

تثبیت‌کننده‌های سلول‌های مست

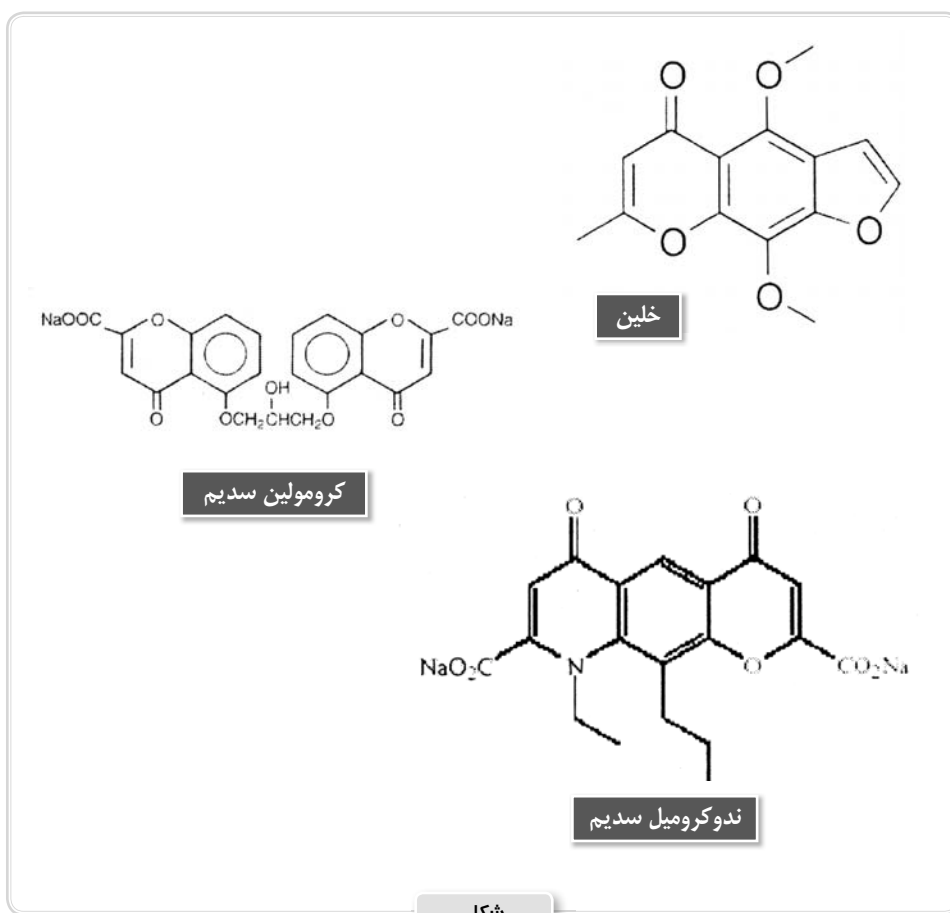
دکتر سایه مجذوب، دکتر شادی ضیایی
شرکت داروسازی جابرین حیان

عروق و شل‌کنندگی رحم است. ولی به دلیل جذب بسیار کم و عوارض جانبی زیاد به‌عنوان دارو قابل استفاده نیست. محققان با الگوبرداری از ساختمان شیمیایی خلین به داروهایی از جمله تثبیت‌کننده‌های سلول‌های مست دست یافته‌اند. اولین دارو از دسته تثبیت‌کننده‌های سلول‌های مست، به‌وسیله دکتر راجر آلتونیان (Dr. Roger Altounyan) که خود مبتلا به آسم بود، معرفی شد. دکتر آلتونیان مشتقات خلین را بر روی خود آزمایش می‌کرد تا اثربخشی آن‌ها را بر روی حملات آسمی خود بررسی کند. پس از سال‌ها مطالعه، او مشتق موثر و ایمنی از خلین را برای کنترل آسم، به نام کرومogliکولیک

تثبیت‌کننده‌های سلول‌های مست (Mast) گروهی از داروها با ساختمان کرومون هستند که برای کنترل و پیشگیری از بعضی از بیماری‌های حساسیتی مانند آسم، رینیت آلرژیک (تب یونجه) و کونژنکتیویت آلرژیک (التهاب ملتحمه) به کار می‌روند (۱،۲). این داروها با الگوبرداری از ساختمان ترکیب خلین (Khellin) سنتز شده‌اند. خلین ترکیبی است که در اوایل قرن بیستم شناسایی و از گیاه (خلا *Ammi visnaga*) جدا شد. این گیاه در طب سنتی مصر به دلیل دارا بودن خواص مدری و شل‌کنندگی در کولیک مجاری ادراری به کار می‌رفته است. خلین نیز دارای خواص گشادکنندگی

(Pemirolast) نیز از داروهای تثبیت‌کننده سلول‌های مست هستند که ساختمانی متفاوت دارند و تنها به صورت قطره چشمی در التهاب حساسیتی چشم به کار می‌روند. در این بحث با توجه به تمرکز بیشتر بر کاربرد تنفسی داروهای تثبیت‌کننده سلول‌های مست، به این دو دارو پرداخته نمی‌شود. با توجه به قدمت این داروها و برای پرهیز از

اسید (Cromoglicic acid) معرفی کرد. کروم‌گلیکولیک اسید به نام‌های کروم‌گلیکات (Cromoglycate, Cromoglicate) و کرومولین (کرومولین سدیم، سدیم کروم‌گلیکات) عرضه می‌شود. دیگر دارو از این دسته ندوکرومیل (Nedocromil) است (۳). لودوکسامید (Lodoxamide) و پمیرولاست



تکراری بودن مطالب، در این مقاله سعی شده است که یافته‌های جدید در مورد این داروها و جایگاه کنونی آن‌ها در درمان مورد بحث قرار گیرد. برای دسترسی به اطلاعات دارویی کلاسیک در مورد آن‌ها، می‌توان به هر یک از منابع اطلاعات دارویی معتبر مراجعه کرد (۱،۲،۴).

■ فارماکوکینتیک

کرومولین و نِدوکرومیل ساختمانی بسیار غیرمعمول دارند و فوق‌العاده نامحلول هستند بنابراین، مصرف دوزهای بالای آن‌ها به صورت خوراکی یا آنزوسل منجر به غلظت خونی بسیار کم این داروها می‌شود. به دلیل عدم جذب، این دو دارو فقط دارای اثرات موضعی هستند (۲).

■ فارماکودینامیک و مکانیسم اثر

اگرچه مکانیسم دقیق اثر این داروها هنوز کاملاً شناخته شده نیست، فرضیه‌هایی در این مورد مطرح و بررسی شده است. از جمله مکانیسم‌هایی ارایه شده‌اند که به احتمال زیاد با هم در ارتباط هستند و به صورت متوالی به وقوع می‌پیوندند و باعث پایدار شدن سلول‌های مست در راه‌های هوایی و شاید دیگر سلول‌های التهابی می‌شوند (۵).

این داروها موجب فسفریلاسیون پروتئین غشایی شبه‌موزاین می‌شوند. این پروتئین مسؤؤل خاتمه آزادسازی میانجی‌گرهای التهابی از سلول‌های مست و احتمالاً دیگر سلول‌های مرتبط با التهاب آلرژیک است. به این ترتیب کرومولین‌ها کلید خاموش طبیعی بدن را در مراحل بسیار ابتدایی

واکنش آسم خاموش می‌کند (۵). این داروها از طریق فسفریلاسیون پروتئین مذکور، کانال‌های کلسیمی در غشا سلول‌های مست را مسدود می‌کنند، از ورود کلسیم به داخل سلول جلوگیری کرده، مانع دگرانوله شدن و آزادسازی هیستامین و دیگر میانجی‌گرهای التهابی مانند لوکوترین‌ها می‌شوند. یکی از مکانیسم‌هایی که مطرح شده است، انسداد کانال‌های کلسیمی وابسته به IgE می‌باشد. بدون کلسیم داخل سلولی و زیکول‌های هیستامینی نمی‌توانند با غشای سلولی ادغام شوند و دگرانوله شوند (۳-۴).

از دیگر مکانیسم‌های عمل این داروها سرکوب کردن پایانه‌های غیر میلینه اعصاب حسی واگ مهار کردن سلول‌های درگیر در التهاب، علاوه بر سلول‌های مست و کاهش نفوذپذیری بافت‌ها در راه‌های هوایی می‌باشد.

این داروها فاقد هرگونه اثر آنتی‌هیستامینی و گشادکنندگی برونش‌ها هستند ولی می‌توانند مانع تنگ شدن برونش‌ها در آزمون‌های تشخیص حساسیت (Challenge) با آنتی‌ژنی که بیمار به آن حساسیت دارد، شوند. کرومولین و نِدوکرومیل هر دو می‌توانند مانع اثرات فوری یا تاخیری آزمون‌های تشخیص حساسیت شوند (۲).

■ اشکال دارویی و کاربردهای بالینی

تثبیت‌کننده‌های سلول‌های مست در پیشگیری واکنش‌های آسمی فوری یا تاخیری در برابر آلرژن‌ها (مانند گرده‌ها) موثر هستند. هم‌چنین حساسیت راه‌های هوایی به آلودگی‌های هوا (مانند دی‌اکسید گوگرد) یا هوای سرد را کاهش

قطره چشمی ۲ درصد این دارو نیز برای مصرف در التهاب ملتحمه حساسیتی به کار می‌رود. بعضی مطالعات نشان داده‌اند که ندوکرومیل در مهار کردن پایانه‌های عصبی C-fiber برونش‌ها، بهتر از کرومولین عمل می‌کند (۶).

آسم مزمن (به‌ویژه در کودکان و در آسم با زمینه آلرژی) مهم‌ترین مورد مصرف کرومولین و ندوکرومیل است (۲). با این وجود، در سال‌های اخیر اثربخشی این داروها در مقایسه با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی تا حدی مورد تردید قرار گرفته است (۷،۸). کورتیکواستروئیدها در اغلب بیماران اثربخشی و قدرت (potency) بیشتری دارند و به جای ۴ بار در روز می‌توانند ۲ بار در روز به کار روند. به‌طور کلی، پیشگیری از حملات آسمی با کورتیکواستروئیدها موثرتر از کرومولین و ندوکرومیل است. شواهدی در دست است که ندوکرومیل در کودکان ۱۲-۵ سال موثر می‌باشد. کرومولین سدیم در بهبود حملات حاد آسم، کارایی ندارد.

کرومولین سدیم به تنهایی یا به همراه آگونیست‌های کوتاه-اثر β_2 ، قادر به پیشگیری از آسم ناشی از ورزش است و در این موارد اثربخشی بیشتری نسبت به داروهای آنتی‌کولینرژیک دارد ولی به هر صورت آسم ناشی از ورزش نشان‌دهنده این است که وضعیت عمومی بیمار به نحو مطلوب کنترل نشده است و باید به‌طور کلی بیمار و داروهای دریافتی وی را مورد بازبینی قرار داد (۹). پیش‌بینی نحوه پاسخ‌گویی بیماران به این داروها سخت است و اغلب باید به‌طور آزمایشی ۶-۴ هفته به کار روند تا بتوان اثربخشی آن‌ها را در هر بیمار

می‌دهند. کرومولین در صورت مصرف خوراکی می‌تواند تا حدی از حساسیت‌های غذایی جلوگیری کند. چنین اثری در تجویز موضعی کرومولین در التهاب ملتحمه (Conjunctivitis) و التهاب مخاط گلو و بینی نیز مشاهده شده است. ندوکرومیل در پیشگیری از آسم به کار می‌رود (۱،۲).

کرومولین سدیم از سال ۱۹۷۳ در بازار دارویی ایالات متحده آمریکا در دسترس است. در ابتدا این دارو به شکل کپسول‌های ۲۰ میلی‌گرمی حاوی پودر بسیار ریز کرومولین سدیم به همراه لاکتوز ارایه شد که با دستگاه Turbohaler (Spinhaler) به صورت استنشاق پودر خشک به کار می‌رفت. این شکل دارویی موجب آزدگی مخاط دهان و حلق و سرفه می‌شد. به این دلایل کرومولین سدیم در سال ۱۹۸۲ به صورت محلول نبولایزر و در سال ۱۹۸۶ به صورت آئروسول استنشاقی تحت فشار (pressurized MDI) ۵ میلی‌گرم/پاف عرضه شد. به‌ویژه در بچه‌ها که مصرف پودر خشک استنشاقی یا آئروسول دشوار می‌باشد، می‌توان از محلول نبولایزر استفاده کرد (۶).

امروزه کرومولین به صورت اسپری بینی ۴ درصد (۵/۲ میلی‌گرم/افشانه) یا ۲ درصد برای رینیت آلرژیک (تب یونجه)، قطره چشمی ۲ درصد برای التهاب حساسیتی ملتحمه و به صورت خوراکی (موضعی) (کپسول‌های ۱۰۰ میلی‌گرمی) برای درمان ماستوسیتوز، کهیر درماتوگرافیک و کولیت اولسراتیو و حساسیت‌های غذایی عرضه می‌شود. ندوکرومیل به صورت آئروسول استنشاقی تحت فشار ۲ میلی‌گرم/پاف در سال ۱۹۹۲ در ایالات متحده آمریکا توسط FDA مورد تایید قرار گرفت.

ارزیابی کرد. دفعات مصرف در ابتدا ۳-۴ بار در روز می‌باشد و در صورت پاسخ مثبت می‌توان این دفعات را به دو بار در روز کاهش داد (۱۰، ۱۱).

■ عوارض جانبی

این داروها در صورت مصرف به شکل پودر خشک می‌توانند موجب سرفه، برونکواسپاسم موقت و آزرده‌گی گلو شوند. در صورت بروز برونکواسپاسم موقت در مصرف کرومولین سدیم، می‌توان چند دقیقه قبل از مصرف آن، از آگونیست‌های انتخابی β_2 مانند سالبوتامول یا تربوتالین استفاده کرد (۱۱).

ندوکرومیل هم‌چنین ممکن است موجب سردرد حالت تهوع، استفراغ، عوارض گوارشی و درد شکم شود. مزه تلخ این دارو به وسیله طعم نعان در فرمولاسیون پوشانده شده است (۱۱).
در موارد نادر نیز حساسیت به این داروها گزارش شده است.

■ جمع بندی

در سال‌های اخیر کورتیکواستروئیدهای استنشاقی و آگونیست‌های β_2 به‌عنوان داروهای خط اول

درمان آسم مزمن شناخته می‌شوند (۶). با این وجود تثبیت‌کننده‌های سلول‌های مست که شامل دو داروی کرومولین سدیم و ندوکرومیل می‌باشند کماکان جایگاه درمانی خود را در آسم مزمن واکنش‌های حساسیتی بینی، چشمی و دستگاه گوارش حفظ کرده‌اند و جمعیتی از بیماران مبتلا به آسم و یا حساسیت هستند که به این دسته دارویی خوب پاسخ می‌دهند (۱۰، ۱۱، ۲).

منابع

1. George RB. Chest medicine: essentials of pulmonary and critical care medicine. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
2. Trevor AJ. Katzung's pharmacology: Examination and Board Review. 7th ed. New York: McGraw Hill/Appleton & Lange; 2005.
3. Rang HP. pharmacology, 5th ed; 2003.
4. Spooner C. Spooner GR. Rowe BH. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. Cochrane Database Syst Rev 2003, Issue 4.
5. Guevara JP. Ductarme FM. Keren R. Nihtianova S. Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2006; 19(2): CD0035558.

یادآوری: علاقمندان به استفاده از تمام منابع این مطلب می‌توانند با دفتر نشریه رازی تماس بگیرند.