

مروری بر فارماکولوژی پایه و بالینی برونکودیلاتورهای β - آدرنرژیک

دکتر محمدحسین پورغلامی

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

از بین سه گروه داروهای برونکودیلاتور یعنی β_2 -آگونیست‌ها، متیل‌زان‌تین‌ها و آنتی‌کولینرژیک‌ها، β_2 -آگونیست‌ها بیشترین اثرات گشادکنندگی برنش را در آسم برونش‌یال دارند. این گروه از برونکودیلاتورها داروی ترجیحی برای رهایی از نشانه‌های حاد و همچنین جهت جلوگیری از برونکواسپاسم ناشی از تمرینات ورزشی می‌باشند. مشکل اصلی این گروه، مدت اثر کوتاه آنان بود که اکنون با ساخت β_2 -آگونیست‌های طولانی اثر این مسئله نیز حل شده است. اما اکنون مشکل عوارض جانبی ناشی از آنها مطرح می‌باشد. در مقاله حاضر اصول فارماکولوژی پایه و بالینی این گروه دارویی مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

سیستم آدرنرژیک در مجاری هوایی به سیستم عصبی سمپاتیک مستقیماً روی عضلات صاف مجاری هوایی و برنش عصب‌دهی نداشته ولی هر دو نوع گیرنده‌های α و β آدرنرژیک در ماهیچه‌های صاف این مجرا وجود دارند. گیرنده‌های α معمولاً تحریکی ولی گیرنده‌های β غالباً مهار می‌کنند. گیرنده‌های β به سه نوع گیرنده β_1 ، β_2 و β_3 تقسیم‌بندی شده‌اند. هر چند هر

دو نوع گیرنده β_1 و β_2 در ریه‌ها موجودند ولی به نظر می‌رسد که گشادای برنش تماماً از طریق گیرنده‌های β_2 حاصل می‌گردد. آگونیست‌های β_2 -آدرنرژیک از طریق نشستن بر روی گیرنده‌های β_2 موجود بر روی غشاء سلولی (تقریباً هر نوع سلولی) اثرات خود را اعمال می‌کنند. گیرنده‌های β_2 به یک پروتئین تحریکی G_2 متصل می‌باشند. با تحریک گیرنده، G_2 تغییر شکل داده و موجبات فعال شدن آنزیم آدنیلات سیکلاز فراهم می‌گردد. به دنبال این امر ATP در درون سلول به AMP حلقوی تبدیل می‌شود و پاسخ فیزیولوژیک بسته به نوع سلول خاص ظاهر می‌گردد. در عضله صاف برنش AMP حلقوی با فسفریلاسیون آنزیم کیناز زنجیره سبک میوزین سبب غیرفعال شدن آن، تسهیل خروج کلسیم از سلول و در نهایت شل شدن این عضله می‌گردد.

داروها

از ترکیبات سمپاتومیمتیک که به طور گسترده در درمان آسم به کار می‌رفته‌اند می‌توان به اپی نفرین، افدرین و ایزوپروتنول اشاره نمود. لیکن به دلیل اختصاصی نبودن برای گیرنده β_2 و تحریک گیرنده β_1 این ترکیبات واجد یک سری

عوارض جانبی به خصوص عوارض قلبی-عروقی می‌باشند که باعث گردیده تا امروزه از این داروها فقط در شرایط خاص به طور محدود استفاده شود. در این میان قابل ذکر است که سابقه استفاده از اقدرین در درمان آسم در چین به حدود ۲۰۰۰ سال پیش می‌رسد. اقدرین در سال ۱۹۲۴ میلادی وارد طب غربی شد و هنوز نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. ایزوپروترنول اولین داروی سمپاتومیمتیک بود که به صورت اینهالر جهت درمان آسم فرموله و به بازار عرضه گردید. به علت مدت اثر کوتاه (۶۰ تا ۹۰ دقیقه) و عوارض قلبی - عروقی و با ورود β_2 آگونیستهای انتخابی امروزه دیگر از ایزوپروترنول نیز استفاده نمی‌شود. علت کوتاه بودن مدت اثر ایزوپروترنول و اپی نفرین وجود حلقه کاتکل آمینی در ساختمان آنهاست. این حلقه به سرعت تحت تاثیر آنزیم Catechol - O - Methyl Transferase متابولیزه می‌گردد. داروهای بعدی از نظر ساختمان شیمیایی به شکلی طراحی شدند که در مقابل این آنزیم پایدار باشند و به همین دلیل هم مدت اثر طولانی‌تری از خود نشان دهند. از میان رایجترین β_2 آگونیستهای مصرفی در کلینیک می‌توان به آلبوترول (سالبوتامول)، فنوترول، تربوتالین، متوپروترنول، پیربوترول و بیتولترول اشاره نمود. اما بدون شک موفقترین و محبوبترین این ترکیبات در بین پزشکان و بیماران داروی سالبوتامول بوده است. این ترکیبات دارای مدت اثری بین ۳ تا ۶ ساعت می‌باشند. به همین دلیل ترکیبات جدیدتر با مدت اثر طولانی‌تر ساخته و به

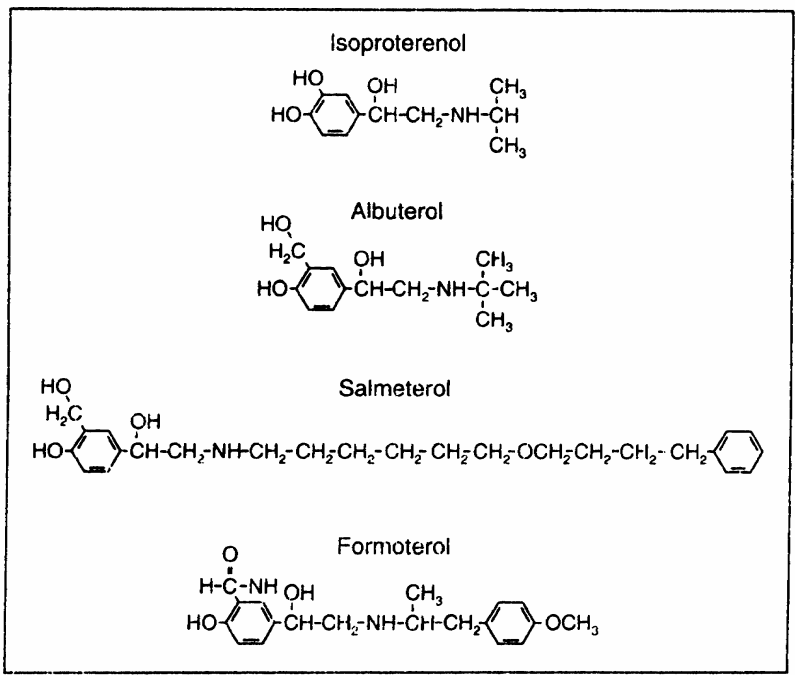
بازار عرضه گردیده‌اند. از میان این ترکیبات می‌توان به فورموترول و سالمترول اشاره نمود (شکل ۱).

به نظر می‌رسد که طولانی اثر بودن فورموترول به این دلیل باشد که به شدت محلول در چربی بوده و این خاصیت باعث می‌گردد تا در غشاء سلول عضله صاف حل شده و غلظت بالایی را ایجاد نماید. این غلظت بالا به عنوان یک ذخیره عمل کرده و باعث می‌گردد تا دارو برای مدت طولانی در جوار گیرنده β قرار داشته باشد. از طرف دیگر زنجیره جانبی طویل سالمترول، به جایگاه ویژه‌ای در درون گیرنده β_2 متصل می‌گردد و این امر باعث می‌شود تا دارو برای مدت طولانی در روی گیرنده باقی مانده و ایجاد اثر نماید. البته سالمترول نیز همچون فورموترول ترکیبی محلول در چربی است.

مدت اثر این دو دارو حدود ۱۲ ساعت ذکر شده است.

راههای تجویز

این برونکودیلاتورها را می‌توان از راه خوراکی، استنشاقی، تزریق زیر جلدی یا داخل وریدی مصرف نمود. بی‌تردید راه استنشاقی به دلیل داشتن کمترین عوارض جانبی، راه ترجیحی مصرف می‌باشد. فقط در افرادی که دچار انسداد شدید راه هوایی باشند ممکن است لازم باشد تا ابتدا دارو به صورت تزریقی استفاده شود. فرآورده‌های خوراکی آهسته رهش از مشکلات آسم شبانه می‌کاهند. لیکن این ترکیبات در انجام



شکل ۱- ساختمان شیمیایی برونکودیلاتورهای β_2 -آدرنرژیک

می‌شود. دوز مصرفی توسط دستگاه نبولایزر حدوداً ۶ تا ۱۰ برابر دوز مصرفی از طریق MDI می‌باشد.

اثرات دیگر β_2 -آگونیستها

از جاییکه وجود گیرنده‌های β_2 بر روی سلولهای مختلف ریه به اثبات رسیده است لذا به نظر می‌رسد که آگونیستهای β_2 -آدرنرژیک علاوه بر اثر گشادکنندگی برنش اثرات دیگری نیز داشته باشند. این اثرات β_2 -آگونیستها در ریه شامل افزایش اثر پاککنندگی مژکها، وقفه تون

این کار به اندازه β_2 -آگونیستهای طولانی اثر موثر نیستند. β_2 -آگونیستهای استنشاقی را می‌توان به صورت wet aerosol از یک دستگاه جهت نبولایزر یا اولتراسونیک نبولایز استفاده کرد و یا آنها را به صورت اینهاور با دوز معین (Metered Dose Inhaler; MDI) مصرف نمود. اثر گشادکنندگی برنش β_2 -آگونیستها به صورت لگاریتمی ظاهر می‌شود. بدین ترتیب که برای دو برابر کردن پاسخ درمانی می‌بایست دوز دارو را ۱۰ برابر نمود. در صورت استفاده درست از MDI فقط ۱۲ درصد از دوز مصرفی به درون ریه وارد

کولینزژیک، افزایش درستی (Integrity) عروق و وقفه آزادسازی واسطه‌های شیمیایی از مست‌سل‌ها، بازوفیل‌ها و شاید سلول‌های دیگر باشد. در محیط β_2 , in vitro - آگونیست‌ها موجب وقفه آزاد شدن هیستامین، لوکوترائین‌ها و پروستا گلاندینین از مست‌سل‌های ریوی می‌شوند. غلظت لازم برای انجام این کار برابر همان غلظتی است که سبب شل شدن عضلات صاف راه‌های هوایی می‌گردد. علیرغم این، مصرف سالمتروپول در انسان دفع ادراری لوکوترائین E_4 که یک واسطه مهم آزاد شده از مست‌سل است را کاهش نداده است. علیرغم اثرات سلولی و عروقی ذکر شده، به نظر نمی‌رسد که β_2 - آگونیست‌ها بر روی پروسه التهاب مزمن که از ویژگی‌های بسیار مهم آسم پرونشیا است اثر قابل توجهی داشته باشند. بر این اساس β_2 - آگونیست‌ها به هیچ وجه نمی‌توانند جهت مبارزه با التهاب جایگزین کورتیکواستروئیدها گردند.

عوارض جانبی β_2 - آگونیست‌ها

بعضی از اثرات جانبی این داروها مستقیماً مربوط به اثرات شناخته شده فارماکولوژیک آنهاست اما برخی اثرات دیگر با دلایل نامعلوم بروز می‌نمایند. از جائیکه گیرنده‌های β_2 - آدرنرژیک به طور گسترده‌ای در بدن وجود دارند لذا جذب سیستمیک β_2 - آگونیست‌ها می‌تواند موجب بروز اثرات ناخواسته گردد. استفاده از این‌ها را تا حد زیادی از بروز این امر جلوگیری می‌کند. شایع‌ترین عارضه جانبی β_2 - آگونیست‌ها

بروز ترمور (لرزش) است. این اثر از طریق تحریک گیرنده‌های β_2 موجود بر عضلات اسکلتی رخ می‌دهد. افزایش ضربان قلب و تپش قلب، با شیوع کمتری دیده می‌شوند و بیشتر مربوط به ترکیباتی می‌شود که علاوه بر β_2 گیرنده β_1 قلبی را نیز تحریک می‌کنند. البته تحریک β_2 نیز در عروق موجب گشادی عروق و به دنبال آن تاکیکاردی جبرانی می‌شود. افزون بر این، بعضی گیرنده‌های β قلبی در نواحی دهلیزها و بطن‌ها نیز از نوع β_2 هستند که تحریک این گیرنده‌ها توسط β_2 - آگونیست‌ها نیز مستقیماً با عوارض جانبی قلبی عروقی همراه خواهد بود. البته در افرادی که مشکلات قلبی - عروقی نداشته باشند و دوز درمانی دارو را دریافت می‌دارند شاید مشکل خاصی رخ ندهد لیکن در بیماران قلبی مصرف β_2 - آگونیست‌ها می‌تواند مشکل آفرین باشد. در بیماران مبتلا به حمله شدید حاد آسمی، β_2 - آگونیست‌ها می‌توانند از طریق مختلف از جمله افزایش برون ده قلبی و افزایش جریان خون ریوی موجب کاهش فشار اکسیژن گردند که در این صورت شاید لازم گردد تا به بیمار اکسیژن داد. از دیگر عوارض β_2 - آگونیست‌ها می‌توان به عوارض حاد متابولیک آنان اشاره نمود. این اثرات شامل افزایش قند و کاهش پتاسیم و منیزیم خون می‌باشد. البته در مصرف دراز مدت این مشکل از بین می‌رود.

عوارض ناشی از مصرف دراز مدت β_2 - آگونیست‌ها

یکی از اثرات دراز مدت β_2 - آگونیست‌ها که به



کاهش می‌یابد. یکی از مسائل دیگر در مورد β_2 - آگونیست‌ها این است که در حالت حاد مصرف این ترکیبات توسط بیماران آسمی موجب محافظت آنان در برابر عوامل تحریکی نظیر، هوای سرد، ورزش، هیستامین و متاکولین می‌شود، اما بعد از مصرف دراز مدت اثر محافظتی این ترکیبات به نحو چشمگیری کاهش می‌یابد. در یکی از مطالعات منتشر شده در سال گذشته محققین نشان داده‌اند که در مصرف دراز مدت β_2 - آگونیست‌ها، برونش بیماران آسمی حساسیت شدیدتری (BHR)* نسبت به مواد تحریکی از خود نشان می‌دهند. این اثر شامل هر دو گروه β_2 - آگونیست‌های متداول و طولانی اثر می‌باشد. مسئله بسیار مهم دیگر این است که چندین مطالعه اخیراً گزارش کرده‌اند که مصرف داروی کم اثرتری نظیر سالمترول می‌تواند جلوی اثر داروی پراثرتری نظیر سالبوتامول یا فورموتول را بگیرد و این مسئله می‌تواند پیامدهای بالینی خطرناکی را بدنبال داشته باشد. در مصرف حاد، سالمترول می‌تواند جلوی تنگی برونش ناشی از ورزش را تا ۱۲ ساعت بگیرد و تحقیقات نشان داده است که بعد از ۴ هفته مصرف مرتب، دیگر سالمترول توانایی جلوگیری از بروز تنگی برونش را ندارد.

مشکلات بالینی β_2 - آگونیست‌ها

گزارشاتی پیرامون بروز برونکواسپاسم شدید به دنبال مصرف β_2 - آگونیست‌ها وجود دارد. علت این امر هنوز بدرستی مشخص نیست. از طرف دیگر تاکنون در چندین کشور دنیا نشان

خوبی شناخته شده است بروز تحمل نسبت به اثرات آنها می‌باشد، به این معنا که با مصرف تکراری دارو اثر آن کاهش می‌یابد. بروز تحمل نسبت به اثراتی چون ترمور، تاکیکاردی، طولانی شدن فاصله QT در الکتروکاردیوگرام، هیپرگلیسمی، هیپوکالمی و گشادی عروق به سرعت ظاهر می‌گردد. اما بروز تحمل نسبت به اثر درمانی دارو یعنی گشادکنندگی برونش چند روز تا چند هفته طول می‌کشد. در این زمینه، تغییر مشخص، کوتاه شدن مدت اثر بخشی دارو می‌باشد. این پدیده معمولاً ظرف چند هفته ایجاد و بعد تقریباً به حالت ثابت باقی می‌ماند. بروز تحمل هم در بیماران آسمی و هم در مبتلایان به بیماری مزمن انسدادی ریه رخ می‌دهد. تحمل هم نسبت به β_2 - آگونیست‌های متداول مثل سالبوتامول و هم نسبت به داروهای طولانی اثر نظیر سالمترول و فوموتول رخ می‌دهد. تحمل به علت بروز پدیده Down regulation گیرنده‌های β_2 ایجاد می‌گردد. مصرف مقادیر بالا یا تماس مکرر گیرنده‌های β_2 - آدرنرژیک با آگونیست‌ها سبب می‌گردد تا پدیده کاهش حساسیت یا تحمل ظاهر شود. راه‌های مختلفی برای توجیه چگونگی بروز این اثر پیشنهاد شده است. فقط چند دقیقه بعد از تماس گیرنده β_2 با آگونیست، گیرنده فسفوریله می‌گردد و این واکنش سبب اختلال در ارتباط با Gs (پروتئین تحریکی) می‌شود.

در تماس طولانی‌تر، گیرنده اینترنالیزه شده و به زیر سطح سلول می‌روند. علاوه بر این در دراز مدت تعداد گیرنده‌های β در سطح غشاء سلولی



داده‌اند که افزایش مرگ و میر در این بیماران آسمی به استفاده از مقادیر زیاد β_2 -آگونیست‌ها مرتبط می‌باشد. نتایج مطالعه انجام گرفته در کانادا نشان داده است که مصرف بیش از ۱/۴ کانیستر (اسپری) β_2 -آگونیست در ماه موجب افزایش مرگ و میر می‌گردد و هر چه مصرف بالاتر باشد احتمال مرگ نیز بیشتر خواهد بود. البته مصرف بیش از حد دارو ممکن است به علت وخامت وضع بیمار باشد و شاید هم علت مرگ همین امر باشد تا اثرات مستقیم دارو.

چگونگی مصرف

در مورد ارزش بالای β_2 -آگونیست‌ها در برطرف نمودن برونکواسپاسم بیماران آسمی یا جهت جلوگیری از بروز آسم ناشی از ورزش هیچ شکی وجود ندارد. اما چگونگی مصرف این داروها هنوز مورد بحث است. برخی معتقدند که بیمار آسمی فقط در زمان نیاز می‌بایست از دارو استفاده نماید در حالیکه برخی دیگر پیشنهاد کرده‌اند که این بیماران بهتر است دارو را به صورت مرتب مصرف نمایند. در حالیکه β_2 -آگونیست‌های متداول را می‌بایست (در صورت نیاز) هر ۴-۶ ساعت یک بار استفاده نمود، دوز پیشنهادی برای β_2 -آگونیست‌های طول‌اثر ۲ بار در روز یا جهت پیشگیری، حتی یک بار در روز می‌باشد.

نتیجه‌گیری

β_2 -آگونیست‌ها قویترین داروهای موجود

جهت ایجاد گشادگی برنش در حملات حاد آسمی و همین‌طور جهت جلوگیری از بروز آسم ناشی از ورزش می‌باشند. β_2 -آگونیست‌های طول‌اثر که بیشترین اندیکاسیون را در جلوگیری از آسم شبانه دارند را بهتر است به صورت مرتب و زمان‌بندی شده مصرف نمود. قابل ذکر است که مصرف β_2 -آگونیست‌های طولانی اثر در مبتلایان به بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) مورد تأیید قرار نگرفته است.

در جمع‌بندی می‌توان گفت که تا به امروز هنوز β_2 -آگونیست‌ها مهم‌ترین گروه دارویی گشادکننده برنش هستند و در صورتی که این داروها درست تجویز و درست مصرف شوند اثر بخشی بالا و امنی را برای بیمار ایجاد خواهند کرد.

زیرنویس:

* BHR - Bronchial Hyperresponsiveness

منابع:

1. Clark DJ. Dose response of inhaled drugs in asthma. An update. Clin Pharmacokinet. 1997; 32: 58-74.
2. Nelson HS. β - adrenergic bronchodilators. N Engl J Med. 1995; 333: 499 - 506.
3. Ogawa C. Sano Y. Long - term effects of inhaled beta 2- agonists on bronchial hyperresponsiveness in asthmatics. Mippon - Rinpo (Abstract in English). 1996; 54: 3081 - 3086.
4. Waldeck B. Some pharmacodynamic aspects on long acting beta - adrenoceptor agonists. Gen Pharmacol. 1996; 27: 545 - 580.