پیشرفت‌های جدید در درمان COPD

ترجمه: دکتر نعمت اله آهنگر، دکتر نیکی چیتگر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مخاطبین محترم، بعد از خواندن این مقاله باید بتوانند:

- داروهایی را که به‌طور معمول برای درمان COPD استفاده می‌شوند، شرح دهند.
- در مورد مکانیسم‌های عمل و عوارض و سودمندی‌های داروهای کوتاه‌اثر در مقابل داروهای با مدت اثر طولانی بحث کنند.
- شرح دهند که چگونه یک داروی آنتی‌کولینرژیک با مدت اثر طولانی می‌تواند در درمان بیمار مبتلا به COPD سودمند باشد.

درمان بیماری ریوی انسدادی مزمن (COPD[1]) 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 می‌گردد.

تیوتروپیوم برومایید یک داروی آنتی‌کولینرژیک با مدت اثر طولانی است که به تازگی توسط FDA تایید و در ایالت متحده در دسترس قرار گرفته است؛ در کنار سایر

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 علایم بیماری بوده و اغلب داروهای به کار گرفته شده تنها سبب برطرف گردیدن موقتی علایم 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 علایم پایدار به کار می روند. کورتیکوستروییدهای استنشاقی نیز در درمان COPD نقش دارند ولی آن ها به صورت عمده برای پیشگیری از بروز حملات حاد توصیه می شوند. کورتیکوستروییدهای 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، کورتیکوستروییدهای 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 انعطاف‌پذیری و تخریب اتصالات آلوئولی ریه‌ها در اثر آمفیزم
- 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 (دیس‌پنه) 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) استیل‌کولین 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 آنتی‌کولینرژیک، با اثرات تنگ‌کننده برونش استیل‌کولین مقابله می‌کنند. آن‌ها این عمل را با جلوگیری از انقباض برونش و بلوک تداخل استیل‌کولین 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 استیل‌کولین سبب تعدیل ترشح زیاده از حد موکوس می‌گردد.

اگرچه همه داروهای آنتی‌کولینرژیک از یک مکانیسم مشابه پیروی می‌کنند، تیوتروپیوم پاسخ آنتی‌کولینرژیک طولانی‌تری ایجاد کرده و سرعت جدا شدن آن از گیرنده‌های M_1 و به‌خصوص M_3، بسیار آهسته می‌باشد (نیمه عمر جدایی به ترتیب: ۱۵ و ۳۵ ساعت).

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

جلوگیری از رهایش استیل کولین عمل می‌کند. تیوتروپیوم نشان داده که از M_2 سریع‌تر از رسپتورهای دیگر جدا می‌شود (نیمه عمر اتصال کمتر از ۴ ساعت). برآیند این وقایع طولانی‌تر شدن زمان تنگی برونش توسط سیستم کولینرژیک می‌باشد. علاوه بر این، تیوتروپیوم در دوزهای معادل ایپراتروپیوم، شروع اثر آهسته‌تری داشته ولی از نظر حذف موکوس از ریه‌ها با ایپراتروپیوم برابری می‌کند. با وجود این، قابلیت نفوذ ذرات آئروسلی تیوتروپیوم نسبت به ایپراتروپیوم بهتر شده است.

■ نقش تیوتروپیوم در درمان COPD

اهداف اصلی درمانی COPD، رفع علایم، بهبود عملکرد فیزیولوژیک و کاهش مشکلاتی مانند حملات حاد می‌باشد. رسیدن به این اهداف نیازمند مجموعه‌ای از تمهیدات دارویی و غیردارویی است (که شامل ترک دخانیات و ترمیم عملکرد ریوی می‌باشد). گشادکننده‌های استنشاقی برونش پایه و اساس درمان داروی هستند، چرا که آن‌ها علایم را کم می‌کنند، جریان هوا را بهبود بخشیده و از اتساع بیش از حد ریه‌ها می‌کاهند. حملات حاد را کاهش داده و سبب بهبود کیفیت زندگی می‌شوند. داروهای با مدت اثر طولانی برای درمان فرم‌های متوسط تا وخیم بیماری توصیه می‌شوند. سه داروی گشادکننده استنشاقی برونش در ایالات متحده برای مصرف در COPD تایید شده‌اند: تیوتروپیوم (آنتی‌کولینرژیک)، فورموترول و سالمترول که هر دو آگونیست‌های گیرنده β_2 هستند (جدول ۱).

مطالعات متعدد نشان داده است که همه گشادکننده‌های 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 فورموترول ۱۲ ساعت

جدول ۱ـ گشادکننده‌های استنشاقی برونش مورد استفاده در درمان COPD

	دارو	دسته دارویی	دوام اثر (ساعت)	مقدار مصرف معمول
کوتاه‌اثر	* سالبوتامول (Albuterol)	آگونیست گیرنده β_2	۶ـ۴	۲ پاف هر ۴ ساعت
	ایپراتروپیوم (Ipratropioum)	آنتی‌کولینرژیک	۶ـ۴	۲ پاف هر ۴ ساعت
مدت اثر طولانی	فورموترول (Formoterol)	آگونیست گیرنده β_2	۱۲ـ۸	یک استنشاق ۲ بار در روز
	سالمترول (Salmeterol)	آگونیست گیرنده β_2	۱۲ـ۸	یک استنشاق ۲ بار در روز
	تیوتروپیوم (Tiotropium)	آنتی‌کولینرژیک	بیش از ۲۴	یک استنشاق ۱ بار در روز

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

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 معنی‌داری با دارونما اختلاف داشته و هر دو دارو در روز اول درمان، اثرات مشابهی دارند. با وجود این، پیک (قله) و میانگین FEV_1[۲] از روز پانزدهم استفاده از دارو در مورد تیوتروپیوم بالاتر بوده و خود FEV_1 بعد از ۲۴ هفته به میزان معنی‌داری بالاتر بوده است. در مطالعه دیگری که به‌وسیله Donohue و همکاران بر روی ۶۲۳ بیمار مبتلا به COPD انجام شده، بهبود FEV_1 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 فورموترول 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 نجات‌بخش (Rescue medication) می‌شود. با وجود این، سالمترول در مقایسه با دارونما و نه ایپراتروپیوم، نیاز به درمان نجات‌بخش 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 معنی‌داری در وقوع این حملات نمی‌شود. با وجود این، به‌نظر می‌رسد که ترکیب سالمترول ـ ایپراتروپیوم واجد اثرات محافظتی باشد. فورموترول با دوز ۴۸mg/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[۳] 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 به‌دست آمده از مطالعات بالینی، یک الگوریتم درمانی معمول در جدول (۲) ارایه شده است. همه درمان‌ها با تشخیص مرحله بیماری آغاز می‌شوند. بیماران با رتبه (Stage) یک بیماری نیاز به درمان نگهدارنده ندارند اما در

جدول ۲ ـ رده‌بندی COPD بر اساس علایم، عملکرد ریوی و الگوریتم‌های درمانی

طبقه‌بندی	مرحله (بر اساس تقسیم‌بندی Gold)	علایم بارز	بررسی‌های مناسب	درمان با برونکودیلاتور	سایر درمان‌ها
در معرض خطر	۰	سرفه توام با خلط	نیاز نمی‌باشد.	نیاز نمی‌باشد.	ترک دخانیات
ملایم	۱	سرفه توام با خلط	اسپیرومتری	در صورت لزوم، گشاد کننده برونش کوتاه اثر	ترک دخانیات
متوسط	۲	سرفه توام با خلط، کاهش فعالیت بدنی با یا بدون دیسپنه ناشی از فعالیت، حملات اندک برونشیت حاد	اسپیرومتری قبل و بعد از گشاد کننده برونش	تیوتروپیوم با یا بدون β_2 آگونیست کوتاه اثر	ترک دخانیات تمرینات توان‌بخشی
نسبتاً حاد	۳	سرفه توام با خلط، دیسپنه در اثر فعالیت متوسط، تشدید گه‌گاه علایم	اسپیرومتری سالیانه، آنالیز سالیانه گازهای خون شریانی، پرتونگاری سینه	تیوتروپیوم، β_2 آگونیست‌های با مدت اثر طولانی	درمان‌های مراحل قبل، اکسیژن مکمل و در صورت لزوم بررسی مصرف کورتیکواستروییدِ استنشاقی
حاد	۴	سرفه توام با خلط، دیسپنه ناشی از فعالیت سبک یا در حال استراحت، تشدید شایع علایم با یا بدون تورم مچ پا	انجام آزمون‌های عملکرد ریوی ۲ بار در سال، آنالیز سالیانه گازهای خون شریانی، پرتونگاری سینه	تیوتروپیوم، β_2 آگونیست‌های با مدت اثر طولانی، کورتیکواستروییدهای استنشاقی در صورت حملات مداوم و نیاز به استفاده از آنتی‌بیوتیک و یا گلوکوکورتیکوییدِ خوراکی	درمان‌های مراحل قبل، کورتیکواستروییدهای استنشاقی

عوض باید از گشاد کننده های 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 آنتی‌کولینرژیک 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 یا رتبه ۲، استفاده کنند. دو انتخاب قابل قبول برای این مرحله وجود دارد:

۱ـ ترکیبی از یک داروی β_2 آگونیست با مدت اثر طولانی و یک عامل کوتاه اثر، (β_2 آگونیست یا آنتی‌کولینرژیک)

۲ـ یک آنتی‌کولینرژیک 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

الگوریتم پیشنهادی برای درمان COPD

مرحله (بر اساس تقسیم‌بندی Gold)	درمان با داروی استنشاقی
۰	نیاز نمی‌باشد
۱	در صورت لزوم برونکودیلاتور کوتاه اثر
۲	تیوتروپیوم + سالبوتامول (داروی نجات‌بخش) سالمترول یا فورموترول + ایپراتروپیوم، سالبوتامول یا ترکیبی از این دو
۳	سالمترول یا فورموترول + تیوتروپیوم (داروی کوتاه اثر می‌تواند جهت درمان نجات‌بخش افزوده شود؛ کورتیکوستروییدهای استنشاقی در صورت حملات مکرر) تیوتروپیوم + سالمترول یا فورموترول (داروی کوتاه اثر می‌تواند جهت درمان نجات‌بخش افزوده شود؛ کورتیکوستروییدهای استنشاقی در صورت حملات مکرر)
۴	تیوتروپیوم سالمترول یا فورموترول (داروی کوتاه اثر می‌تواند جهت درمان نجات‌بخش به‌کار رود) کورتیکوستروییدهای استنشاقی (دز پایین متیل گرانتین می‌تواند در صورت عدم کفایت برونکودیلاتور استنشاقی استفاده شود)

باید به عنوان خط اول درمان طولانی مدت مدنظر قرار گیرد. در صورت پیشرفت بیماری و وخیم‌تر شدن آن (مرحله یا رتبه ۳)، تیوتروپیوم می‌تواند در کنار یک داروی β_2 آگونیست با مدت اثر طولانی به‌کار رود. کورتیکواستروییدهای استنشاقی و تئوفیلین 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 کارآیی 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 خاطرنشان 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 بااحتیاط به‌کار 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 غیرداروییِ 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 کارآیی 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.

زیرنویس 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;