

داروهای محرک گیرنده بتا و درمان آسم

*دکتر محمد رضا زرین‌دست

بحال فقط آنتی‌هیستامینیک‌ها بکار رفته‌اند ولی متاسفانه در درمان آسم بی‌اثرند.

۴ - داروهای آنتی‌کلینرژیک که اثر پارامپاتیک را روی عضله برنش و قفسه میدهند. این داروها اغلب بی‌فایده بوده و ترجیح برنش را نیز غلیظ می‌کنند.

۵ - داروهایی که مستقیماً روی عضله برنش اثر شل کننده دارند و مهمترین گروه داروهای ضدآسم هستند. سمپاتومیمتیک‌های محرک گیرنده بتا مانند آدرنالین، ایزوپرینالین، سالبوتامول و یا مشتق‌ات تئوفیلین مانند آمینوفیلین و کلین تئوفیلینات در این گروه قراردارند.

۶ - ایجاد انقباض عروقی در مخاط برنش از طریق تجویز استنشاقی آدرنالین (نهاپر نالین). این داروهای احتمالاً در درمان آسم مهم نیستند [۱۳].

قبل از شرح داروهای فوق به ذکر خلاصه‌ای از فارماکولوژی انقباض عضلات برنش می‌پردازم: غضروف برنش قابل انقباض و اتساع نیست. عضلات پشت برنش هستند که با انقباض و اتساع خود قطر برنش را تنگ و گشاد می‌کنند. تحریک سمپاتیک یا استعمال آدرنالین موجب اتساع عضلات صاف برنش می‌شود.

بیدایم که آدرنالین محرک دو نوع گیرنده آلفا و بتا است. اتساع برنش پس ازه صرف آدرنالین بعمل تحریک گیرنده‌های بتا می‌باشد. کرچه سایقاً از آدرنالین بعنوان درمان آسم استفاده می‌شود ولی چون این دارو هم محرک گیرنده‌های آلفا و هم بتا است فکر کردند که فقط محرک‌های گیرنده بتا درمان آسم استفاده شود و در حال حاضر چنین داروهایی وجود دارند.

عوامل ایمو‌نولژیک در بیماری آسم اهمیت فراوانی دارند. تغییر و تصحیح این عوامل در حال حاضر مشکل است. بهر حال داروهای مورد استعمال در آسم فقط به درمان بیماری کمک می‌کنند و درواقع درمان قطعی و علمی نیستند.

ممکن است عفونت عامل مستعد کننده یا عارضه بیماری باشد و در این مورد باید از آنتی‌بیوتیک‌ها کمک گرفت.

دروآکشن آنتی‌زن - آنتی‌کورکه علت آسم است موادی مثل هیستامین، تزدیک‌عضله برنش آزادشده و باعث انقباض برنش و التهاب مخاط آن می‌شوند. بعد این مواد موجب انقباض عضلات برنش گردیده و ضمناً ترشحات برنش را چسبناک می‌کنند. باین ترتیب مجرای برنش نسبتاً بسته می‌شود که نه تنها از اثر داروی استنشاقی درجه‌بیط برنش جلو گیری می‌کند بلکه خود عامل مهمی در بوجود آوردن نارسائی تهیه ریوی است. بهمین دلیل است که گاهی مصرف داروهای متسخ کننده برنش به علت عدم امکان رسیدن کامل بدایه، به بهبودی کامل منجر نمی‌شوند [۱۳].

درمان آسم بر مبانی ذیر قرارداد:

۱ - جلو گیری از واکنش آنتی‌زن - آنتی‌کور: بوسیله کاهش حساسیت و یا در صورتی که آنتی‌زن شناخته شده باشد با جتنتاب از تماس بیمار با آن.

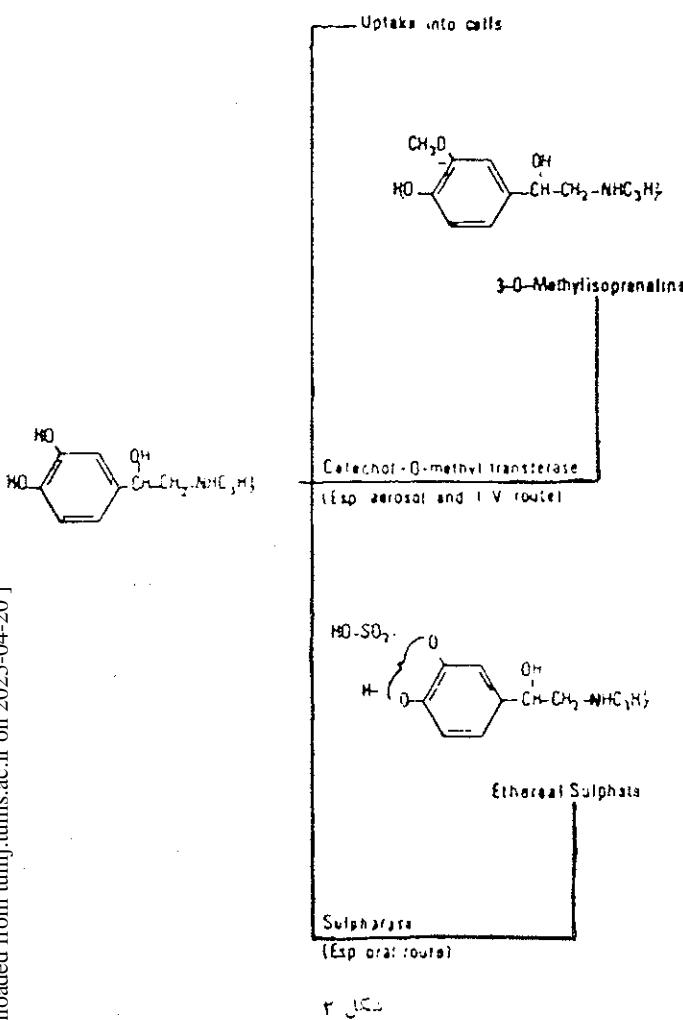
۲ - کاهش پاسخ به واکشن آنتی‌زن - آنتی‌کور: آنتی‌کور بطور غیر اختصاصی از طریق بکار بردن سدیم کروموجلکات (Cromoglycate) و یا مصرف استروئیدهای غده فوق کلیه.

۳ - داروهایی که بطور اختصاصی با مواد آزادشده از طریق واکنش آنتی‌زن - آنتی‌کور تضاد دارند. از میان این داروهای

* گروه ظارما کوادری دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

منتهی‌پس کرده و اثر ضدتوم و التهاب هم داشته باشد ولی روی هم رفتگه اثر خند آستماین دو دارو بعلت تحریک گیر نده بتا است که باعث اتساع عضلات صاف بر نش می‌شوند . هر دو دارو بعلت تحریک گیر نده بتا، محرك قلب هم هستند . ولی علاج ایزوپر نالین کمتر از آدرنالین تاکیکاردي میدهد [۷] .

ایزوپر نالین محرك قوى گیر نده بتا با اثر مختصر روی گیر نده آلفا است . مدت اثر دارو کم می‌باشد ذیرا بسرعت متاپلیزه می‌شود . پس از استنشاق بوسیله COMT (3-O-Metyliso prenaline) تبدیل تر انسفر از به ۳- او متیل ایزوپر نالین - (3-O-Metyliso prenaline) تبدیل می‌گردد . ماده جدید دارای اثر وقفه دهنده نسبتاً قوى گیر نده بتا می‌باشد . شاید تحمل نسبت به ایزوپر نالین استنشاقی تاحدی معلول این اثر باشد . دارو بعد از تجویز خود راکی به سولفات اتره تبدیل می‌شود . لهذا اذ این راه به مقادیر معمولی مؤثر نیست [۸] . مقادیر زیاد دارو بطریق خوراکی مؤثر است ولی اتساع بر نش حاصله با اثرات قلبی عروقی مشخصی همراه است . سر نوشتا ایزوپر نالین در بدن در شکل [۲] نشان داده شده است .



شکل ۲

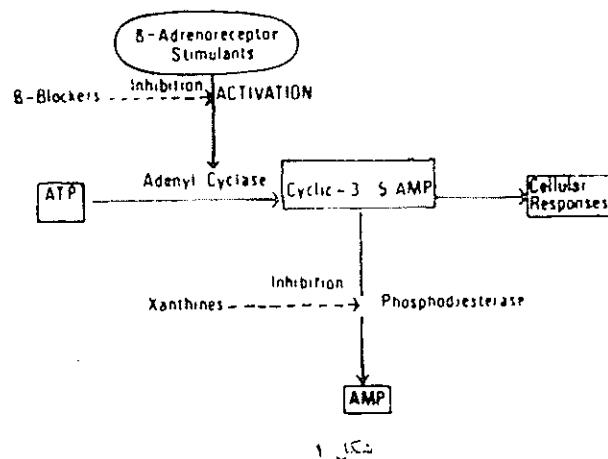
بعضی خواص محركهای گیر نده بتا عبارتند از :
در عضله صاف: شلی عضله صاف مجرای تنفس ، عروق
خونی عضلات زعدان ولوه گوارش .

در عضله قاب : افزایش قدرت و تعداد ضربات .

در عضله مخطط اندام : کاهش مدت انقباض .

تحریک گیر نده های بتا همچنین باعث تحریک گایکوژنولیز و گلیکولیز و لیپولیز می‌گردد . همینطور محركهای گیر نده بتا از آزادشدن SRS (Slow-Reacting Substance) ها جلوگیری مینمایند [۸] هم‌این اثرات هیستامین از Mast Cell تجویز قبلی داروهای وقفه دهنده بتامانند پروپرانولول جلوگیری یا کاهش می‌بندد .

چگونکی اثر تحریک گیر نده های بتا : اولین اثر تحریک آدنیل سیکلاز است . اثر محركهای گیر نده بتا روی آدنیل سیکلاز مطابق شکل (۱) است .



شکل ۱

آدنیل سیکلاز آنزیمی است که باعث تشکیل AMP (Cyclic 3,5 adenosine monophosphate) از ATP (آدنوزین تری فسفات) می‌شود [۱۷۹۱۶] . حلقوی حاصل باعث پاسخهای سلولی می‌گردد بطوریکه تزدیق آن در حیوانات بسیاری از اثرات ذکر شده بالارا ایجاد می‌کند . طبیعتاً تجویز قبلی داروهای وقفه دهنده گیر نده بتادر اثرات حلقوی اثری ندارند [۱۵] . بهر حال AMP حلقوی توسط هیدرولیز بی اثر شده و به آدنوزین مونوفسفات تبدیل می‌گردد و این واکنش توسط فسفودی استر از کاتالیز می‌گردد .

در آستم آدرنالین و ایزوپر نالین مصرف می‌گردد . این داروهای محرك گیر نده بتا بوده و بطور علامتی اختلال تنفس معلول اسپاسم بر نش را بر طرف می‌کنند . بنظر میرسد که آدرنالین در عین حال بعلت تحریک گیر نده های آلفا ، عروق مخاط بر نش را

بهترین داروی این دسته سالبوتامول (Salbutamol) است [۴۶]. سالبوتامول یک محرک گیرنده بنا است که اثر آن روی گیرنده بتابی برنش (β_2) بیشتر از اثر روی گیرنده بتابی قلبی (β_1) است در ضمن میزان اثرانتخابی سالبوتامول روی گیرنده بتابی برنش (β_2) بیشتر از اثر سایر محرک‌های شناخته شده گیرنده بتابا میباشد. برخلاف ایزوفرناالین، اثر سالبوتامول طولانی میباشد. علت آنست که سالبوتامول بتوسط کاتکول اومتیل تر انسفر از متابولیزه نمیشود. نتایج تجزیه بیات فارماکولوژیک نشان میدهد که سالبوتامول داروی قوی متسع کننده برنش در انسان است و اثری انتخابی‌تر، طولانی‌تر و کم عارض‌تر از ایزوفرناالین دارد. همچنین دارو فعالتر از اورسیپرناالین بوده و احتمال اعواد من [۳]. در حیوانات آزمایشگاهی سالبوتامول با اندازه ایزوفرناالین عضلات برنش را متصل نمینماید. در قلب مجزا ۲۰ برابر کمتر از ایزوفرناالین اثر تحریکی دارد [۶]. در مرگ ۲۵ برابر کمتر از ایزوفرناالین باعث افزایش ضربانات قلب میشود [۱۵].

اثر سالبوتامول از طریق آئروسل حداقل برابر ایزوفرناالین است ولی مدت اثر آن سه برابر ایزوفرناالین میباشد. تفاوت اثر آنها بعلت متابولیسم و دفع کلیوی آهسته سالبوتامول در مقایسه با متابولیسم ایزوفرناالین است. ولی تصور میشود که متابولیتهاي آن نیز فعالیت فارماکولوژیک داشته باشند.

بررسی تعداد ضربانات قلب و فشار خون شریانی در حال استراحت، در مدت ورزش و بعد از آن نشان داده است که سالبوتامول با مقادیر درمانی فاقد اثرات قلبی عرقی است. نتایج مشابه در افراد داوطلب سالم و بیماران آستمنی نیز مشاهده شده است. در افراد داوطلب با مقادیر زیادتر سالبوتامول (۵ استنشاق) تعداد ضربانات قلب کمی افزایش میباشد. در حالیکه بعد از ایزوفرناالین این افزایش بسیار مشخص تر است.

بطور خلاصه تحریک قلبی (گیرنده β_1) و حتی عضله صاف؛ با مقادیر درمانی دارو با توجه به اثر دارد و در برنش همچیز است [۹]. Trimetoquinol یک محرک قوی گیرنده بنا است. اثری قوی روی گیرنده بتابی برنش دارد. روی عضله قلب خودکجه‌هندی اثری ندارد. در صورتیکه در حیوانات دیگر مانند موش سفید بزرگ، گربه و سگ باعث اثرات کرنوتrop و اینوتrop مثبت میشود. هنوز ارزیابی کلی از نتایج بالینی استعمال آن در دردست نیست [۳].

تابحال تصور میشود که تنهای اثر مفیده محرک‌های گیرنده بتنادر آسم عمل و قدره دهنده آن را روی انقباض برنش از طریق اثر روی گیرنده

ایزوفرناالین استنشاقی باعث اتساع سریع و شدید برنش میشود ولی این اثر غالباً با تأکید کاردنی و افزایش دامنه بعض همراه است زیرا دارو بخوبی از مجاری تنفس جذب شده (شکل ۲) و روی گیرنده‌های بتابا اثر نمینماید. جذب آسان ایزوفرناالین از راه دهان و گلو و مجاری تنفس ممکن است به عوارض قلبی منجر شود. و این هنگامی است که مقادیر زیاد دارو بوسیله افراد هیپوکسیک مصرف گردد. زیرا ایزوفرناالین با داشتن اثرات کرونوتrop و اینوتrop مثبت احتیاج به اکسیژن عضله قلب را افزایش میدهد و در همین موقع با کم شدن فشار متوسط شریانی رسیدن اکسیژن بقلب کاهش می‌یابد. در حیوانات بی‌هوش شده این اثرات منجر بتوقف قلب میگردد [۵].

برای تولید داروهای تک روی برنش اثر پیشتر داشته باشند کوشش‌های زیادی شده و ایزواتارین بدست آمده است که اثر آن روی عضله صاف برنش ده برابر بیشتر از اثر آن روی قلب است [۱۲۹۰].

Lands و عمکاران او نه تنها یک محرک گیرنده بتابا عرضه کردند که ده برابر روی برنش قوی‌تر از قلب اثر میکنند بلکه فرضیه جالبی درباره طبیعت گیرنده‌های بتابا ارائه نمودند [۱۰۱۱۲]. بر پایه پاسخ‌های بافت‌های مختلف بقاعدگی زیادی از کاتکول آمین‌های غیر طبیعی، آنها تصور می‌نمایند که دو نوع گیرنده بتابا وجود دارد.

گیرنده بتابیک (β_1) که واسطه اثرات بتابی دستگاه عصبی سمپاتیک روی قلب، عضله روده و لیپولیز میباشد.

گیرنده بتابا دو (β_2) که واسطه اثرات مستقیم روی عضلات صاف برنش، عضله مخطط، گلیکوژنولیز و گلیکولیز میباشد. Orciprenaline یک مشتق زورسینول است [۸]. کاتکول نیست و بوسیله COMT غیرفعال نمیشود و احتمال از غشاء بیولوژیک عبور نمیکند و اثر آن از این طریق بر طرف نمیگردد. بطور استنشاقی مدت اثر آن از ایزوفرناالین طولانی‌تر است با تجویز خود را کی نیز مؤثر میباشد. و بدین جهت به آنژیم‌های سولفات‌ازدحامس نیست. همچگو نه مطالعه متابولیک بر روی اورسیپرناالین منتشر نشده است. اثر انتخابی اورسیپرناالین در گیرنده بتابی عضله برنش کم است. بنظر می‌رسد که از سایر داروهای این دسته اثر بیشتر روی برنش و اثر کمتری روی عضله قلب داشته باشد [۲].

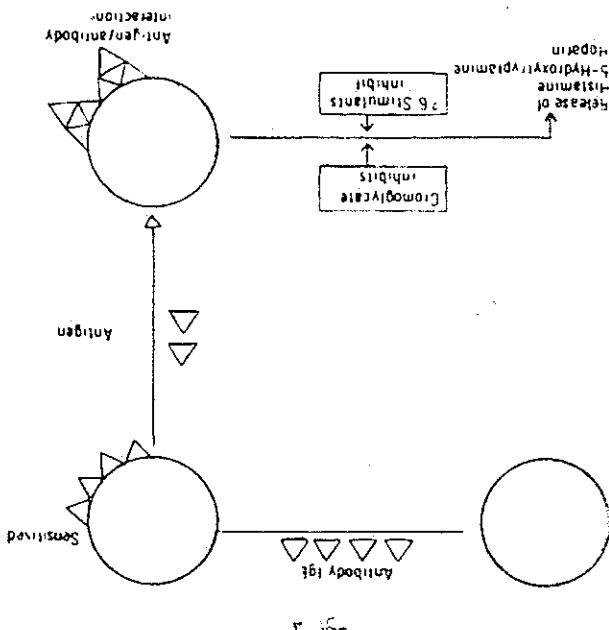
جستجو برای یافتن ترکیبات جدیدتر انجام گرفته است و چند گروه داروئی با اثر انتخابی محرک گیرنده بتابا بدست آمده است. اثر انتخابی این ترکیبات از داروهای ایکه قبل از این اثر شده است خیلی بیشتر میباشد.

پس از استولی اکنون معلوم شده است که این داروهای مانند کروموگلیکات ممکن است آزاد شدن اسپاسموژنها را از Mast Cell ها که بوسیله آنتیکورهای IgE یا IgG حساس شده اند و قله دهند [۱].

شکل (۳) واکنش های عربو طودرا نشان میدهد.

سدیم کرموگلیکات یک داروی سمپاتومیمتیک نیست بلکه احتمالاً روی غشاء Mast Cell اثر کرده و باعث ثبیت آن میگردد و بدین ترتیب مانع آزاد شدن مواد منقیض کننده بر نش (هیستامین و SRS) میگردد. این مواد بطور معمول از ترکیب آنتی ۵-آنتی کور حاصل میشوند.

سدیم کرموگلیکات در عدل ترکیب شدن آنتی ۵-آنتی کور دخالتی ندارد فقط بعد از ترکیب آن دووقبی از آزاد شدن مواد منقیض کننده بر نش اثر میگیرد و بدین ترتیب در جلو گیری از حملات آسماتیک مفید واقع میشود، ولی پس از برقراری حمله دیگر تأثیری ندارد [۱۳].



شکل ۳

References

- 1— Assem, E. S. K. & Schild, H. O. Nature (Lond.), 224: 1028, 1969.
- 2— Bergmann, J., Persson, H. & Wetterlin, K. Experientia, 25; 899, 1969.
- 3— Brittain, R. T. Postgraduate Med. J., Supp. 47: 11, 1971.
- 4— Brittain, R.T., Farmer, J. B., Jack, D., Martin, L. E. & Simpson, W. T. Nature (Lond.) 219: 862, 1968.
- 5— Collins, J. M., Mc Devitt, D. F., Shanks, R. G. & Swanton, J. G. Brit. J. Pharmacol. 36: 35, 1969.
- 6— Cullum, V. A., Farmer, J. B., Jack, D. & Levy, G. P. Brit. J. Pharmacol. 35: 141, 1969.
- 7— Ian R. Innes & Mark Nickerson. In Pharmacological Basis of Therap. Goodman & Gilman (Ebs) 516, 4th Ed. New York McMillan Co. 1971
- 8— Jack, D. D. Postgraduate Med. J., .47:8, 1971.
- 9— Kock, G. Postgraduate Med. J., Supp. 47:105, 1971.
- 10— Lands, A. M., Arnold, A., McMullif, J. P., Luduena, F. P. & Brown, T. G . Nature (Lond.), 214: 597, 1967.
- 11— Lands, A. M. & Brown, T. G., Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 116 : 331, 1964.
- 12— Lands, A. M., Luduena, F. P. & Buzzo, H. J. Life Sci., 6:2241, 1967.
- 13— Laurence, D. R. Clinical Pharmacology. 17. 11, Fourth Ed. Edinburgh and London, Peter Kneebone 1973.
- 14— Levine, R. A. & Vogel, J. A. J. Pharmacol. exp. Ther., 151:262, 1966.
- 15— Paterson, J. W. and Postgraduate Med. J., Supp. 47:38, 1971.
- 16— Rall, T. W. & Sutherland, E. W. Pharmacol. Rev. 11:464, 1959.
- 17— Sutherland, E. W. & Rall, T. W. Pharmacol. Rev. 12:265 1960.