

## نقش تعدیل کننده‌های عملکرد لوکوترین‌ها در درمان آسم

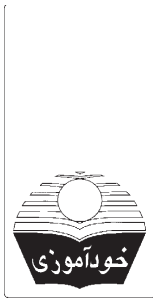
دکتر نعمت اله آهنگر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### ■ مقدمه

در دهه اخیر درمان آسم روی سرکوب طولانی مدت التهاب مجاری هوایی به علاوه رفع علائم و نشانه‌های آن با استفاده از برونکودیلاتورهای سریع‌ال‌اثر (به‌طور عمده بتا آگونیست‌های استنشاقی) استوار بوده است. گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی موثرترین داروهای موجود برای کنترل علائم آسم و بهبود عملکرد ریوی هستند اما اثرات جانبی ناخوشایند این داروها به‌ویژه هنگام مصرف دوزهای بالای آن‌ها، منجر به استفاده از

درمان‌های کمکی شده است. درمان هم‌زمان با بتا آگونیست‌های طول‌اثر، تیوفیلین و آنتاگونیست‌های لوکوترین همگی در کنار کاهش دوز گلوکوکورتیکوئید استنشاقی به کنترل آسم نیز کمک می‌کنند. با وجود این، گلوکوکورتیکوئیدها - چه به تنهایی به‌کار روند و چه در کنار داروهای دیگر مصرف شوند - سبب رفع پایدار علائم التهابی مجاری هوایی در بیماران مبتلا به آسم نمی‌شوند. به همین دلیل، راهکارهای دیگری که پاسخ‌های التهابی وساطت‌شده توسط IgE را تعدیل می‌کنند، در



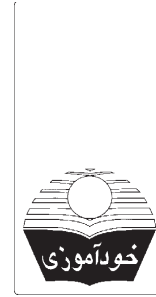
درمان با داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی مانند متوترکسات، سیکلوسپورین A و ایمونوگلوبولین درون سیاهرگی (IVIg) زمانی در آسم مدنظر قرار می‌گیرد که یا سایر درمان‌ها ناموفق باشند و یا کاهش دوز گلوکورتیکوئید خوراکی ضرورت داشته باشد. با توجه به موارد مذکور و نیز عوارض جانبی وسیع و شایع، این دسته از داروها، در شمار کمی از بیماران مبتلا به آسم مورد مصرف خواهند داشت.

#### ■ داروهای تعدیل‌گر لوکوترین

نقش لوکوترین‌ها در پاتوژنز آسم برخاسته از فعالیت بیولوژیک این ترکیبات در ایجاد آسم است. بنابراین، ارایه مولکول‌هایی که دارای اثرات مهار تولید لوکوترین (مهارکننده‌های ۵-لیپواکسیژناز) یا جلوگیری از اتصال لوسکوترین به رسپتورهای سلولی (آنتاگونیست‌های لوکوترین D4) باشند، از جدیدترین روش‌های مقابله با این بیماری به شمار می‌آید. زفیرلوکاست (آنتاگونیست گیرنده لوکوترین D4) و زیلوتن (مهارکننده ۵-لیپواکسیژناز) دودارویی هستند که توسط FDA تایید شده و نخستین درمان‌هایی هستند که به طور اختصاصی بر روی این دسته از میانجی‌های دخیل در آسم عمل می‌کنند.

لوکوترین‌ها از آراشیدونیک اسید ساخته می‌شوند. خود آراشیدونیک اسید محصول اثر آنزیم فسفولیپاز A<sub>2</sub> روی فسفولیپیدهای غشایی

حال استفاده یا بررسی هستند. روش متداول ایمنی درمانی با آلرژن می‌تواند در بسیاری و نه همه بیماران موثر باشد. واکنش‌های DNA و سایر روش‌های مولکولی که سبب تنظیم کاهش پاسخ‌های واسطه توسط Th2 می‌شوند، به میزان زیادی در دست بررسی و مطالعه هستند. عواملی که مستقیماً با تاثیر بر روی IgE یا IL-4 به ترتیب سبب کاهش اثر و یا تولید IgE شوند، نیز مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. یکی از این ترکیبات فرم نو ترکیبی از IL-4 است که به شکل آنروسل استنشاقی در دسترس است. مطالعات تک دوز این عامل در بیماران مبتلا به آسم خفیف، ایمنی و اثربخشی آن را بعد از قطع مصرف گلوکورتیکوئید استنشاقی نشان داده‌اند. ترکیب دیگر، منوکلونال آنتی‌بادی نو ترکیب انسانی است که با IgE آزاد تشکیل کمپلکس می‌دهد (omalizumab) از تداخل IgE با ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها جلوگیری می‌کند. در مطالعات بالینی، این آنتی‌بادی فاز اولیه و فاز تاخیری انسداد مجاری هوایی ایجاد شده توسط آلرژن را تعدیل کرده و تجمع ائوزینوفیل‌ها در مجاری هوایی را نیز سرکوب کرده است. مطالعات بعدی نشان داده‌اند که مصرف منظم و ریدی این ترکیب در بیماران مبتلا به آسم خفیف یا شدید می‌تواند علایم را بهتر از دارونما کنترل کرده و در نتیجه منجر به کاهش قابل توجه دوز گلوکورتیکوئیدهای خوراکی یا استنشاقی شود.



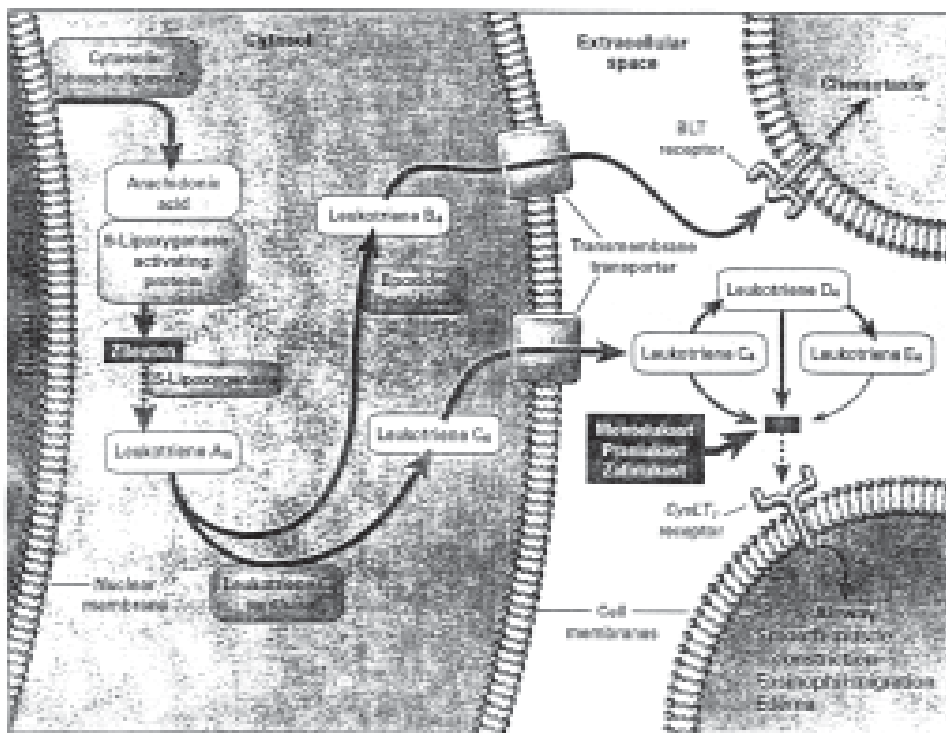
و در آنجا گلوتامیک اسید از آن جدا شده و تشکیل لوکوترین D4 می‌دهد که با جدا شدن گلیسین تبدیل به لوکوترین E4 می‌شود. این ترکیبات از طریق متابولیسم اکسیداتیو تخریب می‌شوند اما مقداری از لوکوترین E4 در ادرار ترشح می‌شود. شکل [۱] مسیرهای بیوشیمیایی تشکیل و اثر لوکوترین‌ها و نیز محل‌های اثر داروهای تعدیل کننده عملکرد لوکوترین‌ها را نشان می‌دهد.

#### ■ لوکوترین‌ها به عنوان میانجی‌های آسم

لوکوترین‌ها می‌توانند دفع و اخراج مواد زاید توسط سیستم موکوسیلیاری را دچار وقفه کنند، سبب افزایش ترشح موکوس شوند، از طریق کموتاکتیک سبب جذب لوکوسیت‌ها به جدار مجاری هوایی شده و با افزایش نفوذپذیری عروق ریوی سبب ادم شوند. لوکوترین‌های C4 و D4 استنشاقی ۱۰۰۰ برابر بیشتر از هیستامین توانایی انسداد مجاری هوایی افراد سالم را داشته و دوام و اثرشان نیز طولانی‌تر است. در بیماران آسمی مجاری هوایی ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر افراد سالم به لوکوترین E4 و D4 استنشاقی حساس‌تر هستند. لوکوترین‌های C4 و D4 استنشاقی همچنین سبب بیش پاسخ‌دهی برونش‌ها به عوامل فارماکولوژیک مانند متاکولین و هیستامین می‌شوند.

می‌باشد. آراشیدونیک اسید آزاد شده خود تحت تاثیر روندهای متابولیسم مختلفی قرار می‌گیرد. از جمله مسیر سیکلواکسیژناز که منجر به تولید پروستاگلاندین‌ها، ترومبوکسان‌ها و پروستاگلین‌ها می‌شود و نیز مسیر لیبواکسیژناز که محصول آن لوکوترین‌های سیستئینی، C4، D4 و E4 هستند. در انسان ۵ - لیبواکسیژناز فقط در سلول‌های میلوپیدی (منوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، ماکروفاژهای آلوئولی و ماست سل‌ها) وجود دارد. اثرپذیری آراشیدونیک اسید از ۵ - لیبواکسیژناز به نظر می‌رسد که نیازمند حضور یک پروتئین داخل غشای هسته‌ای به نام FLAP یا پروتئین فعال کننده ۵ - لیبواکسیژناز باشد که به عنوان یک کوفاکتور، آراشیدونات را به آنزیم عرضه می‌کند. آراشیدونات ابتدا به یک ماده حد واسط، ۵ - هیدروکسی ایکوزا تتراانویک اسید و سپس خود به لوکوترین A4 ناپایدار تبدیل می‌گردد. هر دو این مراحل به وسیله فرم فعال شده ۵ - لیبواکسیژناز کاتالیز می‌شوند.

لوکوترین A4 یک پیش‌ساز اساسی، در بیوسنتز لوکوترین‌ها بوده و به سرعت توسط آنزیم سیتوزولی لوکوترین A4 هیدرولاز به لوکوترین B4 یا در اثر لوکوترین C4 سنتاز موجود در غشای هسته به لوکوترین C4 تبدیل می‌شود. به محض تشکیل، لوکوترین C4 توسط یک مسیر انتقال فعال به خارج سلول پمپ شده

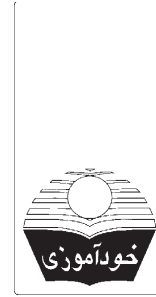


شکل ۱- مسیر بیوشیمیایی ساخت لوکوترین و تبدیل آن به سایر متابولیت‌ها

پایش تولید لوکوترین‌ها در پاسخ به محرک‌های انتخابی به کار رود. به عنوان مثال، ترشح ادراری پایه لوکوترین E4 در بیماران آسمی حساس به آسپرین بعد از مصرف آن افزایش می‌یابد.

علاوه بر این، ترشحات ادراری LTE4 در خلال حملات آسمی حاد افزایش می‌یابد. این یافته‌ها، هر چند به طور مستقیم و به هم پیوسته، شواهدی را دال بر نقش لوکوترین‌ها در ایجاد برخی ویژگی‌های آسم مطرح

این پاسخ‌ها به لوکوترین‌های خارجی در راستای ویژگی‌های تیپیک انسداد مجاری هوایی در آسم بوده و یک نقش بیولوژیک برای این ترکیبات در این بیماری مطرح می‌سازد. علاوه بر این، لوکوترین‌ها در پلاسما، ادرار، ترشحات بینی، خلط و مایع حاصل از شستشوی مجاری هوایی بیماران آسمی (چه آسم‌های خودانگیخته و چه آسم‌های ناشی از مواجهه با آنتی ژن) یافت شده‌اند. اندازه‌گیری مقادیر لوکوترین E4 ادراری می‌تواند جهت



می‌سازند. هم‌چنین لوکوترین B4 در پاسخ التهابی مجاری هوایی دخیل است. لوکوترین B4 به‌عنوان یک میانجی پیش‌التهابی قوی، جاذب نوتروفیل‌ها بوده که با آسم شبانه مرتبط هستند و سبب القا تولید IL-5 توسط لنفوسیت‌های T می‌شوند که خود IL-5 با ائوزینوفیلی مطرح در آسم مرتبط است. با وجود این، بر خلاف لوکوترین‌های سیستمی لوکوترین‌های B4 ارتباط نزدیکی با آسم نداشته و نقش اختصاصی‌اش در این روند ناشناخته می‌باشد.

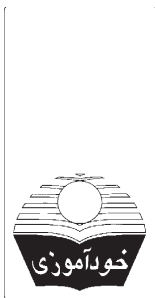
### ■ مکانیسم‌های تعدیل عملکرد لوکوترین

دو راهکار جهت کاهش عمل لوکوترین‌ها توسعه یافته است: اول، انسداد سنتز لوکوترین‌ها از طریق مهار آنزیمی و دوم، تداخل در اتصال لوکوترین‌ها به رسپتورشان. مهارکننده‌های سنتز لوکوترین، تشکیل لوکوترین B4 و نیز لوکوترین‌های سیستمی را مهار می‌کنند این ترکیبات می‌توانند بر اساس محل اثرشان به دو دسته تقسیم شوند: مهارکننده‌های ۵ - لیپواکسیژناز (5-Lox) به محل فعال یا جای نزدیک آن در آنزیم متصل شده و جلوی سنتز لوکوترین A4 را می‌گیرند. زیلوتن اولین داروی این گروه (یک مهارکننده ۵ - لیپواکسیژناز) می‌باشد. هم‌چنین سنتز لوکوترین‌ها می‌تواند از طریق بلوک اثر پروتئین

فعال‌کننده ۵ - لیپواکسیژناز (FLAP) نیز مهار شود. مهار عملکرد این پروتئین از انتقال ۵ - لیپواکسیژناز و در نتیجه سنتز لوکوترین A4 جلوگیری می‌کند. مهارکننده‌های اختصاصی این پروتئین فعال‌کننده ۵ - لیپواکسیژناز که دارای اثربخشی بالینی در آسم باشند، در حال گذراندن آخرین مراحل تحقیقاتی هستند. طراحی آنتاگونیست‌های لوکوترین B4 سبب حل مشکلات ناشی از این لوکوترین در آسم شده است.

بخش اعظم فعالیت‌های به عمل آمده در جهت آنتاگونیزه کردن لوکوترین‌های سیستمی روی رسپتور  $cys-LT_1$  لوکوترین D4، (یکی از دو رسپتور لوکوترینی شناخته شده در انسان) متمرکز شده است. این رسپتور احتمالاً در انقباض عضلات صاف جدار برونش نقش دارد. در حالی که رسپتور  $cys-LT_2$  سبب انقباض ورید ریوی می‌شود. لوکوترین‌های C4 و E4 نیز به رسپتور  $cys-LT_1$  باند می‌شوند اما پوتنسی لوکوترین E4 بین ۱۰ تا ۱۰۰ برابر کمتر می‌باشند. اگرچه مطالعات اولیه آنتاگونیست‌های این رسپتورها در درمان آسم ناامیدکننده بوده است (احتمالاً به دلیل پوتنسی و اختصاصیت پایین‌شان)، آنتاگونیست‌های جدیدتر توانسته‌اند منحنی مقدار - پاسخ لوکوترین D4 را حدود ۱۰۰ برابر به سمت راست سوق دهند.

آنتاگونیست‌های رسپتور D4 هم‌چنین اثرات



در نتیجه یک سری مدل آزمایشگاهی به منظور بررسی پاتوفیزیولوژی آسم در انسان و نیز بررسی اثربخشی داروها طراحی شده است. در جدول [۲] خلاصه‌ای از اثربخشی مهارکننده‌های ۵-لیپوآکسیژناز و آنتاگونیست لوکوترین آمده است.

### ■ نقش درمانی تعدیل‌کننده‌های عملکرد لوکوترین در آسم

به هنگام ارزیابی اثربخشی بالینی داروهای جدیدی که فعالیت لوکوترین‌ها در آسم را کاهش می‌دهند، چندین سؤال مطرح می‌شود: اول آیا این داروها قادر به تغییر روند پایه بیماری هستند یا نه؟ دوم آیا این داروها اساساً گشادکننده برونش، ضد التهاب یا هر دو هستند

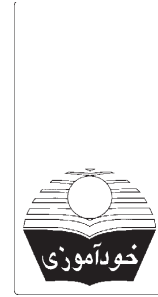
لوکوترین‌های E4 و C4 را نیز بلوک می‌کنند. تعدادی از آنتاگونیست‌های لوکوترینی سیستمی که امروزه در دسترس بوده یا در حال گذراندن مراحل بالینی هستند، عبارتند از: زفیرلوکاست (Zafirlukast)، پیران لوکاست (Pranlukast) و مونته لوکاست (Montelukast). در جدول [۱]، به داروهایی که عملکرد لوکوترین‌ها را تعدیل می‌کنند، اشاره شده است.

### ■ اثر تعدیل‌کننده‌های لوکوترین روی انسداد مجاری هوایی

آسم در میان بیماری‌های التهابی مختلف مجاری هوایی حالتی منحصر به فرد دارد چرا که فاکتورهای مختلف دخیل در آن علائم و تغییرات پاتوفیزیولوژیک مشابهی ایجاد می‌کنند.

جدول ۱ - داروهایی که بر روی مسیر لیپوآکسیژناز اثر می‌کنند (تعدیل‌کننده‌های عملکرد لوکوترین‌ها).

نکات قابل ذکر	دوز خوراکی توصیه شده	نام تجاری	گروه دارویی و نام ژنریک
			Luekotriene-receptor antagonists
شکل دارویی جویدنی، مخصوص کودکان است.	10mg each night in adults; 5mg each night in children (6-12Yr)	Singulair	Montelukast
یک ساعت قبل یا دو ساعت بعد از غذا مصرف شود.	225mg twice daily 20mg twice daily	Onon, Ultair Accolate	Pranlukast Zafirlukast
آلآنین سرم اندازه‌گیری گردد. آلآنین آمینوترانسفراز سرم قبل از آغاز درمان، هر سه ماه و به صورت متناوب بایستی اندازه‌گیری شود.	600mg 4 time daily	Zyflo	5-Lipoxygenase inhibitor Zileuton



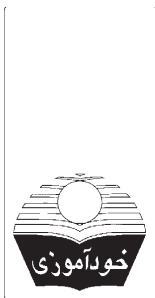
و بالاخره آیا این داروها با سایر داروهای ضد آسم موجود قابل مقایسه هستند یا خیر؟ با توجه به این سوالات و نیز بررسی شاخص‌های تشخیصی و درمان، زیلوتن در مقایسه با دارونما، حدود ۵۰ درصد حملات آسم را در مدت ۱۳ هفته درمان کاهش داده است. علاوه بر این، هم زفیرلوکاست و هم زیلوتن بیداری‌های شبانه (در مبتلایان به آسم)، مصرف داروهای بتادوآگونیست و علائم آسم را کاهش داده‌اند. این نتایج نشان می‌دهند که لوکوترین وخامت آسم و احتمالاً عوامل ایجادکننده علائم را تغییر می‌دهد.

تقسیم‌بندی تعدیل‌کننده‌های عملکرد لوکوترین به عنوان گشادکننده برونش یا داروهای ضدالتهاب کار مشکلی است و صحیح‌تر آن است که آن‌ها را با توجه به عملی که انجام می‌دهند تقسیم‌بندی کنیم: تغییردهنده یا اصلاح‌کننده فعالیت لوکوترین که این فعالیت می‌تواند شامل اثر روی تون مجاری هوایی و التهاب باشد. مثلاً این داروها عملکرد گشادکنندگی برونش ملایمی دارند. اگرچه هیچ‌کدام از این داروها از نظر اثربخشی سریع و پوتنسی قادر به رقابت با بتادوآگونیست‌ها نیستند، مصرف هم‌زمان این دو دسته دارو می‌تواند منجر به تقویت اثرات گشادکنندگی برونش شود. بنابراین، اصلاح‌کننده‌های عملکرد لوکوترین، اجزایی از انسداد مجاری هوایی را تحت تاثیر قرار می‌دهند

که مجزا از تاثیر بتادوآگونیست‌ها بوده و آن‌ها را به عنوان یک درمان کمکی مناسب مطرح می‌سازد. همچنین این گونه نیز می‌توان متصور شد که این داروها بتوانند در برونکواسپاسم‌های مقاوم به بتادوآگونیست‌ها کاربرد داشته باشند. از نظر بالینی، تفاوتی بین مسه‌ارکننده‌های سنتز لوکوترین با آنتاگونیست‌های رسپتور لوکوترین مشاهده نشده است.

۵ - لیپواکسیژناز آنزیمی است که در همه جا یافت شده و مهار بیوسنتز لوکوترین‌های سیستئینی و لوکوترین B4 ممکن است سودمندی‌های دیگری نیز داشته باشد. هر چند در حال حاضر هنوز این سودمندی‌ها کاملاً به اثبات نرسیده‌اند.

یکی از شاخص‌های فعالیت ضدالتهابی، افزایش تدریجی FEV1 در خلال درمان می‌باشد. گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی این اثر را دارند. گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی و تعدیل‌کننده‌های لوکوترین در چندین کارآزمایی بالینی با یکدیگر مورد مقایسه قرار گرفته و نتایج اولیه نشان داده است که افزودن یک تعدیل‌کننده عملکرد لوکوترین مانند زیلوتن ممکن است به اثربخشی دوزهای بالاتر مصرف تنه‌ای گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی بوده و بتوان با استفاده از آن‌ها از مصرف دوزهای بالا گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی اجتناب کرد. پیران لوکاست ۳۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز و ۴۵۰



زمان پروترومبین شده، بنابراین شاخص PT حتماً باید در افرادی که هم‌زمان از این دو دارو استفاده می‌کنند، پایش شود.

#### □ زیلوتن

عوارض جانبی گزارش شده از مصرف زیلوتن نیز مشابه دارونما است. با وجود این، در ۵-۴ درصد بیماران مصرف‌کننده این دارو افزایش آنزیم‌های کبدی دیده شده است. در اکثر بیماران این حالت در خلال دو ماه اول درمان با دارو رخ می‌دهد. زیلوتین تئوفیلین را کاهش داده و سبب افزایش سطوح پلاسمایی این دارو می‌شود. زیلوتن کلیرانس وارفارین را نیز کاهش می‌دهد.

#### ■ موارد مصرف

زیلوتن و زفیرلوکاست که هر دو خوراکی نیز هستند برای پیشگیری و درمان طولانی مدت آسم در بزرگسالان و کودکان بالای ۱۲ سال تایید شده‌اند. به نظر می‌رسد که این دو از داروهای خط اول درمان آسم در موارد ذیل باشند:

۱- بیماران با آسم خفیف تا متوسط که به میزان کافی و مناسب به گلوکورتیکوئیدهای استنشاقی پاسخ نداده‌اند.

۲- بیماران با آسم متوسط تا شدید که عوارض سیستمیک ناشی از مصرف گلوکورتیکوئیدهای استنشاقی در آن‌ها ظاهر شده یا افرادی که مستعد بروز این عوارض هستند. این بیماران

میلی‌گرم ۲ بار در روز نشان داده است که در کنترل علائم آسم قابل مقایسه با بکلومتازون ۸۴ میکروگرم ۴ بار در روز می‌باشد. یافته‌ای که در مصرف طولانی مدت این داروها حاصل می‌شود، افزایش FEV1 می‌باشد. زیلوتن در یک مطالعه ۱۳ هفته‌ای سبب افزایش ۱۶ درصدی FEV1 نسبت به حالت پایه شده است. همچنین زیلوتن سبب کاهش بارز مصرف گلوکورتیکوئید خوراکی شده است.

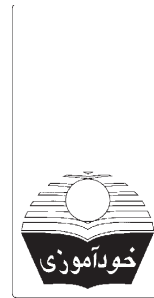
#### ■ عوارض جانبی تعدیل‌کننده‌های عملکرد لوکوترین

عوارض جانبی چندانی در نتیجه مهار سنتز یا فعالیت لوکوترین‌ها گزارش نشده است که احتمالاً به دلیل محدود شدن سنتز لوکوترین‌ها به محل‌های التهابی می‌باشد.

#### □ زفیرلوکاست و مونته‌لوکاست

در مطالعات بالینی گسترده‌ای که انجام شده، وضعیت عوارض جانبی این داروها مشابه دارونما بوده است. در موارد بسیار نادر در برخی بیماران مصرف‌کننده این داروها یک اثوزینوفیلی سیستمیک و واسکولیت دیده شده است. این مشکل احتمالاً در نتیجه کاهش دوز گلوکورتیکوئید خوراکی بوده و ممکن است تصدیقی بر این مطلب باشد که این داروها روی بیماری از قبل موجود تاثیر چندانی ندارند. زفیرلوکاست (و نه مونته‌لوکاست) ممکن است با وارفارین ایجاد تداخل کرده و موجب افزایش





جدول ۲ - خلاصه بررسی‌های انجام شده در روی انواع آسم با آنتاگونیست‌های لوکوترین و مهارکننده 5-LOX

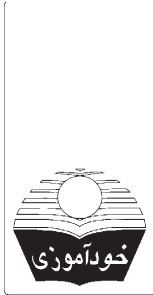
نوع آسم	نام دارو	دوز روزانه	طول بررسی	تعداد بیماران	حاصل بررسی	Reference
آسم ناشی از ورزش	Zafirlukast	20 mg	Single dose	8	Attenuation of mean FEV <sub>1</sub> * decrease of 22%	Finnerty, et al, (18)
	Zileuton	2.4 g	2d	24	Bronchospasm inhibited 41 % versus placebo	Meltzar, et al, (20)
آسم ناشی از مصرف اسپیرین	Pobilukast	893 µg inhaled	Single dose	6	FEV <sub>1</sub> * drop attenuated 47%	Christie, et al, (22)
	Verlukast	750 mg	Single dose	8	4.4-fold right shift of dose - response curve in all patients	Dahlen, et al, (23)
	Zileuton	2.4 g	1 wk	8	FEV <sub>1</sub> * unchanged after challenge/nasal, gastrointestinal, dermal symptoms blocked	Israel, et al, (8)
آسم مزمن	Zafirlukast	10 mg, 20 mg, 40 mg	6 wk	276	↑ FEV <sub>1</sub> * / ↓ symptoms, ↓ β-agonist use; Dose dependent improvement noted	Spector, et al, (24)
	Zileuton	2.4 g, 1.6 g, or placebo	4 wk	139	↑ FEV <sub>1</sub> * , ↑ PEF <sup>†</sup> / ↓ symptoms, ↓ β-agonist use	Israel, et al, (29)
	Zileuton	2.4 g, 1.6 g, or placebo	13 wk	401	↑ FEV <sub>1</sub> * , ↑ quality of life / ↓ asthma exacerbations requiring oral corticosteroids	Israel, et al, (30)

\*FEV<sub>1</sub> denotes the forced expiratory volume in 1 s.

†PEFR denotes the peak expiratory flow rate.

۳- بیمارانی که به دلیل استفاده نادرست یا سایر محدودیت‌های فیزیکی به گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی پاسخ نمی‌دهند.  
۴- بیماران مصرف کننده

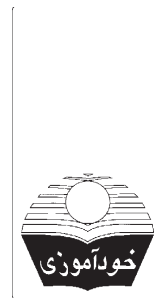
باید دوزهایی از تعدیل کننده‌های عملکرد لوکوترین دریافت کنند تا مشخص شود این داروها قادر به کاهش دوز گلوکوکورتیکوئید هستند یا خیر؟



## ■ خلاصه و جمع بندی

شواهدی پایه‌ای و اساسی وجود دارد که نقش لوکوترین‌های سیستمی را در آسم و پاتوفیزیولوژی آن تایید می‌کند. لوکوترین‌ها به محض تشکیل موجب بروز آثاری می‌شوند که در نهایت، به انسداد مجاری هوایی می‌انجامد: انقباض عضلات صاف جدار مجاری هوایی، تشکیل ادم و ترشح موکوس. نه تنها لوکوترین‌هایی که به فرم آگزوژن وارد بدن شده‌اند قادر به ایجاد علائم تپیک آسم هستند، بلکه اطلاعات بسیار وسیعی وجود دارد که آزادسازی لوکوترین‌ها در آزمون‌های القای آسم دخالت دارند که این اطلاعات و نقش غیرقابل انکار لوکوترین‌ها در تون پایه عضلات صاف جدار مجاری هوایی را مطرح می‌سازد. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که تعدیل‌کننده‌های لوکوترینی در مقابل آزمون‌های القا آسم نقش محافظتی داشته و سبب رفع انسداد برونش در بیماران آسمی می‌شوند. علاوه بر این تأثیرات مفید این داروها روی آسم ممکن است ناشی از اثرات ضد التهابی‌شان نیز باشد. شواهد موجود مهار سنتز لوکوترین‌ها و یا انسداد رسپتور مخصوص آن‌ها را به عنوان یک استراتژی موثر در درمان آسم مطرح می‌سازند. به علاوه، این امکان نیز هست که با استفاده از داروهایی که روی مراحل مختلف سنتز لوکوترین اثر می‌کنند، بتوان به اثرات مطلوب‌تری رسید، زیرا بعید به نظر می‌رسد که

گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی که بیماریشان خوب کنترل نشده و قادر به تحمل تئوفیلین یا گشادکننده‌های طول‌الاثر برونش نیستند. انتخاب درمان در آسم باید بر اساس برآورد کلی بیماری باشد، نه صرفاً رفع انسداد مجاری هوایی. در اشکالی از آسم که از نظر بالینی غیرقابل تفکیک از یکدیگر هستند ما احتمالاً با یک روند پیچیده‌ای از درگیری میانجی‌های مختلف در پاتوفیزیولوژی بیماری مواجه هستیم مطالعات بیشتر روی پاتوفیزیولوژی آسم (سایتوکاین‌ها و سایر میانجی‌ها) ممکن است منجر به ایجاد زیرگروه‌هایی در افراد آسمی شود که بیشترین پاسخ‌دهی را به تعدیل‌کننده‌های عملکرد لوکوترینی دارند. بیماران مبتلا به آسم حساس به آسپرین به عنوان مثال، نامزدهای ایده‌آلی برای درمان با این دارو هستند، زیرا هیچ رژیم درمانی دیگری نمی‌تواند این چنین فاقد عوارض جانبی برای این افراد باشد اگرچه درصد دقیق بیماران مشخص نیست اما شمار معنی‌داری از بیماران که قادر به تحمل آسپرین نیستند، قادر به استفاده دوز کامل آسپرین یا سایر NSAIDs برای درمان بیماری دیگرشان مانند آرتروز خواهند بود. همین‌طور، افرادی که در اثر ورزش مبتلا به برونکواسپاسم می‌شوند و به بتادوآگونیست‌ها و کرومولین پاسخ نمی‌دهند، نیز یک درمان جدید و جایگزین خواهند داشت.



وجود، تعدیل کننده‌های عملکرد لوکوترینی نخستین گروه از داروهای جدید ضد آسم هستند که در ۲۵ سال اخیر عرضه شده و مطالعات و تحقیقات بالینی بسیار بیشتری جهت تشخیص نقش درمانی این داروها در آسم نیاز است.

داروهای موجود هر کدام به تنهایی جهت بلوک کامل آنزیم ۵ - لیپواکسیژناز یا بلوک کامل رسپتور لوکوترین کفایت کند. علی‌رغم اطلاعات وسیع به دست آمده از آزمایشات بالینی هنوز نمی‌توان قطعاً در مورد نقش دقیق این میانجی‌ها در روند آسم اظهار نظر کرد. با این

#### منابع

1. Busse WW, Lemanske RF. Advances in immunology: asthma. *N Engl J Med*. 2001; 344: 350-362.
2. Drazen JM, Israel E, O'byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med*. 1999; 340: 197-207.
3. Horwitz RJ, Kelly AM, Busse WW. The role of leukotriene modifiers in the treatment of asthma. *Am J Resp Crit Med*. 1998; 157: 1363-1371.
4. Udem BJ, Lichtenstein LM. Drug used in the treatment of asthma. In: Hardman JG, Limbird LE (Eds). *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York: Mc Grawhill; 2001: 733-754.

