



مرور بر فارماکولوژی پایه و بالینی پرونگو دیلاتورهای آنتی کولینرژیک

دکتر محمدحسین پورغلامی، دکتر پرویز امین‌الرعايا
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخچه

بهره‌گیری از داروهای آنتی‌کولینرژیک در درمان بیماریهای تنفسی از چنان قدمتی برخوردار است که شاید نقطه آغازین آن را به درستی نتوان تعیین نمود. کهن‌ترین مکتوب موثق در این باره را در طب Ayurvedic هند می‌توان مشاهده کرد که به گیاهانی نظیر تاتوره (Datura Stramonium) برای رفع مشکلات تنفسی اشاره کرده است.

معرفی تاتوره به طب غربی مدیون یک افسر انگلیسی ساکن شهر مدرس هند به نام ژنرال Gent بود که به علت ابتلای به آسم برایش تاتوره تجویز شده بود. وی که آن را سودمند یافته بود، در بازگشت به کشور خود دانه‌های آن را به همراه برد. به این ترتیب ظرف مدت کوتاهی مصرف سیگارها و پودرهای آن در سراسر غرب در میان بیماران مبتلا به تنگی نفس طرفداران زیادی پیدا کرد به نحوی که گروهی از



کولینرژیک در مجاری بزرگ و کمترین عصب‌گیری در مجاری کوچک می‌باشد، لذا بیشترین اثرات تحریک واگ را می‌توان در مجاری بزرگ مشاهده نمود (۲). در انسان در حالت طبیعی ترکیبات کولینرژیک موجب تنگی برنش و ترکیبات آنتی‌کولینرژیک موجب گشادی برنش می‌شوند.

مکانیزم اثر

داروهای آنتی‌کولینرژیک استنشاقی از طریق انسداد گیرنده موسکارینی کولینرژیک و در نتیجه ممانعت از اعمال اثر استیل کولین، آثار درمانی خود را ظاهر می‌سازند. تاکنون ۴ نوع مختلف از گیرنده موسکارینی (M_1 و M_4) در مجاری هوایی شناسایی شده‌اند لیکن در انسان فقط وجود گیرنده‌های M_1 تا M_3 به اثبات رسیده است (۲). تحریک گیرنده‌های M_1 و M_3 توسط استیل کولین منجر به انقباض عضلات صاف جدار معابر هوایی خواهد شد. گیرنده M_1 در گانگلیون‌های پاراسمپاتیک قرار داشته و تحریک آن موجب آزادسازی استیل کولین و در نتیجه تحریک M_3 و انقباض عضلات صاف می‌گردد (شکل ۱).

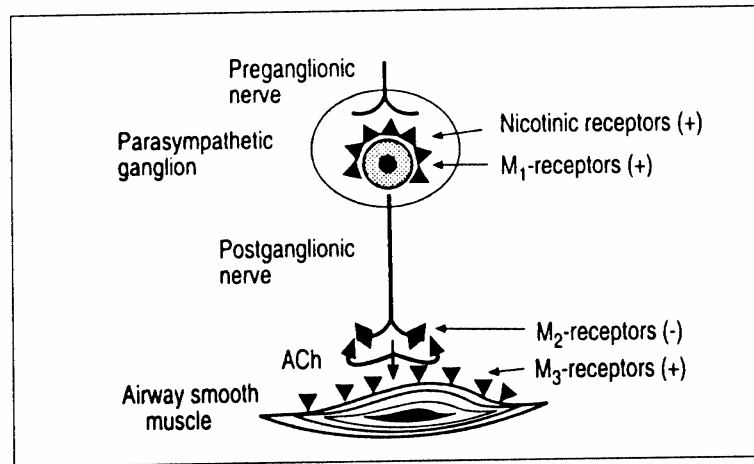
در حالیکه گیرنده M_2 به صورت پیش سیناپسی قرار داشته و اثری مهاری دارد بدین شکل که تحریک این گیرنده از آزادسازی استیل کولین از انتهای اعصاب پاراسمپاتیک جلوگیری خواهد کرد. گیرنده M_3 نیز روی عضلات صاف قرار داشته و تحریک آن موجب انقباض و انسداد

بماران اظهار می‌داشتند «حاضریم بمیریم ولی بدون استرومونیم زندگی نکنیم» (۱).

علیرغم این سابقه دیرین، از اواخر قرن بیستم به سبب عوارض جانبی فراوان آتروپین (آلکالوئید اصلی تاتوره) و نیز به علت ورود نخستین سمپاتومیمتیک‌ها که در کنار اثربخشی سریعتر، عوارض بیشتری هم داشتند، استفاده از آنتی‌کولینرژیک‌ها تقریباً منسوخ شد. تا اینکه در سالهای اخیر و شناسایی نقش بی‌بدیل سیستم کولینرژیک در تنظیم تون عضلات صاف جدار راههای تنفسی و معرفی داروهای آنتی‌کولینرژیک صناعی جدید که به لحاظ ساختمان شیمیایی فاقد جذب سیستمیک هستند (نظیر ایپراتروپیوم بروماید)، رویکردی مجدد به این گروه دارویی صورت گرفته است.

نقش سیستم کولینرژیک در مجرای

هوایی: رشته‌های عصبی کولینرژیک (عصب واگ) از ساقه مغز شروع شده و به عقده‌های پاراسمپاتیک موجود در دیواره مجرای هوایی ختم می‌گردد. از این عقده‌ها، فیبرهای کوتاه پس عقده‌ای به عضله صاف مجرای هوایی و غدد زیرمخاطی می‌رود (۳). استیل کولین آزاد شده از پایانه‌های عصبی کولینرژیک با فعال نمودن گیرنده‌های موسکارینی موجود بر عضله صاف موجب تنگی برنش و ترشح خلط می‌شود. به همین لحاظ انسداد این گیرنده با استفاده از آنتاگونیست کولینرژیک، می‌تواند از انقباض عضله صاف و به دنبال آن تنگی برنش جلوگیری نماید. در مجرای هوایی، بیشترین عصب‌گیری



شکل ۱- انواع گیرنده‌های موسکارینی کولینرژیک در مجرای هوایی (۲). (استیل کولین = ACh)

دود سیگار، هیستامین، برادی کینین، پروستاگلاندین و همینطور تحریک مکانیکی ممکن است منجر به بروز تنگی برونش شود. پیش‌درمانی با داروهای آنتی‌کولینرژیک، مانع از بروز تنگی برونش خواهد گشت و میزان اثربخشی دارو بستگی به شدت درگیری مکانیزمهای کولینرژیک خواهد داشت (۳). به لحاظ متعدد و گاه متناقض بودن عمل گیرنده‌های کولینرژیک طبیعتاً دارویی که بتواند به طور اختصاصی گیرنده M_3 یا M_1 و M_3 را مسدود نمایند در درمان ارجحیت خواهد یافت. از این رو هدف از ساخت ترکیبات جدید، دستیابی به ترکیبی است که به صورت انتخابی گیرنده‌های M_1 و M_3 را مسدود نماید. تیوتروپیوم بروماید (Tiotropium bromide) تنها داروی آنتی‌کولینرژیک است که دارای این ویژگی

آن مانع از انقباض عضله صاف خواهد گشت (۲). تحریک گیرنده M_3 موجود بر عضلات صاف مجرای هوایی موجب هیدرولیز سریع فسفواينوزیتاید، ساخته شدن اینوزیتول تری فسفات (IP_3)، آزادسازی کلسیم درون سلولی و در نهایت انقباض عضله صاف می‌شود. علاوه بر این احتمالاً آنزیم آدنیلات سیکلاز نیز دچار وقفه گشته و سطح AMP حلقوی درون سلولی نیز کاهش می‌یابد که این نیز می‌تواند دلیل دیگری برای انقباض عضله صاف باشد (۳). عوامل تحریکی متعددی می‌توانند به صورت رفلکسی موجب تحریک سیستم کولینرژیک، آزادسازی استیل کولین، تحریک گیرنده M_3 ، انقباض عضله صاف و در نتیجه تنگی برونش گردند. تحریک انتهای اعصاب حسی آوران توسط عواملی نظیر گرد و غبار،



می‌توان مقاومت در برابر جریان هوا در برونش و برونش‌های را به عنوان وجه مشترک دید. این مقاومت می‌تواند دو دلیل عمده داشته باشد.

۱- تنگ شدن معابر تنفسی که باعث افزایش مقاومت آنها در برابر تبادل هوا می‌شود (مانند برونشیت مزمن)

۲- کاهش فشار در سیستم که متعاقب نقصان در خاصیت ارتجاعی ریه حادث می‌گردد مانند آمفیزم (۴ و ۵).

عمدتاً در مبتلایان به COPD بر مبنای درصد افزایش پارامتر FEV_1 (کمتر از ۱۵ درصد افزایش)، پس از مصرف β_2 -آگونیستهای استنشاقی، انسداد معابر هوایی را غیرقابل برگشت (irreversible) قلمداد می‌نمایند (در قیاس با بیماران آسمی که این انسداد در پاسخ به ترکیبات آدرنرژیک، قابلیت برگشت پذیری بیشتری را نشان می‌دهد). اما باید گفت که این تقسیم بندی در حال حاضر و بویژه پس از معرفی مجدد ترکیبات آنتی‌کولینرژیک تا حد زیادی اعتبار خود را از دست داده است. یعنی در حقیقت بسیاری از بیماران مبتلا به COPD، درجاتی از برگشت پذیری را در انسداد مجاری هوایی خود دارند. از این رو مصرف برونکودیلاتورها در مبتلایان به COPD همانند افراد آسمی توجیه علمی دارد، هرچند پاسخدهی در COPD به مراتب از آسم کمتر است. گذشته از بهبود علایم بیماری می‌تواند پیش آگهی بیماران بویژه آنها که پاسخدهی مناسب به برونکودیلاتور دارند (responders) را بهبود

می‌باشد.

کاربرد بالینی آنتی‌کولینرژیک

به واقع انقباض برونش‌ها، که برطرف ساختن آن دلیل عمده و توجیه کننده اصلی بهره‌گیری از برونکودیلاتورهاست، می‌تواند در جریان دو گروه اصلی از بیماریهای تنفسی مشاهده شود: آسم و بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD)*.

آسم را به صورت یک سندرم بالینی شامل تنگی نفس، سرفه، خس‌خس سینه و احساس سنگینی روی قفسه سینه در نظر می‌گیرند. مهمترین اتفاقی که در بیماری آسم می‌افتد، انسداد معابر هوایی به یکی از علل زیر است: انقباض عضله صاف برنش، ضخیم شدن دیواره مجاری هوایی، انسداد معابر هوایی با موکوس و یاخته‌های جدا شده از مخاط و بالاخره تغییرات دیواره راههای هوایی به علت التهاب و ادم انقباض عضلات صاف برونشی که به دلیل پاسخدهی اغراق‌آمیز به محرکها صورت پذیرفته است را احتمالاً باید مهمترین علت قابل برگشت حملات حاد دانست (۴).

اما COPD یک واژه کلی بوده و دربرگیرنده طیفی از بیماریهای مزمن ریه است که همراه با نشانه‌هایی از قبیل افزایش خلط، تنگی نفس، محدودیت در جریان هوا و تبادل گازها ظاهر می‌گردد. در حقیقت COPD در برگیرنده چندین بیماری مختلف است که علیرغم داشتن مراحل و تعاریف پاتولوژیک مختلف، در تمامی آنها

بخشیده و یا دست کم مصرف ایپراتروپیوم ممکن است سیر تحلیل رفتن توان تنفسی را در درازمدت کندتر نماید (۶).

علی‌رغم آنکه برطرف کردن تنگی نفس هم در آسم و هم در COPD توجیه‌کننده کاربرد برونکودیلاتورها در این دو گروه از بیماران است و نیز علی‌رغم تشابهات ظاهری میان این دو طیف از بیماران، باید اذعان داشت که تفاوت‌های پاتولوژیک و ساختاری میان این دو گروه، عملاً الگوی برونکودیلاتور درمانی را در آنها متفاوت ساخته است. به عنوان مثال در بیماران آسمی برونکواسپاسم به صورت حملات گه‌گیر بروز می‌کند، لذا در حقیقت فقط در حین حملات، نیاز به مصرف برونکودیلاتور استنشاقی سریع‌الاثرا (نظیر سالبوتامول) وجود دارد، در حالیکه مبتلایان به COPD دچار انسداد مزمن معایر هوایی بوده و لذا می‌بایست به طور مرتب و منظم از برونکودیلاتور استنشاقی استفاده نمایند (۷ و ۶). در آسم با وجودیکه افزایش تون کولینرژیک در معایر هوایی نقش برجسته‌ای دارد، اما سایر روندهای برونکواسپاسمیک منتج از رها شدن واسطه‌های التهابی همچون هیستامین، لوکوترائین‌ها، پروستاگلاندین‌های اسپاسموژنیک، ترومبوکسان، تربیتان، پروتئازها و غیره نیز نقشی غیرقابل انکار دارند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که در شل نمودن عضلات صاف برنش اثر آنتی‌کولینرژیکها کمتر از برونکودیلاتورهای β_2 -آگونیست می‌باشد (۶). از طرف دیگر از نظر

بالینی در بیماران آسمی تفاوت‌های مشخص فردی در پاسخدهی به برونکودیلاتورهای استنشاقی وجود دارد. به نظر می‌رسد که در کودکان، سالمندان، بیماران با آسم سایکوژنیک و یا آنهایی که سابقه استعمال دخانیات دارند، آنتی‌کولینرژیکها پاسخی بهتر و یا در حد β_2 -آگونیست‌ها ایجاد می‌کنند. علاوه بر این بیماران مبتلا به اختلالات قلبی-عروقی یا آنان که قادر به تحمل عوارض β_2 -آگونیست‌ها (تاکیکاردی و ترمور) نیستند نیز از آنتی‌کولینرژیکهای استنشاقی بهره خواهند برد (۸). مزید بر این، آنتی‌کولینرژیکها قادرند اثرات خوبی را در کنترل علائم آسم شبانه و جلوگیری از افت جریان هوا (در نیمه‌های شب یا اوایل صبح) داشته باشند. علت این امر شاید غالب شدن تون کولینرژیک در این ساعات از شبانه روز باشد (۲). از دیگر مزیت‌های آنتی‌کولینرژیکهای استنشاقی می‌توان به عدم بروز تحمل نسبت به اثرات آنها در درازمدت اشاره نمود (۷). به عنوان یک جمع‌بندی کلی شاید بتوان اینچنین اظهار نظر نمود که به جز در موارد خاص در مبتلایان به آسم، β_2 -آگونیست‌ها برونکودیلاتور اصلی بوده و آنتی‌کولینرژیکها نقش موثر کمکی و الحاقی دارند (۷). در این رابطه اکنون دیگر در زمینه دارو درمانی بیماران آسمی همگان اتفاق نظر دارند که به علت ماهیت التهابی بیماری، گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی نظیر بکلومتازون درمان اصلی و پیوسته بوده و در مواقعی که بیمار دچار تنگی نفس می‌گردد



چربی پائینی داشته و وارد جریان عمومی خون نگشته و در نتیجه فاقد عوارض سیستمیک هستند (۱۱ و ۱۰ و ۸ و ۵ و ۲ و ۱). شاید به همین دلیل باشد که مصرف تا ۸ برابر دوز متداول بالینی ایپراتروپیوم، در مطالعات انجام شده، همراه با عوارض جانبی سیستمیک نبوده است و فقط عوارض موضعی نظیر تلخی دهان، سرفه و یا تشدید گلوکوم (در صورت پاشیده شدن اسپری در چشم) گزارش شده است (۱۲). از نکات مهم در تجویز ایپراتروپیوم توجه به دوز آن می‌باشد. در حالیکه دوز اولیه پیشنهادی ۲ پاف ۴ بار در روز ذکر شده بود، اما مطالعات متعدد نشان داده‌اند که افزایش دوز دارو به ۴، ۸ یا حتی ۱۴ پاف نیز برای بیماران قابل تحمل بوده و از طرف دیگر این افزایش دوز افزایش در اثر بخشی را نیز به دنبال داشته است (۱۲). امروزه بسیاری معتقدند که حداقل دوز مصرفی می‌بایست ۶۰ میکروگرم (۳ پاف، هر پاف حاوی ۲۰ میکروگرم ایپراتروپیوم) سه تا چهار بار در روز باشد و در صورت نیاز می‌توان دوز را براحتی بالاتر نیز برد (۱۳ و ۱۱ و ۷ و ۵). اما از جائیکه استنشاق ۳ پاف یا بیشتر آنهم چندبار در روز از نظر پذیرش و عمل به آن برای بیمار دشوار بوده و موجب خستگی و عدم استفاده صحیح از اینها می‌گردد لذا امروزه فرآورده قویتر ایپراتروپیوم که در هر پاف ۴۰ میکروگرم دارو دارد (FORTE) معرفی و به طور گسترده‌ای جایگزین اسپری معمولی گشته است (۱۱). به نظر می‌رسد که دوز ۲ پاف ۴ بار در روز از

برونکودیلاتور خط اول بی‌هیچ تردید سالبوتامول می‌باشد. البته برخی نیز توصیه نموده‌اند که بیمار آسمی با آسم ملایم تا شدید بهتر است که در کنار یک گلوکوکورتیکوئید (نظیر بکلومتازون یا بودسوناید)، از یک β_2 -آگونیست نیز به طور منظم استفاده نمایند. لیکن همانطوری که اشاره شد، بعضی از بیماران نیز از وجود ایپراتروپیوم در رژیم درمانی سود خواهند برد. در این میان به نظر می‌رسد که به خصوص در حملات حاد آسمی افزودن ایپراتروپیوم به رژیم درمانی اثری مفید خواهد داشت به نحوی که آگوریتم‌های درمانی حملات حاد آسمی کودکان یا بزرگسالان که اخیراً در آمریکا و اروپا منتشر گردیده، ایپراتروپیوم (به خصوص به صورت محلول نبولایزر) را جز رژیم درمانی توصیه شده قرار داده‌اند (۹ و ۸). اما در مبتلایان به COPD، آنتی‌کولینرژیک‌ها اثری برابر با β_2 -آگونیست‌ها دارند ولی به دلایل امن بودن در مصرف مزمن، در آگوریتم‌های درمانی COPD به عنوان خط اول درمان معرفی شده‌اند (۱۱ و ۱۰ و ۸ و ۷ و ۵). شاید دلیل دیگر این امر این باشد که در مبتلایان به COPD به دلیل کاهش واسطه‌های سمپاتیکی دخیل در تنظیم تون عضلات صاف، پاسخدهی نسبت به β_2 -آگونیست‌ها در حد مطلوب و انتظار نمی‌باشد (۷). از مهمترین مسائل مطروحه در مورد آنتی‌کولینرژیک‌های جدید آن است که این ترکیبات در ساختمان شیمیایی خود دارای ازت چهار ظرفیتی بوده و به همین دلیل حلالیت در

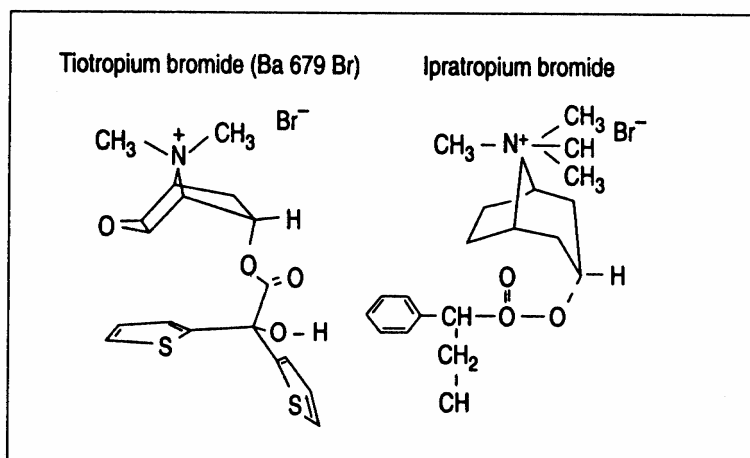
مورد استفاده قرار می‌گیرد و از نظر اثرات بسیار شبیه به ایپراتروپیوم می‌باشد شاید با پوتنسی اندکی بیشتر و مدت اثر طولانی‌تر. اما دارویی که به نظر می‌رسد در آینده نزدیک نقش اساسی در COPD و آسم پیدا کند تیوتروپیوم بروماید (Ba 679 Br) باشد. این ترکیب (شکل ۲) آنتاگونیست قوی گیرنده موسکارینی بوده و مدت اثر آن نیز بسیار طولانی است (۲).

مطالعات *in vitro* اتصال به گیرنده، نشان داده‌اند که تیوتروپیوم نیز همچون ایپراتروپیوم به هر سه گیرنده موسکارینی M_1 ، M_2 ، M_3 متصل می‌گردد لیکن سرعت جدایی آن از گیرنده‌های M_1 و M_3 یک صد بار از ایپراتروپیوم کندتر است یا به عبارتی دیگر این ترکیب برای انسداد گیرنده‌های M_1 و M_3 انتخابی عمل می‌کند (۲). شاید به همین دلیل باشد که این ترکیب اثری بسیار طولانی‌تر از آتروپین یا ایپراتروپیوم

داروی FORTE برای اکثر بیماران کافی باشد. از دیگر نکات قابل توجه در مورد ایپراتروپیوم آن است که شروع اثر آن نسبت به سالبوتامول با قدری تاخیر ظاهر می‌گردد بدین صورت که اثر گشادکنندگی برونشی آن حدوداً از ۵ تا ۱۰ دقیقه بعد از مصرف ظاهر گردیده، در زمان ۲۰ دقیقه شاهد حدوداً ۸۰ درصد حداکثر اثر خواهیم بود و بیشترین اثر در حدود ۶۰ دقیقه بعد از مصرف نمایان می‌گردد و متوسط اثر آن بین ۴ تا ۶ ساعت گزارش شده است (۱۴ و ۱۰).

دیگر داروهای آنتی‌کولینرژیک استنشاقی

از بین دیگر آنتی‌کولینرژیک‌های استنشاقی شاید پراهمیت‌ترین آنها اکسی‌تروپیوم (Oxitropium) و تیوتروپیوم (Tiotropium) باشند. اکسی‌تروپیوم سالها است که در اروپا



شکل ۲- ساختمان شیمیایی ایپراتروپیوم بروماید و تیوتروپیوم بروماید (۲).

منابع:

1. Chapman KR. Anticholinergic brouchodilators for adult obstructive airway disease. Am J Med 1991; 91: 135 - 165.
2. Barnes PJ. New devolpment in anticholinergic drugs. Eur Respir Rev. 1996; 39: 290 - 294.
3. Gross NJ. Anticholinergic therapy in obstructive airway disease. Firnt ed. Franklin Scientifc publications; 1993: 33 - 60.
4. Lawlor GJ, fisler TJ, Adolman DC. (Eds). Allergy and Innunology. 3rd. ed; 1995: 17 - 42.
5. Ferguson GT, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. New Engl J Med. 1993; 328: 1017 - 1022.
6. Chapman KR. Anticholinergic bronchodilators for adult obstructive airway disease. Am J Med. 1991; 91: 135 - 165.
7. Chapman KR. Therapeutic approachges to chronic obstructive pulmonary disesase, an emerging consensus. Am J Med. 1996; 100: 25 - 45.
8. Friedman M. Changing practice in COPD. Chest. 1995; 107: 1945 - 1975.
9. Ward MJ. Nebulisers for asthma. Thorax. 1997; 52: S45 - S48.
10. Combinent In halation Aerosol study Group. Chronic obstructive pulmonary disease a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. Chest. 1994; 105: 1411 - 1419.
11. Gross NJ. COPD management, achieving bronchodilation. J Respir Dis. 1996; 17: 183 - 195.
12. Ikeda A, Nlshimura K, Koyama HJ, Izumi T. Comparative dose - response study of three anticholinergic agents and fenoterol using a metered dose inhaler in patients with chronic obstructive disease. Thorax. 1995; 50: 62 - 66.
13. Freidman M. A multicenter study of nebulized salution in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med. 1996; 100: 305 - 395.
14. Phillips IJ. The background to Douvent. Postgrad Med J. 1984; 60: 13 - 17.

دارد. تیوتروپیوم اثر مهاری طولانی مدتی بر استیل کولین آزاد شده از انتهای اعصاب پس عقده‌ای دارد که ظاهراً این اثر از طریق انسداد گیرنده M_3 موجود بر روی سلولهای عضلات صاف اعمال می‌گردد. اثر بالینی تیوتروپیوم مبتلایان به COPD و آسم مورد بررسی قرار گرفته است. در مبتلایان به COPD این ترکیب به صورتی وابسته به دوز باعث گشادی برنش شده و اثر آن تا ۲۴ ساعت نیز دوام داشته است. دارو به خوبی قابل تحمل بوده و تا دوز ۲۰۰ میکروگرم (آزمایش شده) هیچ گونه عارضه جانبی را بروز نداده است (۱۱ و ۲).

به نظر می‌رسد چنین خصلت منحصر به فردی در جریان COPD می‌تواند بسیار سودمند باشد چرا که یک بار تجویز تیوتروپیوم در روز به مراتب آسان‌تر از سه یا چهار بار استنشاق ایپراتروپیوم در همین فاصله زمانی خواهد بود. در بیماران آسمی با استفاده از تست متاکولین مشخص شد که تیوتروپیوم با دوز ۴۰ میکروگرم اثری بسیار عالی داشته و این اثر تا ۴۸ ساعت نیز پایدار بوده است (۱۱ و ۲). بر اساس نتایج بدست آمده به نظر می‌رسد که در سالهای آینده تیوتروپیوم داروی خط اول در درمان COPD و داروی کمکی مهمی در درمان مبتلایان به آسم خواهد بود.

زیرنویس:

- COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease