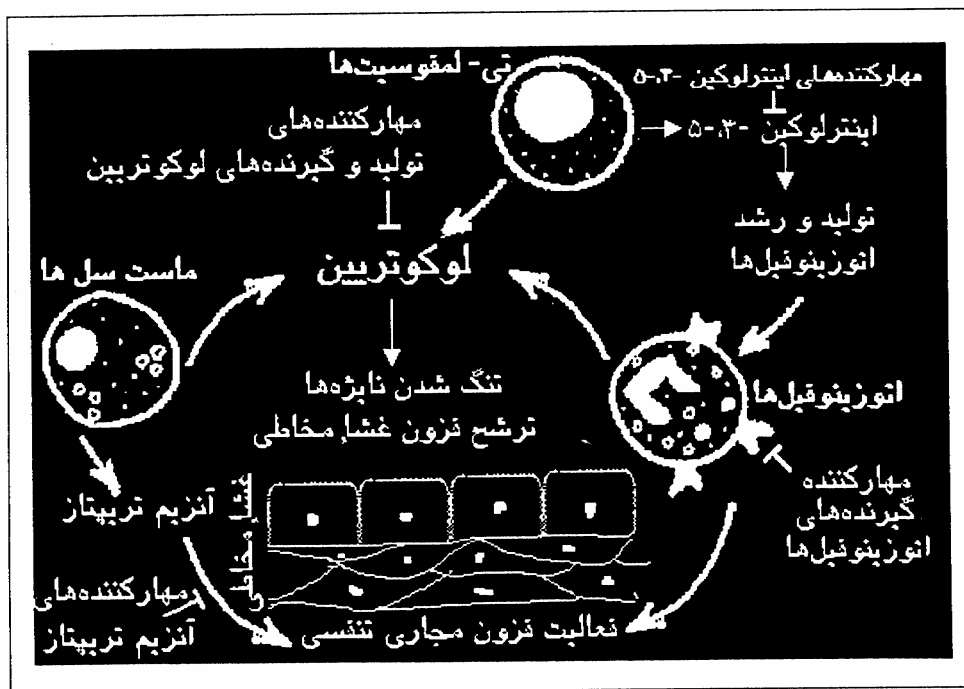


## داروهای نوین در درمان آسم

رحیم رضایی

اکثر کودکان از مهمترین عوامل ایجاد آسم می‌باشد و غالباً آلودگی‌های ویروسی در مجاری تنفسی نیز منجر به ایجاد آسم می‌شود. ابتلا به آسم با منشا غیر حساسیتی، عموماً در سنین ۴۰ سالگی به بالا و پس از مزمن شدن بیماری انجام می‌پذیرد.

آسم (تنگی نفس) بیماری مزمن التهاب مجاری تنفسی است که در حدود صد میلیون نفر از انسان‌ها را مبتلا ساخته است. هر دو عامل ارثی و زیست محیطی (حساسیت‌ها، آلودگی‌های ویروسی) در پیدایش و پیشرفت این بیماری نقشی مؤثر دارند. حساسیت (آلرژی) در



پاره‌ای از عملکردهای موثر در بروز و درمان آسم (۴)

## عوارض آسم

بیماران مبتلا به آسم دچار التهاب مجاری تنفسی با تراوش موکوس و فعال گشتن سلول‌های تی (T cells) و ماست (Mast cells) و ائوزینوفیل‌ها می‌شوند. (2)

سلول‌های تی و ماست موجب آزاد گردیدن و تراوش اینترلوکین و سیتوکین شده خود باعث رشد و بلوغ ائوزینوفیل‌ها (گویچه‌های سفید متوسط) و تولید پادگن IgE می‌شود.

در پی این روند، تراوش غشایی در مویرگ‌ها افزایش می‌یابد و همچنین ضمن تحریک عصب‌ها، افزایش ترشح غدد مخاطی مجاری تنفسی صورت می‌پذیرد که در نهایت عوارض آسم را در پی دارد. التهاب، افزایش ترشح موکوس، فعالیت شدید مجاری تنفسی و انسداد نایژه‌ها همراه با خس‌خس سینه و تنگی نفس از علایم این بیماری‌اند.

## کنترل بیماری

درمان آسم معمولاً با داروهای گشاینده نایژه‌ها به شکل‌های خوراکی و یا استنشاقی صورت می‌گیرد و بدین وسیله عوارض بیماری و نه التهاب ناشی از آن کنترل می‌گردد. معالجه آسم‌های ملایم با مصرف داروهای استنشاقی آگونیست بتا ۲ ( $\beta_2$ ) با اثر کوتاه مدت شروع گردیده و در پی آن با توجه به شدت بیماری از کورتن‌های استنشاقی یا ندوکرومیل سدیم، داروهای بتا ۲ آگونیست با اثر درازمدت، تیوفیلین و یا مهارکننده‌های لوکوترین و همینطور از داروهای مهارکننده آنزیم لیپوآکسی ژناز و مهارکننده‌های تولید و یا

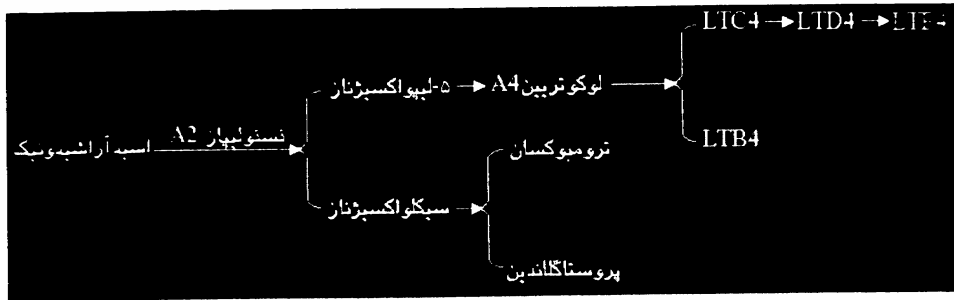
داروهای مورد استفاده در درمان آسم	
گشاینده‌های نایژه‌ها از دسته داروهای آگونیست بتا ۲	
albuterol	آلبوترول
terbutalin	تربتالین
fenoterol	فنوترول
salmeterol	سالمترول
دیگر گشاینده‌های نایژه‌ها	
theophylline	تیوفیلین
مهارکننده‌های ماست سل‌ها	
nedrocromil sodium	ندوکرومیل سدیم
کورتیزون‌ها: استنشاقی	
budesonid	بودسونید
fluticasone	فلوتیکازون
کورتیزون‌ها: خوراکی	
prednisolone	پردنیزولون
داروهای آنتی‌کولینرژیک	
ipratropium bromide	ایپراتروپیوم بروماید
مهارکننده‌ها و آنتاگونیست‌های لوکوترین	
Zafirlukast	زافیرلوکاست

(۱)

مسددهای گیرنده‌های لوکوترین استفاده می‌شود.

## درمان نوین

ایمونوگلوبولین تزریقی که با فعال کردن سیستم دفاعی بدن و خاصیت ضدالتهابی آن، می‌تواند در بیمارانی که احتیاج فزاینده‌ای به استروئیدها (کورتیزون) دارند مورد استفاده قرار گرفته و بنابراین میتوان میزان مصرف



صاف می‌شود که با تنگی شدید نایژه‌ها همراه است. خاصیت تنگ‌کنندگی نایژه‌ها توسط لوکو تریبین حداقل صد تا هزار برابر بیش از هیستامین و با مدت طولانی‌تر از آن است. (3)

پاره‌ای از مهارکننده‌های تولید لوکو تریبین مستقیماً آنزیم 5-لیپو اکسیژناز را متوقف می‌کنند و پاره‌ای دیگر پروتئینی که آراشیدونات را به 5-لیپو اکسیژناز مبدل می‌کند مهار کرده و یا سبب تغییر ساختار آراشیدونات می‌شوند، بصورتی که پروتئین (آنزیم) نامبرده دیگر قابلیت جفت شدن با آراشیدونات را از دست می‌دهد.

از این دسته داروها می‌توان از Zafirlukast, Zileuton یاد کرد.

#### زافیرلوکاست (Zafirlukast)

زافیرلوکاست گیرنده‌های  $LTC_4$ ،  $LTD_4$  و  $LTE_4$  را مسدود می‌کند و برای پیشگیری و درمان آسم مزمن در بالغین و کودکان مسن‌تر از ۱۲ سال بصورت خوراکی و دو بار در روز ۲۰۰ میلی‌گرم (حداکثر مقدار روزانه ۸۰۰ میلی‌گرم) می‌تواند تجویز شود. داروی نامبرده ضمن کاهش عوارض روزانه و شبانه آسم

استروئید را در این بیماران کاهش داد. از دیگر داروهای قابل استفاده در درمان آسم هیدروکسی کلروکین از داروهای موثر بر سامانه دفاعی بدن است که در درمان آرتریتروماتوئید نیز مصرف می‌شود. داروهای مهارکننده تولید و یا مسدود گیرنده‌های لوکو تریبین از جمله جدیدترین داروهای موجود جهت درمان آسم می‌باشند.

#### کارکرد (مکانیسم)

اسید آراشیدونیک در سلول‌های ماست، ماکروفاژها، مونوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها در لایه دوگانه فسفولیپید غشا سلولی آنها در پی تحریک آنزیم فسفولیپاز  $A_2$  ( $PLA_2$ ) آزاد شده و عمدتاً از دو طریق متابولیزه می‌شود: ۱- بوسیله آنزیم سیکلو اکسیژناز که منجر به تولید پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها می‌گردد.

۲- توسط آنزیم 5-لیپو اکسیژناز که به تشکیل لوکو تریبین منجر می‌شود. (۳)

لوکو تریبین باعث ایجاد ادم در پی افزایش نشت (نفوذپذیری) دیواره رگ‌های بافت‌ها، افزایش ترشح موکوس و انقباض ماهیچه‌های

(خس خس سینه، سرفه، تنگی نفس) همچنین سبب بهینه شدن کارکرد شش‌ها نیز می‌گردد. با استفاده از این دارو می‌توان میزان مصرف دیگر داروهای استنشاقی در هنگام وقوع آسم حاد را کاهش داد اما استفاده از این دارو به تنهایی و خصوصاً جهت کاهش عوارض آسم حاد، کافی نیست.

سردرد، حالت استفراغ، اسهال و تسهیل ایجاد عفونت از جمله اثرات ناخواسته این دارو هستند. بنا به مشاهدات بالینی در حدود ۱۲/۹ درصد بیماران گرفتار سردرد شدند، در حالیکه این رقم در بیمارانی که دارونما دریافت کرده بودند حدود ۱۱/۷ درصد بود. (2)

زافیرلوکاست بسرعت جذب شده و غلظت پلاسمایی آن پس از ۳ ساعت به میزان حداکثر خود می‌رسد و نیمه عمر آن در حدود ۱۰ ساعت است. زیست دستیابی آن فقط ۴۰٪ و با میزان اتصال حدود ۹۹٪ به پروتئین‌ها، توسط سیتوکرم P450-2C9 در کبد متابولیزه گردیده و تنها ۱۰٪ آن از طریق ادرار دفع می‌شود. بدین سبب با سایر داروهای که بوسیله آنزیم یادشده متابولیزه می‌شوند، تداخل دارویی صورت می‌پذیرد، بطور مثال مصرف همزمان آن با وارفارین موجب افزایش نیمه عمر وارفارین می‌شود. (1)

### زیلوتن (Zileuton)

زیلوتن بطور انتخابی و برگشتی فعالیت آنزیم ۵-لیپوآکسیژناز را مهار می‌کند. این دارو مانع آزاد شدن اسید آراشیدونیک، سیکلوآکسیژناز و یافسفولیپاز ۲ نمی‌شود. اما تولید لوکوترین بی ۴ را مهار می‌سازد (2). قدرت مهارکنندگی آن

متناسب با مقدار غلظت دارو در پلاسما می‌باشد و این مقدار پس از مصرف روزانه یکبار ۸۰۰ میلیگرم از آن حدود ۸۰٪ است.

مقدار مصرف خوراکی آن بین ۲۰۰ تا ۸۰۰ میلیگرم و یکبار در روز است. پس از ۱ تا ۳ ساعت میزان غلظت آن در پلاسما با نیمه عمر ۲ الی ۳ ساعت به حداکثر خود می‌رسد. سوخت و ساز این دارو در کبد انجام می‌گیرد. (3)

از مهمترین عوارض جانبی داروی یادشده در پی مصرف طولانی مدت آن سردرد، ناراحتی التهاب معده، بثورات جلدی و افزایش میزان آنزیم‌های کبدی می‌باشد.

در بیمارانسی که به درمان باکورتیکواستروئیدهای استنشاقی و سایر موارد درمانی پاسخ مثبت نمی‌دهند، می‌توان از این دارو بعنوان انتخاب نخست استفاده کرد.

داروهای مهارکننده یا مسددهای گیرنده لوکوتری‌ن به همراه دیگر داروهای موجود، کنترل و درمان آسم را در بیماران بهینه می‌کنند. این عمل خصوصاً در بیمارانی که استفاده از گشاینده‌های بتا ۲ به تنهایی در درمان آنها کافی نیست، قابل استفاده است. داروهای یاد شده ضمن ایجاد گسستگی و توقف در روند التهاب در این بیماران، می‌توانند بعنوان مکمل درمان مورد استفاده قرار گیرند.

### منابع:

1. Medical Science Bulletin. Nr. 237. March / April 1997; 12 - 15.
2. The Journal If the American Medical Association (JAMA). 156. Oct. 1996; 2181 - 2189.
3. The Lancet. 348. Aug. 1996; 519 - 524.
4. The Lancet. Vol.349. Apr.1997; 280 - 285.