتاه اثر	ترک دخانیات تمرینات توان بخشی
نسبتاً حاد	۳	سرفه توأم با خلط، دیسپنه در اثر فعالیت متوسط، تشدید گه گاه علائم	اسپیرومتری سالانه، آلبایتز سالیانه گازهای خون شریانی، پرتوگرافی سینه	تیوتروپیوم، β_2 آگونیست های با مدت اثر طولانی، کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در صورت حملات مداوم و نیاز به استفاده از آنتی بیوتیک و یا گلوکوکورتیکوئید خوراکی	درمان های مراحل قبل، کورتیکواستروئیدهای استنشاقی
حاد	۴	سرفه توأم با خلط، دیسپنه ناشی از فعالیت سبک یا در حال استراحت، تشدید شایع علائم با یا بدون تورم مع یا	انجام آزمون های عملکرد ریوی ۲ بار در سال، آلبایتز سالیانه گازهای خون شریانی، پرتوگرافی سینه	تیوتروپیوم، β_2 آگونیست های با مدت اثر طولانی، کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در صورت حملات مداوم و نیاز به استفاده از آنتی بیوتیک و یا گلوکوکورتیکوئید خوراکی	درمان های مراحل قبل، کورتیکواستروئیدهای استنشاقی

یا رتبه ۲، استفاده کنند. دو انتخاب قابل قبول برای این مرحله وجود دارد:

۱- ترکیبی از یک داروی β_2 آگونیست با مدت اثر طولانی و یک عامل کوتاه اثر، (β_2 آگونیست یا آنتی کولینرژیک)

۲- یک آنتی کولینرژیک با طول اثر بالا و یک β_2 آگونیست کوتاه اثر در مواقع ضروری.

با وجود در دسترس بودن هر دو انتخاب، با استناد به موارد مذکور، تیوتروپیوم موثرترین بهبودی را به همراه دارد. بنابراین، تیوتروپیوم

عوض باید از گشاد کننده‌های برونش با طول اثر کوتاه استفاده کنند. بیماران با رتبه دو (شکل متوسط تا شدید بیماری) باید به طور منظم یک یا چند داروی گشاد کننده با مدت اثر طولانی برونش (ترکیبی از یک آنتی کولینرژیک با مدت اثر طولانی و یک β_2 آگونیست با اثر طولانی) به علاوه یک داروی β_2 آگونیست کوتاه اثر به عنوان درمان در شرایط اضطراری استفاده کنند.

پزشکان باید تصمیم بگیرند که از کدام گشاد کننده برونش با مدت اثر طولانی، به خصوص در مرحله



باید به عنوان خط اول درمان طولانی مدت مدنظر قرار گیرد. در صورت پیشرفت بیماری و وخیم تر شدن آن (مرحله یارته به ۳)، تیوتروپیوم می‌تواند در کنار یک داروی β_2 آگونیست با مدت اثر طولانی به کار رود. کورتیکواستروئیدهای استنشاقی و تیوفیلین باید برای بیماری بسیار وخیم که به میزانی مناسب با رژیم‌های درمانی فوق کنترل نشده است یا افرادی که علی‌رغم درمان با گشادکننده‌های برونش استنشاقی همچنان از حملات حاد رنج می‌بوند، نگهداشته شود.

■ جمع بندی و نتیجه گیری

یک داروی آنتی‌کولینرژیک با مدت اثر طولانی به مجموعه درمان‌های COPD اضافه شده و نقش مهمی را در درمان بالینی روز به روز این بیماری ایفا خواهد کرد. مهم‌ترین کارایی این دارو در درمان بیماران مبتلا به شکل متوسط تا شدید بیماری می‌باشد که ممکن است از طیف وسیع کارآمدی این دارو بهره‌مند شوند. علاوه بر این، یک بررسی نشان داده است که تیوتروپیوم می‌تواند یک مداخله سودمند از نظر هزینه برای بیماران مبتلا به COPD باشد. مطالعه‌ای دیگر خاطر نشان می‌سازد که تیوتروپیوم وضعیت سلامتی را بهبود بخشیده و وقوع حملات، تشدید و بستری شدن در بیمارستان را کاهش می‌دهد. عوارض جانبی این دارو قابل قبول و قابل مقایسه با ایپراتروپیوم بوده و مهم‌ترین عارضه گزارش شده، خشکی دهان می‌باشد. همانند ایپراتروپیوم، تیوتروپیوم باید در بیماران

مبتلا به گلوکوم با زاویه باریک، هیپرپلازی پروستات و انسداد گردن مثانه با احتیاط به کار رود. اگرچه نیازی به تنظیم دوز در سالمندان، افراد مبتلا به ناراحتی‌های کبدی و کلیوی نمی‌باشد، مصرف آن در اشخاص مبتلا به نارسایی کلیوی باید به دقت مورد پایش و ارزیابی قرار گیرد.

تمهیدات غیردارویی مکمل‌های مهمی برای درمان‌های دارویی هستند. قطع مصرف سیگار مهم‌ترین راهکار در جهت کاهش خطر پیشرفت COPD می‌باشد. سایر مداخلات کمکی شامل واکسن‌های پنوموکوک و انفلوآنزا، بازتوانی ریه و اکسیژن درمانی می‌باشند. پایش منظم و مداوم شامل ارزیابی منظم کارایی ریوی، از نقش حیاتی برخوردار بوده، چرا که ضامن مناسب بودن رژیم درمانی می‌باشد. نوتوانی ریه نیز نشان داده است که سبب افزایش تحمل ورزش و بهبود کیفیت زندگی می‌گردد.

زیر نویس ها

1. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)
2. Forced Expiratory volume
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

منبع

Cooper BC, Zagaria MA. New advances in the Management of COPD. US Pharmacist. 2005;