

داروهای آنتی کولینرژیک

و آسم

دکتر الهه رضایی

شرکت داروسازی جابراین حیان

■ مقدمه

Asthma یک کلمه یونانی به معنای تنگی نفس می باشد. این بیماری بیش از ۲۰۰۰ سال پیش تشخیص داده شد و برای اولین بار بقراط نام این بیماری را آسم نهاد. در حال حاضر ۳۰۰ میلیون نفر در دنیا از آسم رنج می برند و این بیماری به لحاظ از کارافتادگی در رتبه ۲۵ است و با دیابت، سیروز کبدی و اسکیزوفرنی برابری می کند. شیوع آسم در ایران ۸ الی ۱۲ درصد و به طور متوسط ۱۰ درصد است. در مورد میزان ابتلا در حدود نصف موارد، قبل از سن ۱۰ سالگی و یک سوم بقیه قبل از ۴۰ سالگی پدید می آید.

علائم آسم شامل تریاد تنگی نفس، سرفه و ویزینگ است که مورد اخیر یعنی ویزینگ یا خس خس سینه اغلب به عنوان sine quanon (حتماً وجود دارد) ذکر می گردد. در تبیین ترین شکل بیماری هر سه علامت با هم وجود دارند.

■ درمان آسم

داروهای در دسترس برای درمان آسم را به دو گروه کلی می توان تقسیم کرد:

□ داروهای سریع الاثر

داروهایی که از انقباض عضلات صاف جلوگیری می کنند و اصطلاحاً داروهای سریع الاثر هستند (آگونیست های بتا آدرنرژیک، متیل گزانتین ها و آنتی کولینرژیک ها).

□ داروهای کنترل درازمدت

داروهایی که از التهاب جلوگیری کرده و یا آن را برمی گردانند و اصطلاحاً داروهای کنترل درازمدت هستند (گلوکوکورتیکوئیدها، β_2 آگونیست های طولانی اثر، عوامل پایدارکننده مست سل و تعدیل کننده های لوکوترین ها، متیل گزانتین ها و درمان های ترکیبی).

■ داروهای آنتی کولینرژیک

آنتاگونیست‌های گیرنده کولینرژیک براساس اختصاصی بودن میل ترکیبی خود با گیرنده‌ها به دو گروه عمده ضد‌موسکارینی و ضدنیکوتینی تقسیم می‌شوند. گیرنده‌های موسکارینی از M_1 تا M_5 نام گذاری شده‌اند.

از آن جایی که آنتاگونیست‌های موسکارینی می‌توانند اثرات اعصاب پاراسمپاتیک را مهار نمایند اغلب به نام پاراسمپاتولیتیک خوانده می‌شوند اما این‌ها اعصاب پاراسمپاتیک را تجزیه نمی‌کنند و به‌علاوه دارای اثراتی نیز هستند که از مهار دستگاه عصبی پاراسمپاتیک ناشی نمی‌شوند و به همین دلایل اصطلاح آنتی‌موسکارینی برای آن‌ها مناسب‌تر است. در طبیعت ترکیبات زیادی با اثر ضد‌موسکارینی شناخته شده‌اند و هزاران سال است که به عنوان مواد آرایشی، سمی یا طبی مورد استفاده قرار می‌گیرند. نمونه بارز آن‌ها آتروپین است.

صدها سال بود که برگ‌های گیاه *Datura Stramonium* جهت درمان آسم به کار می‌رفت. اخیراً به ارزش بالقوه داروهای آنتی‌موسکارینی توجه زیادی شده است. این توجه به دلیل اهمیت اعصاب واگ در پدید آوردن واکنش‌های برونکواسپاستیک در حیوانات آزمایشگاهی و کشف داروهای ضد‌موسکارینی بود که به دنبال تجویز به روش استنشاقی به مقدار کم جذب شده و عاری از اثرات سیستمیک آتروپین بودند.

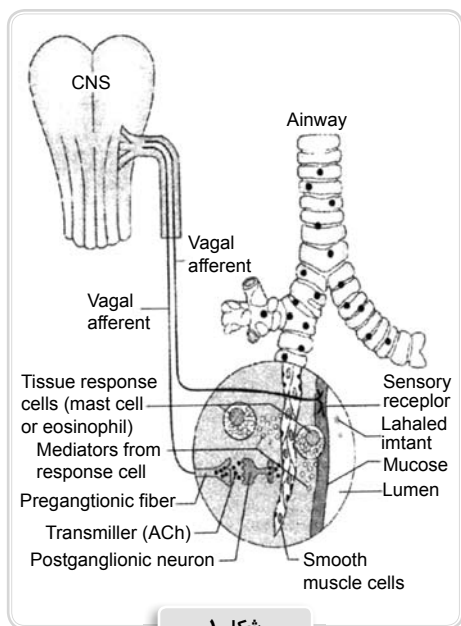
■ اهمیت فارماکولوژیک عصب‌دهی ریه

راه‌های هوایی دارای عصب‌دهی غنی از اعصاب واگ اوران و وابران می‌باشند. فیبرهای حرکتی

کولینرژیک به‌طور آشکار مسؤؤل بخشی از انقباض برونش در برخی از بیماران هستند که مشخصاً آسم حاد دارند. همچنین فیبرهایی گیرنده‌های M_3 بر روی عضله صاف را عصب‌دهی می‌کند و حاوی گیرنده‌های تنظیمی M_2 بر روی پایانه‌های عصبی هستند. مهار انتخابی گیرنده‌های M_2 می‌تواند پاسخ انقباضی برونش به انواعی از تحریکات را افزایش دهد، در حالی که مهارکننده‌های M_3 می‌توانند موجب اتساع راه‌های هوایی منقبض شده گردند.

■ مکانیسم عمل داروهای ضد‌موسکارینی

آنتاگونیست‌های موسکارینی به روش رقابتی باعث مهار اثر استیل کولینی بر روی گیرنده‌های موسکارینی می‌گردند. در مجاری هوایی از انتهای



وابران اعصاب واگ استیل کولین ترشح می‌شود و آنتاگونیست‌های موسکارینی قادر هستند به‌طور موثری مانع از انقباض عضله صاف مجاری هوایی و افزایش ترشح موکوسی (در پاسخ به تحریک واگ) شوند.

■ کاربرد بالینی آنتاگونیست‌های موسکارینی

داروهای ضد موسکارینی گشادکننده‌های برونش موثری می‌باشند. تزریق وریدی آتروپین که سردسته آنتاگونیست‌های موسکارینی می‌باشد با مقدار کمتر از حدی که موجب افزایش تعداد ضربان قلب می‌شود، می‌تواند باعث گشاد شدن برونش گردد. اثر انتخابی آتروپین را می‌توان با مصرف دارو از طریق استنشاقی ایپراتروپیوم بروماید افزایش داد. ایپراتروپیوم را می‌توان به مقادیر زیاد به گیرنده‌های موسکارینی در راه‌های هوایی رساند چرا که این ترکیب جذب ناچیزی دارد و وارد دستگاه عصبی مرکزی نمی‌شود.

در برخی از مبتلایان به آسم، انقباض برونش به‌طور موثری مهار می‌گردد، در صورتی که در بقیه بیماران این مهار به میزان متوسطی انجام می‌گیرد. دادن مقدار بیشتر آنتاگونیست‌های موسکارینی موجب مهار واکنش برونشی نمی‌گردد و این نکته نشان می‌دهد که مکانیسم‌های دیگری به غیر از راه‌های رفلکسی پاراسمپاتیک در این امر دخالت دارند.

ایپراتروپیوم بروماید حتی در بیمارانی که دارای کمترین تاثیر در آنها می‌باشد، موجب اتساع برونش و مهار نسبی انقباض برونشی می‌گردد که از نظر بالینی با ارزش است.

آنتاگونیست‌های موسکارینی در بیمارانی

که آگونیست‌های بتای استنشاقی را تحمل نمی‌کنند، می‌توانند مفید باشند. با این که داروهای ضد موسکارینی از آگونیست‌های بتا در رفع برونکواسپاسم کمی ضعیف‌تر عمل می‌کنند افزودن ایپراتروپیوم در آسم شدید و حاد موجب افزایش اتساع برونش در پاسخ به سالبوتامول استنشاقی می‌گردد.

ایپراتروپیوم را می‌توان در بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریه COPD تجویز نمود. تیوتروپیوم (Tiotropium) یک داروی ضد موسکارینی انتخابی و طویل‌الاثر است که در دست تحقیق برای درمان COPD می‌باشد. طول اثر ۲۴ ساعته آن یکی از فواید بالقوه مهم آن است.

از داروهای آنتی‌موسکارینی به منظور کاهش تجمع ترشحات در نای و کاهش احتمال اسپاسم حنجره قبل از تجویز داروهای بیهوشی استنشاقی نیز استفاده می‌کنند.

■ داروهای آنتی‌کولینرژیک در آسم کودکان

مصرف داروی ایپراتروپیوم بروماید به شکل نبولایزر در موارد Exacerbation آسم کودکان به‌عنوان درمان کمکی (Adjunct therapy) در حال افزایش است.

دکتر Schuh و همکارانش از کسانی بودند که برای اولین بار ثابت کردند که اضافه کردن ایپراتروپیوم بروماید به شکل نبولایزر به سالبوتامول بر روی بهبود عملکرد ریه اطفال در اورژانس و در موارد آسم حاد موثر بوده است.

دکتر Quaresh و همکارانش در یک مطالعه placebo controlled نشان دادند که اضافه

عضلات صاف جدار برونش افراد آسماتیک نکات زیر قابل توجه هستند:

تغییراتی در تمایز سلولی به دلیل کاهش میزان بلوغ عوامل نسخه‌برداری‌کننده در سلول مانند C/EBPs (CCAAT/enhancer binding protein) و گیرنده‌های فعال شده پروکسی زوم ایجاد می‌گردند.

در نتیجه، کاهش آستانه تکثیر سلولی و ترشح بیش‌سازهای التهابی نظیر سایتوکین‌ها را خواهیم داشت.

یک انرژی برگشتی پایه بالا که مرتبط با افزایش تعداد و فعالیت میتوکندری‌ها است و یک مکانیسم فیدبکی اصلاح شده بین سلول و ماتریکس خارج سلولی ایجاد می‌شود. تمام این پاتوبیولوژی‌های سلولی به همدیگر مرتبط بوده و به صورت ذاتی با پاسخ‌های ایمنی ریه‌ها مرتبط هستند اما بخش‌هایی از این رویدادها هنوز روشن نشده و نیاز به تحقیقات بیشتر است. در هر صورت این زمینه‌ها می‌توانند به عنوان مبانی پیشرفت جدیدی در داروهای درمان قطعی آسم باشند.

کردن ایپراتروپیوم بروماید به درمان استاندارد روتین اورژانس در موارد آسم حاد کودکان ۱۸-۲ سال میزان بستری شدن در بیمارستان را کاهش می‌دهد. بیش از ۴۰۰ کودک به صورت تصادفی انتخاب شدند. یک گروه سالبوتامول به صورت نبولایزر دریافت کرده بودند. گروه بعدی سالبوتامول به علاوه ایپراتروپیوم دریافت کرده بودند. به صورت تام میزان بستری شدن در بیمارستان در گروهی که ایپراتروپیوم گرفته بودند، در مقایسه با گروه شاهد کمتر بود (۲۷/۴ درصد در مقابل ۳۶/۵ درصد $p < 0.05$).

در نتیجه، به نظر می‌رسد ایپراتروپیوم بروماید به عنوان درمان کمکی در آسم حاد داروی موثری باشد. درمان ترکیبی سالبوتامول و ایپراتروپیوم نتایج بسیار واضحی در میزان بهبود عملکرد ریوی در مقایسه با تجویز هر کدام از این داروها به تنهایی دارد.

■ افزایش فعالیت میتوکندری‌ها در سلول‌های عضله صاف جدار برونش

در گذشته بیماری آسم را اختلال در عملکرد عضلات صاف جدار برونش می‌دانستند. بعدها عدم تعادل در پاسخ‌های ایمنولوژیک ریه‌ها هم مطرح شد. مطالعات جدید مجدداً با تکیه بر نقش عضلات صاف جدار برونش صورت گرفته‌اند. تحقیقاتی که در کشور سوئد در اگوست ۲۰۰۸ صورت گرفته است به‌طور خلاصه پایه مولکولی بیولوژیک عملکرد نامنظم عضلات صاف جدار برونشی انسان را به‌عنوان یک علت یا عامل مهم شرکت‌کننده در پاتولوژی آسم مطرح می‌کنند. در

منابع

1. HARRISON/S principles of internal medicine respiratory system disease.
2. Basic & clinical pharmacology Bertram G. Katzung Md.phD.
3. Textbook of pediatric asthma: An international perspective by Charles K. Naspitz, Stanley J Szefer, David G. Tinklam, John O warner.
4. Roth M. Black JL. An imbalance activity in asthmatic airway smooth muscle cells. Br J Pharmacol 2009;

۵. خیرنامه انجمن آسم و آلرژی ایران