

داروهای محرک گیرنده بتا و درمان آستم

دکتر محمد رضا زرین دست *

بحال فقط آنتی هیستامینیک ها بکار رفته اند ولی متأسفانه در درمان آستم بی اثرند .

۴ - داروهای آنتی کلینرژیک که اثر پاراسمپاتیک را روی عضله برنش وقفه میدهند . این داروها اغلب بی فایده بوده و ترشح برنش را نیز غلیظ میکنند .

۵ - داروهاییکه مستقیماً روی عضله برنش اثر شل کننده دارند و مهمترین گروه داروهای ضد آستم هستند . سمپاتومیمتیک های محرک گیرنده بتا مانند آدرنالین ، ایزوپرنالین ، سالبو-تامول ویا مشتقات تئوفیلین مانند آمینوفیلین وکلین تئوفیلینات در این گروه قرار دارند .

۶ - ایجاد انقباض عروقی در مخاط برنش از طریق تجویز استنشاقی آدرنالین (نهایزوپرنالین) . این داروها احتمالاً در درمان آستم مهم نیستند [۱۳]

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

میدانیم که آدرنالین محرک دو نوع گیرنده آلفا و بتا است . اتساع برنش پس از مصرف آدرنالین بعکس تحریک گیرنده های بتا میباشد . گرچه سابقاً آدرنالین بعنوان درمان آستم استفاده میشد ولی چون این دارو هم محرک گیرنده های آلفا و هم بتا است فکر کرده اند که فقط محرک های گیرنده بتا در درمان آستم استفاده شود و در حال حاضر چنین داروهایی وجود دارند .

عوامل ایمنولوژیک و روانی در بیماری آستم اهمیت فراوانی دارند . تغییر و تصحیح این عوامل در حال حاضر مشکل است . بهر حال داروهای مورد استعمال در آستم فقط به درمان بیماری کمک میکند و در واقع درمان قطعی و علتی نیستند .

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

درواکنش آنتی ژن - آنتی کور که علت آستم است موادی مثل هیستامین ، نزدیک عضله برنش آزاد شده و باعث انقباض برنش و التهاب مخاط آن میشوند . بعداً 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 در محیط برنش جلوگیری میکند بلکه خود عامل مهمی در بوجود آوردن نارسائی تهویه ریوی است . بهمین دلیل است که گاهی مصرف داروهای متسع کننده برنش به علت عدم امکان رسیدن کامل به ریه ، به بهبودی کامل منجر نمیشوند [۱۳] .

درمان آستم بر مبنای زیر قرار دارد :

۱ - جلوگیری از واکنش آنتی ژن - آنتی کور : بوسیله کاهش حساسیت و یا در صورتیکه آنتی ژن شناخته شده باشد با اجتناب از تماس بیمار با آن .

۲ - کاهش پاسخ به واکنش آنتی ژن - آنتی کور : آنتی کور بطور غیر اختصاصی از طریق بکار بردن سدیم کروموجلایکات (Cromoglycate) و یا مصرف استروئیدهای غده فوق کلیه .

۳ - داروهاییکه بطور اختصاصی با مواد آزاد شده از طریق واکنش آنتی ژن - آنتی کور تضاد دارند . از میان این داروها تا

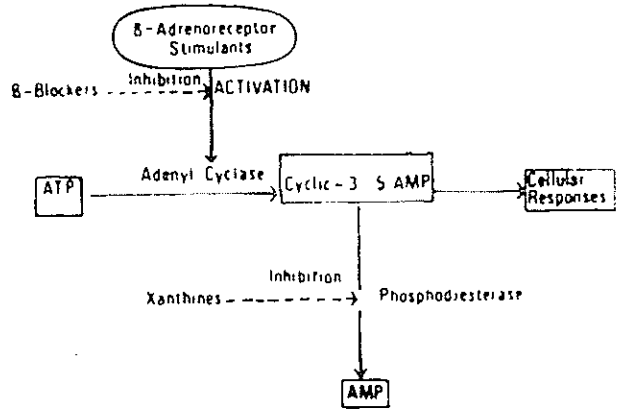
متقبض کرده و اثر ضد تورم و التهاب هم داشته باشد ولی روی هم رفته اثر ضد آستم این دو دارو به علت تحریک گیرنده بتا است که باعث اتساع عضلات صاف برنش میشوند. هر دو دارو به علت تحریک گیرنده بتا، محرک قلب هم هستند. ولی عملاً ایزوپرنالین کمتر از آدرنالین تاکیکاردی میدهد [۷].

ایزوپرنالین محرک قوی گیرنده بتا با اثر مختصری روی گیرنده آلفا است. مدت اثر دارو کم میباشد زیرا سرعت متابلیزه میشود. پس از استنشاق بوسیله COMT (کاتکول او متیل ترانسفراز) به ۳-اومتیل ایزوپرنالین (3-O-Metyliso-prenaline) تبدیل میگردد. ماده جدید دارای اثر وقفه دهنده نسبتاً قوی گیرنده بتا میباشد. شاید تحمل نسبت به ایزوپرنالین استنشاقی تا حدی معلول این اثر باشد. دارو بعد از تجویز خوراکی به سولفات اتره تبدیل میشود. لهذا از این راه به مقدار معمولی مؤثر نیست [۸] مقادیر زیاد دارو بطریق خوراکی مؤثر است ولی اتساع برنش حاصله با اثرات قلبی عروقی مشخصی همراه است. سر نوشت ایزوپرنالین در بدن در شکل [۲] نشان داده شده است.

بعضی خواص محرک های گیرنده بتا عبارتند از :
در عضله صاف: شلی عضله صاف مجرای تنفس، عروق
خونی عضلات زهدان و لوله گوارش.

در عضله قلب : افزایش قدرت و تعداد ضربانات.
در عضله مخطط اندام : کاهش مدت انقباض.
تحریک گیرنده های پناه همچنین باعث تحریک گلیکوژنولیز و گلیکولیز و لیپولیز میگردد. همینطور محرک های گیرنده بتا از آزاد شدن (Slow-Reacting Substance) SRS و بالاخره هیستامین از Mast Cell ها جلوگیری مینمایند [۸] همه این اثرات بوسیله تجویز قبلی داروهای وقفه دهنده بتا مانند پروپرانولول جلوگیری یا کاهش مینمایند.

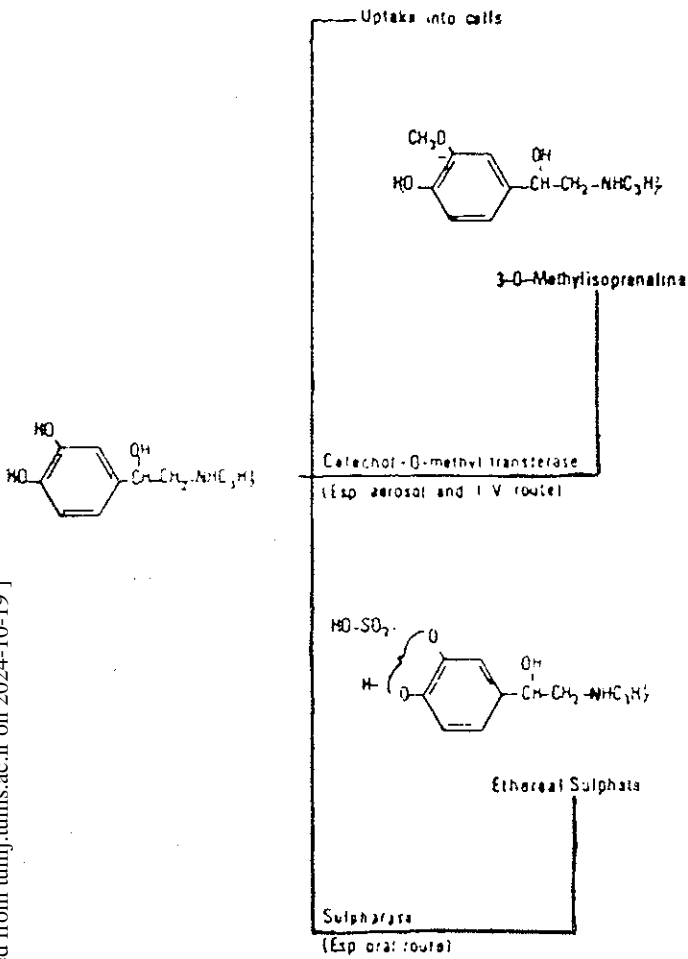
چگونگی اثر تحریک گیرنده های بتا : اولین اثر تحریک آدنیل سیکلاز است. اثر محرک های گیرنده بتا روی آدنیل سیکلاز مطابق شکل (۱) است.



شکل ۱

آدنیل سیکلاز آنزیمی است که باعث تشکیل حلقوی (Cyclic 3,5 adenosine monophosphate) از ATP (آدنوزین تری فسفات) میشود [۱۶ و ۱۷]. AMP حلقوی حاصل باعث پاسخهای سلولی میگردد بطوریکه نزدیک آن در حیوانات بسیاری از اثرات ذکر شده بالا را ایجاد میکند. طبیعتاً تجویز قبلی داروهای وقفه دهنده گیرنده بتا در اثرات AMP حلقوی اثری ندارند [۱۵]. بهر حال AMP حلقوی توسط هیدرولیز بی اثر شده و به آدنوزین مونوفسفات تبدیل میگردد و این واکنش توسط فسفودی استراز کاتالیز میگردد.

در آستم آدرنالین و ایزوپرنالین مصرف میگردند. این داروها محرک گیرنده بتا بوده و بطور علامتی اختلال تنفس معلول اسپاسم برنش را برطرف میکنند. بنظر میرسد که آدرنالین در عین حال به علت تحریک گیرنده های آلفا، عروق مخاط برنش را



شکل ۲

بهترین داروی این دسته سالبوتامول (Salbutamol) است

[۶ و ۴]. سالبوتامول يك محرک گیرنده بتا است که اثر آن روی گیرنده بتای برنش (β2) بیشتر از اثر روی گیرنده بتای قلبی (β1) است در ضمن میزان اثر انتخابی سالبوتامول روی گیرنده بتای برنش (β2) بیشتر از اثر سایر محرک های شناخته شده گیرنده بتا میباشد. برخلاف ایزوپرنالین، اثر سالبوتامول طولانی میباشد. علت آنست که سالبوتامول بتوسط کاتکول اومتیل ترانسفر از متابولیزم نمیشود. نتایج تجاربیات فارماکولوژیک نشان میدهد که سالبوتامول داروی قوی متسع کننده برنش در انسان است و اثری انتخابی تر، طولانی تر و کم عارضه تر از ایزوپرنالین دارد. همچنین دارو فعالتر از اورسی پرنالین بوده و احتمالاً عوارض آن نیز کمتر است [۳]. در حیوانات آزمایشگاهی سالبوتامول باندازه ایزوپرنالین عضلات برنش را متصل نمینماید. در قلب عجزاً ۲۰ برابر کمتر از ایزوپرنالین اثر تحریکی دارد [۶]. در سگ ۲۵۰ برابر کمتر از ایزوپرنالین باعث افزایش ضربانات قلب میشود [۱۵].

اثر سالبوتامول از طریق آئروسول حداقل برابر ایزوپرنالین است ولی مدت اثر آن سه برابر ایزوپرنالین میباشد. تفاوت اثر آنها بعلمت متابولیزم و دفع کلیوی آهسته سالبوتامول در مقایسه با متابولیزم ایزوپرنالین است. ولی تصور میشود که متابولیت های 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 عروقی است. نتایج مشابه در افراد داوطلب سالم و بیماران آستمی نیز مشاهده شده است. در افراد داوطلب با مقادیر زیاد تر سالبوتامول (۵ استنشاق) تعداد ضربانات قلب کمی افزایش مییابد. در حالی که بعد از ایزوپرنالین این افزایش بسیار مشخص تر است.

بطور خلاصه تحریک قلبی (گیرنده β1) و حتی عضله صاف؛ با مقادیر درمانی دارو با توجه به اثر دارو در برنش هیچ است [۹]. Trimetoquinol يك محرک قوی گیرنده بتا است. اثری قوی روی گیرنده بتای برنش دارد. روی عضله قلب خو کچه هندی اثری ندارد. در صورتیکه در حیوانات دیگر مانند موش سفید بزرگ، گربه و سگ باعث اثرات کرنوتروپ و اینوتروپ مثبت میشود. هنوز ارزیابی کلی از نتایج بالینی استعمال آن دارو در دست نیست [۳].

تابحال تصور میشود که تنها اثر مفید محرک های گیرنده بتا در آستم عمل و قته دهنده آنها روی انقباض برنش از طریق اثر روی گیرنده

ایزوپرنالین استنشاقی باعث اتساع سریع و شدید برنش میشود ولی این اثر غالباً با تاکیکاردی و افزایش دامنه نبض همراه است زیرا دارو بخوبی از مجاری تنفس جذب شده (شکل ۲) و روی گیرنده های بتا اثر مینماید. جذب آسان ایزوپرنالین 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 ایزوپرنالین با داشتن اثرات کرنوتروپ و اینوتروپ مثبت احتیاج به اکسیژن عضله قلب را افزایش میدهد و در همین موقع با کم شدن فشار متوسط شریانی رسیدن اکسیژن بقلب کاهش می یابد. در حیوانات بی هوش شده این اثرات منجر بتوقف قلب میگردد [۵].

برای تولید داروهاییکه روی برنش اثر بیشتر داشته باشند کوششهای زیادی شده و ایزوتارین بدست آمده است که اثر آن روی عضله صاف برنش ده برابر بیشتر از اثر آن روی قلب است [۱۲ و ۱۰].

Lands و همکاران او نه تنها يك محرک گیرنده بتا عرضه کردند که ده برابر روی برنش قوی تر از قلب اثر میکند بلکه فرضیه جالبی درباره طبیعت گیرنده های بتا ارائه نمودند [۱۱ و ۱۲]. بر پایه پاسخ های بافت های مختلف بتعداد زیادی از کاتکول آمین های غیر طبیعی، آنها تصور مینمایند که دو نوع گیرنده بتا وجود دارد.

گیرنده بتایک (β1) که واسطه اثرات بتای دستگاه عصبی سمپاتیکی روی قلب، عضله روده و لیبولیز میباشد.

گیرنده بتا دو (β2) که واسطه اثرات مستقیم روی عضلات صاف برنش، عضله مخطط، گلیکوژنولیز و گلیکولیز میباشد.

Orciprenaline يك مشتق زورسینول است [۸]. کاتکول

نیست و بوسیله COMT غیر فعال نمیشود و احتمالاً از غشاء بیولوژیک عبور نمیکند و اثر آن از این طریق بر طرف نمیکردد. بطور استنشاقی مدت اثر آن از ایزوپرنالین طولانی تر است با تجویز خوراکی نیز مؤثر میباشد. و بدین جهت به آنزیم های سولفا تاز حساس نیست. هیچگونه مطالعه متابولیک بر روی اورسپرنالین منتشر نشده است. اثر انتخابی اورسپرنالین در گیرنده بتای عضله برنش کم است.

Terbutaline هومولوگ اورسی پرنالین است. بنظر میرسد که از سایر داروهای این دسته اثر بیشتر روی برنش و اثر کمتری روی عضله قلب داشته باشد [۲].

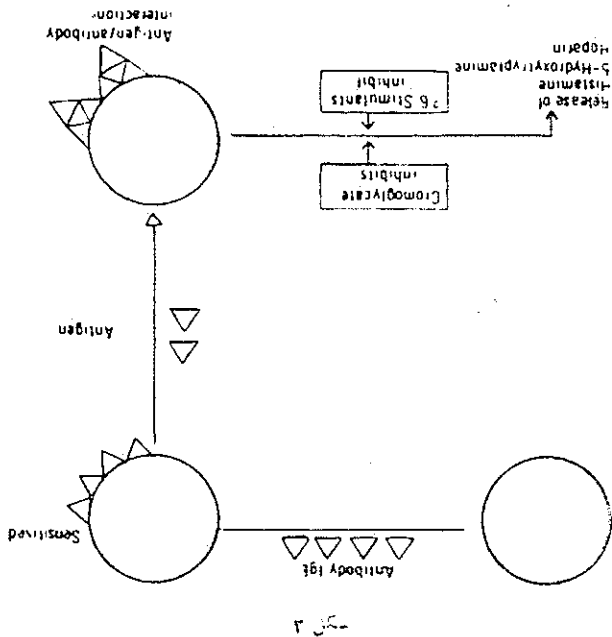
جستجو برای یافتن ترکیبات جدید تر انجام گرفته است و چند گروه دارویی با اثر انتخابی محرک گیرنده بتا بدست آمده است. اثر انتخابی این ترکیبات از داروهاییکه قبلاً گزارش شده است خیلی بیشتر میباشد.

بناست ولی اکنون معلوم شده است که این داروها مانند کروموگلیکات

ممکن است آزاد شدن اسپاسموژن‌ها را از Mast Cell ها که بوسیله آنتی کورهای IgG یا IgE حساس شده اند وقفه دهند [۸]. شکل (۳) واکنش‌های مربوطه را نشان میدهد.

سدیم کروموگلیکات یک داروی سمپاتومیمتیک نیست بلکه احتمالاً روی غشاء Mast Cell اثر کرده و باعث تثبیت آن میگردد و بدین ترتیب مانع آزاد شدن مواد منقبض کننده برنش (هیستامین و SRS) میگردد. این مواد بطور معمول از ترکیب آنتی ژن-آنتی کور حاصل میشوند.

سدیم کروموگلیکات در عمل ترکیب شدن آنتی ژن-آنتی کور دخالتی ندارد فقط بعد از ترکیب آن دو و قبل از آزاد شدن مواد منقبض کننده برنش اثر میکند و بدین ترتیب در جلوگیری از حملات آسماتیک مفید واقع میشود، ولی پس از برقراری حمله دیگر تأثیری ندارد [۱۳].



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 1. S. & 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., McMulliff, 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.