

متیل گزانتین ها و آسم

دکتر الهه رضایی، الناز کریم پور
شرکت داروسازی جابرین حیان

می رود، تتوفیلین اتیلن دی آمین (آمینوفیلین) است. دیفیلین (Dyphyline) یک آنالوگ صناعی تتوفیلین است. این آنالوگ نسبت به تتوفیلین قدرت اثر کمتری داشته و مدت زمان اثر آن نیز کمتر است. فرآورده های متابولیک تتوفیلینی به صورت گزانتین هایی که به طور نسبی دمتیله شده اند (نه اسیداوریک) از ادرار دفع می گردند.

■ مکانیسم عمل

تتوفیلین موجب اتساع مستقیم برونش ها می شود هم چنین در راه های هوایی دارای آثار ضدالتهابی نیز هست. چند مکانیسم برای این آثار پیشنهاد

سه داروی متیل گزانتین مهم عبارتند از: تتوفیلین تتوبرومین و کافئین که منشا این سه دارو به ترتیب چای، کاکائو و قهوه می باشد. اهمیت تتوفیلین به عنوان یک داروی موثر در درمان آسم پس از اثبات موثرتر بودن داروهای استنشاقی مقلد سمپاتیک در درمان آسم حاد و نیز عوامل استنشاقی ضدالتهابی در درمان آسم مزمن، کاهش یافته است. تنها مزیت تتوفیلین بهای بسیار ناچیز آن است که می تواند برای جوامع فقیر مفید باشد.

■ ساختمان شیمیایی

رایج ترین تتوفیلینی که جهت درمان به کار

شده‌اند اما هیچ یک از آن‌ها قطعا ثابت نگردیده است. متیل‌گزانتین‌ها در محیط غیرزنده چندین عضو از خانواده آنزیمی فسفودی استراز را مهار می‌کنند. از آن‌جا که فسفودی استراز نوکلئوتیدهای حلقوی را هیدرولیز می‌نماید، این مهار موجب ایجاد غلظت‌های بالاتر داخل سلولی CAMP و در بعضی بافت‌ها CGMP می‌گردد. این عمل می‌تواند اثر تحریک قلبی و شل شدن عضله صاف ایجاد شده توسط این داروها و همچنین کاهش آزادسازی واسطه‌های التهابی از مست‌سل‌ها را توجیه کند. به نظر می‌رسد که PDE4 آنزیمی است که مستقیم‌ترین دخالت را در فعالیت متیل‌گزانتین‌ها در راه‌های هوایی دارد. مهارکننده‌های انتخابی PDE4 در تلاشی جهت کاهش سمیت ضمن حفظ اثر درمانی تهیه شده‌اند.

تاکنون مهارکننده‌های انتخابی PDE4 در بیماری انسداد مزمن ریوی (COPD) موثرتر از آسم بوده‌اند. یک عارضه جانبی عمده مهارکننده‌های انتخابی PDE4 تهوع و استفراغ می‌باشد.

یک مکانیسم پیشنهادی دیگر، مهار گیرنده‌های سطح سلولی آدنوزین موجب انقباض عضلات ایزوله شده راه هوایی و آزاد شدن هیستامین از مست‌سل‌های راه‌های هوایی می‌گردد. این آثار توسط تتوفیلین آنتاگونیست می‌شوند که گیرنده‌های سطح سلولی آدنوزین را مسدود می‌نماید. همچنین نشان داده شده که مشتقات گزانتین که فاقد خواص آنتاگونیستی آدنوزین هستند مانند (انپروفیلین) ممکن است در مهار انقباض راه‌های هوایی در بیماران آسمی قوی‌تر از تتوفیلین باشند.

■ اثر بر روی عضله صاف

اثر درمانی مهم متیل‌گزانتین‌ها، گشاد نمودن برونش می‌باشد. در این اثر درمانی رویداد تحمل پدید نمی‌آید ولی عوارض جانبی این مواد که ممکن است به ویژه در دستگاه عصبی مرکزی روی دهند، باعث محدودیت مقدار مصرف دارو می‌گردد. این داروها علاوه بر اثر مستقیم بر روی عضله صاف، در غلظت‌های کافی باعث مهار آزاد شدن هیستامین از بافت ریه در پاسخ به آنتی‌ژن می‌گردند.

■ اثر بر روی عضله اسکلتی

اثرات درمانی متیل‌گزانتین‌ها فقط به راه‌های هوایی محدود نمی‌باشد. در بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن انسدادی ریوی، دارای اثرات قوی در بهبود انقباض دیافراگم در رفع خستگی آن می‌باشند. همین اثر بر روی دیافراگم و اثر بر روی مرکز تنفسی عامل توانایی تتوفیلین در بهتر نمودن پاسخ تهویه‌ای به هیپوکسی و کاهش تنگی نفس در بیمارانی است که دچار انسداد غیر قابل برگشت راه‌های هوایی هستند.

■ کاربرد بالینی متیل‌گزانتین‌ها

تتوفیلین در بین متیل‌گزانتین‌ها از نظر گشادکنندگی برونش قوی‌ترین می‌باشد. به‌طور مکرر نشان داده شده است که این دارو انسداد راه‌های هوایی را در آسم حاد رفع نموده و شدت علائم را کم می‌کند و زمانی که به دلیل آسم مزمن از کار یا مدرسه هدر می‌رود را کاهش می‌دهد.

است.

این دارو بسیار ارزان بوده و از راه خوراکی قابل مصرف است. غالباً عوارض جانبی خفیفی به ویژه بی خوابی دارد اما مصرف بیش از حد آن (عمدی یا سهوی) می تواند موجب مسمومیت شدید یا مرگ گردد. جهت درمان خوراکی تجویز ۳-۴ میلی گرم تتوفیلین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هر ۶ ساعت به عنوان دوز اولیه مناسب است.

دوز مورد نیاز برای رسیدن به سطح مطلوب با توجه به متابولیسم دارو از بیماری به بیمار دیگر متفاوت است. کلیرانس دارو با افزایش سن و استفاده همزمان با ماکرولیدها مانند اریترومايسين کینولون ها، آلپوپورینول، سایمتیدین و پروپرانولول کاهش می یابد. کلیرانس دارو با مصرف سیگار ماری جوانا، فنوباریتال، فنی توین یا هر دارویی که قادر به القای آنزیم های میکروزومی کبدی باشد افزایش می یابد.

برای درمان نگهدارنده، ترکیبات طولانی اثر تتوفیلین در دسترس می باشند و معمولاً یک یا دو بار در روز تجویز می شوند. این دوز براساس پاسخ بالینی و به کمک اندازه گیری تتوفیلین سرم تنظیم می گردد.

تجویز تک دوز عصر، علایم شبانه را کاهش داده و بیمار را طی روز از علایم خلاص می نماید. اگرچه متیل گزانتین ها موجب به هم ریختن ساختار خواب می شوند، این داروها در حال حاضر خط دوم درمان بوده و به ندرت برای موقعیت های حاد و کمتر برای موارد مزمن به کار می روند. شواهد کمی برای سودمند بودن در صورت تجویز همراه با دوز مناسب بتا آدرنرژیک

تتوفیلین خالص به میزان مختصری محلول در آب می باشد. از این رو، داروی مذکور به صورت املاح مختلف دارای مقادیر متفاوتی از تتوفیلین بدون آب به صورت بلورهای ریز توسط چندین شرکت دارویی تهیه شده است که این امر از طریق افزایش سطح تماس باعث تسهیل حلالیت و جذب کامل و سریع آن از طریق خوراکی شده است. علاوه بر این، فرآورده های پیوسته رهش یا آهسته رهش در دسترس می باشند. این فرآورده ها برای مدت ۱۲ ساعت یا بیشتر غلظت درمانی را در خون ایجاد می نمایند. برتری این محصولات عبارت است از تعداد کمتر دفعات تجویز دارو، نوسان کمتر در غلظت خونی تتوفیلین و در اکثر موارد درمان موثرتر برونکواسپاسم شبانه.

غلظت های پلاسمایی درمانی تتوفیلین ۵-۱۵ میلی گرم در لیتر می باشد. در غلظت ۱۵ میلی گرم در لیتر بی اشتها، تهوع، استفراغ ناراحتی شکم، سردرد و اضطراب در بعضی از بیماران پدید می آید. تشنج یا آریتمی با غلظت های بالاتر از ۴۰ میلی گرم در لیتر روی داده و ممکن است قبل از این اتفاق علایم هشداردهنده عصبی یا گوارشی وجود نداشته باشد. این دارو به وسیله کبد متابولیزه می گردد و بنابراین، اختلال کار کبدی می تواند موجب بروز غلظت های سمی در بیماران کبدی شود. برعکس القای آنزیم های کبدی توسط مصرف سیگار یا تغییرات در رژیم غذایی ممکن است کلیرانس پلاسمایی دارو را افزایش دهد.

تتوفیلین هنگامی که به تنهایی برای درمان به کار می رود و یا به کورتیکواستروئیدهای استنشاقی اضافه می گردد، در کنترل دراز مدت آسم موثر

کنترل کننده‌ها قرار می‌دهند. شایع‌ترین عوارض جانبی: عصبانیت، تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی و سردرد می‌باشند. در سطوح پلاسمایی بالاتر از 30 mg/L خطر تشنج و آریتمی‌های قلبی وجود دارد.

در دسترس است. اطلاعات کمی وجود دارند که متیل‌گزانترین‌ها موجب کاهش التهاب می‌شوند اما مانند β_2 آگونیست‌های طولانی اثر، این اثر زیاد نبوده و تاثیر بالینی آن تعریف نشده می‌باشد. با این وجود برخی از این ترکیبات را در طبقه

منابع

1. Basster MA. Goodman K. Lasserson TJ. Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. Evidence-Based Child Health. Cochrane Rev 2006; 1;1; 101-146.
2. Dennis RJ. Asthma. Clin Evid [on line]; 2004; 14; 1847-1877.
3. National institutes of Health. National Asthma Education and prevention program Expert panel Report3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. [on line] 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/astghln.htm>.
4. Elssig MG. Theophylline for long term control of asthma. Health chyclopedia. [on line] 2007 May 15 1-4. <http://members.kaiserpermente.org/kpweb/healthency>.
5. Braunwald k. Hauser F. HARRISON'S principles of internal medicine. 16thed; 2005: 1513.
6. <http://en.wikipedia.org/wiki/Theophylline> 2009; 1-4.
7. Health-cares. net. Long-term control medications for the prevention or treatment of asthma attack [on line] 2005 July 18 1-5 <http://respiratory-Lung health-cares.net/asthma-control-medications>.
8. Katzung BG. Basic & Clinical pharmacology. 9thed; 2004: 325-327.

