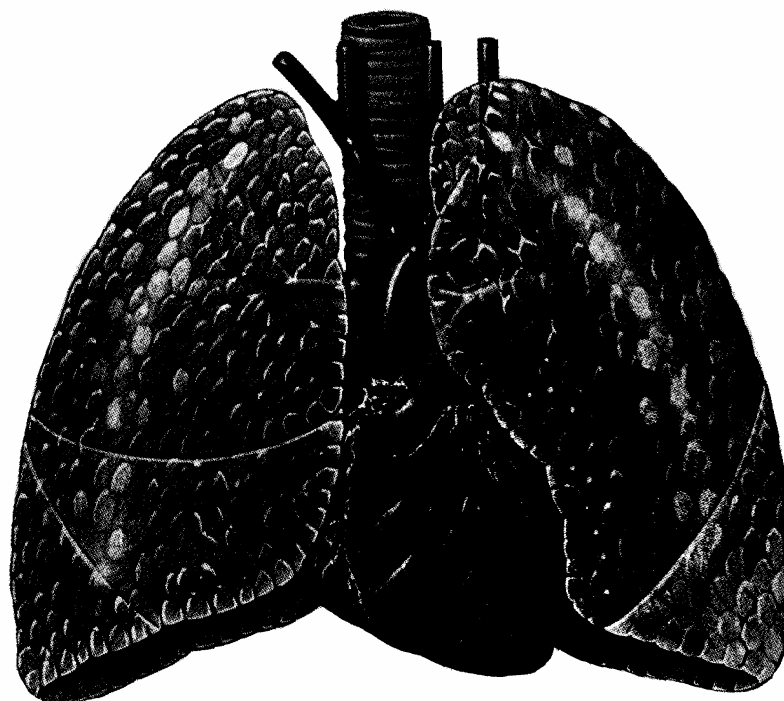


ترجمه: دکتر فرانک جعفری
واحد علمی شرکت سهامی داروئی کشور

اثر داروها بر ریه



جمله داروهایی که اثرات خود را بطور غیرمستقیم اعمال می‌نمایند داروهای آرام‌بخش و داروهای ضدانعقاد می‌باشند که به ترتیب باعث نارسایی تنفسی،

داروها ممکن است بطور مستقیم یا غیرمستقیم اثرات نامطلوبی را از طریق مکانیسم‌های ایمنونولوژیکی یا سمی بر روی ریه‌ها داشته باشند. از

آنهايي که براساس خصوصيات فارماکولوژيکي، اثرشان قابل پيش بيني است و یک دسته آنهايي که اثرشان غير قابل پيش بيني و ايدئوسينکراتيک است. (جدول شماره ۱).

داروهای القاء کننده حملات آسمی	
<p>■ داروهای که باعث بروز واکنش های قابل پيش بيني می شوند:</p> <p>* بتابلوکرها (حتی قطره های چشمی)</p> <p>* داروهای کلینترژیک (نظیر کارباکول، پیلوکارپین)</p> <p>* مهارکننده های آنزیم کولین استراز (نظیر پیریدوستیگمن)</p> <p>* پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$</p>	
<p>■ داروهای که باعث واکنش های ایدئوسینکراتیک می شوند:</p>	
خوراکی	تزریقی
* داروهای ضد درد و ضد التهاب	* پنی سیلین
* تارترازین	* کمپلکس آیرون - دکستران
	* آمینوفیلین
	* هیدروکورتیزون
	* N - استیل سبستین

جدول ۱

واکنش های قابل پيش بيني آسماتیک

از این گروه می توان بتابلوکرها را نام برد. بخوبی روشن است که مصرف بتابلوکرها در بیماران مبتلا به آسم بالقوه خطرناک است اما معمولاً بدلیل وجود آسم تشخیص داده نشده قبل از درمان با بتابلوکرها، این داروها مصرف شده و باعث تشدید و شناسایی بیماری فرد می شوند. حتی قطره های چشمی حاوی بتابلوکرها می توانند گهگاه عاملی برای تحریک آسم باشند. بتابلوکرها انتخابی تر مثل آتنولول و متوپرولول نسبت به بتابلوکرها غیرانتخابی نظیر پروپرانولول کمتر موجب تشدید آسم گردیده و از طرفی تجویز داروهای دیگر (غیر بتابلوکر) برای افراد

■ واکنش حاد آنافیلاکتیک همراه با اسپاسم برونش ممکن است با مصرف دارو بصورت تزریق داخل وریدی بروز نماید.

هموپتزی و شلی عضلات شده که در نهایت سبب فلج عضلات دستگاه تنفسی می شوند. مقاله حاضر اثرات مستقیم و ناخواسته ای را که با مصرف مقادیر درمانی داروها بر روی راههای هوایی، سطح پلور و آلئولها بوجود می آید، مورد بحث و بررسی قرار می دهد. تعداد داروهای که می توانند اثرات نامطلوبی بوجود آورند روز بروز در حال افزایش می باشند و در اینجا تنها آن دسته داروهای ذکر می شوند که اهمیت بیشتری دارند.

مشکل زاترین موارد در مطالعات بالینی، تشدید آسم بدلیل مصرف داروهای ضدالتهاب و بتابلوکرها و همچنین پیشرفت التهاب آلئولها و یا فیبروز ریوی ناشی از مصرف داروهای سیتوتوکسیک می باشد.

واکنش های راههای هوایی

آسم ناشی از مصرف دارو: برخلاف سایر بیماریهای دستگاه تنفسی که توسط انواع داروها بوجود می آیند، آسم معمولاً بعنوان یک وضعیت از قبل وجود داشته، تشدید می شود. گزارشات متعددی در رابطه با پیشرفت آسم در افراد شاغل در کارخانجات داروسازی که در نتیجه استنشاق دارویی در حین ساخت نسبت به آن حساس شده اند، وجود دارد. از این داروها می توان پنی سیلین ها، سفالوسپورین ها، متیل دوپا، سایمتیدین و پیرازین را نام برد. داروهای تشدید کننده آسم را می توان بدو دسته تقسیم نمود. یک دسته

واکنش‌های غیرقابل پیش‌بینی یا ایدیوسینکراتیک آسماتیک

داروهای ضد درد و ضد التهاب: سالهاست که واکنش آسماتیک ناشی از مصرف آسپیرین تشخیص داده شده است و در بیشتر بیماران واکنش متقاطع با داروهای ضدالتهاب جدیدتر نیز مشاهده می‌شود. چگونگی پاسخهای گوناگون و میزان اثر یک داروی

مثلا به آسم مناسبتر می‌باشند. در این بیماران جهت مقابله با اثرات ناخواسته ناشی از مصرف بتابلوکرها می‌توان از داروهای محرک گیرنده β_2 نظیر سالبوتامول یا تربوتالین استنشاقی استفاده نمود. بهترین داروهایی که می‌توان به جای بتابلوکرها استفاده نمود آنتاگونیست‌های کلسیم و وازودیلاتورها هستند.



خاص در هر فرد، قابل پیش‌بینی نمی‌باشد. در بعضی افراد حساس همه داروهای ضدالتهاب می‌توانند باعث تشدید آسم شوند. اگر لازم باشد که برای بیمار حساس به اسپیرین باز هم این دارو تجویز شود باید حتماً بیمار در بیمارستان بستری و تحت مراقبت ویژه (از نظر عملکرد دستگاه تنفسی) قرار گیرد.

گرچه اکثر داروهای ضدالتهاب آسم را تشدید می‌نمایند ولی اسپیرین و ایندومتاسین اثر شدیدتری داشته و حتی زندگی بیمار را به مخاطره می‌اندازند. بنظر می‌رسد که از این دسته داروها استامینوفن برای بیشتر بیماران حساس به داروهای ضد درد مناسبتر و سالم‌تر باشد.

مکانیسم بروز این واکنشها نامعلوم است و مدرکی که نشان دهد این اثر از طریق روندهای ایمونولوژیکی صورت می‌گیرد، وجود ندارد. شاید در این رابطه احتمال بروز چنین اثری مرتبط با توان دارو در وقفه آنزیم سیکلواکسیژناز باشد. چنین اثری منجر به کاهش تبدیل اسیدآراشیدونیک به پروستاگلاندینها و برعکس افزایش ساخت لوکوترین‌ان‌ها می‌گردد.

مطالعات جدید مبین این واقعیت هستند که افراد مبتلا به آسم که به داروهای ضد درد حساس هستند معمولاً به لوکوترین‌ان‌های منقبض‌کننده برونش‌ها بطور غیرعادی حساس می‌باشند. گزارشات متعددی در زمینه غیرحساس شدن این بیماران با افزایش تدریجی مقادیر خوراکی دارو وجود دارد در این مورد مراقبت و نظارت افراد متخصص و مجرب و مصرف منظم دارو سبب می‌شود تا این حالت غیرحساس شدن پایدار باقی بماند.

حساسیت به تارترازین (یک ماده رنگی) در بعضی بیماران سبب می‌شود که با مصرف داروهای

ضد درد محتوی این ماده حمله آسمی رخ داده یا تشدید گردد. تا سالهای اخیر بعضی قرصهای برنگ زرد، نارنجی یا قرمز، حاوی تارترازین بودند اما هم اکنون بیشتر کارخانجات دارویی در انگلستان تارترازین را از فرمولاسیون داروهای خود حذف کرده‌اند.

واکنش حاد آنافیلاکتیک همراه با اسپاسم برونش ممکن است با مصرف دارو بصورت تزریق داخل وریدی بروز نماید. این واکنش بیشتر با تزریق پنی‌سیلین و کمپلکس آیرون - دکستران دیده می‌شود.

تشدید آسم توسط داروهایی که در درمان آسم از آنها استفاده می‌شود

این پدیده یکی از مشکلات عمده در این راستا می‌باشد. ارزیابی کثرت وقوع چنین واکنش‌هایی مشکل است زیرا آنها خودبخود تمایل به از بین بردن آسم دارند. در تعداد کمی از افراد بدتر شدن آسم در ارتباط با تزریق داخل وریدی آمینوفیلین یا املاح هیدروکورتیزون می‌باشد. املاح تزریقی داخل وریدی هیدروکورتیزون ممکن است بویژه مشکلاتی در بیماران حساس به داروهای ضد درد بوجود آورند.

داروهای ایجادکننده سرفه

اخیراً مصرف داروهای مهارکننده آنزیم تبدیل

■ بهترین داروهایی که می‌توان به جای بتابلوکرها در بیماران مبتلا به آسم استفاده نمود، آنتاگونیستهای کلسیم و وازودیلاتورها هستند.

نشانه‌ای از ابتلا به آسم وجود نداشته و با قطع دارو، سرفه سریعاً بهبود می‌یابد.

واکنش‌های آلرژیک

مکانیسم اثر داروها در ایجاد صدمات آلرژیک بخوبی شناخته نشده است. با استفاده از معیارهای رادیوگرافیک و نشانه‌های بالینی می‌توان طبقه‌بندی زیر را ارائه نمود:

ادم غیرکاردیوژنیک یا سندرم تنگی نفس بزرگسالان

این نوع واکنش نادر است اما با استفاده از دیسترس تنفسی حاد موجود و همینطور با استفاده از رادیوگرافی این وضع معمولاً با تجویز شکل تزریقی دارو بروز می‌نماید این سندرم بعد از تجویز مقادیر زیادی از داروهای مخدر یا سالیسیلاتها و همچنین گهگاه با مصرف مقادیر درمانی از هیدروکلروتیازید، داروهای بتاسمپاتومیمتیک (نظیر ایزوکسوپرین که بعنوان یک عامل توکولیتیک در زایمان زودرس از آن استفاده می‌شود) و داروهای سیتوتوکسیک (بخصوص سیتوزین آرابینوزاید) بخوبی شناسایی می‌شود. سایر داروهای دیورتیک از دسته تیازیدها مشکلی ایجاد نمی‌نمایند.

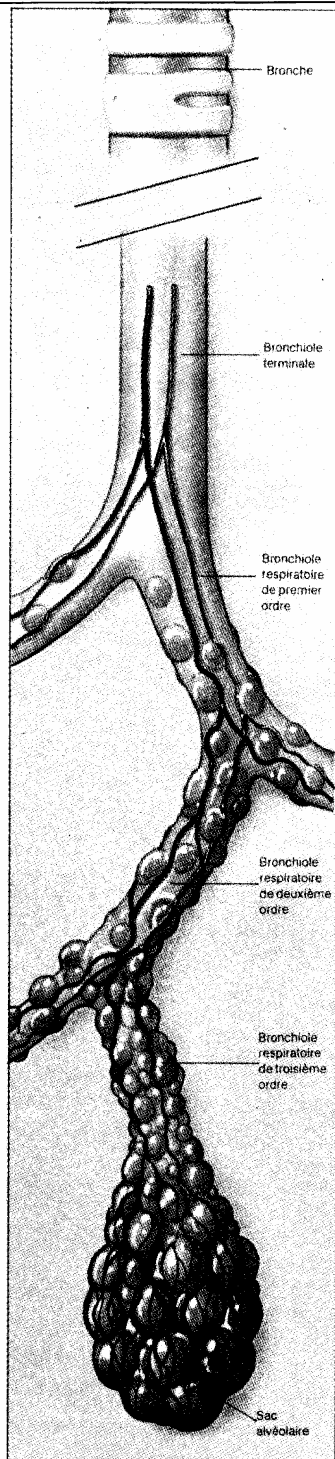
پیش‌بینی سیر بیماری عموماً خوب است اما مراقبت دقیق و گهگاه تنفس کمکی (مصنوعی) ممکن است لازم باشد.

واکنش‌های اتوزینوفیلیکی

از نظر بیماری شناسی این وضعیت التهاب ترشحی آلرژیک است که با بالا رفتن اتوزینوفیلها در

کننده آنزیم‌ها (ACE) نظیر کاپتوپریل و انالاپریل اثر غیرعادی در ایجاد و تشدید سرفه بدون خلط در تعداد قابل توجهی از بیماران داشته‌اند. بنظر می‌رسد که علت بروز سرفه، افزایش غلظت کینین یافت باشد زیرا در حالت عادی ACE تجزیه این پپتیدها را سرعت می‌بخشد. در تعداد کمی از افراد پیشرفت یا بدتر شدن آسم و در سایر بیماران افزایش حساسیت غیراختصاصی برونش دیده شده است. در اکثر بیماران

جدول ۲



■ گرچه اکثر داروهای ضدالتهاب آسم را تشدید می‌نمایند، ولی آسپیرین و ایندومتاسین اثر شدیدتری داشته و حتی زندگی بیمار را به مخاطره می‌اندازند.

بافت و خون محیطی همراه می‌شود. الگوی بالینی بطور قابل توجهی متغیر می‌باشد و از یک انفیلتره رادیوگرافی بدون علامت و زودگذر تا دیسترس تنفسی و هیپوکسی شدید که زندگی بیمار را به مخاطره می‌اندازد، دیده می‌شود. این واکنش اغلب با راشهای ماکوپولار قرمز کم‌رنگ ظاهر می‌شود. مهم‌ترین داروهایی که چنین حالتی را بوجود می‌آورند سولفانامیدها، بعضی آنتی‌بیوتیکها، داروهای نورولپتیک، متوترکسات و پروکاربازین می‌باشند. پیش‌بینی سیر بیماری خوب است. قطع مصرف دارو ممکن است تنها اقدام ضروری باشد و در صورت بروز علائم پیشرفت معمولاً از کورتیکواستروئیدها نیز کمک گرفته می‌شود.

التهاب آلوتولها و یا فیبروزیس

ظهور این بیماری معمولاً تدریجی است و پیشرفت بیماری با تنگی نفس، سرفه خشک و گاهی تب بروز می‌کند. چگونگی بروز این عارضه توسط داروها هنوز بخوبی شناسایی نگردیده است. در این زمینه بعضی از داروها ممکن است از طریق مکانیسم‌های ایمونولوژیک اثر نمایند. اخیراً نیز نسبت به احتمال تولید مواد اکسیدکننده سمی توسط بعضی از داروها توجه زیادی شده است. مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که احتمالاً نیتروفوران‌توئین و

بلئومایسین از این طریق عمل می‌نمایند. شاید این امر مشخص‌کننده علت بروز اثر تقویتی بین بلئومایسین و غلظت بالای اکسیژن یا رادیوگرافی ریه باشد.

داروهای سیتوتوکسیک

هر چند بلئومایسین و بوسولفان به عنوان داروهای اصلی سیتوتوکسیک در بروز صدمات ریوی شناسایی شده‌اند ولی نمی‌توان اثر سایر داروهای این گروه را نیز کاملاً نادیده گرفت. هر چند واکنش نسبت به سیکلوفسفامید غیرمعمول و نسبت به آزاتیوپرین نادر می‌باشد.

بافت شناسی ریه‌ها درجات مختلفی از التهاب همراه با ضخیم شدن دیواره آلوئولی و ناهنجاریها تیپ II پنوموسیتها را نشان می‌دهند که توأم با پیشرفت فیروز آلوئولی بینابینی همراه است.

مدراری وجود دارد که نشان می‌دهد مقدار مصرفی بلئومایسین در بروز این اثر دخالت دارد ولی این مسئله کلاً قابل پیش‌بینی نیست.

تشدید اثر بلئومایسین با اشعه درمانی قبلی ریه و یا تجویز هوای غنی از اکسیژن (مثلاً در مورد بیماری که بلئومایسین دریافت می‌کند و اکسیژن در ضمن یک بیهوشی اتفاقی برای او تجویز می‌شود) امکان‌پذیر است. بنابراین می‌توانیم بروز مسمومیت (بخصوص با بلئومایسین) را که ممکن است بعداً آشکار شود، پیش‌بینی نمائیم.

■ بروز واکنشهای ریوی با مصرف آمیودارون شایع می‌باشد و تقریباً ۱۰٪ موارد گزارش شده، زندگی خود را از دست می‌دهند.

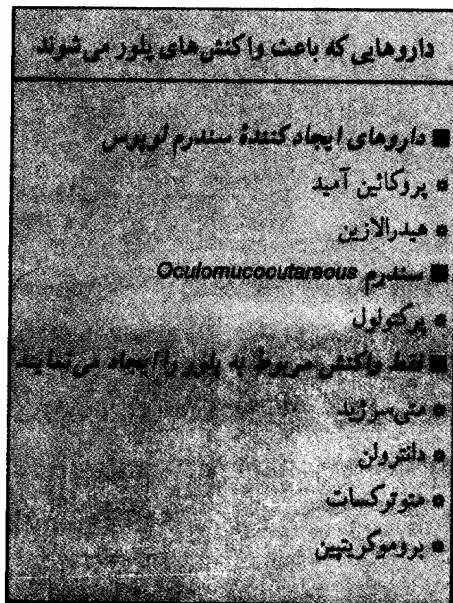
عوارض جانبی ناشی از داروهای سیتوتوکسیک اغلب اشکالاتی در زمینه تشخیص بوجود می‌آورند به این معنی که بیماران با سیستم ایمنی ضعیف شده در معرض خطر ابتلا به عفونت ریوی ناشی از ارگانسیم‌های فرصت طلب بوده و گهگاه این بیماری اولیه شمای بالینی و رادیوگرافی مشابهی بوجود می‌آورد. تشخیص احتمالی توسط بیوپسی ریه صورت گرفته و می‌توان به منظور تشخیص افتراقی از روش Transbronchial یا Thoracotomy استفاده نمود. همچنین لاواژ آلوئولهای برونش در تشخیص عوامل اختصاص عفونت (بعنوان مثال پنوموسیستیس کارینی) مؤثر می‌باشد.

علاقه قابل توجهی نسبت به وضعیت سلولهای مایع لاواژ در زمان بروز آلوئولیت ناشی از دارو، وجود دارد. اما هیچ الگوی دقیق و ثابتی در دست نیست. البته با توجه به متناوت بودن مکانیسم داروهای مختلف و همینطور مراحل مختلفی که ممکن است لاواژ صورت گرفته باشد، این امر دور از انتظار نمی‌باشد.

بعلاوه در بیماران مبتلا به آلوئولیت ناشی از مصرف دارو وجود لنفوسیت در مایع لاواژ پروگنوز خوبی داشته اما عدم وجود لنفوسیتوزیس حتماً دال بر پروگنوز نامساعد نمی‌باشد.

نقش اساسی لاواژ در این وضعیت شناسایی و یا جدا نمودن عوامل عفونی اختصاصی می‌باشد.

نقش کورتیکواستروئیدها در درمان آلوئولیت و یا فیروزیس هنوز بطور دقیق مشخص نمی‌باشد زیرا تفکیک بهبودی حاصل از قطع داروی مهاجم یا بهبودی ناشی از شروع درمان با کورتیکواستروئیدها امری دشوار می‌باشد. البته گزارشاتی دال بر وخامت بیماری پس از قطع کورتیکواستروئیدها وجود دارد و



جدول ۳

کلفتی پلور ظاهر می‌شود. به همین دلیل تأکید می‌شود که در مورد بروز فیروز پلور بدون علت مشخص حتماً به سابقه مصرف دارو در بیمار توجه و دقت کافی مبذول گردد.

اگر چه گهگاه آئوتولیت با مصرف سایر داروهای بتابلوکر گزارش شده است اما تاکنون اثرات ویران کننده‌ای که با مصرف پرکتولول دیده شد، از آنها گزارش نشده است.

بیمارانی که مقادیر زیادی متی سرژید مصرف می‌نمایند، مبتلا به فیروز پلور به تنهایی و یا همراه با فیروز پشت صفاقی و مدیاستینال می‌شوند.

مآخذ:

Gibson, G.J.: *Drugs and Lungs Medicine International* No.88 :3679-3682 , 1991.

این امر نشان می‌دهد که در بسیاری موارد این داروها موجب مهار حاد مرحله ترشچی واکنش ناشی از دارو می‌گردند. هنوز معلوم نیست که آیا متعاقب مصرف کورتیکواستروئیدها فیروز ریوی ایجاد خواهد شد یا خیر؟

آمیودارون

بروز واکنش‌های ریوی با مصرف آمیودارون شایع می‌باشد و تقریباً ۱/۳ موارد گزارش شده می‌میرند مسئله مهم تشخیص افتراقی این واکنش‌ها با ادم ریوی است که ممکن است در رادیوگرافی وضع مشابهی داشته باشند.

مصرف آمیودارون با حضور ماکروفاژهای فراوان در ریه‌ها و اکثر بافتهای دیگر همراه می‌باشد. ظاهراً این علائم ناشی از در معرض دارو قرار گرفتن است، بدون اینکه نیازی به پیشرفت بالینی چشمگیر آئوتولیت باشد.

بیماری پلور

بعضی از داروها تمایل و تأثیر بیشتری جهت تأثیرگذاری بر پلور ریه دارند تا سلولهای پارانشیم این ارگان (جدول ۳). نتیجه بالینی این امر ممکن است بصورت ریزش و فرو ریختن پلور یا کلفتی پلور باشد. اغلب فیروز آئوتولی در زیر سطح پلور بوجود می‌آید. شایع‌ترین مشکلات در زمینه سندرم لوپوس وابسته به دارو دیده می‌شود. مقادیر بالای پروکائین آمید و هیدرالازین از شناخته شده‌ترین داروهای مسبب این وضع هستند.

در بیماران با علائم مشخص سندرم پرکتولول (Practolol) چندین سال بعد از قطع مصرف این دارو