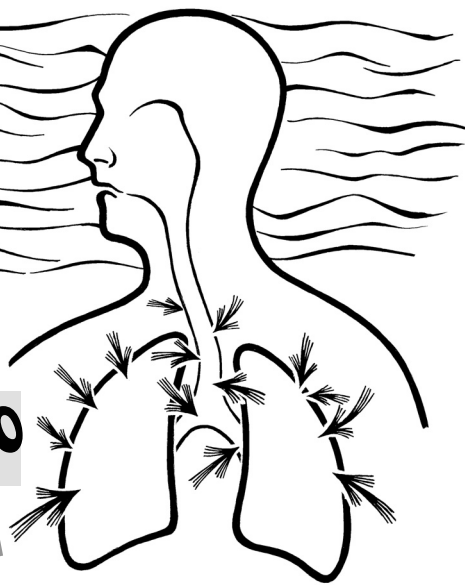


# بیماری انسدادی مزمن ریوی

«قسمت اول»



دکتر مجتبی سرکندی

غیرمعمول در ریه‌ها می‌باشد که در اثر کشیدن سیگار، عوامل ژنتیک و آلودگی هوا به وجود می‌آید. اگر چه سیگار مهم‌ترین عامل خطر ایجاد این بیماری می‌باشد و بیش از همه بر روی آن مطالعه شده است، نباید عوامل خطر دیگر را در نظر دور داشت. عوامل خطر به وجود آورنده COPD، غیر از سیگار، عبارتند از:

- **عوامل جمعیت شناختی:** ژنتیک و سابقه خانوادگی، جنس، سن، وضعیت اقتصادی و اجتماعی (پایین) و تغذیه (نامناسب).
- **عوامل محیطی:** قرار گرفتن در معرض ذرات و ریزگردها (تماس شغلی با ذرات شیمیایی آلی و معدنی، آلودگی محیط منزل به خاطر گرمایش و

بیماری انسدادی مزمن ریوی [Chronic Obstructive Pulmonary Disease] (COPD) بیماری قابل پیشگیری و درمان است. این بیماری که به طور کامل برگشت پذیر نیست، با محدودیت مزمن جریان هوا، تغییرات پاتولوژیک ریه و عوارض خارج ریوی مشخص می‌شود. COPD یکی از دلایل عمده مرگ و میر در جهان است و با هزینه‌های سنگین اقتصادی و اجتماعی همراه می‌باشد. COPD چهارمین علت مرگ و میر در دنیا است و همچنین چهارمین علت اصلی مرگ و میر در آمریکا می‌باشد. در آمریکا، طی سال ۲۰۰۵، از هر ۲۰ مرگ، یکی به خاطر ابتلا به این بیماری بود(۱). به طور کلی، COPD ناشی از پاسخ التهابی

آشپزی با سوخت‌های زیستی که به خوبی تهویه نمی‌شوند و آلودگی محیط بیرون از خانه).

■ **بیماری‌ها:** نقص در رشد و توسعه ریه (نقص مادرزادی آنزیم آلفا - ۱ - آنتی‌تریپسین)، استرس اکسیداتیو، عفونت‌های تنفسی، بیماری سلی که قبلاً درمان شده است و بیماری‌های هم‌زمان دیگر. محدودیت مزین جریان هوا که ویژگی COPD می‌باشد، با التهاب و تغییر ساختار راه هوایی (بیماری راه هوایی کوچک)، کاهش میزان اتصال آلوتولی و کاهش میزان انعطاف‌پذیری ریه (تخریب پارانشیمی) به وجود می‌آید که منجر به فروپاشی راه هوایی طی بازدم می‌گردد. التهاب ریه با استرس اکسیداتیو و افزایش پروتئیناز در ریه تشدید می‌یابد. علائم مشخصه بارز COPD شامل سرفه مزمن و پیشرونده، دیس پنه و تولید خلط می‌باشند. افراد مبتلا به این بیماری اغلب دچار بیماری‌های هم‌زمان مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، دیابت و افسردگی هستند.

اسپیرومتری آزمونی است که به آسانی در دسترس قرار دارد و قابل تکرار می‌باشد. این آزمون عملکرد ریوی برای اندازه‌گیری میزان انسداد جریان هوا به کار می‌رود. اسپرومتری، پس از تجویز یک دوز کافی از گشادکننده‌های استنشاقی انجام می‌گیرد تا میزان متغیرهای گوناگون به حداقل رسانده شود. اطلاعاتی که این آزمون به دست می‌دهد، به صورت یک منحنی زمان - حجم می‌باشد. حجم هوایی که می‌توان بعد از یک دم عمیق، با حداکثر توان از ریه خارج کرد، ظرفیت حیاتی اجباری (Forced Vital Capacity) است. حداکثر حجم هوایی که ممکن است در یک

زمان خاص حین بازدم از ریه خارج شود، حجم بازدم اجباری (Forced Expiratory Volume) می‌باشد. حجم بازدم اجباری را می‌توان از روی منحنی FVC برحسب زمان به دست آورد و آن را به صورت FEV<sub>1</sub> نشان می‌دهند که t بیانگر زمان برحسب ثانیه است. رایج‌ترین حجم بازدم اجباری که اندازه‌گیری می‌گردد، مقدار هوایی است که طی اولین ثانیه بازدم از ریه خارج می‌گردد (FEV<sub>1</sub>). چنانچه نسبت FEV<sub>1</sub>/FVC کمتر از ۰/۷ یا ۷۰ درصد باشد، انسداد راه هوایی در نظر گرفته می‌شود (۱، ۲). اولین برنامه ابتکاری جهانی برای بیماری انسدادی مزمن ریوی (Gold) در سال ۱۹۹۸ انجام گرفت تا توجه همه دنیا را به مشکل COPD معطوف سازد. یکی از اهداف این برنامه، تهیه دستورالعملی برای درمان این بیماری بود. اولین گزارش برنامه در سال ۲۰۰۱ ارائه شد و آخرین گزارش در دسامبر ۲۰۱۰ چاپ گردید که شامل اطلاعات بالینی مربوط به اول جولای ۲۰۰۹ تا ۳۰ ژوئن ۲۰۱۰ می‌باشد.

دستورالعمل‌های GOLD بر اساس مفاهیم اعتبار یافته در پاتوژنز COPD و شواهد حاصل از استراتژی‌های پیگیری و درمان (فارماکولوژیک و غیرفارماکولوژیک) این بیماری قرار دارند. یک برنامه درمانی موثر COPD شامل چهار مولفه می‌شود:

۱ - بررسی ارزیابی بیماری

۲ - کاهش عوامل خطر

۳ - درمان پایدار بیماری

۴ - درمان موارد وخامت بیماری

در این مقاله، درمان فارماکولوژیک COPD

ممکن است باعث کاهش سرعت تقلیل عملکرد ریوی در بیماران مبتلا به مرحله دوم و سوم COPD گردد (۳).

### ■ گشادکننده‌های برونش

گشادکننده‌های برونش (آگونیست‌های  $\beta_2$  داروهای آنتی‌کولینرژیک و متیل‌گزان‌تین‌ها) محور اصلی درمان تمام مراحل COPD می‌باشند و باعث افزایش ظرفیت ورزش می‌گردند، حتی اگر تغییرات معنی‌داری در میزان  $FEV_1$  ملاحظه نشود. آگونیست‌های  $\beta_2$  کوتاه اثر (SABAs)، در صورت نیاز، برای تسکین کوتاه مدت یا کاهش و جلوگیری از علائم به صورت طولانی مدت تجویز می‌گردند. اگرچه درمان استنشاقی بر اشکال خوراکی تزریقی ترجیح داده می‌شود، باید توجه خاصی به روش صحیح و مقدار مصرف صورت پذیرد و نحوه استفاده بیمار نیز باید ارزیابی گردد (۴).

در مقایسه با آگونیست‌های  $\beta_2$  کوتاه اثر که مدت اثر آن‌ها تقریباً ۴ تا ۸ ساعت می‌باشد، مدت عمل آگونیست‌های  $\beta_2$  طولانی اثر ۱۲ ساعت یا بیشتر است. داروهای LABA برای درمان برونکواسپاسم حاد توصیه نمی‌شوند. در درمان نگهدارنده، عوامل طولانی مدت موثرتر و مناسب‌تر از داروهای کوتاه اثر هستند.

در بیماران مبتلا به COPD، درمان اولیه با داروهای گشادکننده برونش ترجیح داده می‌شود و شامل استفاده از آگونیست‌های  $\beta_2$  و داروهای آنتی‌کولینرژیک می‌باشد. علی‌رغم این که تتوفیلین در درمان این بیماری موثر است، استفاده از آن

براساس آخرین دستورالعمل‌های GOLD مورد بررسی قرار می‌گیرد.

COPD یک بیماری پیشرونده است و اهداف درمان آن عبارتند از: پیشگیری و کنترل علائم کاهش تکرار موارد وخامت بیماری، جلوگیری از پیشرفت بیماری و بهبود وضعیت سلامت بیمار و تحمل نسبت به ورزش.

COPD براساس یافته‌های حاصل از اسپیرومتری و نسبت  $FEV_1/FVC$  به چهار مرحله تقسیم‌بندی می‌شود:

■ **مرحله اول (خفیف):** نسبت  $FEV_1/FVC$  کمتر از ۰/۷ و میزان  $FEV_1$  بیشتر از ۸۰ درصد میزان پیش‌بینی شده است.

■ **مرحله دوم (متوسط):** نسبت  $FEV_1/FVC$  کمتر از ۰/۷ و میزان  $FEV_1$  کمتر از ۸۰ و بیشتر یا برابر با ۵۰ درصد میزان پیش‌بینی شده است.

■ **مرحله سوم (شدید):** نسبت  $FEV_1/FVC$  کمتر از ۰/۷ و میزان  $FEV_1$  کمتر از ۵۰ و بیشتر یا برابر با ۳۰ درصد میزان پیش‌بینی شده است.

■ **مرحله چهارم (بسیار شدید):** نسبت  $FEV_1/FVC$  کمتر از ۰/۷ و میزان  $FEV_1$  کمتر از ۳۰ درصد میزان پیش‌بینی شده است یا میزان آن کمتر از ۵۰ درصد میزان پیش‌بینی گردیده و همراه با نارسایی مزمن تنفسی می‌باشد.

هیچ یک از درمان‌های رایج COPD قادر به اصلاح کاهش عملکرد بیماری ریوی به صورت طولانی مدت نیستند. با این حال، شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند درمان منظم با آگونیست‌های  $\beta_2$  طولانی اثر (LABAs) گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی و ترکیب آن‌ها

به خاطر سمیت بالقوه اش محدود می‌باشد.

### ■ آگونیست‌های $\beta_2$

این داروها با تحریک گیرنده‌های آدرنژیک  $\beta_2$  باعث شلی عضله صاف راه هوایی و افزایش AMP حلقوی می‌شوند. شروع درمان خوراکی آهسته‌تر و عوارض جانبی آن‌ها بیشتر از اشکال استنشاقی هستند. شروع اثر آگونیست‌های  $\beta_2$  استنشاقی نسبتاً سریع‌تر می‌باشد، اگرچه این اثر در COPD کندتر از آسم است.

این داروها بر اساس طول اثر به دو دسته تقسیم می‌گردند:

۱ - کوتاه اثر: فنوتترول (Fenoterol)، لوالبوتترول (Levalbuterol)، سالبوتامول (Salbutamol) و تربوتالین (Terbutaline).

۲ - طولانی اثر: فورموتترول (Formoterol) آرفوموتترول (Arformoterol) و سالمترول (Salmeterol).

اثر گشادکنندگی آگونیست‌های  $\beta_2$  کوتاه اثر معمولاً طی ۴-۶ ساعت از بین می‌رود. مدت عمل آگونیست‌های  $\beta_2$  طولانی اثر استنشاقی مانند سالمترول (سرونت Serevent) و فورموتترول (فورادیل Foradil) بیش از ۱۲ ساعت باقی می‌ماند و اثربخشی این داروها در طول شب یا به هنگام مصرف منظم دارو در بیماران مبتلا به COPD کاهش نمی‌یابند.

تحریک گیرنده‌های آدرنژیک  $\beta_2$  می‌تواند تاکی‌کاردی سینوسی در حالت استراحت به وجود آورد و باعث اختلال‌های ریتم قلبی در بیماران گوناگون می‌شود. در افراد مسن، مصرف زیاد آگونیست‌های  $\beta_2$  منجر به ترمور شدید می‌گردد

که این امر ربطی به شکل داروی مصرفی ندارد. در نتیجه، مقدار مصرف داروی قابل تحمل محدود می‌شود. با مصرف این داروها، به‌ویژه هنگام استفاده از مدرهای تیازیدی، هیپوکالمی روی می‌دهد و مصرف اکسیژن در حالت استراحت بالا می‌رود. این اثرات متابولیک، برخلاف عمل گشادکنندگی برونش‌ها، باعث ایجاد تاکی‌فیلاکسی می‌گردند. پس از مصرف آگونیست‌های  $\beta_2$  (کوتاه اثر و طولانی اثر)، کاهش خفیفی در فشار اکسیژن ملاحظه می‌شود اما اهمیت بالینی این تغییرات مبهم است (۴، ۵).

### ■ داروهای آنتی‌کولینرژیک

مهم‌ترین اثر داروهای آنتی‌کولینرژیک مانند ایپراتروپیوم (آتروونت)، اوکسی‌تروپیوم بروماید (اسپیروا) جلوگیری از اثر استیل‌کولین بر گیرنده‌های  $M_3$  در بیماران مبتلا به COPD می‌باشد.

این داروها نیز براساس طول اثر به دو دسته تقسیم می‌شوند:

۱ - کوتاه اثر: ایپراتروپیوم بروماید (Ipratropium bromide) و اوکسی‌تروپیوم بروماید (Oxitropium bromide)

۲ - طولانی اثر: تیوتروپیوم (Tiotropium) داروهای کوتاه اثر از تاثیر استیل‌کولین بر گیرنده‌های  $M_2$  نیز ممانعت به عمل می‌آورند و انتقال در اتصال پیش‌گانگلیونی را اصلاح می‌کنند، هرچند این اثرات در COPD از اهمیت کمتری برخوردار می‌باشند. داروی طولانی اثر تیوتروپیوم (اسپیروا) اثر انتخابی فارماکوکینتیک برگیرنده‌های  $M_3$  و  $M_1$  دارد. به‌طور کلی، داروهای

در مورد مدت عمل فرآورده‌های گزانتین، یا حتی اشکال آهسته رهش آن‌ها، در COPD هیچ اطلاعی وجود ندارد. در عملکرد عضلات تنفسی بیماران درمان شده با تتوفیلین، تغییراتی گزارش گردیده اما آیا این روند منجر به تغییر در حجم ریوی دینامیک می‌شود یا به صورت اولیه بر عضله اثر می‌گذارد، مشخص نیست. تمام مطالعاتی که اثربخشی تتوفیلین در COPD را نشان داده‌اند، با اشکال آهسته رهش صورت پذیرفته‌اند. تتوفیلین در COPD موثر است اما به خاطرات سمیت بالقوه آن، داروهای گشادکننده برونشی استنشاقی ترجیح داده می‌شوند. تتوفیلین با دوز کم باعث کاهش میزان وخامت در بیماران مبتلا به COPD می‌گردد اما عملکرد ریوی پس از گشاد شدن برونش را افزایش نمی‌دهد.

سمیت مشتقات گزانتین وابسته به دوز هستند پنجره درمانی این داروها بسیار باریک می‌باشد و اثربخشی آن‌ها هنگامی مشاهده می‌گردد که مقدار مصرف بسیار نزدیک به دوز سمی است. متیل گزانتین‌ها مهارکنندگان غیرانتخابی آنزیم فسفودی استراز هستند. مشکلات این داروها شامل ایجاد آریتمی‌های دهلیزی و بطنی و صرع بزرگ می‌باشند. از عوارض جانبی شایع آن‌ها سردرد بی‌خوابی، تهوع و سوزش سردل هستند. برخلاف دیگر داروهای گشادکننده برونش، مشتقات گزانتین ممکن است با خطر مصرف بیش از حد همراه باشد (چه اتفاقی و چه عمدی). تتوفیلین توسط سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شود و کلیرانس دارو با افزایش سن کاهش می‌یابد. درمان با استفاده از چند داروی گشادکننده

استنشاقی کوتاه اثر آنتی‌کولینرژیک دارای طول مدت عمل بیشتری نسبت به آگونیست‌های  $\beta_2$  می‌باشند و اثر گشادکنندگی برونش آن‌ها تا ۸ ساعت پس از تجویز دوام پیدا می‌کند. طول مدت عمل تیوتروپیوم (اسپیرویو) بیش از ۲۴ ساعت است. پس از مصرف داروهای آنتی‌کولینرژیک استنشاقی همراه با داروهای گشادکننده برونش سمپاتومیمتیک، حتی در بیماران مراحل دوم و سوم COPD، افزایش معنی‌داری در بهبود عملکرد ریه‌ها مشاهده می‌گردد. درمان با تیوتروپیوم باعث بهبود توان ریوی می‌گردد. داروهای آنتی‌کولینرژیک جذب ضعیفی دارند. بررسی بالینی مصرف گسترده داروهای استنشاقی آنتی‌کولینرژیک با میزان مصرف زیاد آن‌ها بیانگر ایمنی‌شان می‌باشد. مهم‌ترین عارضه جانبی این داروها خشکی دهان است. اگرچه، گاهی اوقات علائم مربوط به پروستات نیز گزارش شده‌اند هیچ مدرکی دال بر رابطه علت - معلولی وجود ندارد.

برخی افرادی که ایپراتروپیوم (آتروونت) مصرف کرده‌اند، از یک مزه تلخ فلزی شکایت دارند (۴، ۵، ۶).

### ■ متیل گزانتین‌ها

در مورد اثرات دقیق مشتقات گزانتین بحث و جدل وجود دارد. این داروها ممکن است به‌عنوان مهارکنندگان غیرانتخابی فسفودی استراز عمل کنند اما گزارش شده که دارای اثرات غیرگشادکنندگی برونشی هم می‌باشند، اهمیت این اثر مورد بحث است.

## منابع

1. Afonso AS, Verhamme KM. COPD in the general population. Prevalence, incidence and survival. *Respir Med* 2011; 105(12): 1872-1884.
2. Rabe K, Wedzicha JA. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011; 378: 1038-1047.
3. Rodriguez-Roisin R, Vestbo J, Anzueto A, Agusti AG. Global strategy for the diagnosis, Management, and prevention of chronic obstructive pulmonary Disease (updated 2010).
4. Cazzola M, Page CP. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012; 64: 450-504.
5. Raghavan N, Guenette JA. The role of pharmacotherapy in mild to moderate COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5: 245-254.
6. Loke VK, Singh S. Risks associated with tiotropium in COPD: overview of the evidence to date. *Ther Adv Drug Safety* 2012; 3: 123-131.

برونش که دارای مکانیسم‌های گوناگون و طول مدت عمل‌های مختلف هستند، ممکن است، در مقایسه با یک داروی گشادکننده برونش، عملکرد ریوی فرد را بیشتر بهبود بخشند. مصرف ترکیب سالبوتامول (آلبوترول) و ایپراتروپیوم (آتروونت) بر روی ۵۳۴ بیمار مبتلا به COPD نسبتاً شدید، نسبت به هر دارو به تنهایی، باعث ایجاد بهبود بیشتر و طولانی‌تر در  $FEV_1$  گردید. مزایای درمان ترکیبی طی ۴ ساعت پس از مصرف قابل توجه هستند. نورد (Noord) و همکارانش در تحقیقی نشان دادند که ترکیب سالمترول و ایپراتروپیوم بروماید، طی ۶ ساعت پس از استنشاق، دارای اثر گشادکنندگی برونش بیشتری نسبت به سالمترول به تنهایی می‌باشد و بهبود در  $FEV_1$  بیشتر است (۶، ۴).

