

سمپاتومیمتیک‌ها و آسم

دکتر پانته آ سیار، دکتر مریم روشن پور

شرکت داروسازی جابراین حیان

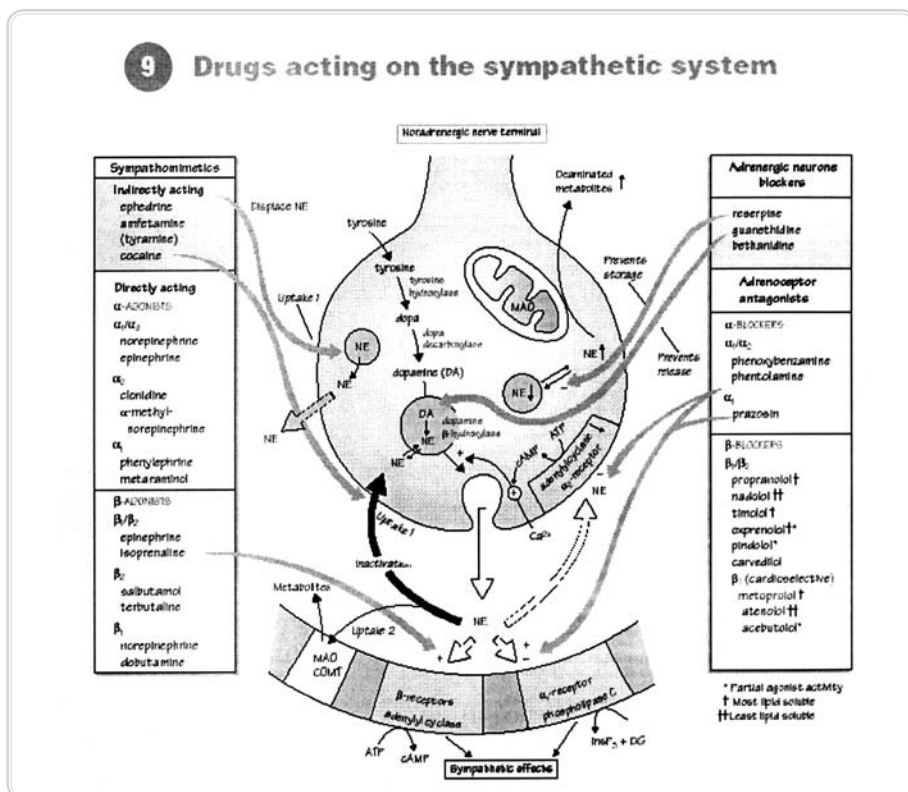
■ مقدمه

آمین‌های سمپاتومیمتیک به صورت گسترده‌ای در درمان آسم ریوی استفاده می‌شوند. سمپاتومیمتیک‌های برونکودیلاتور همگی کاتکول‌آمین و یا از مشتقات کاتکول‌آمینی می‌باشند. کاتکول‌آمین‌ها دسته‌ای از ترکیب‌های مشابه با فعالیت سمپاتومیمتیکی هستند و یک ساختار شیمیایی متشکل از هسته آروماتیک کاتکول و زنجیره جانبی آمین خطی Dialiphatic دارند.

برای اولین بار برگر و دیل (1910) از آدرنالین به عنوان یک عامل ضداسپاسم ریوی استفاده کردند.

به دنبال آن، افدرین ایزوپرنالین و متوکسی‌فن‌آمین به دنیا معرفی شد. مهم‌ترین نکات منفی این داروها اثرات کوتاه‌مدت بازکنندگی برونش و عوارض قلبی - عروقی می‌باشد. این عوارض عبارتند از: تپش قلب، لرزش و افزایش نبض و شدت گرفتن هیپوکسی (در اغلب موارد حتی در آسم‌های معتدل هم دیده می‌شود) با افزایش عدم تعادل بین ونتیلیسیون و پرفیوژن در شش‌ها که در هیپوکسی میوکاردی، می‌تواند منجر به تحریک بطنی و آریتمی کشنده شود.

ثابت شد که تحریک قلب و گشادشدن برونش‌ها به ترتیب به واسطه گیرنده‌های β_1 , β_2 آدرنورسپتور



بیشتری در دسترس می‌باشند. سالبوتامول و مشتقات ایزوپرنالین، تاثیرات بازکنندگی برونش موثر و حداقل عوارض قلبی - عروقی را از خود نشان دادند. تربوتالین نیز یک تحریک‌کننده اختصاصی β_2 آدرنورسپتور دیگر می‌باشد (۱،۲).

بحث‌های اخیر حول محور بی‌خطر بودن استفاده طولانی مدت و منظم از β_2 آگونیست‌ها با نگرانی خاص درباره فنوتروپول و جایگاه داروهای استنشاقی طولانی اثر تازه معرفی شده می‌باشد.

می‌باشد. بعد از آن توجه‌ها به سمت عوامل تحریک‌کننده β_2 آدرنورسپتورهای اختصاصی که عوارض قلبی و عروقی کمتر و اثرات گشادکننده برونش طولانی‌تری دارند معطوف شد. اولین آن‌ها ایزواتارین و ارسپرنالین بود.

در اثر مصرف ماهیانه این داروها، اگرچه ایزواتارین عوارض قلبی کمتری را دارا است با این حال ارسپرنالین عوارض جانبی قابل توجهی روی قلب و عروق داشت. اخیراً تحریک‌کننده‌های اختصاصی β_2 آدرنورسپتور

بیشتر عوارض ناخواسته آگونیست‌های β_2 به خوبی شناخته شده‌اند و شامل اثرات قلبی - عروقی، متابولیک و عضلانی می‌باشند. β_2 آگونیست فنوتروپول تحت نظارت دقیقی می‌باشد زیرا مرگ‌های ناشی از آسم در نیوزلند را به این دارو نسبت داده‌اند. احتمال می‌دهند علت این امر دوز داروی مصرفی بوده باشد، زیرا ۲۰۰ میکروگرم فنوتروپول در یک پاف از اینهالر آن معادل با ۲ پاف از اینهالر سالبوتامول و تربوتالین است (۳).

■ مکانیسم اثر داروها بر سیستم سمپاتیک

ایمپالس‌های عصبی، آزادسازی نورآدرنالین را در فضای بین سیناپسی تحریک می‌کند. بعد از آزادسازی، این ماده روی آدرنورسپتورهای پیش سیناپسی و پس سیناپسی تاثیر گذاشته و باعث تاثیرات فارماکولوژیکی مشخص می‌شود. مدت زمان عمل این مدیانجی کوتاه می‌باشد برای این که مهم‌ترین قسمت (تقریباً ۸۰ درصد) مجدداً به انتهای فیبرهای عصبی بازگردانده می‌شود و در آنجا ذخیره می‌شوند. بخشی از نورآدرنالین آزاد در سیتوپلاسم به وسیله آنزیم منوآمین اکسیداز (MAO) که بیشتر در غشای وزیکول‌ها و میتوکندری‌ها تجمع پیدا کرده‌اند، غیرفعال می‌شود. متابولیسم کاتکول‌آمین‌های در گردش و آزاد شده (از انتهای اعصاب) بیشتر به وسیله آنزیم کاتکول - ا - متیل ترانسفراز (COMT) تحقق می‌یابد. در نتیجه این ۲ مرحله (که حذف آنزیمی نامیده می‌شود) ۳ - متوکسی - ۴ هیدروکسی ماندلیک اسید، به وجود آمده و از طریق ادرار حذف می‌شود.

در سلول‌های کروموفین بخش مرکزی آدرنال (در غده آدرنال)، عملیات ساخت نورآدرنالین مشابه آن چیزی است که در انتهای فیبرهای آدرنرژیک اتفاق می‌افتد. با این حال مهم‌ترین مرحله در غده آدرنال متیله شدن نورآدرنالین منتشر شده و تبدیل آن به آدرنالین (اپی‌نفرین) می‌باشد که مهم‌ترین هورمون غده آدرنال است. در بیماری فتوکروموسیتوما (سرطان سلول‌های کروموفین غده آدرنال) مقدار زیادی نورآدرنالین ساخته می‌شود که نمی‌تواند به طور کامل متیله شود و در نتیجه، در خون نورآدرنالین یافت می‌شود.

آدرنورسپتورها به صورتی که در ذیل آمده طبقه‌بندی می‌شوند: α_1 پس سیناپسی، α_2 پیش سیناپسی و پس سیناپسی و $\beta_1, \beta_2, \beta_3$. محل استقرار گیرنده‌های α_1 پس سیناپسی رگ‌های خونی احشا، پوست، مخاط، مغز و کلیه وریدها، عضله گشادکننده عنیه چشم، روده‌ها عضلات و اسفنگترهای لوله گوارشی می‌باشد و تحریک آن‌ها باعث انقباض عروق، تنظیم فشارخون، انقباض سیاهرگ‌ها، میدریازیس، کاهش حرکات و ترشحات روده‌ها، انقباض عضلانی افزایش حرکت گوارشی می‌گردد.

محل استقرار گیرنده‌های α_2 پیش سیناپسی سیستم اعصاب مرکزی (CNS) و عروق خونی می‌باشد و تحریک آن‌ها باعث کاهش ایمپالس در اعصاب سمپاتیک CNS، کاهش فشارخون و کاهش آزادسازی نورآدرنالین می‌گردد. محل قرارگیری گیرنده‌های α_2 پس سیناپسی، عروق خونی و سلول‌های β پانکراس می‌باشد و تحریک آن‌ها باعث انقباض عروق در محل تحریک و

■ داروهای سمپاتومیمتیک مصرفی در آسم

یک دسته از برونکودیلاتورهای آدرنرژیک، عوامل بسیار کوتاه اثر مانند اپی نفرین و راسمیک اپی نفرین می‌باشند. اپی نفرین کاتکول آمین قوی است که رسپتورهای α و β را تحریک می‌کند. از آنجایی که اختصاصی برای رسپتورهای β_2 نمی‌باشد باعث بروز عوارض جانبی زیادی از قبیل تاکی کاردی، افزایش فشارخون، لرزش، سردرد و بی‌خوابی می‌شود.

اپی نفرین شروع اثر سریعی دارد ولی طول اثرش به علت متابولیته شدن توسط آنزیم کاتکول - ا متیل ترانسفراز (COMT) کوتاه می‌باشد. اپی نفرین هم به صورت استنشاقی (محلول نبولایزر و MDI) و هم تزریق زیرجلدی برای درمان بیمارانی که دچار حملات آسمی شده‌اند، استفاده می‌گردد (۱).

آگونیست‌های اختصاصی β_2 اصلی‌ترین درمان بیماری آسم می‌باشند. این داروها باعث باز شدن راه‌های هوایی با تقلید کردن اثر نوراپی نفرین در انتهای اعصاب سمپاتیک می‌گردند.

داروهای β_2 آگونیست کوتاه اثر عبارتند از:

سالبوتامول، لووسالبوتامول، تربوتالین، بامبوتول هیدروکلراید، فنوتترول هیدروبروماید، بیتولترول پیربوتول، پروکاترول.

سالبوتامول و تربوتالین مطمئن‌ترین و موثرترین β_2 آگونیست‌های کوتاه اثر برای درمان آسم هستند.

این داروها در ظرف ۵ دقیقه باعث شل شدن عضلات راه‌های هوایی که هوا را به ریه‌ها (برونش) می‌رسانند، افزایش جریان هوا و آسان تر شدن تنفس می‌شود. این داروها باعث از بین رفتن علائم آسم برای مدت ۳ تا ۶ ساعت می‌شوند ولی این

کاهش آزادسازی انسولین می‌گردد.

محل استقرار β_1 آدرنورسپتورها، قلب، روده‌ها غده هیپوفیز و کلیه‌ها می‌باشد و تحریک آن‌ها باعث افزایش نیرو و میزان انقباض قلب کاهش حرکت و ترشحات (دفع)، ترشح هورمون آنتی‌دیپورتیک و ساخت رنین می‌گردد.

محل استقرار β_2 آدرنورسپتورها، عضلات صاف ریه و رحم، عضلات اسکلتی، عضلات مژگانی کبد، سلول‌های β پانکراس، عروق خونی قلب، کبد شش‌ها و عضلات اسکلتی و سیاهرگ‌ها می‌باشد و تحریک آن‌ها باعث شل شدن و استراحت عضلات صاف، گلیکوژنز و افزایش انقباض پذیری، تاری دید طولانی مدت، هیپرگلیسمی (گلیکوژنز)، افزایش آزادسازی انسولین، گشادی عروق و کاهش نسبی فشار خون و گشاد شدن سیاهرگ‌ها می‌گردد.

تحریک گیرنده‌های β_2 آدرنرژیک موجود در عضلات صاف راه‌های هوایی منجر به فعال شدن آدنیلیل سیکلاز و افزایش غلظت داخل سلولی CAMP می‌گردد. افزایش CAMP موجب فعال شدن پروتئین کیناز A که عامل مهار فسفریلاسیون میوزین و کاهش غلظت درون سلولی کلسیم یونی است، می‌شود و در نهایت منجر به شل شدن عضله می‌گردد. اثرات فارماکولوژیک به وجود آمده با داروهای فعال کننده گیرنده β_2 ، به‌عنوان گشادکننده برونش در بیماری آسم ریوی و انسداد برگشت پذیر راه‌های هوایی استفاده می‌شوند.

اخیرا β_2 آدرنومیمتیک‌ها به‌عنوان داروهای دوپینگ استفاده شده‌اند و جز دسته داروهای آنابولیک آورده شده‌اند (به جز آتروسال سالبوتامول و تربوتالین) (۴).

داروها التهاب را کنترل نمی کنند.

موارد استفاده β_2 آگونیست‌های کوتاه اثر:

- برطرف کردن سریع علائم طی حمله آسم
- جلوگیری از نشانه‌های آسم ناشی از ورزش
- درمان نشانه‌ها در آسم متناوب

β_2 آگونیست‌های کوتاه اثر به فرم‌های استنشاقی (اینهالره‌های با دوز مشخص MDI)، قرص مایعات (نبولایزرها) و اشکال تزریقی در دسترس می‌باشند.

مصرف β_2 آگونیست‌های کوتاه اثر به شکل استنشاقی در درمان آسم ارجح می‌باشد، زیرا:

- شکل استنشاقی این داروها اثرات گشادکنندگی بهتری (در راه‌های هوایی) نسبت به شکل مایع یا قرص دارند.

- در بدن عوارض جانبی کمتری را نسبت به شکل خوراکی ایجاد می‌کند.

- شروع اثر سریع‌تر دارند، در حالی که طول اثرشان مشابه است.

به دلیل این که β_2 آگونیست‌های کوتاه اثر علائم را سریع‌تر از بین می‌برد، گاهی افراد این داروها را بیشتر از داروهایی که آهسته اثر می‌کنند ولی طول اثر بیشتری دارند، استفاده می‌کنند ولی مصرف بیش از حد این داروهای سریع‌الاثراثرات مضر مثل کاهش اثر این داروها در آینده را دارا می‌باشد. β_2 آگونیست‌های کوتاه اثر برای درمان روزانه توصیه نمی‌شوند، زیرا ممکن است منجر به ایجاد مشکل در کنترل آسم در بعضی بیماران گردند. زمانی که β_2 آگونیست کوتاه اثر بیش از هفته‌ای ۳ بار مورد نیاز واقع گردد، درمان نگهدارنده با داروهای ضدالتهاب توصیه می‌شود.

سرماخوردگی و سایر عفونت‌های دستگاه تنفس

فوقانی می‌تواند منجر به حملات آسمی در بعضی افراد گردند. بعضی از پزشکان پیشنهاد می‌کنند که افرادی که آسم متناوب دارند، با شروع اولین علائم سرماخوردگی، مصرف β_2 آگونیست کوتاه اثر را آغاز کنند (۵).

داروهای β_2 آگونیست طولانی اثر عبارتند از:

سالمترول زاینافوات، فورمتروپل فومارات

موارد استفاده β_2 آگونیست‌های طولانی اثر:

درمان نگهدارنده طولانی مدت آسم، درمان علائم آسم شبانه، درمان بیماران که علی‌رغم دریافت حداکثر دوز درمانی کورتیکواستروئیدها مرتباً و به طور متناوب دچار حملات آسمی می‌شوند.

β_2 آگونیست‌های طولانی اثر مانند سالمترول ممکن است باعث افزایش خطر مرگ مربوط به آسم شود. این دسته از داروها باید محدود به بیماران باشند که علی‌رغم مصرف داروی ضدالتهاب (مانند بکلومتازون روزانه ۱/۰mg) همچنان دارای علائم آسم می‌باشند.

مطالعات نشان داده است که افزودن سالمترول به بکلومتازون در درمان روزانه منجر به کنترل بهتری نسبت به دو برابر کردن دوز بکلومتازون می‌شود. بیماران باید آگاهی کامل داشته باشند که این دسته دارویی در درمان حمله آسم موثر نمی‌باشند.

بیمارانی که تحت درمان با فورمتروپل قرار می‌گیرند باید درمان کورتیکواستروئیدی هم داشته باشند. سالمترول ممکن است همراه و یا بدون کورتیکواستروئید سیستمیک یا استنشاقی استفاده شود.

فورمتروپل و سالمترول نیز جهت جلوگیری

از اسپاسم برونش ناشی از ورزش استفاده می‌شوند ولی در هنگام استفاده از فورمتروپ و سالمترول، داشتن یک برونکودیلاتور β آدرنرژیک استنشاقی با شروع اثر سریع ضروری است. اثرات ضدالتهابی برای داروهای جدید طولانی اثر مانند سالمترول ادعا شده است. این اثرات در مطالعات *In-vitro* برای بیشتر داروهای β_2 آگونیست با کاهش آزادسازی مدیاتورهای ضدالتهاب از ریه انسان و مست‌سل‌ها نشان داده شده است. سالمترول و فورمتروپ به‌نظر می‌رسد که دارای اثرات بازدارنده روی ماکروفاژها می‌باشند که با مسدودهای β مثل پروپرانولول بلوکه نمی‌شوند. در مطالعات *in vivo* نشان دادن این اثرات به مراتب دشوارتر است. مطالعات در جریان می‌باشد ولی هیچ مدرک کلینیک متقاعدکننده‌ای هنوز برای هیچ یک از اثرات سودمند ضدالتهابی این

داروها وجود ندارد. استفاده از اسپری‌های دهانی و یا پودر جهت استنشاق دهانی در بچه‌های زیر ۵ سال ممکن است دشوار باشد. از این رو، استفاده از محلول استنشاقی می‌تواند مناسب‌تر باشد. استفاده از spacer همراه اینها لرهای دهانی توصیه می‌شود. در مصرف آلبوتروپ، بیتولتروپ، اپی‌نفرین ایزوپروترنول، متاپروترنول، پیربوتروپ، پروکاتروپ سالمترول و تربوتالین برای کودکان مشکل خاصی که مخصوص کودکان باشد، دیده نشده است. مطالعه‌ای در مورد ارتباط اثر فنوتروپ با سن بیمار منتشر نشده است. مطالعه‌ای در مورد ارتباط اثر فورمتروپ با سن بیمار در کودکان زیر ۱۲ سال منتشر نشده است. مصرف ایزواتارن در کودکان توصیه نشده است (۶،۷).

جدول ۱ - موارد و مقدار مصرف داروهای استنشاقی سمپاتومیمتیک‌ها

I - بزرگسالان و کودکان ۴ سال به بالا		
شکل استنشاقی دارو	مورد مصرف	مقدار مصرف
سالبوتامول ۹۰ یا ۱۰۰ میکروگرم	■ اسپاسم برونش در آسم ■ پیشگیری از آسم ناشی از ورزش	■ ۲ پاف ۴ تا ۶ بار در روز ■ ۲ پاف ۱۵ دقیقه پیش از شروع ورزش
تربوتالین ۲۰۰ میکروگرم	■ اسپاسم برونش در آسم ■ پیشگیری از آسم ناشی از ورزش	■ ۲ پاف ۴ تا ۶ بار در روز ■ ۲ پاف ۵ تا ۱۵ دقیقه پیش از شروع ورزش
پیربوتروپ ۲۰۰ میکروگرم	■ اسپاسم برونش در آسم ■ پیشگیری از آسم ناشی از ورزش	■ ۱ یا ۲ پاف هر ۴ تا ۶ ساعت ■ ۲ پاف ۵ دقیقه پیش از شروع ورزش

جدول ۱ - موارد و مقدار مصرف داروهای استنشاقی سمپاتومیمتیک‌ها (ادامه)

مقدار مصرف	مورد مصرف	شکل استنشاقی دارو
۲ پاف ۴ تا ۶ بار در روز	اسپاسم برونش در آسم	لووسالبوتامول ۴۵ میکروگرم
۱ یا ۲ پاف ۳ بار در روز ۱ یا ۲ پاف ۱۵ دقیقه پیش از شروع ورزش	اسپاسم برونش در آسم پیشگیری از آسم ناشی از ورزش	پروکاترول ۱۰ میکروگرم
II - بزرگسالان و کودکان ۵ سال به بالا		
۱ پاف هر ۱۲ ساعت	پیشگیری از اسپاسم برونش در آسم	فورمتروپول ۱۲ میکروگرم
III - بزرگسالان و کودکان ۱۲ سال به بالا		
۲ پاف هر ۱۲ ساعت ۲ پاف ۳۰ تا ۶۰ دقیقه پیش از شروع ورزش ۲ پاف هر ۱۲ ساعت	پیشگیری از اسپاسم برونش در آسم پیشگیری از آسم ناشی از ورزش پیشگیری از اسپاسم برونش در انسداد مزمن ریه، برونشیت مزمن و آمفیزم	سالمتروپول ۲۵ میکروگرم
۲ پاف ۳ تا ۴ بار در روز (حداکثر ۱/۲ میلی‌گرم)	اسپاسم برونش در آسم	فنتوتروپول ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم
۱ پاف هر ۳ تا ۴ ساعت	اسپاسم برونش در آسم	ایزوپروتروپول ۱۲۰ تا ۱۳۱ میکروگرم
۲ یا ۳ پاف هر ۳ تا ۴ ساعت	اسپاسم برونش در آسم	متاپروتروپول ۶۵۰ میکروگرم
IV - بزرگسالان		
۱ یا ۲ پاف هر ۴ ساعت	اسپاسم برونش در آسم	ایزواتارین ۳۴۰ میکروگرم

منابع

- Gardenhire D, Short-Acting Adrenergic Bronchodilators: Epinephrine to Levalbuterol and Everything in Between. Focus J 2007.
- Goh BK, Da Costa JL, Studies of New Sympathomimetic Beta-Receptor Stimulating Drugs in Asthmatic Patient. I. The Bronchodilator and Circulatory Effects of Subcutaneous Terbutaline. Singapore Med J 1973; 14: 2.
- Rees J. β_2 Agonists and asthma. Br Med J 1991; 302.
- Santa Purvina. RSU Department of Pharmacology, Study 11(A-3) Sympathomimetic drugs, www.rsu.1v/doc-up1/FK-Lecture-11.pdf?PHPSESSID.
- Maria G, Essig, MS, ELS, Short-acting beta2-agonists for quick relief of asthma symptoms, Healthwise Center, May 2007.
- Changing Concepts in the Management of Asthma, Ther Lett 1996; 12.
- USPDI 2007, 2007; 1: 605-611.