



بیماری انسدادی مزمن ریوی

(قسمت دوم)

دکتر مجتبی سرکندی

■ گلوکوکورتیکوئیدها

درمان منظم با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی تعداد دفعات موارد تشدید بیماری را کاهش می‌دهند و بنابراین، باعث بهبود وضعیت سلامت و کیفیت زندگی فرد می‌گردد. اگرچه یافته‌های حاصل از مطالعات طولانی‌مدت اولیه بیانگر بهبود اساسی در عملکرد ریوی بیماران مبتلا به COPD نبودند، نتایج چند مطالعه اخیر نشان می‌دهد که درمان با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی ممکن است عملکرد ریوی را بهبود بخشد و میزان مرگ را کاهش دهد. سلی (Celli) و همکارانش یک مطالعه گسترده بر روی بیماران مراحل دوم و سوم COPD با FEV_1 کمتر از ۶۰ درصد انجام دادند، این بیماران یا ترکیب ۵۰ میکروگرم سالمترول همراه با ۵۰۰ میکروگرم فلوتیکازون یا هر کدام از این داروها را تنهایی مصرف می‌کردند. در تمام گروه‌های این پژوهش، سرعت کاهش FEV_1 و پیشرفت بیماری

تقلیل یافت. نتایج مشابهی هم در تحقیق به عمل آمده توسط لاپر (Lappere) و همکاران مشاهده گردید. در پژوهش لاپر، فلوتیکازون همراه یا بدون سالمترول منجر به کاهش التهاب و کندشدن روند کاهش در عملکرد ریوی بیماران مراحل دوم و سوم COPD گردید(۱).

درمان ترکیبی آگونیست‌های β_2 طولانی اثر و کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در کاهش موارد تشدید، بهبود سلامت و عملکرد ریوی موثرتر از مصرف هر کدام از آنها به تنهایی، می‌باشد. فرگوسن (Ferguson) در مطالعه‌ای با استفاده از سالمترول و فلوتیکازون به میزان ۵۰ و ۲۵۰ میکروگرم نشان داد که سرعت تشدید سالانه بیماری، در مقایسه با سالمترول به تنهایی، به میزان ۳۰/۵ درصد و به صورت معنی‌دار کاهش پیدا می‌کند. درمان توأم با فلوتیکازون و سالمترول بیانگر بهبود عملکرد ریوی و کاهش شدت

دیس‌پنه، در مقایسه با مصرف هر کدام از آنها به تنهایی، بود(۲).

تاشکین (Tashkin) و همکارانش در مطالعه‌ای اثربخشی و میزان تحمل مصرف توام بودسوناید و فورموتروپول را بر روی ۱۷۰۴ بیمار مراحل دوم تا چهارم COPD ارزیابی کردند. درمان ترکیبی بودسوناید و فورموتروپول به میزان ۳۲۰ و ۹ میکروگرم نشان‌دهنده بهبود معنی‌دار در FEV_1 پیش دوز در مقایسه با مصرف فورموتروپول به تنهایی بود. یک ساعت پس از مصرف داروها و نیز، در مصرف‌کنندگان داروی ترکیبی، نسبت به مصرف‌کنندگان بودسوناید، بهبود بیشتری در FEV_1 مشاهده گردید. به‌علاوه، شروع اثر دارو در گروهی که ترکیب بودسوناید / فورموتروپول یا فورموتروپول برای آنها تجویز شده بود، سریع‌تر بود. یافته‌های مشابهی توسط رنارد (Renanard) و همکارانش نیز گزارش گردید(۳).

ترکیب کورتیکواستروئیدهای استنشاقی و داروهای گشادکننده برونش برای بیماران مراحل سوم و چهارم COPD یا افرادی که بیماری آنها به‌طور مرتب تشدید پیدا می‌کند، مناسب است.

برای تمام مراحل بیماری COPD، در صورت نیاز، یک داروی گشادکننده برونش کوتاه اثر (آگونیست‌های β_2 یا داروهای آنتی‌کولینرژیک) مصرف می‌شود. واکسیناسیون علیه آنفلوانزا برای کمک به کاهش جدی بیماری و مرگ در بیماران مبتلا به COPD توصیه می‌گردد. واکسیناسیون علیه آنفلوانزا هم چنین می‌تواند به کاهش موارد وخامت COPD کمک کند. واکسن پلوی ساکاریدی پنوموکوکی برای بیماران با سن برابر یا بیشتر از

۶۵ سال و برای بیمارانی که FEV_1 آنها کمتر از ۴۰ درصد پیش‌بینی شده اما سن آنها کوچکتر از ۶۵ سال می‌باشد، به‌منظور کاهش وقوع پنومونی اکتسابی از جامعه توصیه می‌گردد. واکسیناسیون افراد جوانتر که دچار بیماری ریوی مزمن هستند، بیانگر کاهش بستری شدن در بیمارستان، مرگ و هزینه‌های درمانی است.

در بیماران مراحل دوم تا چهارم COPD که طی فعالیت‌های روزانه دچار دیس‌پنه می‌شوند و این عارضه پس از تجویز داروهای گشادکننده برونش کوتاه اثر تسکین نمی‌یابد، افزایش یک داروی آگونیست β_2 یا یک داروی آنتی‌کولینرژیک طولانی اثر توصیه می‌گردد.

برای بیماران مراحل سوم و چهارم COPD و سابقه موارد متعدد وخامت بیماری، افزودن کورتیکواستروئیدهای استنشاقی و داروهای گشادکننده برونش به‌عنوان درمان نگهدارنده باعث کاهش موارد وخامت و بهبود وضعیت سلامت فرد می‌شود. از مصرف طولانی‌مدت گلوکوکورتیکوئیدها باید اجتناب کرد.

برای بیمارانی که دچار وخامت بیماری شده‌اند و در منزل درمان می‌گردند، مقدار و تعداد موارد مصرف داروهای گشادکننده برونش کوتاه اثر باید افزایش یابد و یک داروی آنتی‌کولینرژیک اضافه گردد تا علایم بهبود یابند. اگر میزان پایه FEV_1 کمتر از ۵۰ درصد پیش‌بینی شده باشد، مصرف کورتیکواستروئیدهای سیستمیک باید مدنظر قرار گیرند (پردنیزولون روزانه ۴۰-۳۰ میلی‌گرم به مدت ۱۰-۷ روز). بودسوناید، به تنهایی یا همراه با فورموتروپول، ممکن است جایگزین مناسبی برای

سلامت، مشاهده اولین مورد وخامت بیماری بعد از زمان طولانی و کاهش تعداد موارد آن بودند. این نتایج بیانگر آن هستند که هرچه زودتر درمان آغاز شود، سرعت کاهش عملکرد ریوی سریع‌تر تقلیل می‌یابد و محققان به این نتیجه رسیده‌اند که درمان COPD باید در مراحل اولیه بیماری آغاز شود (۵). شواهد حاصل از چند مطالعه بالینی نشان می‌دهند که درمان با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، آگونیست β_2 طولانی اثر و تیوتروپیوم بروماید به صورت هم‌زمان منجر به فواید بالینی بیشتری، در مقایسه با استفاده از این داروها به تنهایی، می‌گردد. افزودن تیوتروپیوم به کورتیکواستروئیدهای استنشاقی و آگونیست‌ها β_2 طولانی اثر در بیماران مبتلا به COPD شدید به مدت یک ماه، به طور معنی‌داری کیفیت زندگی و عملکرد ریوی بیماران را بهبود بخشیده است. در این مطالعه، برای ۵۷ درصد بیماران سالمترول / فلوتیکازون و جهت ۴۳ درصد بودسوناید / فورموتروپول تجویز شده بود. نتایج مشابهی توسط آرون (Aaron) و همکارانش گزارش گردید و برای بیماران مبتلا به COPD که سالمترول / فلوتیکازون استفاده می‌کردند، تیوتروپیوم به مدت یک سال به این رژیم افزوده شد. یافته‌های حاصل نشان‌دهنده بهبود عملکرد ریوی، کیفیت زندگی و کاهش میزان بستری شدن در بیمارستان به‌خاطر موارد وخامت بیماری بودند. افزودن تیوتروپیوم به بودسوناید / فورموتروپول منجر به بهبود سریع و معنی‌دار در عملکرد ریوی و کاهش خطر موارد وخامت شدید، در مقایسه با تیوتروپیوم به تنهایی می‌گردد (۶).

کورتیکواستروئیدهای خوراکی باشد، زیرا عوارض جانبی کمتری دارد.

داده‌های به‌دست آمده بیانگر آن هستند که مصرف کورتیکواستروئیدهای استنشاقی همراه با آگونیست‌های β_2 طولانی اثر یا داروی آنتی‌کولینرژیک طولانی اثر، زودتر از زمانی که توصیه می‌شوند، ممکن است مفیدتر باشند. در یک مطالعه (TORCH)، ترکیب فلوتیکازون همراه با سالمترول به میزان ۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم، موارد وخامت بیماری و میزان مرگ را کاهش داد، باعث افزایش بهبود عملکرد ریوی، تقلیل سرعت کاهش FEV_1 و بهبود وضعیت سلامت بیمار، در مقایسه با دارونما، شد. محققان مصرف کورتیکواستروئیدهای استنشاقی همراه با آگونیست‌های β_2 طولانی اثر را برای بیماران مراحل سوم و چهارم COPD توصیه می‌کنند. این یافته‌ها بیانگر آن هستند که کاربرد این داروها در مراحل اول یا دوم منجر به تقلیل کاهش عملکرد ریوی می‌شوند (۴).

در حال حاضر، دستورالعمل‌های رایج توصیه می‌کنند که آگونیست‌های β_2 و داروهای کولینرژیک طولانی اثر باید به‌عنوان درمان نگهدارنده در بیماران مرحله دوم COPD که طی فعالیت روزانه دچار دیس‌پنه هستند و بعد از مصرف داروهای گشادکننده برونش کوتاه اثر تسکین نمی‌یابند، استفاده شود. در یک بررسی بر روی ۲۷۳۹ بیمار مرحله دوم COPD (UPLIFT) تیوتروپیوم به درمان معمول افزوده گردید و اثر تیوتروپیوم بر روی عملکرد آن‌ها به مدت ۴ سال بررسی شد. یافته‌های حاصل بیانگر تقلیل سرعت کاهش عملکرد ریوی بعد از درمان، بهبود وضعیت

■ درمان‌های ترکیبی

آگونیست‌های β کوتاه اثر مانند سالبوتامول (با نام تجاری آلبوترول) برای تسکین علامتی در تمام مراحل بیماری COPD به کار می‌روند. اما داروهای کوتاه اثر، به تنهایی نمی‌توانند باعث بهبود عملکرد نامناسب ریه شوند. همان‌طور که قبلاً ذکر گردید، ترکیب سالبوتامول با ایپراتروپیوم (با نام تجاری کامبی‌ونت)، سالبوتامول (به تنهایی) و ایپراتروپیوم (به تنهایی) با یکدیگر مقایسه شدند. مطالعات گوناگون نشان داده‌اند که ترکیب این دو گشادکننده برونش کوتاه اثر، در مقایسه با مصرف هر کدام به تنهایی، باعث بهبود بیشتر FEV_1 و کاهش میزان وخامت بیماری می‌گردد.

هنگامی که آگونیست‌های β طولانی اثر وارد بازار شدند، فواصل زمانی مصرف از ۴-۶ ساعت (برای آگونیست‌های کوتاه اثر) به ۱۲ ساعت افزایش یافت. بنابراین، کاهش دفعات مصرف باعث ارتقای رضایت بیماران و افزایش اثربخشی درمان گردید. یک مطالعه ۱۲ هفته‌ای که مصرف ۵۰ میکروگرم سالمترول دو بار در روز همراه با ۴۰ میکروگرم ایپراتروپیوم چهار بار در روز را با سالمترول به تنهایی مقایسه می‌کرد، نشان داد که این ترکیب در بهبود FEV_1 و هدایت راه‌های هوایی بسیار اثربخش‌تر می‌باشد. یک تحقیق دیگر نیز تاکید کرد که افزودن سالمترول به آنتاگونیست‌های موسکارینی کوتاه اثر منجر به بهبود FEV_1 می‌شود. افزودن سالبوتامول (به میزان ۲۰۰ میکروگرم چهار بار در روز) با فورموترول (روزانه ۱۲ میکروگرم) به ایپراتروپیوم (به میزان ۴۰ میکروگرم چهار بار در روز) در مطالعه‌ای مقایسه گردیدند.

افزودن فورموترول باعث بهبود عملکرد ریه براساس حداکثر سرعت جریان بازدم، FEV_1 ظرفیت حیاتی اجباری و کاهش علائم شد. بنابراین، افزودن یک آگونیست β طولانی اثر منجر به بهبود نتایج می‌گردد.

همان‌گونه که یک آگونیست β طولانی اثر موجب بهبود نتایج در مقایسه با آگونیست β کوتاه اثر می‌شود، تیوتروپیوم (یک آنتاگونیست موسکارینی طولانی اثر) باعث اثر گشادکنندگی برونش و بهبود علائم بیشتر در مقایسه با نوع کوتاه اثر آن، یعنی ایپراتروپیوم که باید ۳-۴ بار در روز مصرف شود، می‌گردد.

به منظور ارزیابی این نظریه که طولانی اثر بودن داروها موجب نتایج بهتری می‌شود، آگونیست‌های β طولانی اثر با تیوتروپیوم مقایسه گردیدند. دستورالعمل‌های کنونی توصیه می‌کنند که در مراحل متوسط تا شدید بیماری، می‌توان از یک یا چند گشادکننده برونشی طولانی اثر استفاده کرد. در یک مطالعه ۱۲ هفته‌ای، که ترکیب فورموترول (۱۲ میکروگرم دو بار در روز) و تیوتروپیوم (۱۸ میکروگرم یک بار در روز) با تیوتروپیوم به تنهایی مقایسه گردیدند، مصرف دو دارو باعث افزایش FEV_1 در مقایسه با تیوتروپیوم به تنهایی شدند. در پایان مطالعه نیز، افزایش FEV_1 و ظرفیت حیاتی اجباری به طور معنی‌داری بیشتر از تیوتروپیوم (به تنهایی) بود. این تحقیق هم چنین نشان داد که در گروه مصرف‌کننده داروهای ترکیبی موارد وخامت بیماری کمتر بود، اگرچه به لحاظ آماری این اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد. در نهایت پژوهش دیگری که مصرف ترکیبی سالمترول -

زندگی هستند. همان‌گونه که قبلاً بیان شد، در مطالعه TORCH درمان با فلوتیکازون پروپیونات به مدت ۳ سال باعث کاهش سرعت تقلیل میزان FEV₁ در مقایسه با دارونما گردید (P<0/003) و ۲۵ درصد کاهش در موارد وخامت با درمان ترکیبی در مقایسه با دارونما مشاهده گردید که به‌طور معنی‌داری بیشتر از سالمترول به تنهایی بود. در گروهی که از داروهای ترکیبی استفاده می‌کردند کیفیت زندگی به لحاظ آماری بسیار بیشتر بود. به‌علاوه، در گروه درمان ترکیبی کاهش میزان مرگ ملاحظه می‌شود که به لحاظ آماری معنی‌دار نیست (۷).

تیوتروپیوم را با تیوتروپیوم (به تنهایی) مقایسه کرد، نشان داد که این ترکیب منجر به بهبود کیفیت زندگی بیماران می‌شود اما FEV₁ را بهبود نمی‌بخشد و باعث کاهش تعداد موارد وخامت نسبت به تیوتروپیوم (به تنهایی) نمی‌گردد. به‌طور کلی، نتایج این مطالعات نشان داده‌اند که مصرف ترکیبی داروها در مقایسه با تیوتروپیوم به تنهایی دارای منافعی می‌باشند.

تعدادی از مطالعات در زمینه درمان با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی نشان داده‌اند که هیچ اثر مفیدی در مورد عملکرد ریه یا میزان مرگ با آن‌ها مشاهده نمی‌گردد و یافته‌های حاصل از یک بررسی جامع‌نگر نیز بیانگر افزایش خطر پنومونی در هنگام درمان با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی می‌باشند.

علی‌رغم عدم وجود داده‌های مثبت مبنی بر استفاده از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، همین مطالعات نشان داده‌اند که مصرف روزانه این داروها باعث کاهش موارد وخامت و کاهش تقلیل کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به COPD شدید می‌شود. دستورالعمل‌های کنونی توصیه می‌کنند که در بیماران مبتلا به COPD شدید که مستعد موارد وخامت هستند، از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی استفاده شود. البته، بیماران مبتلا به COPD نباید هرگز به تنهایی با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی درمان گردند.

برخی از مطالعات بیانگر اثرات مفید کورتیکواستروئیدهای استنشاقی همراه با آنتاگونیست‌های موسکارینی طولانی اثر می‌باشند. این موارد مفید شامل بهبود در FEV₁ و کیفیت

منابع

1. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD. A summary of ATW/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.
2. Calverley PM, Anderson JA. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in COPD. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-789.
3. Tashkin DP, Rennard SI. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe COPD: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs* 2008; 68(4): 1975-2000.
4. Montuschi P. Pharmacological treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1(14): 409-423.
5. Tashkin DP, Celli B, Senn S. A 4-year trial of tiotropium in COPD. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-1554.
6. Kardos P. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Euro Respir J* 2009; 33(2): 443-444.
7. Donohue JF. Combination therapy for COPD: clinical aspects. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(4): 272-281.