



مروری بر یافته‌های جدید در مورد

آسم و نقش واسطه‌های التهابی در آن

مقدمه :

بیش از ۵ درصد جمعیت کشورهای صنعتی دانسته و ندانسته گرفتار این بیماری هستند. شواهدی مبین تشدید و شیوع آسم در سالهای اخیر و افزایش مرگ و میر ناشی از آن در همین محدوده زمانی بوده است. این افزایش‌های هشدار دهنده علیرغم گسترش تجویز داروهایی است که برای درمان آن تجویز می‌گردند، و ناگزیر این سوال را به ذهن متبادر می‌سازد که نکند درمانهای موجود ناکافی است، و یا اینکه به نحو شایسته‌ای بکار گرفته نمی‌شود.

تاکنون علت عمده آسم، را معطوف به مکانیسمهای انقباض دهنده برونش، و وجود نوعی حالت غیرطبیعی در راههای هوایی می‌دانستند، و متعاقباً "درمان انتخابی

*گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

برای آنرا درمان برونکودیلاتوری در نظر می‌گرفتند.

تعریف آسم: یک حالت التهابی مزمن است که با انسداد موقت و برگشت پذیر (چه بخودی خود و چه بعلت درمان)، و یا زیاد شدن مقاومت راههای هوایی و نیز پاسخ‌دهی شدید (hyper-responsiveness)

برونشها مشخص می‌شود. تاکنون علت عمده آسم اسپاسم عضلات صاف برونش در نظر گرفته می‌شد و تنها در آسمهای مهلک تغییرات بارز التهابی در بخشهای زیر مخاطی (Submucosal) را مقصر قلمداد می‌نمودند. اما اینک آشکار گردیده که ادم دیواره راههای هوایی بعلت نشت عروق ظریف آن و تنگی معابر هوایی بر اثر آگزوداهای (exudation) پلاسمائی و افزایش ترشح در چنان نقاطی منجر به پاسخ‌دهی شدید برونش می‌شود، که خود یکی از

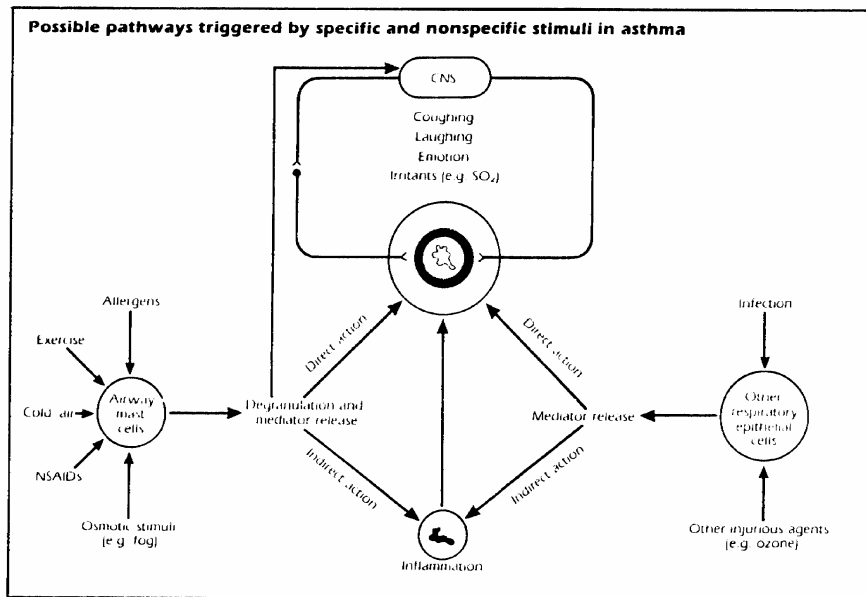
ویژگیهای آسم محسوب می‌گردد. این تغییرات پاتولوژیکی محتملاً "بدلیل آزاد شدن

نفس، سرفه، خس خس سینه، خلط غلیظ و چسبنده و احساس فشار و ناراحتی در قفسه سینه است.

ه آسم یک حالت التهابی مزمن است که با انسداد موقت و برگشت پذیر، و یا زیاد شدن مقاومت راههای هوایی و نیز پاسخدهی شدید برونشها مشخص میشود.

مدیاتورهای عدیده‌ای از سلولهای التهابی موجود در راههای هوایی منشاء می‌گیرد. علائم بالینی آسم بصورت حملات حاد تنگی

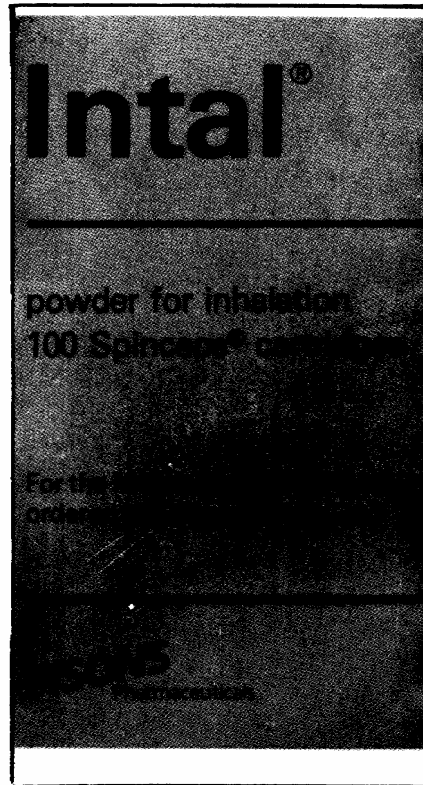
انواع آسم و عوامل موثر در بروز آن :
الف : نوعی از بیماری آسم در کودکی بروز می‌کند و معمولاً "با افزایش عیار آنتی بادی (Ig E) نسبت به آلرژنهای خاصی همراه است. در چنین حالتی یک سابقه شخصی یا خانوادگی از "تب یونجه" یا "اگزما" می‌تواند وجود داشته باشد. به چنین نوعی از آسم (آسم extrinsic) و یا آسم "زود آغاز" نام داده‌اند.
ب : نوع دیگری از آسم در سنین بالا (معمولاً پس از ۳۰ سالگی) ظاهر شده و تمایل به تداوم دارد.



شکل (۱) در ایجاد حملات آسم محرکهای زیادی می‌توانند دخالت داشته باشند.

آلرژنها در ۳۰ تا ۵۰ درصد موارد مقصر قلمداد می‌شوند، که در چنین حالتی مسلماً " یک فاز مقدماتی حساس شدن وجود دارد که

اخیر (هیستامین سروتونین، پروستاگلاندین‌ها و لکوتری ان‌ها) به بیرون ریخته می‌شود که هم مستقیماً و هم از طریق سلولهای التهابی موجب تنگ شدن راههای هوایی می‌شوند. باید توجه داشت که حمله آسم در اغلب موارد از دو مرحله فوری (Immediate) و تاخیری (delayed) تشکیل شده است که مرحله اول دقیقی پس از مواجهه مجدد با آنتی ژن فرا می‌رسد و چند دقیقه‌گاهی چند ساعت دوام می‌یابد. اما مرحله تاخیری گاهی ساعتها پس از بروز مراحل فوری بوجود می‌آید. در این مرحله انسداد راهها شدیدتر بوده و می‌تواند تا ساعتها بطول بیانجامد. گذشته از آلرژنها عوامل دیگری نیز می‌توانند آغازگر حمله آسم باشند. تمرینات و فعالیتهای ورزشی، مواجهه با هوای سرد، مصرف پاره‌ای داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، بتابلاک‌های غیراختصاصی، محرکهای متفرقه‌ای مثل مه غلیظ، رنگ زرد تارترازین (که آنرا به بسیاری از داروها و یا شاید مواد غذایی می‌افزایند)



با قرار گرفتن فرد مستعد در معرض "آلرژن" بخصوصی، در بدن او آنتی بادی (IgE) بوجود می‌آید. این آنتی بادی روی گیرنده خاصی در روی غشاء ماست سل‌ها (یا سلولهای دیگری که بعداً از آنها سخن می‌گوئیم) می‌چسبند. با چنین پیش زمینه‌ای مواجهه مجدد با همان آنتی ژن، موجب برخورد آن با آنتی‌بادیهای مستقر در روی ماست سل‌ها شده، محتویات گرانولی سلولهای

• علائم بالینی آسم بصورت حملات حاد تنگ نفس، سرفه، خس خس سینه، خلط غلیظ و چسبنده و احساس فشار و ناراحتی در قفسه سینه است.

و نیز بعضی حالات هیجانی یا عفونتهای تنفسی و آلودگیهای جوی (مثل سولفور دی اکساید) در این امر دخالت دارند.

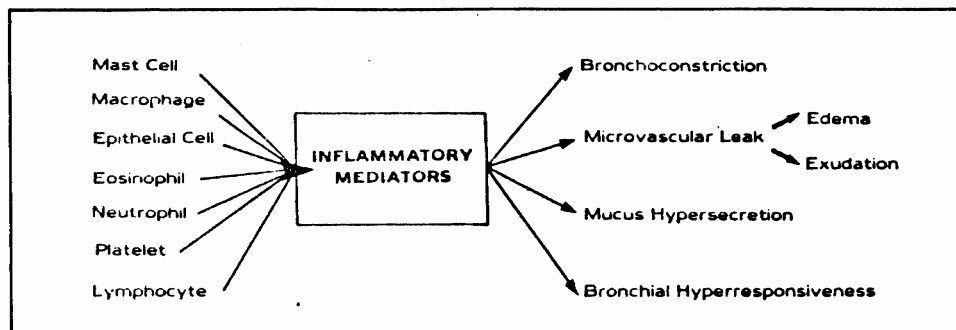
منشاء سلولی مدیاتورهای دخیل در آسم : سلولهای التهابی متفاوتی در آزاد ساختن مدیاتورها نقش دارند. مهمترین سلولها و پیامدهای آزاد شدن واسطه‌های التهابی از آنها را در شکل (۲) ملاحظه می‌فرمائید

عمده‌ترین سلولهای دخیل در التهاب عبارتند از: ماست سل‌ها، ماکروفاژها، سلولهای پوششی، ائوزینوفیلها، نوتروفیلها، پلاکتها و لیمفوسیتها. پیامد آزاد شدن مواد التهابی از این سلولها عبارت از انقباض عضلات صاف برونش، نفوذپذیری مویرگها، افزایش ترشحات مخاطی و پاسخ دهی شدید برونشیولها می‌باشد. در میان سلولهای التهابی نقش ماست سل‌ها در اسپاسم حاد برونش بعلت بعضی مواد آلرژن و احتمالا "تمرینات بدنی، هوای سرد و مه از بقیه عمده‌تر بوده، ولی در حالات مزمن آسم بخصوص پاسخهای تاخیری آن به آلرژنها و

بر ماست سل‌ها به گونه‌ای موثر مانع پاسخهای تاخیری شده و بطور کامل یا نسبی جلو پاسخ دهی تشدید یافته برونشها را می‌گیرند.

ماکروفاژها: که در دستگاه تنفسی فراوانند بوسیله مکانیسمهای وابسته به IgE فعال شده موجب آزاد شدن مواد مثل ترومبوکسانها، پروستاگلاندینها و فاکتور فعال کننده پلاکتها (PAF) می‌شوند. آزاد شدن این مواد از ماکروفاژها بوسیله کورتیکوستروئیدها قدرتمندانه جلوگیری می‌شود.

ائوزینوفیلها: ارتشاح این سلولها به راههای هوایی، وجه برجسته بیماری آسم نسبت به سایر حالات التهابی راههای هوایی به شمار می‌آید و رابطه مستقیمی میان ائوزینوفیلهای خون محیطی و پاسخ دهی شدید برونشها وجود دارد. مهمترین موادی که از این

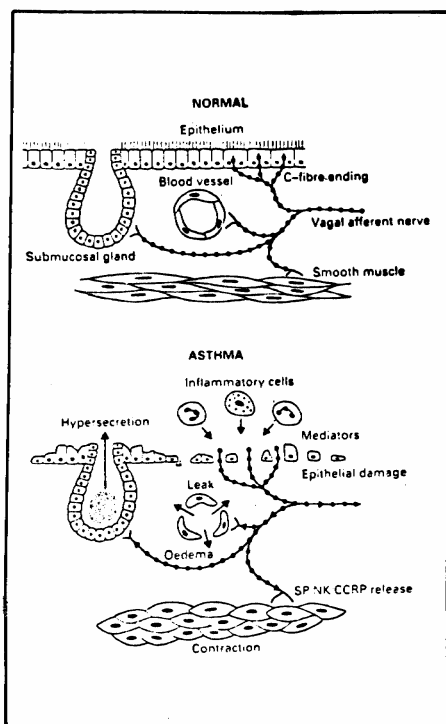


شکل (۲) سلولهای دخیل در فرآیند التهاب و پیامدهای آن

سلولها آزاد می‌شوند عبارت هستند از: لکوتری ان‌ها، PAF و پروتئین‌های بازی که عوامل اخیر برای سلولهای پوششی راههای هوایی سمی به شمار می‌آیند. آسیب دیدن سلولهای اپیتلیال راههای

حساسیت زیاد برونشیولها، نقش کوچکتري را ایفا می‌کند (علت شکست بعضی درمانهای آسم مثل تثبیت کننده‌های غشاء ماست سل‌ها و آگونیستهای بتا). در چنین حالتی کورتیکو استروئیدها علیرغم نداشتن هیچ اثر مستقیمی

داروهای مطلوبی به شمار نمی‌آمدند، که دلیل عمده آن نگرانی از عوارض جانبی این



شکل (۳) واسطه‌های التهابی ممکن است گیرنده‌های آوران واگ را در راههای هوایی تحریک کنند این گیرنده‌ها یا تحریکی (irritant) میلی‌دار هستند و یا پایانه‌های رشته‌های عصبی نوع C فاقد میلی‌دار هستند. هیستامین گیرنده‌های اولی را تحریک می‌کند درحالی که سایر مدياتورهای التهابی پایانه‌های دومی را تحریک می‌کنند.

داروها بود. با معرفی و عرضه انواع استنشاقی این داروها پیشرفت وسیعی در درمان آسم بوجود آمد و داروهای اخیر را به خط اول درمان انتقال داد.

هوایی حتی در آسمهای خفیف ملاحظه شده است و بسیاری از حالات منتج به افزایش پاسخ دهی برونشها با آسیب دیدگی این سلولها همراه بوده است. از دست رفتن

• بایستی توجه شود که کرومولین برونکودیلاتور نبوده و مصرف آن در آسم نقش پیشگیری کننده دارد و در همه بیماران مبتلا به این بیماری نیز مؤثر نیست.



سلولهای اخیر موجب افزایش آثار منقبض کننده برونش و عوامل مولد اسپاسم در عضلات صاف راههای هوایی (البته بصورت *in vitro*) بوده است. دلیل احتمالی این مسئله را آزاد شدن عوامل شل کننده عضلات صاف از سلولهای اندوتلیال می‌دانند. بعلاوه آسیب دیدن سلولهای اپیتلیال موجب آشکار شدن پایانه‌های اعصاب حسی و بدنبال آن بروز رفلکسهای منقبض کننده برونش از طرق موضعی و کولیزژیک بوده است. در شکل (۳) مقایسه دو وضعیت طبیعی و آسمی از طریق تاثیرات حاصل از مدياتورهای آزاد شده از سلولهای التهابی را ملاحظه می‌فرمائید

تدابیر درمانی لازم:

الف: کورتیکوسترئوئیدها: علیرغم اینکه این داروها به نحو چشمگیری در تضعیف پاسخهای التهابی آسم موثرند اما تاکنون

چگونگی اثر: برخلاف اگونیستهای β ، استروئیدها (حداقل با دوز منفرد) مانع ریلیزمدیاتورها از ماست سلها در ریه انسان

را کاهش می دهند . استروئیدها مانع تنظیم کاهشی (Down Regulation) رسپتورهای β - آدرنرژیک ریه می شوند یا آنرا معکوس می کنند ، اینکار احتمالا " با افزایش کپی برداری (transcription) پروتئین های رسپتور بتا انجام می گیرد .

Myocrisin		Sodium Aurothiomalate Injection B.P. 20 mg	
TRADE MARK		Preservative: Phenylmercuric Nitrate B.P. 0.002% w/v For deep intramuscular injection Single dose container - discard unused solution Discoloured solutions should not be used See accompanying directions Protect from light - Store below 25°C Keep out of the reach of children	
Injection		POM	
20 mg in 0.5 ml		PL125113R Preg Vc 2447	
10 ampoules		P44088.6 HE-2138 Reg No: 1C110528	
 MADE IN ENGLAND MAY & BAKER LTD DAGENHAM ENGLAND RM1C 7XS 58/92/11		 5 013011 000438	

عوارض جانبی: داروهای استنشاقی بدلیل اندک بودن دوز مصرفی ($400 \mu\text{g/day} <$) عوارض مختصری دارند اما با دوزهای بالاتر ، عوارض آن نیز زیاد می شود که شامل: رشد قارچهای کانیدیدا در نواحی دهان و خشن شدن صدا می شود . تجویز دوزهای بیش از $400 \mu\text{g/day}$ در بچه ها می تواند سبب تضعیف آدرنال شود . بنابراین در این موارد برای درمان ضدالتهابی موثرتر ، داروی دیگری را مثل کرومولین سدیم ، به کورتیکو استروئیدها می افزایند .

نمی شوند ، هرچند مانع ریلیزمدیاتورها از ماکروفازها و ائوزینوفیلها می گردند که این امر توجه کننده عدم توفیق آنها در کنترل پاسخهای فوری آسم و برعکس مفید بودن آنها در جلوگیری از پاسخهای تاخیری و متعاقبا " پاسخ دهی تشدید یافته بیرونشیا می باشد . با تجویز دراز مدت کورتیکو استروئیدها جلوی پاسخ فوری به آلرژنها و نیز آسم ناشی از فعالیت بدنی نیز گرفته می شود که این اثر سودمند را ناشی از کاهش تعداد ماست سلها در راههای هوایی می دانند . از اینها گذشته این داروها نشت مویرگی ناشی از واسطه های التهابی در راههای هوایی را هم کم میکنند (که احتمالا " بدلیل اثر مستقیم دارو بر سلولهای پوششی عامل آن می باشد) . استروئیدها از ورود سلولهای التهابی به داخل ریه پس از تماس با آلرژن جلوگیری می کنند و با تحریک (القاء) سنتز موادی مثل lipocortin جلو تولید فسفولیپاز - A_2 را می گیرند و در نتیجه سنتز پروستاگلاندینها ، لکوتری انها ، و PAF

استروئیدهای خوراکی بدلیل عوارض شناخته شده ای که دارند ندرتا " مورد استفاده قرار می گیرند . اهم این عوارض اوستئوپوروز ، افزایش وزن ، بالا رفتن فشار خون ، اختلالات خلقی ، شکنندگی پوست و کاتاراکت ، می باشند .



ب: کرومولین سدیم :
این داروی استنشاقی بدون تردید قادر به جلوگیری یا کنترل آسم در بعضی از بیماران است ، اما کمتر از کورتیکو استروئیدهای استنشاقی موثر می باشد .

چگونگی اثر: علیرغم تحقیقات مفصلی که صورت گرفته ، مکانیسم عمل کرومولین هنوز روشن نشده است . قبلا " تصور می شد که این دارو مانع آزاد شدن مدیاتورها از ماست سل

کاربرد کلینیکی: از آن بعنوان پیشگیری استفاده می‌شود، زیرا می‌تواند جلو عمل محرکهای غیرمستقیمی را که منقبض کننده برونش هستند (مثل فعالیتهای بدنی) بگیرد. دارو در همه بیماران گرفتار آسم موثر نیست. راه اطمینان بخشی هم برای پیش‌بینی نمودن اینکه کدام بیمار محتملاً "به آن پاسخ میدهد" وجود ندارد. کرومولین یک داروی ضدالتهابی انتخابی برای بچه‌ها به‌شمار می‌آید زیرا عوارض جانبی آن محدود است. در بزرگسالان برای مواردی مشابه استروئیدهای استنشاقی بدلیل کارآئی بیشتر ترجیح داده می‌شود.

عوارض: دارو بخوبی تحمل می‌شود و عوارض آن بسیار نادر می‌باشند. تحریک گلو و قسمتهای فوقانی دستگاه تنفس بعلت استنشاق پودر، خشکی دهان و خس خس سینه در اثر

می‌شود زیرا مانع بروز پاسخ فوری به مواد آلرژن و تمرینات بدنی می‌گردد. این دارو همچنین بروز پاسخهای تاخیری و متعاقب آن، پاسخ دهی شدید برونشها را مانع می‌شود در حالیکه سایر تثبیت کننده‌های غشائی مثل oxatamide چنین نمی‌کنند. بنابراین پیشنهاد شده که شاید محل اثر کرومولین روی سایر سلولهای التهابی مثل ماکروفاژها یا ائوزینوفیلها باشد. بهر حال کرومولین برونکودیلاتور نیست و مصرف آن، پیشگیرانه است. از آنجا که کرومولین مانع انقباض برونش ناشی از سولفور دی اکساید و برادی کینین می‌شود که ممکنست به‌گونه‌ای عصبی واسطه‌گری شوند، پیشنهاد شده که اثر احتمالی آن باید روی رشته‌های نوع C اعصاب حسی موجود در راههای هوایی باشد. چنان اثری به‌گونه‌ای تجربی نشان داده شده

<p>100 Tabletten</p> <p>EMTHEXATE® wettig  gedep.</p> <p>2,5 mg</p> <p>2,5 mg Methotrexatum per tablet</p> <p>VOOR ORAAL GEBRUIK</p> <p>zie bijsluiter</p>	<p>100 Tablets</p> <p>EMTHEXATE® trade  mark</p> <p>2,5 mg</p> <p>2,5 mg Methotrexatum per tablet</p> <p>FOR ORAL USE</p> <p>On prescription by a physician only see package insert</p> <p>Manufactured by:</p>	<p>STORAGE:</p> <p>at room temperature</p> <p>Keep all medicines out of the reach of children</p> <p>FORMULA:</p> <p>Methotrexatum 2,5 mg Lactosum-Amylum-Kollid. Micr. cellul. Silic. oxyd. Magn. stearas-Natrii hydrox. pro tabula una</p>
<p>PHARMACHEMIE B.V. PHARMACHEMIE B.V.</p> <p>HAARLEM HOLLAND HAARLEM HOLLAND</p>	<p>PHARMACHEMIE B.V. PHARMACHEMIE B.V.</p> <p>HAARLEM HOLLAND HAARLEM HOLLAND</p>	<p>PHARMACHEMIE B.V. PHARMACHEMIE B.V.</p> <p>HAARLEM HOLLAND HAARLEM HOLLAND</p>

مصرف آن گزارش شده است.

ج: کتوتیفن: اعمال این دارو شبیه کرومولین است. بعلاوه کتوتیفن خاصیت ضدسروتونینی

است و ممکنست توجیه کننده این مسئله باشد که چرا کرومولین به‌نحوی موثر موجب تخفیف نشانه‌های آسم (بخصوص سرفه) در بعضی از بیماران می‌شود.

و ضد هیستامینی هم دارد. بصورت خوراکی مصرف می‌شود (روزانه ۲ بار) اما برای شروع اثرش حدود ۴ هفته زمان می‌خواهد. مصرف این دارو نیز پیشگیرانه است. عارضه مهم

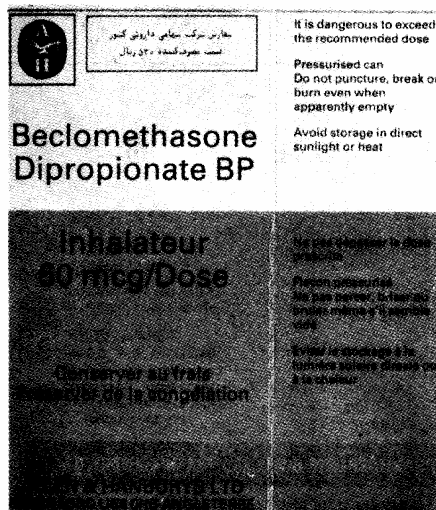
تجربیات نشان داده است
که املاح طلا در کنترل بیماری
آسم و کاهش نیاز به استروئیدهای
خوراکی مؤثر بوده است.

ه - طلا: املاح طلا خاصیت ضدالتهابی دارند و برای سالها در درمان آرتريت روماتوئید به‌کار رفته‌اند. در ژاپن از تزریق طلا برای درمان آسم استفاده شده است. تجربیات نشان داده که طلا در کنترل بیماری و کاهش نیاز به استروئیدهای خوراکی موثر بوده است. مطالعات اولیه (اما کنترل نشده) از این دیدگاه حمایت می‌کند که تجویز املاح خوراکی طلا (auranafin) روزانه 6 mg یک اثر محافظ استروئیدی در آسم داشته است.

و - داروهای ضد هیستامین: تاکنون سه نوع گیرنده برای هیستامین شناسایی گردیده است (H₁ و H₂ & H₃). گیرنده H₁ در سلولهای اپیتلیال راههای هوایی،

آن خواب‌آلودگی و افزایش اشتها می‌باشد. این ماده آنتاگونیست فونکسیونل SRS - A می‌باشد که می‌دانیم از چند نوع لکوتری ان تشکیل شده است.
(LTC₄ → LTD₄ → LTE₄)

د - متوترکسات: از این دارو تا مدت‌های مدید علاوه بر درمان انواعی از سرطان، در درمان آرتريت روماتوئید مزمن استفاده می‌کردند که بیماری اخیر از بعضی جهات به آسم مزمن شباهت دارد. متوترکسات با دوزهای اندک (15 mg در هفته) یک اثر محافظ استروئیدی (steroid-sparing) در آسم دارد و بنابراین شاید برای بیمارانی مفید باشد که به دوزهای بالایی از استروئید خوراکی نیاز دارند. به دلیل عوارض جانبی درازمدت متوترکسات، فیروز ریوی و صدمات کبدی، استفاده از آن تنها هنگامی توصیه می‌شود که بیماری آسم خیلی شدید باشد. اینکه آیا سایر داروهای تضعیف سیستم ایمنی مثل آزاتیوپرین یا سیکلوسپورین هم برای آسم مفید می‌باشند، تحت بررسی قرار دارد.



ماکروفاژها و سلولهای حبابچه‌ای ریه کوچک هندی یافت شده است. گیرنده‌های H₂ را نیز در ریه یافته‌اند و اخیراً نیز وجود گیرنده‌های نوع سوم هیستامین (H₃) را

با استفاده از ماده آگونیست آن (آلفا - متیل - هیستامین) و بخصوص آنتاگونیست انتخابی آن (thioperamide) پیدا کرده‌اند، اما هنوز از نقش آن در راههای

تضعیف مؤثر التهاب راههای هوایی موجب کاهش نیاز به درمان برونکودیلاتوری در آسم شده، و احتمالاً "موجب تخفیف ضایعات و جلوگیری از مرگ و میر ناشی از آسم نیز خواهد شد."

هوایی اطلاعی نداریم. بهر حال کلرفنیرامین وریدی با دوز خیلی بالا موجب برونکودیلاتاسیون در افراد مبتلا به آسم (و نه در افراد نرمال) گردیده است. اما به دلیل اثر سداتیو شدید این دوز دارو، مصرف کلینیکی آن مقدور نیست. کماستین استنشاقی نیز در بعضی از بیماران مبتلا به آسم پاسخهای درمانی مناسبی ایجاد نموده است. بطور کلی آنتاگونیستهای H₁ به طور نسبی جلو آسم ناشی از تمرینات بدنی و نیز انقباض برونشی ناشی از آنتی ژن را میگیرند. عرضه آنتاگونیستهای قدرتمند تر و غیر سداتیو H₁ (مثل terfenadine و astemizole) امکانات تازه‌ای را برای درمان انواعی از آسم فراهم آورده است.

ترفنادین، برونکودیلاتاسیونی معادل آگونیستهای بتا ایجاد می‌کند و بطور نسبی جلو آسم ناشی از فعالیت را می‌گیرد. آستمیزول با نیمه عمری بسیار طولانی، مانع

بروز حملات آسم ناشی از هیستامین، آنتی ژن و تمرینات بدنی حتی تا یک هفته پس از قطع تجویز آن گردیده است، با وجود این آثار درازمدت آنتاگونیستهای غیر سداتیو هیستامین به بررسی‌های بیشتری نیاز دارد.

خلاصه: آسم یک بیماری التهابی مزمن است. تاکیدات قبلی مبنی بر درمان برونکودیلاتوری که اثری بر التهاب نداشت ممکنست گمراه کننده باشد. داروهای ضد التهابی قدیمی تر مثل کورتیکواستروئیدها و کرومولین سدیم اینک قویاً توصیه می‌گردند.

تضعیف مؤثر التهاب راههای هوایی موجب کاهش نیاز به درمان برونکودیلاتوری شده و احتمالاً موجب تخفیف ضایعات و جلوگیری از مرگ و میر ناشی از آسم نیز خواهد شد.

مآخذ:

- Barnes, P.J. Neural mechanisms in airway inflammation. In: Textbook of Immunopharmacology, 2nd ed. ...242-250. 1989
- Barne, P.J., A new approach to the treatment of asthma. N. Engl. J. Med. 321(22), 1517-1527
- Barne, P.J; Chung, K.F; Page, C.P. Inflammatory mediators and asthma. Pharmacol. Rev. 40(1), 49-73, 1988
- Rang, H.P. and Dale, M.M. The respiratory system in: Pharmacology. Churchill Livingstone New York, 301-307 1987.