

کرومولین سدیم و آسم

دکتر عباس پوستی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

این دارو در سال ۱۹۶۵ ساخته شده آنهم بدنبال کوششی که برای پیدا کردن یک ماده گشادکننده برنش و یافتن ماده‌ای بنام کلین (Kelline) بود. این ترکیب یک کرمون (بنزوپیرون) مشتق از گیاه آمنی ویسناگا (Amni Visnaga) است که در زمان قدیم در مصر بعنوان اسپاسمولیتیک مصرف می‌شد که بالاخره از این ماده کرومولین سدیم بدست آمد و بعنوان داروی ضد آسم و برخی بیماریهای آلرژیک معرفی شد. گرچه این ماده گشادکننده برنش نیست ولی از اسپاسم برنش ناشی از آنتیژن، هیستامین و سایر اوتاکوئیدهای آزاد شده از ماست سل‌های حساس شده جلوگیری می‌کند. کرومولین سدیم علائمی را که بلافاصله در آسم ظاهر می‌شوند، واکنش‌های تأخیری و همچنین افزایش فعالیت برنشی را کاهش می‌دهد در حالیکه داروهای گشادکننده برنش مانند بتادو آگونیست‌ها و تتوفیلین فاقد چنین خواصی هستند. بخوبی ثابت شده است که در یک فرد مبتلا به آسم، علائم بیماری در یک محدوده وسیعی می‌تواند از راه تحریک غیر مستقیم موادی مثل آنتیژنها، ترکیبات شیمیائی و محرک‌های اعصاب حسی القاء و تولید شود و بسیاری از این جوابها بتوسط تجویز کوتاه مدت کرومولین سدیم و یا مشتق آن

(ندوکرومیل سدیم) جلوگیری شود.

طیف وسیع فعالیت این مواد پیشنهاد می‌کند که ممکن است در مسیر مشترک چند گروه سلولی (ماست سل، ائوزینوفیل، سلول اپی‌تلیال و نورونهای حسی) تأثیر بگذارند که این مسیر ممکن است مربوط به عبور کلراید باشد (۱). در ابتدا نتایج بالینی با کرومولین سدیم چندان امیدوارکننده نبود زیرا انتظار داشتند دارو از راه سیستمیک باعث کاهش مقدار و یا حذف مصرف گلوکوکورتیکوستروئیدها در آسم‌های شدید گردد. معذالک نقش درمانی دارو در سالهای اخیر مجدداً مورد ارزیابی قرار گرفت و آنرا بعنوان داروی خط اول در درمان آسم خفیف و متوسط مورد تأیید قرار دادند.

پاتولوژی برنش در آسم

اثرات کرومولین وندوکرومیل سدیم در آسم ناشی از آنتیژن بخوبی نشان داده شده است. بایستی توجه داشت که استنشاق یک آنتیژن، منجر به انقباض سریع برنش می‌شود ولی بسیاری از آسماتیک‌ها یک جواب انقباض برنشی ثانوی را برای ۴ تا ۱۲ ساعت بعد از اولی تحمل می‌کنند که آنرا واکنش آسماتیک تأخیری یا کند می‌نامند. جواب سریع اولی را می‌توان خیلی زود بتوسط آگونیست‌های گیرنده بتادو آدرنرژیک معکوس کرد، در حالیکه

رآکسیون تأخیری به آهستگی جواب می‌دهد و اثرش طولانی و شدید است. کورتیکواستروئیدها در روی جواب فوری و بلافاصله بی‌اثرند ولی جواب نوع تأخیری را مهار می‌کنند. علائم بیماری در بیماران آسماتیک شبیه واکنش تأخیری است و بهمین جهت اهمیت این نوع واکنش بیشتر معلوم می‌شود. با توجه به پاتوفیزیولوژی بیماری، ظاهراً جوابهای سریع اغلب با تخلیه گرانولی ماست سل و تولید میانجی و اثرات بلافاصله آنها همراه است در حالیکه رآکسیونهای تأخیری با حرکت سلولها و در نتیجه فنومن التهابی مشخص می‌شود. کرومولین و ندوکرومیل سدیم یک اثر حمایتی در مقابل بیماری که در معرض برخی مواد صنعتی (ایزوسیانات تولوئن، سرو قرمز غربی) قرار می‌گیرد نشان می‌دهند و بالاخره این مواد در روی افزایش فعالیت مجدد برنشی مثلاً آسم آلرژیک (فصل پولن گیاهان) که بمدت ۲ هفته طول می‌کشد تأثیر می‌گذارند (۲).

ضمناً بخوبی شناخته شده است که تغییرات در اسمولاریته مایع اطراف تارهای مژگانی مجاری هوایی قادر به افزایش مقاومت راه هوایی بوده و این زیادی مقاومت می‌تواند یک حمله آسم را تحریک کند. این تغییرات ممکن است موجب تغییرات جبرانی در حجم سلولی و در نتیجه اندازه سلولی را تغییر دهد و بدین ترتیب امکان دارد روی انتهای اعصاب آوران واقع در لایه سلولهای اپی تلیال تأثیر بگذارد. صدمه سلولهای اپی تلیال نیز به نوبه خود ممکن است در افزایش فعالیت برنشی دخالت کند بدین ترتیب که از راه در معرض قرار گرفتن اعصاب آوران و تولید رفلکس آکسونال یا واگال، به انقباض

برنشی منجر گردد. کرومولین و ندوکرومیل سدیم از بروز تظاهرات پاتولوژیک تولید شده بتوسط رآکسیونهای آلرژیک در مخاط برنش، بینی و چشم که حاوی تعداد زیادی ماست سل و سلولهای التهابی هستند جلوگیری می‌کنند ولی اثرات ضعیفی روی مخاط روده‌ها و پوست دارند. با وجودیکه این اعضاء حاوی مقادیر زیادی ماست سل هستند. این فعالیت ضعیف ممکن است مربوط به عوامل فارماکوکینتیک (کم شدن نفوذ نسج و نیمه عمر کوتاه دارو) و یا یک اختلاف در طبیعت ماست سل‌ها یا پدیده‌های آلرژیک باشد.

اعمال فارماکولوژیک

عمل اصلی این داروها در روی واکنشهای ایمنولوژیک شامل مهار آزاد شدن میانجی‌های ذخیره شده در ماست سل‌ها یا بازوفیل‌ها به‌همراه سنتز سایر اوتاکوئیدها مانند هیستامین، لوکوترین‌ها و PGD₂، فاکتور کموتاکتیک، ائوزینوفیل و نوتروفیل، سایتوکین‌ها (انترلوکین ۱، ۴، ۵، ۶)، فاکتور تورمورنکروز دهنده، پروتئازها و هپارین می‌باشد. بیشتر این اعمال از راه تثبیت ماست سل‌ها انجام می‌گیرد. اگر چه موادی وجود دارند که بطور قوی‌تری ماست سل‌ها را تثبیت می‌کنند ولی روی آسم اثر ندارند، بنابراین پیشنهاد می‌شود که تأثیر کرومولین سدیم در آسم، مربوط به مکانیسم‌های فارماکولوژیک دیگری است که احتمالاً شامل اثرات مهار روی گیرنده‌های محرک اعصاب، مهار کلسیم بداخل غشاء ماست سل و عموماً تأثیر روی سلولهای التهابی می‌باشد. بعلاوه این داروها فعالیت سایر سلولها

از جمله رآکسیونهای التهابی و ایمونوآلرژیک را کاهش می‌دهند. همچنین قادر به مهار هدایت موج عصبی در سیستم غیر آدرنرژیک - غیرکولینرژیک عصب واگ می‌باشند (۲). سایر تئوریهای مربوط به مکانیسم عمل کرومولین سدیم عبارت است از ۱- توقف فسفودی استراز نوکلئوتید حلقوی ۲- مهار جابجائی کلسیم (آنتاگونیستهای کلسیم مانند نیفدپین با مقادیر زیاد می‌توانند تخلیه گرانولی ماست سل‌ها را مهار کنند. بیشتر توجهات به قدرت دارو در کاهش تجمع کلسیم داخل سلولی ناشی از آنتیژن در ماست سل‌های حساس شده معطوف گشته است. یک تطابق بیوشیمیائی در کاهش آزاد شدن هیستامین از ماست سل‌ها توسط کرومولین سدیم، افزایش فسفوریلاسیون یک پروتئین ۷۸۰۰۰ دالتونی می‌باشد. ۳- مهار آزاد شدن آنافیلاتوکسین‌های C5a, C3a. ۴- مهار فعالیت پروتئین C کیناز (توسط ندوکرومیل سدیم). ۵- توقف آزاد شدن نوروپپتیدها. اگر چه هیچکدام از این تئوریه‌ها بطور جداگانه نمی‌توان برای فعالیت‌های کرومولین سدیم بحساب آورد.

مطالعات زیادی در دخالت عمل کرومون‌ها (کرومولین سدیم) روی عبور کلراید انجام گرفته است بطوریکه در سال ۱۹۸۰ نشان دادند که کرومولین سدیم در روی عبور نوروئی کلراید اثر مهاری داشته که این عمل ممکن است در چند نقطه کلیدی در جلوگیری از برنکواسپاسم و سرفه افراد آسماتیک مؤثر باشد (۱).

اثرات مستقیم کرومولین سدیم روی انتهای اعصاب حسی ممکن است حالت انفجاری و ایمپالس‌های با فرکانس زیاد این اعصاب را

تخفیف دهد و در روی حیوانات مدل هم فعالیت رشته‌های حسی C را مهار می‌کند و بدین ترتیب برنکواسپاسم مربوط به رفلکس را متوقف می‌سازد. ندوکرومیل سدیم فعالیت مونسیت‌ها و پلاکت‌ها را با واسطه IgE مهار می‌کند و از آزاد شدن لوکوترین B4 و ۵- هیدروکسی ایکوزاتترانوئیک اسید ناشی از ماکروفاژ آلوتولار بیماران آسماتیک جلوگیری می‌کند و بهمین ترتیب کمپلمان وابسته به آزاد شدن پرتئین‌های گرانولولهای ائوزینوفیل نیز مهار می‌شود. در بیماران مبتلا به آسم، کرومولین سدیم باعث مهار فعالیت نوتروفیل‌ها و مونسیت‌ها در طول تمرینات بدنی می‌شود. ولی بطور *in vitro* در اتساع برنش و یا سایر عضلات صاف تأثیری ندارد و همچنین جوابهای این عضلات را به اسپاسموژنهای مختلف فارماکولوژیک چه در بدن و یا خارج بدن کاهش نمی‌دهد. بطور کلی اثرات درمانی کرومولین سدیم پروفیلاکتیک بوده که ظاهراً نتیجه مهار آزاد شدن میانجی‌های التهابی از چندین نوع سلولی است (۳).

فارماکوکینتیک

کرومولین سدیم را در کنترل آسم از راه استنشاق مصرف می‌کنند زیرا از راه خوراکی تنها ۱٪ آن جذب می‌شود. مقدار داروی جذب شده از راه استنشاق با مقدار دارو و سیستم آزادکننده آن بستگی دارد (اسپری، آئروسول و یا تبخیر بصورت ذرات ریز). پس از مصرف از راه استنشاقی حداکثر غلظت پلاسمائی آن ۱۵ دقیقه بعد حاصل می‌شود و با تأخیر دفع می‌گردد. نیمه عمر بیولوژیک آن ۲۵ تا ۱۰۰ دقیقه

است. اثرات فارماکولوژیک دارو مربوط به رسوب موضعی دارو در ریتین است. دارو پس از جذب از راه تنفسی بدون تغییر از راه ادرار و صفرا بطور مساوی دفع می‌شود. در مطالعه دیگری نشان دادند که جذب کرومولین سدیم در درخت نای و نایزه‌های افراد آسماتیک پائین‌تر از افراد سالم است، معذک تغییرات فردی در هر دو گروه قابل توجه است (۴).

اثرات نامطلوب و سمیت

کرومولین و ندوکرومیل سدیم بخوبی تحمل می‌شوند. واکنش‌های نامطلوب با آنها کم و ناچیز است و شامل اسپاسم برنش، سرفه، خس‌خس سینه، ورم حنجره، ورم مفصل، سردرد، احتقان بینی، گرانولوما در ریه، آنژیوادم، بثورات جلدی و تهوع و سرگیجه است که این واکنش‌ها کمتر از یک در ده‌هزار گزارش شده و زودگذر است. آنافیلاکسی بطور نادر دیده شده است. در صورت بروز اسپاسم برنش که معمولاً با فرآورده‌های پودری دارو عارض می‌شود بیمار می‌تواند با استفاده از یک پف داروهای بتادو آگونست قبل از استنشاق کرومولین سدیم از این حادثه جلوگیری کند.

موارد استعمال درمانی

این دارو منحصراً بعنوان درمان پروفیلاکتیک در آسم خفیف تا متوسط و در ۶۰ تا ۷۰٪ موارد آسم کودکان و بزرگسالان مؤثر است ولی پیشگونی جواب بیماران مشکل است. در افراد مسن و مبتلایان به آسم شدید اثر کمتری نشان می‌دهد. وقتی چند بار در روز مصرف شود باعث توقف جوابهای بلافاصله و

تأخیری آسم‌های ناشی از آنتی‌ژن یا تمرینات بدنی می‌شود. حدود ۴ تا ۶ هفته طول خواهد کشید تا کرومولین سدیم در آسم مزمن مؤثر واقع شود.

یکی از مزایای مهم این دارو سالم بودن آنست. بنظر میرسد کرومولین سدیم به اندازه تثوفیلین در آسم مزمن تأثیر دارد ولی اثرات جانبی آن از تثوفیلین کمتر است. در برخی موارد توام‌کردن دو دارو مؤثرتر از مصرف یک دارو به تنهایی می‌باشد. در مقایسه با کورتیکو-ستروئیدهای استنشاقی، کرومولین و ندوکرومیل سدیم قدرت کمتری در کنترل آسم دارند ولی شواهد نشان می‌دهد که درمان با کرومولین سدیم اجازه می‌دهد که مقدار مصرف کورتیکوستروئید در برخی بیماران کاهش یابد. ندوکرومیل سدیم را برای بیماران آسماتیک ۱۲ ساله یا بیشتر بکار می‌برند ولی کرومولین سدیم را در تمام سنین می‌توان مصرف کرد. در یک مطالعه دیگر نشان دادند که در بیمار مبتلا به ماستوسیتوز سیستمیک که بعلت افزایش ماست سل‌ها در مخاط معدی روده‌ای بوجود می‌آید و دارای علائم گوارشی است یک فرآورده خوراکی کرومولین سدیم موجب کاهش علائم گوارشی گشته است که این مربوط به اثر موضعی دارو در روده است زیرا این دارو خیلی کم (۱٪) از روده جذب می‌شود و تنها علائم گوارشی این بیماران با این دارو بهبود می‌یابد (۵).

آلرژی بینی

کرومولین سدیم یک اثر محافظتی در روی مخاط بینی دارد بدین ترتیب که یک مورد

از خواص شیمیائی و بیولوژیکی کرومولین سدیم را داراست. از نظر ساختمانی شبیه کرومولین سدیم است. مکانیسم اثر این دارو هم مانند کرومولین سدیم از راه مهار آزاد شدن میانجی‌های شیمیائی از سلولهای التهابی مختلف و همچنین مهار رفلکس‌های عصبی است. اطلاعات موجود پیشنهاد می‌کند که تأثیر نهائی ندوکرومیل سدیم مزیت کمی بر کرومولین سدیم دارد. این دارو هم بعنوان پروفیلاکتیک در آسم مزمن مصرف دارد و در حملات آسم به کار نمی‌رود. در جدول زیر اثرات فارماکوکینتیک و مقدار دو دارو آمده است (۶).

استعمال خوب کرومولین سدیم در رینیت‌های فصلی (تب یونجه) است. عملکرد کرومولین سدیم روی سایر رینیت‌ها هنوز روشن نیست.

آلرژی چشمی

کرومولین سدیم در درمان ورم ملتحمه آلرژیک و بهاره بکار رفته است. مزیت این درمان آنست که نیاز به درمان سیستمیک یا موضعی کورتیکوستروئیدها را کاهش می‌دهد.

ندوکرومیل سدیم (Nedocromil Sodium)

این یک داروی نسبتاً جدید است که بسیاری

پارامترهای بالینی کرومولین و ندوکرومیل سدیم

نیمه عمر (ساعت)	حداکثر اثر (دقیقه)	شروع اثر (دقیقه)	مقدار و راه استعمال	نام ژنریک
۱۵	۶۰	۱۵	۴۰-۸۰ میلی‌گرم استنشاقی	کرومولین سدیم
۱۵	۶۰	۱۵	۸ میلی‌گرم استنشاقی	ندوکرومیل سدیم

منابع:

1. Alton EWF and Norris AA; Chloride transport and the action of nedocromil sodium and cromolyn sodium in asthma. J. Allergy Clin Immunol 1990;98: S102-6.
2. Advenier C. Cromolyn sodium and related drugs in: Munson PL. et al. Principles of Pharmacology Basic Concept & Clinical Application. New York. Chapman & Hall. 1995; pp605-610
3. Serafin WE; Drugs used in the Treatment of Asthma. in: Hardman JG, Limbird LE. et al. Goodman & Gilman, s The Pharmacological Basic of Therapeutics Ninth ed. New York. McGraw-Hill. 1995; pp667-669.
4. Fuller RW. Collier JG; The Pharmacokinetic assesment of sodium cromoglycate. J. Pharm Pharmacol. 1983; 35: 289-292.
5. Broyden C. and Sorkin EM. Nedocromil sodium. An updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma. Drugs. 1993;45: 693-715.
6. Torphy TJ and Hay DW; Drugs Used in: Craig CR, Stitzel RE. Modern Pharmacology Fourth ed. New York. Little, Brown and Company. 1994; pp519-521.