

نقش داروهای آنتی کولینرژیک استنشاقی در درمان بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)*

مقدمه:

تصور، عدم اثربخشی داروهای برونکودیلاتور نظیر بتاآگونیست‌ها و تثوفیلین بوده است. اما به دنبال شناخت اهمیت سیستم پاراسمپاتیک در تنظیم کالیبر مجاری هوایی، داروهای آنتی کولینرژیک استنشاقی جایگاه ویژه‌ای در درمان بیماری انسدادی مزمن ریه پیدا کرده‌اند. تجربیات بالینی نیز اثربخشی این داروها در برطرف نمودن تنگی برونش و کاهش ترشحات ناشی از اثر تشدیدشده استیل کولین را مورد تایید قرار داده‌اند. در این نوشتار نقش داروهای آنتی کولینرژیک استنشاقی در درمان این

بیماری انسدادی مزمن ریه از شایعترین اختلالات تنفسی است. این بیماری به عنوان پنجمین علت عمده مرگ در آمریکا مطرح می‌باشد و تعداد مبتلایان به این بیماری رو به افزایش است. لذا یک برنامه مناسب درمانی برای کلیه بیماران حتی افرادی که بیماری آنها پیشرفته است میتواند سودمند واقع گردد و از نتایج مرگ‌آور این اختلال ممانعت نماید. تا چند سال پیش به نظر می‌رسید که انسداد حاصل در این بیماران کاملاً غیرقابل برگشت می‌باشد، که احتمالاً علت اصلی این

COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease

بیماری مورد بررسی قرار خواهد گرفت.
تاریخچه مصرف داروهای آنتی‌کولینرژیک
استنشاقی در اختلالات تنفسی:

داروهای اندکی در طب مدرن وجود دارند که به اندازه برونکودیلاتورهای آنتی‌کولینرژیک دارای قدمت تاریخی باشند. در قدیم سوزانده ریشه، ساقه، برگ و دانه‌های گیاهان حاوی این مواد، آلكالوئیدهای قوی را که در بین آنها آتروپین نیز بوده آزاد می‌کردند. استنشاق این دود دارویی، درمانی مؤثر برای اختلالات تنفسی در طی قرن‌ها بوده است.

احتمالاً اولیــــن استفاده از برونکودیلاتورهای آنتی‌کولینرژیک در طب تنفسی مربوط به مصریان بوده است. البته درمان استنشاقی توسط پزشکان یونانی عصر هیپوکرات نیز شناخته شده بود. آنها باور داشتند که دارو باید مستقیماً به ارگان مبتلا برسد.

▣ **بیماری انسداد مزمن ریه از شایعترین اختلالات تنفسی است. این بیماری به عنوان پنجمین علت عمده مرگ در آمریکا مطرح می‌باشد.**

«داتورا استرمونیوم» عمده‌ترین منبع گیاهی برونکودیلاتورهای آنتی‌کولینرژیک می‌باشد. استنشاق سیگارهای ساخته شده از برگ داتورا برای درمان اختلالات تنفسی از قرن هفدهم در هندوستان متداول بوده و از آنجا به انگلستان معرفی شد. اولین مورد استفاده از

داتورا برای درمان اختلالات تنفسی در انگلستان در سال ۱۸۰۲ توسط «Sims» بوده که آنرا از یک ژنرال هندی که از آسم رنج می‌برد، آموخت. بعد از او «Salter» نیز بررسی مناسب و جامعی روی استرمونیوم و فواید آن انجام داد. او از قول بیماران می‌گفت که «ترجیح می‌دهند زندگی نکنند تا آنکه بدون استرمونیوم زندگی کنند». ولی از طرف دیگر احتیاط در مورد آنرا با توجه به اینکه ژنرال هندی قربانی مصرف بیش از حد دارو شده بود جایز دانسته، او ذکر کرده است که در بعضی بیماران تنگی نفس پس از مصرف دارو شدیدتر شده و در برخی دیگر اثرات جدی مرکزی ظاهر میشود. در عین حال پاسخ بیماران به مصرف مقدار مشابه دارو متفاوت بوده و بعضی قسمتهای گیاه نسبت به سایر قسمت‌ها قویتر هستند، او توصیه کرده بود که بجای استفاده از برگ، از دانه‌های گیاه استفاده شود.

علیرغم تاریخچه طولانی این ترکیبات، در قرن بیستم مصرف این داروها فراموش شد که عمدتاً به علت جذب سیستمیک آنها و معرفی برونکودیلاتورهای آدرنرژیک که به سرعت عمل می‌کردند، بوده است. اما با توجه به اهمیت اعصاب واگ در اسپاسم برونش و سنتز مشتقات چهار ظرفیتی غیرقابل جذب آتروپین نظیر ایپراتروپیوم بروماید (Ipratropium Bromide) بار دیگر توجه مجدد جامعه پزشکی به سوی این گروه دارویی جلب شد.

نقش سیستم کولینرژیک در مجاری هوایی:
کنترل عصبی مجاری هوایی عمدتاً توسط

اعصاب کولینرژیک اعمال می‌شود. سیستم عصبی کولینرژیک نقش مهمی را در کنترل انقباض عضلات صاف برونش و ترشحات برونشی ایفا می‌کند. علاوه بر این، مطالعات اخیر نقش این سیستم را در تنظیم جریان خون مجاری هوایی نیز مشخص کرده‌اند.

رشته‌های عصبی کولینرژیک از ساقه مغز شروع شده و به عقده‌های پاراسمپاتیک موجود در دیواره مجاری هوایی ختم می‌گردد. از این عقده‌ها فیبرهای کوتاه پس عقده‌ای به عضلات صاف مجاری هوایی و غدد زیر مخاطی می‌روند.

عوامل تحریکی متعددی می‌توانند به صورت رفلکسی موجب تحریک کولینرژیک گردند. تحریک انتهای اعصاب حسی آوران توسط عواملی چون گرد و غبار، دود سیگار، برادی کینین، پروستاگلاندین‌ها، آدنوزین و همینطور تحریک مکانیکی موجب ترغیب آزادسازی استیل کولین از پایانه‌های عصب کولینرژیک می‌گردد. استیل کولین آزاد شده با فعال نمودن گیرنده‌های موسکارینی موجود در سطح عضلات صاف، غدد مخاطی و عروق مجاری هوایی موجب تنگی برونش، ترشح موکوس و گشادی عروق می‌گردد. با استفاده از یک آنتاگونیست مانند اپیراتروپیوم بروماید می‌توان مانع بروز این اثرات کردید.

انواع گیرنده‌های موسکارینی:

اثرات سیستم پاراسمپاتیک در مجاری هوایی از طریق گیرنده‌های موسکارینی موجود در این معابر اعمال می‌شود. امروزه

وجود حداقل ۵ نوع مختلف گیرنده موسکارینی در بافت‌های مختلف گزارش شده که با استفاده از داروهای انتخابی حداقل وجود ۳ نوع از این گیرنده‌ها در کنترل کالیبر مجاری هوایی به اثبات رسیده است و با اسامی M_1 ، M_2 و M_3 نامگذاری شده‌اند.

□ سیستم عصبی کولینرژیک نقش مهمی را در کنترل انقباض عضلات صاف برونش و ترشحات برونشی ایفا می‌کند.

گیرنده‌های موسکارینی که تمایل زیادی به «پیرنپین» دارند M_1 نامیده می‌شوند و عمدتاً در عقده‌های سیستم عصبی خودمختار و کورتکس مغز قرار دارند. در مورد اهمیت این گیرنده‌ها در مجاری هوایی هنوز اختلاف نظر وجود دارد. مطالعات موجود نشان می‌دهند که این گیرنده‌ها در اعصاب کولینرژیک و عقده‌های پاراسمپاتیک موجودند ولی مستقیماً روی عضلات صاف وجود ندارد. نقش فیزیولوژیک گیرنده M_1 در عقده‌های پاراسمپاتیک کاملاً مشخص نیست ولی از آنجائیکه در عقده‌های پاراسمپاتیک، گیرنده اصلی گیرنده نیکوتینی می‌باشد، احتمالاً گیرنده M_1 نقش تسهیل کننده در انتقال پیام عصبی را دارا می‌باشد.

گیرنده‌های موسکارینی که توسط «گالامین» مهار می‌شوند، به عنوان گیرنده M_2 شناخته شده‌اند. این گیرنده‌ها در مجاری

هوایی عمدتاً در ناحیه پیش سیناپسی انتهای فیبرهای عصبی پس عقده‌ای پاراسمپاتیک قرار دارند. تحریک این گیرنده موجب مهار آزادسازی استیل کولین شده و در نتیجه باعث می‌گردد انقباض عضلات صاف مجاری هوایی، میزان ترشحات غدد برونشی و گشادی عروق این نواحی کاهش یابد.

□ اثرات سیستم پاراسمپاتیک در مجاری هوایی از طریق گیرنده‌های موسکارینی موجود در این معابر اعمال می‌شود.

گیرنده M_3 حساس به «4-DAMP» بوده و گیرنده کلاسیک موجود در عضلات صاف، عروق و غدد مخاطی می‌باشد. گیرنده M_3 در مجاری هوایی کوچک و بزرگ وجود دارد. تحریک این گیرنده توسط متاکولین موجب انقباض عضلات صاف برونش، ترشح غدد و گشادی عروق میشود. تحریک گیرنده M_3 کولینرژیک موجود در عضلات صاف مجاری هوایی، موجب هیدرولیز فسفوااینوزیتاید و ساخته شدن اینوزیتول تری فسفات و در نتیجه آزاد سازی کلسیم و نهایتاً انقباض میشود. ترکیبات آنتی موسکارینی میتوانند این اثر را برگردانده و یا از بروز آن ممانعت نمایند. داروهای آنتی کولینرژیک از طریق انسداد گیرنده‌های M_3 سبب برونکودیلاتاسیون میشوند. به نظر میرسد آنتاگونیست‌های غیراختصاصی موسکارینی نظیر ایپراتروپیوم بروماید، نسبت به استیل کولین تمایل بیشتری

برای اتصال به گیرنده M_3 دارند. داروهای مورد استفاده:

معروفترین داروی این خانواده آتروپین می‌باشد. آتروپین به علت جذب سیستمیک عوارض جانبی زیادی را ایجاد می‌کند. لذا ترکیبات آنتی موسکارینی با آمونیوم چهار ظرفیتی برای کاهش اثرات جانبی آن روی سیستم‌های مختلف بدن ساخته شده‌اند. پرمصرف‌ترین داروی استنشاقی این گروه ایپراتروپیوم بروماید است که امروزه به طور گسترده‌ای به عنوان خط اول درمان در مبتلایان به COPD مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو به علت نداشتن جذب سیستمیک فاقد عوارض شبه آتروپینی می‌باشد. پس از استنشاق دارو، شروع اثر آن بعد از ۵-۱۰ دقیقه و ماکزیم اثر درمانی آن با دوز ۴۰-۸۰ میکروگرم (۲-۴ پاف) در عرض ۲-۱ ساعت ظاهر می‌گردد و به مدت ۶-۸ ساعت باقی می‌ماند.

کاربرد بالینی:

در بیماری COPD با انسداد مجاری هوایی، ضخیم شدن دیواره برونش و عبور بسیار محدود هوا روبرو هستیم. در برونشیت مزمن علت این امر ترکیبی از فیبروز و هیپرپلازی غدد موکوسی زیرمخاطی و سلولهای گابلت می‌باشد در حالیکه در آمفیزم این امر به علت تخریب دیواره آلوتلی و از بین رفتن خاصیت ارتجاعی آنها پدید می‌آید. علاوه بر این مشخص شده که فعالیت پاراسمپاتیک از طریق عصب واگ و آزادسازی استیل کولین در

انقباض عضلات صاف برونش و افزایش ترشحات نقش داشته و این مسئله موجب تشدید تنگی موجود می‌شود.

از آنجائیکه در بیماران مبتلا به COPD اثر تون واگ بسیار چشمگیر است و مهار اثر واگ به عنوان اصلی‌ترین عنصر قابل برگشت از حالات خطیر موجود در بیماری COPD شناخته شده است، لذا با استفاده از آنتاگونیست‌های گیرنده موسکارینی (ایپراتروپیوم بروماید) میتوان این اثر را خنثی نمود. مطالعات بالینی انجام شده نشان می‌دهد که ایپراتروپیوم بروماید اثر درمانی بسیار خوبی در بیماران مبتلا به COPD داشته، ضمن اینکه برخلاف بتا-آکونیست‌ها با افزایش سن و مصارف درازمدت، پاسخ برونکودیلاتوری دارو کاهش نمی‌یابد، بنابراین امروزه به عنوان برونکودیلاتور ترجیحی در این بیماران مطرح است.

با توجه به اینکه ترشح خلط از سلولهای گابلت اپی تلیال و غدد زیر مخاطی تحت تاثیر استیل کولین می‌باشد، لذا داروهای آنتی‌کولینرژیک با کاهش این ترشحات نیز می‌توانند در بهبود وضعیت بیمار مؤثر واقع شوند.

ایپراتروپیوم بروماید آنتاگونیست رقابتی استیل کولین بر روی عضلات صاف بوده و به صورت وابسته به دوز می‌تواند اثر بخشی خود را اعمال کند، بنابراین دستیابی به اثرات درمانی با آن بستگی به میزان فعالیت واگ، آزادسازی استیل‌کولین و مقدار مصرف دارو

دارد. حداقل دوز پیشنهاد شده برای بیماران مبتلا به COPD دوتا چهار پاف چهار بار در روز می‌باشد، اما در صورت انسداد شدید مجاری هوایی برای رسیدن به اثر مطلوب برونکودیلاتوری می‌توان دوز دارو را تا ۸ پاف (۱۶۰ میکروگرم) در هر نوبت افزایش داد، بدون اینکه عوارض مشهودی از دارو ظاهر گردد.

به علت کند بودن شروع اثر و طولانی بودن مدت آن توصیه می‌شود دارو به طور منظم مورد استفاده قرار گیرد و نه فقط در صورت نیاز، و با توجه به اینکه احتمالاً در این بیماران تون واگ در شب افزایش یافته و منجر به تنگی برونش شبانه می‌گردد، بنابراین با مصرف دوز بالایی از دارو در شب می‌توان به طور مؤثری از بروز این حالت جلوگیری نمود.

■ رشته‌های عصبی کولینرژیک از ساقه مغز شروع شده و به عقده‌های پاراسمپاتیک موجود در دیواره مجاری هوایی ختم می‌گردد.

در درمان بیماری COPD علاوه بر ایپراتروپیوم بروماید از داروهای بتا‌آکونیست نظیر سالبوتامول نیز استفاده می‌شود. سالبوتامول از طریق شلی مستقیم عضلات صاف برونش و ایپراتروپیوم بروماید از راه جلوگیری از انقباض با واسطه‌های درون سلولی اثر برونکودیلاتوری خود را اعمال می‌کنند. از طرف دیگر اثر درمانی ایپراتروپیوم بروماید در مقایسه با سالبوتامول با قدری تاخیر ظاهر ولی مدت اثر آن به مراتب

patients will benefit-and why anticholinergic to best advantage. *J. Respir. Dis.* 84-95, 1987.

9. Humphreys, D.M. Is cholinergic tone pathological in chronic airflow obstruction? *Res. clin. Forums.* 13: 7-13, 1991.

10. Roffel, A.F., Elzinga, C.R. Zaagsma, J. Muscarinic M3 receptors mediate contraction of human central and peripheral airway smooth muscle. *pulm. pharmacol.* 3: 44-51, 1990.

11. Chapman, K.R. Clinical implication of anticholinergic bronchodilator therapy in COPD. *Res. clin. Forums.* 13: 43-49, 1991.

12. Rebuck, A.S. Anticholinergic bronchodilators in acute and severe asthma. *Res. clin. Forums.* 13: 63-79, 1991.

13. Nesse, R.E. pharmacologic treatment of COPD. *postgrad. Med.* 92: 71-84, 1992.

14. Chapman, K.R. Bronchodilators are the first line of therapy for COPD. *Lung Respir.* 11: 4-5, 1994.

15. Thurlbeck, W.M. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *clin. chest. Med.* 11: 384-403, 1990.

16. Buist, A.S. In COPD early intervention Can prevent permanent damage. *Lung Respir.* 11:3-4, 1994.

17. Barros, M.J. Ress, P.J. Ipratropium bromide. *Respir. Med.* 84: 371-375, 1990.

18. Karpel, J.P. Ipratropium nebulizer solution safe, effective for lung. term use in COPD. *Lung Respir.* 19: 7-9, 1993.

19. Rees, P.J. Effects of age on bronchodilator response. *Res. clin. Forums.* 13: 15-17, 1991.

20. Chapman, K.R. Anticholinergic bronchodilator for adult obstructive airway disease. *Am. J. Med.* 91: 135-165, 1991.

21. Chapman, K.R. Making the most of reduced Lung Capacity. *Med. North. Am.* 16-28, 1993.

طولانی‌تر می‌باشد. بنابراین استفاده همزمان یا ترکیبی از این دو دارو احتمالاً می‌تواند اثر درمانی مطلوبتری را برای بیماران مبتلا به COPD به همراه داشته باشد.

علاوه بر COPD، مطالعات متعدد نشان داده‌اند که در حملات حاد آسمی نیز تون کولینرژیک نقش اساسی در تنگی مجرای هوایی داشته و لذا در این موارد داروهای آنتی‌کولینرژیک اثربخشی بالایی خواهند داشت.

منابع:

1. Bartholom, R.C. American Thoracic Society proposes standards for COPD. *Lung Respir.* 11: 7-10, 1994.
2. Freguson, G.T. Reuben, M.C. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 328: 1017-1022, 1993.
3. Liam, C.K. Management of COPD. *Med. Dig.* 20: 5-11, 1994.
4. Gross, N.J. the influence of Anticholinergic agents on treatment for bronchitis and emphysema. *Am. J. Med.* 91(Suppl. 4A): 11S-12S, 1991.
5. Gross, N.J. Anticholinergic therapy in obstructive airway disease. Franklin Scientific publication. pp. 9-154, 1993.
6. Takishima, T., Sekizawa, K. Tamura, G. Anticholinergic in treatment of COPD-Site of bronchodilation. *Res. clin. Forums.* 14: 49-57, 1991.
7. Chapman, K.R. Guideline for the assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease, *Can. Med. Asso C.J.* 147: 420-428, 1992.
8. Barnes, P.J. (1987). Guidelines on which