

استفاده از داروهای آنتی‌کلی‌نرژیک در درمان انقباض‌های برونش

دکتر اعظم غلامحسینی

سیستم عصبی خود مختار، تونیسیتة عضلات صاف مجاری هوایی، ترشحات برونشی، جریان خون و نفوذپذیری عروق کوچک و مهاجرت سلولهای التهابی را تنظیم می‌کند.

اعصاب کولینرژیک مشتق از عصب واگ، مهمترین عامل تنگی برونش در راههای هوایی می‌باشند. رشته‌های عصبی کولینرژیک در ایلئوم ریه وارد می‌شوند و در طی دیواره پشتی مجاری هوایی پیش می‌روند و به عقده‌های پاراسمپاتیک موجود در دیواره مجاری هوایی ختم می‌شوند. از این عقده‌ها فیبرهای پس عقده‌ای به سمت عضلات صاف مجاری هوایی و غدد موکوسی می‌روند. تحریک عصب واگ

گیرنده‌های M_2 در مجاری هوایی عمدتاً در ناحیه پیش سیناپسی انتهای فیبرهای عصبی پس عقده‌ای پاراسمپاتیک قرار دارند. 66

موجب آزادسازی استیل کولین از پایانه‌های عصب کولینرژیک می‌گردد. استیل کولین آزاد شده باعث تحریک گیرنده‌های موسکارینی

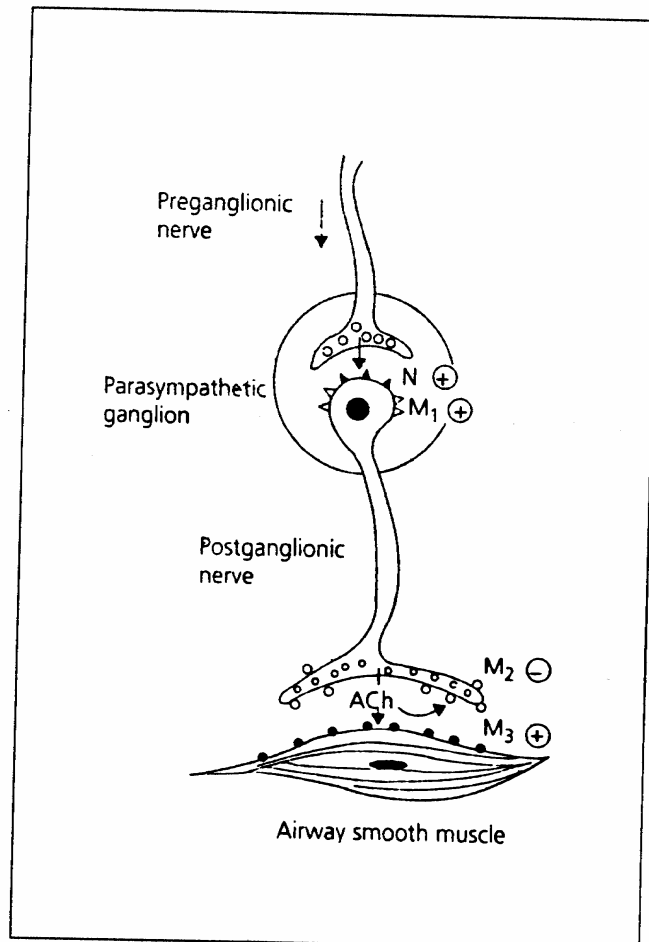
کولینرژیک می‌شوند.

وجود حداقل ۳ نوع مختلف گیرنده موسکارینی در مجاری هوایی به اثبات رسیده است. این ۳ نوع گیرنده با اسامی M_1 ، M_2 و M_3 مشخص شده‌اند.

گیرنده‌های موسکارینی M_1 که تحریکی هستند در عقده‌های پاراسمپاتیک موجودند و از آنجا که در عقده‌های پاراسمپاتیک، گیرنده اصلی گیرنده نیکوتینی می‌باشد، احتمالاً گیرنده‌های M_1 نقش تسهیل کننده در انتقال پیام عصبی را دارا می‌باشند.

گیرنده‌های M_2 در مجاری هوایی عمدتاً در ناحیه پیش سیناپسی انتهای فیبرهای عصبی پس عقده‌ای پاراسمپاتیک قرار دارند. تحریک این گیرنده‌ها موجب مهار آزادسازی استیل کولین شده و ممکن است انقباض عضلات صاف مجاری هوایی ایجاد شده توسط عصب واگ را محدود کند.

گیرنده M_3 در عضلات صاف مجاری هوایی و غدد زیرمخاطی وجود دارد. تحریک این گیرنده موجب انقباض عضلات صاف برونش و ترشح موکوس می‌گردد (شکل ۱).



- گیرنده M_1 موسکاربینی ممکن است بر این انتقال عصبی نقش تسهیلی داشته باشد.
- گیرنده M_2 ممکن است در کاهش آزادسازی استیل کولین دخالت نماید.
- تحریک گیرنده M_3 موجود روی عضلات صاف برنش توسط استیل کولین موجب انقباض عضله صاف و تنگی برنش می‌شود.
- داروهای آنتی‌کلونرژیک با انسداد گیرنده M_3 از انقباض عضله صاف برنش جلوگیری می‌کنند (۱).

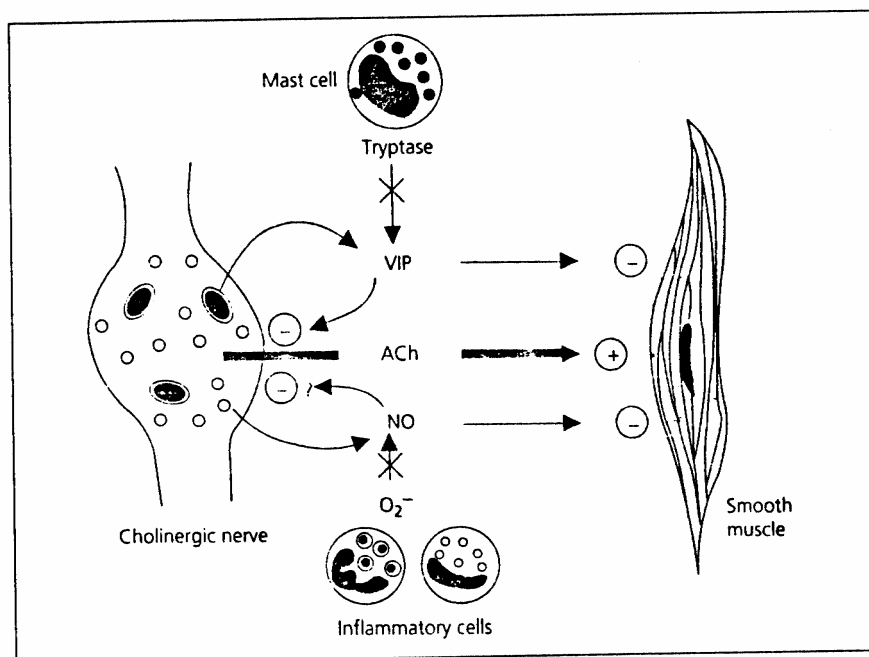
شکل ۱ - استیل کولین آزاد شده از اعصاب پیش عقده‌ای بر روی گیرنده‌های نیکوتینی اعصاب پس عقده‌ای تاثیر می‌گذارد. در عقده‌های پاراسمپاتیک

کمتری در رفع علائم تنگی نفس (dyspnea) داشته باشند.

■ مکانیسم‌هایی که سیستم کولینرژیک بواسطه آنها سبب انقباض عضلات صاف برونش در آسم می‌گردند شامل موارد زیر می‌باشد:

- ۱- افزایش تون واگ
- ۲- افزایش رفلکسی انقباض عضله صاف برونش باعث تحریک گیرنده‌های حسی در مجاری هوایی (جریان عصبی از طریق پایانه عصبی C منتقل می‌شود).
- ۳- افزایش آزادسازی استیل کولین تحت تأثیر واسطه‌های التهابی (شکل ۲).

اتورادیوگرافی نشان دهنده یک تراکم بزرگ از گیرنده‌های موسکارینی در مجاری هوایی بزرگ می‌باشد. همچنین تحریک واگ دارای یک اثر مشخص روی برونشها با اندازه متوسط و یک اثر کم بر روی برونشیولهاست. در نتیجه اثر آنتی‌کلی‌نرژیکها روی مجاری بزرگ بیشتر است. در حالیکه بتا-آگونیستها روی مجاری مرکزی و محیطی بطور مساوی اثر دارند. از آنجا که انسداد مجاری هوایی محیطی نقش مهمی در ایجاد تنگی نفس دارد، لذا به نظرمی‌رسد که آنتی‌کلی‌نرژیکها نسبت به بتا-آگونیستها تأثیر



شکل ۲- عواملی چون VIP و NO ممکن است نه تنها به عنوان آنتاگونیستهای عملکردی استیل کولین اثر نمایند بلکه ممکن است آزادسازی استیل کولین را نیز کاهش دهند. در آسم آزادسازی آنزیمهایی نظیر تریپتاز که از ماست سل‌ها آزاد می‌شوند ممکن است به سرعت VIP, NO و عوامل دیگر را تجزیه نموده از این طریق موجب تشدید اثرات کولینرژیک و تنگی برونش شوند (۱).

عوامل آنتی‌کلی‌نرژیک از طریق رقابت با استیل‌کولین بر سر اشغال گیرنده‌های استیل‌کولین، باعث جلوگیری از بروز اثرات استیل‌کولین می‌شوند.

آتروپین سردسته ترکیبات آنتی‌موسکارینی است، اما بعلت جذب سیستمیک و ظرفیت بالای عبور از سدخونی مغزی، عوارض جانبی زیادی را ایجاد می‌کند خصوصاً عوارضی از قبیل خشکی دهان، تاکیکاردی و توهمات را سبب می‌شود. وجود چنین عوارضی استفاده از این

📌 مطالعات متعدد نشان داده‌اند که

آنتی‌کلی‌نرژیکها دارای یک اثر درمانی مسلم در درمان انسداد مجاری هوایی در آسم حاد می‌باشند. 66

دارو را در بیماریهای تنفسی محدود نموده است. لذا ترکیبات آنتی‌موسکارینی با آمونیوم چهار ظرفیتی نظیر ایپراتروپیوم برومایه (Ipratropium Bromide) و اکسی‌تروپیوم برومایه (oxytropium Bromide) جهت حذف اثرات جانبی، ساخته و معرفی شده‌اند. این تغییر شیمیایی بر اثرات آنتی‌کلی‌نرژیک دارو تأثیری نداشته، اما باعث گردیده تا حلالیت دارو در چربی فوق‌العاده کم شده و دارو از غشاهای بیولوژیک عبور ننماید و جذب عمومی نداشته باشد. نتیجه این امر افزودن و طولانی شدن اثرات برونکودیلاتوری دارو و حذف عوارض شبه آتروپینی آن بوده است.

امروزه، رایج‌ترین داروی آنتی‌کلی‌نرژیک ایپراتروپیوم می‌باشد. البته اثر ایپراتروپیوم روی گیرنده‌های موسکارینی انتخابی نیست.

یکی از مسائلی که در نتیجه مصرف محلول نبولایزر ایپراتروپیوم برومایه گزارش شده، انقباضات برونشی پارادوکسیکال است که این مسأله بعلت هیپرتونیسیتة محلول و عوامل محرک تنفسی نظیر عوامل پرزرواتیو موجود در فرمولاسیون شامل اتیلن دی‌آمین تتراستیک اسید و بنزالکونیوم کلراید می‌باشد. امروزه با تجدید فرمولاسیون این فرآورده از طریق ایزوتونیک کردن و حذف عوامل پرزرواتیو این مشکل بر طرف شده است و محلول به صورت و یالهای تک دوز یک بار مصرف (unit Dose Vial ; UDV) به مصرف می‌رسد.

گشادکنندگی برونش با استفاده از داروهای آنتی‌کلی‌نرژیک آسم حاد

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که آنتی‌کلی‌نرژیکها دارای یک اثر درمانی مسلم در درمان انسداد مجاری هوایی در آسم حاد می‌باشند. مناسب‌ترین دوز ایپراتروپیوم جهت ایجاد برونکودیلاتاسیون از طریق محلول نبولایزر، ۲۵۰ μg و از طریق اینتهالر

📌 فرآورده‌های جدیدتر آنتاگونیست‌های موسکارینی کولینرژیک، بی‌تردید نقش درمانی در کنترل انسداد ناشی از آسم حاد دارند. 66

(meter dose, inhaler ; MDI), ۸۰ - ۴۰ μg

می‌باشد. در مورد اکسی‌تروپیوم مطالعات کمتری صورت گرفته است. همچنین مقایسه‌ای بین ایپراتروپیوم و اکسی‌تروپیوم در کودکان

انجام نگرفته است، البته در بیماران سالمند مبتلا به آسم هر دو دارو بمدت ۱۰ ساعت فعالند و تأثیر $200\mu g$ اکسی تروپیوم برابر است با $80\mu g$ ایپراتروپیوم مصرف شده توسط MDI. اگر چه مطالعاتی نشان داده‌اند که عوامل آنتی‌کلی‌نرژیک ممکن است از لحاظ اثربخشی مثل بتا - آگونیستها باشند اما غالب مطالعات نشان می‌دهند که در آسم، حداکثر اثرات ایجاد شده توسط داروهای آنتی‌کلی‌نرژیک کمتر از اثرات ناشی از حداکثر دوز بتا - آگونیستهای استنشاقی (سالبوتامول) است و از طرفی زمان رسیدن به حداکثر اثرات برونکودیلاتوری توسط عوامل آنتی‌کلی‌نرژیک ممکن است بعد از ۹۰ دقیقه ظاهر شود.

پس در آسم، آنتی‌کولینرژیکها به عنوان یک درمان الحاقی به داروهای خط اول درمان در نظر گرفته می‌شوند و مصرف آنها به عنوان تک درمانی در خط اول درمان محدود شده است. به همین دلیل تعدادی از مطالعات روی درمان ترکیبی عوامل آنتی‌کلی‌نرژیک و بتا - آگونیست متمرکز شده است. اغلب این مطالعات نشان داده‌اند که اضافه کردن ایپراتروپیوم به سالبوتامول استنشاقی، میزان و مدت برونکودیلاتاسیون را افزایش می‌دهد بدون اینکه عوارض جانبی ایجاد شود. از جایشیکه دوز بالای بتا - آگونیستها (سالبوتامول) موجب بروز عوارض جانبی متعدد از جمله افزایش ضربان قلب و لرزش می‌شود، لذا استفاده از دوز پائین سالبوتامول (مثلاً ۲ پاف) به همراه ایپراتروپیوم (۲ پاف) می‌تواند ضمن ایجاد اثرات درمانی بهتر، عوارض جانبی کمتری را نیز به دنبال داشته

باشد امروزه ترکیب این دو دارو در یک اسپری بنام Combivent ساخته و مورد تأیید سازمانهای مختلف دارویی از جمله FDA آمریکا گشته است.

به نظر می‌رسد که آنتی‌کلی‌نرژیکها باید در تمام بیمارانی که به سایر داروهای ضدآسم پاسخ مناسب ندهاند و همچنین در بیمارانی که تحمل عوارضی چون ترمور، تاکیکاردی یا حساسیت ایدیوسنکراتیک بتا - آگونیستها را ندارند، مورد استفاده قرار گیرد.

آسم مزمن

مصرف آنتی‌کلی‌نرژیکها در آسم مزمن نتایج متناقضی را به همراه داشته است.

در یک مطالعه در بچه‌های مبتلا به آسم پایدار مصرف مکرر ایپراتروپیوم، $40\mu g$ چهار بار در روز، برای مدت ۴ ماه اثری روی افزایش پاسخ دهی برونش نداشته همچنین عارضه جانبی مهمی مشاهده نگردیده است. به نظر می‌رسد که احتمالاً دوز مصرفی در این مطالعه کم بوده است. با توجه به اینکه این دارو دارای ایندکس درمانی بزرگی است، لذا می‌توان دوزهای بالاتر دارو را در کودکان مبتلا به آسم مزمن بررسی کرد. البته در مطالعه دیگری همین دوز از دارو باعث بهبود نشانه‌ها و افزایش حداکثر ظرفیت تنفسی گردیده است.

در سالمندان مبتلا به آسم مزمن، یک دوز بالای ایپراتروپیوم استنشاقی، $160\mu g$ در هنگام شب، از سقوط حداکثر ظرفیت تنفسی (PEFR) در هنگام صبح جلوگیری کرده یا از شدت آن می‌کاهد. در مقایسه با جوانان، در افراد مسن، آنتی‌کلی‌نرژیکها دارای اثرات برونکودیلاتوری

قویتر و طولانی‌تری از بتا-آگونیستها هستند. در صورتیکه در افراد جوان بتا-آگونیستها مؤثرترند.

مطالعات Challenge برونشی

این مطالعات نشان داده‌اند که داروهای آنتی‌کلینیکی در مقایسه با بتا-آگونیستها و کرومogliکات اثرات حمایتی کمتری را ایجاد می‌کنند. البته در مقابل عوامل تحریکی کولینرژیک، اثرات آنتی‌کلینیکیها قویتر است. نشان داده‌اند که ایپراتروپیوم، ۵۰٪ اثرات حمایتی در برابر انقباضات برونشی ناشی از ورزش را دارد. اثرات حمایتی ایپراتروپیوم در مقابل فعالیت‌های ورزشی را نمی‌توان فقط به اثرات برونکودیلاتوری این دارو نسبت داد زیرا هیچ ارتباطی بین اثرات برونکودیلاتوری و حمایتی مشاهده نشده است. همچنین در مطالعاتی که بر روی اثرات حمایتی ایپراتروپیوم در مقابل عوامل تحریکی به جز متاکولین انجام گرفت، در پاسخ بیماران به ایپراتروپیوم اختلافات فردی زیادی وجود داشت. برخی از بیماران به دارو پاسخ ندادند در صورتیکه در برخی دیگر از بیماران انقباضات برونشی به مقدار قابل توجهی کاهش یافت.

وقتی که در مطالعات Challenge با متاکولین از ایپراتروپیوم استفاده نمائیم، بیماران بطور کامل در برابر تنگی برونش محافظت خواهند شد. این مسأله نشان می‌دهد که سهم کولینرژیک در مجاری هوایی در بین بیماران مبتلا به آسم متفاوت است و حتی ممکن است در یک بیمار خاص از زمانی به زمان دیگر متفاوت باشد. اثرات حمایتی ایپراتروپیوم بیشتر با دوزهای بالا

(۲۰۰-۳۰۰ μ g بوسیله نبولایزر) مشاهده شده است و احتمال داده می‌شود با مصرف دوزهای بالاتر اثر طولانی‌تری در مقابل متاکولین مشاهده شود.

آسم در بیماران زیر ۶ سال

برخی از نوزادان و کودکان پیش دبستانی مبتلا به بیماری خس خس سینه (wheezing) به سالبوتامول پاسخ نمی‌دهند و حتی استفاده از این دارو ممکن است به هیپوکسمی در این کودکان منجر گردد. ایپراتروپیوم، با دوز ۲۵۰ μ g به صورت محلول نبولایزر سبب کاهش مقاومت مجاری هوایی و مقاومت کل دستگاه تنفسی شده و سبب بهبود ۴۰٪ از کودکان آسمی با سنین ۳ تا ۳۲ ماهه گردید. همچنین دو ماه مصرف مرتب ایپراتروپیوم سبب بهبود ۳۰٪ از موارد wheezing شد. از آنجا که ایپراتروپیوم در مجاری هوایی بزرگتر اثر می‌کند، برخلاف سالبوتامول که گاه در نتیجه مصرف هیپوکسمی می‌دهد، مصرف ایپراتروپیوم سبب افزایش اکسیژن اشباع می‌شود.

برونشیولیت حاد

این سندرم که بویژه در کودکان زیر دوسال رخ می‌دهد، ناشی از یک عفونت تنفسی ویرال است که بوسیله تورم بافت ریه و خس خس سینه مشخص می‌شود. محلول نبولایزر ایپراتروپیوم اغلب به اطفال مبتلا به برونشیولیت حاد داده می‌شود، اما مطالعات انجام شده در این کودکان نتایج متناقضی را به همراه داشته است. در طی فاز حاد بیماری با مصرف ایپراتروپیوم بهبود تنفس دیده شده است، اما تغییر عمده‌ای در

سرعت بهبود و رفع بیماری گزارش نشده است. اخیراً گزارش شده است که در اطفال ۶ هفته تا ۲۴ ماهه‌ای که برای اولین بار به برونشیتولیت حاد مبتلا گشته‌اند، استفاده از سالیوتامول یا ایپراتروپیوم منجر به بروز اثرات بالینی چشمگیری شده است.

Bronchopulmonary dysplasia

یک اختلال تنفسی است که ناشی از تولد زودرس نوزاد می‌باشد. مطالعات انجام شده در این زمینه، جایگاهی را برای ایپراتروپیوم در ICU نوزادان طرح کرده است. استفاده از آنتی‌کلی‌نرژیک‌هایی نظیر ایپراتروپیوم در این اختلال سبب کاهش مقاومت ریه و افزایش FEF (Forced Expiratory Flow rate) گردید.

فرآورده‌های جدیدتر آنتاگونیستهای موسکارینی کولینرژیک بی‌تردید نقش درمانی در کنترل انسداد ناشی از آسم حاد دارند. البته این ترکیبات را می‌بایست به عنوان داروی کمکی در نظر گرفت و نه داروی خط اول. حداکثر اثر برونکودیلاتوری حدوداً بعد از یک ساعت ظاهر و ۴ تا ۶ ساعت دوام خواهد داشت. دوز مناسب با طول نیولایزر ایپراتروپیوم ۲۵۰ میکروگرم و با اینهالر ۴۰ تا ۸۰ میکروگرم می‌باشد. البته مقادیر بیشتر اثرات محافظتی و درمانی بیشتری را به همراه خواهد داشت. از آنجا که ایپراتروپیوم دارای ایندکس درمانی بسیار بزرگی است، لذا در صورت لزوم می‌توان دوز مصرفی را به نحو دلخواه افزایش داد. مطالعات بر روی حیوانات نشان داده‌اند که برای بروز عوارض جانبی دوز درمانی باید ۵۰۰ برابر گردد.

در بعضی کودکان مبتلا به آسم، ایپراتروپیوم می‌تواند به اندازه بتا-آگونیستها اثربخشی داشته باشد لیکن نه بیشتر. از جایکه میزان پاسخ دهی بیماران متفاوت است، لذا قبل از تجویز این دارو می‌بایست پاسخ دهی بیمار مورد ارزیابی قرار گیرد. مسأله استفاده ترکیبی از این دو دارو (سالیوتامول + ایپراتروپیوم) سالهاست که تحت بررسی قرار دارد. در چند سال اخیر چندین مطالعه در افراد مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) و آسم صورت گرفته است. نتایج حاصل از این مطالعات نشان داده‌اند که استفاده همزمان از این دو دارو به صورت محلول نیولایزر (یکبار مصرف بدون مواد محافظ) اثرات فزاینده درمانی به همراه دارد. در مطالعات انجام شده در کودکان بدحال مبتلا به حملات حاد آسمی نشان داده‌اند که افزودن ایپراتروپیوم به سالیوتامول باعث افزایش چشمگیری در پاسخ دهی و بهبود بیماران می‌شود. در این مطالعات همچنین نشان داده‌اند که میزان اثربخشی رابطه مستقیم با مقدار ایپراتروپیوم مصرفی دارد. به دنبال استفاده از این ترکیب در کودکان مبتلا به آسم، پاسخ‌دهی بیش از حد برونش در کودکان دیده نشده است و استفاده از آن در دراز مدت موجب کاهش اثربخشی (بروز تحمل) نمی‌شود.

در این زمینه اثربخشی مخصوص ترکیبات آنتی‌کلی‌نرژیک در نوزادان مبتلا به خس خس سینه و در بزرگسالان مبتلا به COPD جالب بوده و شاید نشان دهنده رابطه بین این دو بیماری باشد.

ترکیبات آنتی‌کلی‌نرژیک حاضر

(ایپراتروپیوم واکسی تروپیوم) اثری انتخابی روی گیرنده‌های موسکارینی ندارند ولی با شناخت بیشتر از ساختمان گیرنده‌های موسکارینی، امید است که داروهای انتخابی قویتر و طولانی اثرتری را در اختیار داشته باشیم. در حقیقت ثمره تحقیقات در این زمینه منجر به پیدایش ترکیبات جدید آنتی‌کلی‌نرژیک گردیده است. مهمترین این ترکیبات (Tiotropium Bromide) اثرات بسیار استثنایی در مطالعات انجام شده از

خود نشان داده است. این دارو ضمن داشتن اثرات انتخابی و قدرت اثر Potency بالا، مدت اثری طولانی نیز دارد، به طوری که گفته می‌شود فقط یک دوز از دارو می‌تواند حداقل ۱۵ ساعت اثر مؤثر برونکودیلاتوری داشته باشد. به‌رحال با دستیابی به این قبیل ترکیبات و همین‌طور کسب اطلاعات بیشتر در زمینه پاتوفیزیولوژی بیماری آسم و COPD، امید زیادی به کنترل مؤثرتر این بیماریها در آینده وجود دارد.

PEFR = Peak Expiratory Flow Rate.

FEF = Forced Expiratory Flow.

VIP = Vasoactive Intestinal Peptide.

NO = Nitric Oxide.

UDV = Unit Dose Vial.

MDI = Meter Dose Inhaler.

COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease

منابع:

1. Gross, N. J. : Anticholinergic therapy in obstructive airway disease. Franklin Scientific publications: 33 - 47, 1993.
2. Martinati, L.C. & Boner A.L.: Anticholinergic antimuscarinic agents in the treatment of airways bronchoconstriction in children. Allergy 51: 2 - 7, 1996.
3. Petty T.L: The combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. Chest 107 (suppl.): 183 - 186, 1996.
4. Schuh, S., Johnson, D.W., Callahan, S. et al: Efficacy of frequent nebulized ipratropium bromide added to frequent high - dose albuterol therapy in severe childhood asthma. J. Pediatr. 126: 639 - 45, 1995.
5. Qureshi, F.A. & Zaritsky, A: Emergency department, Use of ipratropium in severe asthmatic children. Pediat. Res. 39(4): 23A, 1996.