

آینده درمان دارویی آستم

(۱) دکتر علی کوشا

خلاصه:

آستم بیماری مزمنی است که با اسپاسم، التهاب و افزایش پاسخ دهی قابل برگشت راههای هوایی توسط محرکین مختلف ایجاد می شود. با توجه به مشخصات فوق داروهایی که در آستم مصرف می شوند به دو گروه بزرگ متسع کننده های برونش و داروهای ضد التهاب تقسیم می شوند. داروهای متسع کننده شامل بتا دو آگونیست ها (سالبوتامول)، گزانتین ها (تئوفیلین) و آنتی کولینرژیک ها (Ipratropium) می باشند.

کورتون اثرات خوب در درمان آستم و در آستم مزمن دارد بخصوص آستم های شدید و مقاوم به سایر داروها آخرین رده داروی مصرفی است ولی با توجه به اثرات سیستمیک آن بنظر می رسد کوشش محققین بر آن است که داروی ضد التهابی با اثرات موضعی در آستم راجایگزین آن سازند. قبل از آغاز بحث در زمینه تلاش پژوهشگران در راه نیل به این هدف، مختصری در مورد پاتوفیزیولوژی آستم توضیح داده و سپس مطالبی راجع به آنتاگونیست های لکوترین ها و مهارکننده های فسفودی استرازها و بعضی داروهای دیگر تحت بررسی در درمان آستم شرح داده خواهد شد.

علائم اختصاری

BALF=Bronchoalveolar Lavage Fluid

ECP= Eosinophilic Cationic protein

EDN= Eosinophilic Drived Neurotoxin EPO= Eosinophilic Peroxidase

FEV1=Forced Expiratory Volume in one second

flmp=formyl -methionyl -leucy -phenylamine

IL =interleukin

IP3=Inositol triphosphate

MBP=Major Basic protein

NK =Natural Killer cell

PAF=Platelet Activating factor

PDE=phosphodiesterase

PGF=Prostaglandin F

PMA=phorbol Myristate Actate

تعریف آستم و محرکین آن :

تعریف آستم در سال ۱۹۶۲ توسط انجمن توراسیک آمریکا بیان و بعداً در سال ۱۹۷۵ توسط WHO وکالچ پزشکان سینه آمریکا ابقاء شد. در آنجا آستم به صورت افزایش پاسخ دهی تراشه و برونش به محرکهای مختلف که با انسداد منتشر راههای هوایی خود را نشان می دهد تعریف و ذکر شده است که شدت این انسداد خود بخود یا با درمان تغییر می کند (۵).

محرکین مختلف ایمنونولوژیکی و غیر ایمنونولوژیکی باعث فعالیت های سلولهای مختلف می شوند که فعالیت های آنها باعث آستم می گردد. محرکین مختلف ایمنونولوژیکی که در واقع آلرژنها میباشند عبارتند از کپک ها، گرده های گیاهی، هیبره موجود در گرد و غبار، و به نسبت کمتر آلرژن های غذایی نظیر شیر، تخم مرغ و غیره (جدول ۱) که در آستم اکسترنسیک کودکان و بواسطه IgE نقش اتیولوژیک خود را در فعال کردن ماست سلها ایفا می کنند (۳۰-۲۹-۳-۱). محرکین غیر ایمنونولوژیکی مثل عفونت ها، اوزون که محرک سیستم اتونوم هستند و موادی از قبیل دود سیگار و داروهای نظیر اسپرین و هم چنین عواملی نظیر ورزش و هوای سرد و هورمون ها و مسائل روحی - روانی همگی عوامل بروز آستم اینترنسیک و یا مستقل از IgE هستند و با ایجاد التهاب عصبی و یا از طریق فعال کردن کمپلمان و تولید C3a, C4a, C5a و سلولهای التهابی را فعال می نمایند (۲۶، ۲۷، ۲۹).

جدول ۱ - برخی از آلرژنهای آستم را

کپک	گرده ها	حیوانات	غذا	گرد و خاک
Alternaria	علفها	گربه	شیر	هیره
A-Fumigatus	گلها	سگ	تخم مرغ	
Dry-rot	درختها	پر	ماهی	
Yeast	علفهای هرزه	اسب	میگو	

نقش سلولهای التهابی در آستم

سلولهایی که در آستم فعال می شوند و تحت عنوان سلولهای التهابی نامیده می شوند عبارتند از مونوسیت ها، ماکروفاژها، بازوفیل ها و ماست سلهای مخاط دستگاه

تنفسی و ائوزینوفیلها که بدنبال فعال شدن خود واسطه های شیمیایی را ترشح خواهند کرد (۴ و ۲۴). گذشته از آن سلولهای اپی تلیال راههای هوایی فعال شده نیز می توانند واسطه ها را ترشح نمایند (۷).

مونوسیت ها و ماکروفاژها نقش مهمی در پاتوژنز آستم دارند (۸ و ۷). مونوسیت های با چگالی پایین که قدرت تولید I1-beta آنها کمتر و لیوزم های آنها بیشتر است در بیماران آسمی بصورت داخل و خارج بدن قابلیت فعال شدن داشته و پیشتاز واکنش های ایمنی در آستم خفیف می باشند.

واسطه های که در چند دقیقه اول ترشح می شوند (شکل ۱) (۱) باعث اسپاسم برونش می گردند که این مرحله با مصرف داروهای متسع کننده برونش از قبیل بتا ۲ آگونیست ها درمان می شوند. ولی پس از ۶-۴ ساعت فاز دیررس آستم شروع که با ترشح واسطه ها و عمل آنها روی عروق و مخاط سلولهای اپی تلیال و سلولهای لکوسیتیر ایجاد التهاب می نماید (جدول ۲) (۵). التهاب باعث افزایش پاسخ دهی راههای هوایی می گردد که از مشخصات اصلی آستم است، بطوریکه معتقدند هر بیمار آستمی در طی فازی از بیماری خود آنرا بروز خواهد داد. در داخل ماست سلها یک سری مواد واسطه ای هستند که از قبل درون گرانول آنها تشکیل شده اند مثل هیستامین و فاکتورهای کیموتاکتیک ائوزینوفیلها و پولی مرفونوکلترها، ولی یک سری از آنها پس از فعال شدن ماست سلها از متابولیسم اسید آراشیدونیک و ازدومسیر در داخل گرانول آنها تولید می شوند. یک مسیر تحت عنوان ۵ - لیکوپواکسیژناز (5-LO)، موادی از قبیل لکوترینها (LT) را تولید می کند، و مسیریگری بنام سیکلواکسیژناز از قبیل ترومبوکسانها (TXA) را ایجاد خواهد کرد (۲۶-۴).

در داخل گرانولهای ائوزینوفیلها موادی مثل MBP, EDN, ECP, EPO و متابولیت های فعال اکسیژن موجودند که از عوامل صدمه به سلولهای اپی تلیال

غلظت به میکرومول	درصد ممانعت
۱	21 ± 9
۱۰	39.3 ± 7.4
۱۰۰	39.6 ± 8.4

این خواص فرموترول در هر مهار ترشح ECP ناشی از PAF در حضور مهارکننده های PDE نظیر Isobutyl meyhthyl Xanthine (IBMX) تسریع خواهد شد (۱۰).

آنتاگونیست های لکوترین ها

همانطور که ذکر شد لکوترین ها از طریق مسیر ۵-لیپواکسیژناز در راه های هوایی تولید می شوند (۹). برخی از لکوترین ها مثل سولفی دویپتید لکوترین ها (۱۰) و یا تولید سیستم لکوترین ها (۱۱) که کلا شامل لکوترین های D4, C4, E4 می باشند واسطه های التهابی قوی در آستم هستند. اثرات آنها و ترمبوکسان حاصل از مسیر سیکلواکسیژناز در نفوذ پذیری میکرو واسکولر و برونکواسپاسم و تشکیل ادم مخاطی و ترشح موکوس خلی قویتر از استیل کولین و هیستامین است (۹-۱۲) در حالیکه لکوترین های دیگر یعنی B4 فقط عامل کیموتاکتیک بوده و در انفیلتراسیون لکوسیت ها به برونش و تجمع و چسبندگی آنها به عروق موثر است (۹). تولید لکوترین ها هم در آستم حاد و هم در آستم مزمن افزایش می یابد (۱۳). در تحقیقی که روی میزان لکوترین های B4, C4, D4, E4 در خون و ریدی ۱۵ بیمار مبتلا به آستم آتوپیک و ۱۰ بیمار مبتلا به آستم غیر آتوپیک قبل از درمان و ۴ فرد سالم به روش رادیوایمونواسی صورت گرفت، نشان داده شد که میزان لکوترین ها در هر دو نوع آستم افزایش دارد و بین این دو از نظر میزان لکوترین ها فرق معنی داری نبود و میزان LTD4 در حمله متوسط آستم بیش از حمله خفیف بود که این امر به اهمیت لکوترین ها همراه سایر واسطه ها در التهاب راه های هوایی دلالت می کند (۱۴).

می باشند. انفیلتراسیون ائوزینوفیلها ناشی از آئرو آلرژنها در BALF خوکچه هندی یک اندکس خوبی از التهاب است. تجویز TERFENADINE (آنتاگونیست جدید H1) و تئوفیلین و سالبوتامول ۴ ساعت پس از تماس خوکچه هندی با آئرو آلرژنها روی انفیلتراسیون ائوزینوفیلها در برونش تاثیر ندارد، ولی اکثر آنها اگر بطور پروفیلاکتیک مصرف شوند می توانند انفیلتراسیون ائوزینوفیلها را کاهش دهند، در حالیکه مصرف پردنیزولون در هر موقع مانع از تهاجم ائوزینوفیلها ناشی از آلرژی می گردد (۹).

خواص ضد التهابی بتا ۲ آگونیست های جدید

باتوجه به اینکه بتا ۲ آگونیست های معمولی مثل سالبوتامول خاصیت متسع کننده برونشی دارند در آستم مصرف می شوند ولی متسع کننده های برونشی جدید مثل فورموترول اثرات ضد التهابی که دارند در فاز دیررس آستم روی تهاجم ائوزینوفیلها تاثیر می گذارند، بدین ترتیب که مانع انفیلتراسیون آنها در برونش می شوند (۱۰). در مطالعاتی که در انسان انجام گرفته ثابت شده که فورموترول در ممانعت از انفیلتراسیون ائوزینوفیلها ناشی از PAF و آزاد سازی پروتئین کاتیونیک آنها موثر است، و این عمل را در غلظت های ۱-۱۰۰ میکرومول انجام می دهد و هرچه غلظت آن بیشتر باشد این خاصیت آن بیشتر خواهد بود، بطوریکه در غلظت یک میکرومول $13 \pm 22.9\%$ و در غلظت ۱۰ میکرومول $12.7 \pm 51.6\%$ و در غلظت ۱۰۰ میکرومول $11.3 \pm 75\%$ ممانعت از مهاجرت ائوزینوفیلها را خواهیم داشت. سالبوتامول تا غلظت ۱۰۰ میکرومول چنین خواصی را ندارد. وقتی flmp بعنوان عامل کیموتاکسی ائوزینوفیلها بکار رود در مورد فورموترول همین نتایج حاصل خواهد شد. گذشته از آن فورموترول با غلظت ۱-۱۰۰ میکرومول از آزاد سازی پروتئین کاتیونیک ائوزینوفیلها وابسته به PAF جلوگیری می کند و درصد ممانعت آن به قرار ذیل است.

اعمال نوتروفیل هارامهار کنند. در مسیر لیپواکسیژناز دو آنزیم کلیدی وجود دارد که شامل خود آنزیم ۵ - لیپواکسیژناز و پروتئین فعال کننده این آنزیم می باشد (۹). در مطالعه ای که با Zileuton که مهارکننده رقابتی قابل برگشت ۵ - لیپواکسیژناز است و MK-886 که مهارکننده غیر قابل برگشت پروتئین فعال کننده ۵ - لیپواکسیژناز است صورت گرفت نشان داده شد که ایندو از چسبندگی و کیموتاکی نوتروفیل ها ممانعت می کنند ولی روی تولید آنیون سوپراکسید موثر نیستند (۱۹).

در مطالعه دیگری که روی دوماکول Zileuton و A78773 صورت گرفت اثرات آنها در آستم و بیماریهای التهابی خوب بود. اثر ایندو ملکول در مهار مسیر لیپواکسیژناز و جلوگیری از التهاب و آلرژی، ادم و اسپاسم برونش در سلولهای مختلف و بافت های بیولوژیک نظیر خون، اجزاء ریه و بافت تراشه حیوانات، قوی - انتخابی - مستقیم و قابل برگشت ذکر شد. البته اثرات A78773 نسبت به Zileuton در همه تست های Preclinical قویتر و طولانی تر بوده است (۲۰).

ZD2138 که یک مهارکننده اختصاصی مسیر لیپواکسیژناز دیگری هست، در آستم ناشی از اسپرین موثر است. در یک مطالعه دوسوکور که روی ۷ بیمار (۴ مرد) مبتلا به آستم ناشی از اسپرین با FEV1 پایه بیش از ۶۷٪ صورت گرفت، در دو مرحله ابتدا پلاسبو و دو هفته بعد از آن یک دوز ۳۵۰ میلی گرمی ZD2138 رابه بیماران دادند و ۴ ساعت پس از هر نوبت یک دوز اسپرین به بیماران داده شد و تا ۶ ساعت پس از تجویز اسپرین FEV1 کنترل شد. نتیجه حاصل از آن کاهش FEV1 در گیرندگان پلاسبو ۲۰٪ و در مصرف کنندگان ZD2138 ۵٪ بود که نشانگر بهبود FEV1 با این دارو و تاثیر خوب آن در آستم ناشی از اسپرین بود. گذشته از آن میزان LTB4 در خون در ساعت ۱۲ پس از مصرف تا ۷۰٪ و دفع ادراری LTE4 در ساعت ۶ پس از مصرف تا ۷۴٪ کاهش داشت (۱۰)، ولی این دارو در آستم ناشی از گردنه گیاهی، شوره بدن گربه، و هیره خانگی موثر نیست (۲۱).

با اندازه گیری LTE4 در ادرار و مایع حاصل از شستشوی برونش و آلوئول ها (BALF) می توان به میزان تولید لکوترین هاپی برد (۱۵). به هر حال لکوترین ها با خاصیت پیش التهابی (proinflammatory) که دارند اثرات پاتولوژیکی آستم را بطور داخل یا خارج بدن نشان داده اند (۱۳). لذا آنتاگونیست های آنهاروی برونکواسپاسم ناشی از آلرژیها، ورزش، هوای سرد و اسپرین موثر هستند (۱۶-۱۳) که تاثیر آنها بصورت بهبود قابل توجه علائم بالینی، اسپیرومتری و کاهش مصرف بتا ۲ آگونیست ها می باشد و اثرات آنها بصورت رقابت با رسپتورهای اختصاصی لکوترین ها و یامهار تولید آنها انجام می گیرد (۱۳).

از میان این داروها به بحث چند گروه اکتفامی کنیم:

۱ - با توجه به اهمیت سیستم لکوترین ها (C-LTS), ONO-1078 که آنتاگونیست آنهاست بادوز ۴۵۰ میلی گرم دوبار در روز روی ۱۱ بیمار مبتلا به آستم به مدت ۲۴ هفته مطالعه شد که در ظرف ۲ هفته اول مصرف آن کاهش شدت آستم و دفعات استنشاق Procaterol گزارش گردید که تا ۲۲ هفته بعد ادامه داشت (۱۷).

۲ - ICI - 214,209 که یک آنتاگونیست گیرنده های اختصاصی C-TLS است، روی ۱۰ مرد بالغ مبتلا به آستم آلرژیک خفیف مطالعه شد و اهمیت این لکوترینها در آستم آلرژیک و اثر این دارو در تسریع رفع اسپاسم برونش (از نظر زمان) و بهبود FEV1 نشان داده شد (۱۸).

۳ - MK-0679 که یک آنتاگونیست اختصاصی رسپتورهای لکوترین هاست در آستم بعلت اسپرین مفید است، زیرا بنظر می رسد که در آستم بعلت مصرف اسپرین و سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی میزان لکوترین ها افزایش می یابد (۱۶).

از لحاظ تثوریک مهارکننده های مسیر 5-LO این مزیت را بر آنتاگونیست های سیستم لکوترین ها دارند که از سنتز LTB4 نیز جلوگیری می کند (۵).

فعالیت مسیر 5-Lo در داخل نوتروفیل ها باعث چسبندگی و کیموتاکی آنها و صدمه ریوی ناشی از نوتروفیل ها می گردد (۱۹). لذا آنتاگونیست های آنها می توانند این

فونکسیون ciliary مخاط و دیافراگم (به خصوص دیافراگم خسته) و مهار فونکسیون سلولهای کشنده طبیعی (NK) رابعلت مهار PDE داراست (۲۸).

تثویلین خاصیت ضد التهابی دارد زیرا از پاسخ دیررس آستم بیش از پاسخ زودرس آن جلوگیری می کند ولی این دارو مانع تخلیه گرانولهای ائوزینوفیلها نمی شود. این دارو اثر تحریکی روی سلولهای سوپرسور + TCD8 دارد ،لذا در کنترل التهاب مزمن از این طریق نیز موثر است (۳). پنج گروه از ایزوآنزیم های اختصاصی PDE شناسائی شده اند . مهارکننده های اختصاصی ایزوآنزیم های III و IV مانع تجزیه cAMP گشته و بعثت افزایش آن باعث اتساع برونش می شوند . گذشته از آن مهارکننده های ایزو آنزیم IV اثر ضد التهابی نیز دارند زیرا مانع فعالیت سلولهای التهابی نظیر ائوزینوفیل و ماست سل و لنفوسیت می گردد (۲۹ و ۳۰).

ایزو آنزیم نوع IV فسفودی استراز از طریق افزایش متابولیسم cGMP و تبدیل آن به GMP باعث کاهش cGMP می گردد، لذا مهارکننده های آن باعث افزایش cGMP گشته که از طریق پروتئین کیناز G سبب اتساع برونش می گردد، ولی مهارکننده های آن اثرات ضد التهابی ندارند (۳).

در مطالعه ای که به منظور تعیین انواع ایزوآنزیم های PDE در شریان ریوی و اثرات مهارکننده های آنهاروی تون عروقی ناشی از PGE2 آلفا صورت گرفت ، مشخص گردید که در شریان ریه غیر از آنزیم نوع II باقی آنها وجود دارند و اثرات توأم مهارکننده های III و IV روی تون عروقی بهتر از نوع III و IV به تنهایی بوده است . در ضمن محققین نشان داده اند که آنزیم اختصاصی نوع III روی هیدرولیز cGMP تاثیر دارد و Motazipone بعنوان مهارکننده آن می تواند میزان cGMP را افزایش دهد (۳۰). در تحقیقی که روی ترشح هیستامین از بازوفیل هاناشی از PAF صورت گرفت ، نشان داده شد که PAF یک محرک قوی برای ترشح هیستامین از بازوفیل هاست و برای اثبات آن از مواد مختلفی نظیر AA-861 (مهار کننده اختصاصی

مهارکننده های فسفودی استراز

گروه دیگر از داروها که تحقیقات روی آنها متمرکز گردیده داروهای مهارکننده فسفودی استراز (PDE) هاست به امید آنکه بتوانند در التهاب ناشی از آستم موثر باشند . قبل از بحث این داروها بایستی راجع به آ-ام - پی حلقوی (cAMP) توضیح داده شود. برای بروز اثرات یک هورمون روی سلول (یا یک بافت که مجموعه ای از سلولهاست) لازم نیست که خود هورمون وارد سلول گردد زیرا cAMP داخل سلولی نقش اصلی را در این مورد ایفا می کند ، بدین ترتیب که هورمون به گیرنده مخصوص خود در سطح سلول باند و آندوباهم از طریق پروتئین G، داخل سلول افزایش دهد و افزایش cAMP باعث فعالیت پروتئین کیناز A (PKA) گشته که باعث بروز اثرات هورمون در سلول می گردد (۲۲ و ۲۳).

لازم به تذکر است که اثر cAMP روی سلولهای مختلف ، متفاوت است (۲۲). در مورد سلولهای التهابی نظیر ماست سلها و ائوزینوفیلها افزایش آن مانع آزاد شدن واسطه هامیگردد. از طرف دیگر این ماده روی گیرنده های بتا اثر کرده و افزایش آن باعث اتساع برونش از طریق گیرنده های بتامی گردد (۲۴، ۲۵، ۲۶). PDE با افزایش متابولیسم cAMP و تبدیل آن به AMP باعث کاهش سلولی cAMP می گردد (۳).

در بیماران آستما تیک فعالیت متیل ترانسفراز کمتر (۲۷) و فسفودی استراز بیشتر است (۲۷-۴). کیتوتی فن از طریق PDE و آدنیلات سیکلاز باعث افزایش cAMP گشته و از ترشح سلولی جلوگیری می نماید ، از طرف دیگر این ماده با اثر روی متیل ترانسفراز باعث بیان نرمال گیرنده های بتا ۲ می گردد (۲۶) ، که خود آنان در این بیماری دچار نقائص فونکسیونل یا بلوک هستند (۴، ۲۵، ۲۷). اصولاً "مهارکننده های PDE دودسته اختصاصی و غیر اختصاصی دارند.

تثویلین که بعنوان برونکودیلاتور مصرف می شود مهارکننده های غیر اختصاصی PDE است که اثرات دیگری بصورت آنتاگونیست گیرنده های آدنوزین ، بهبود

اساس آن رالتهاب می سازد. وجه مشخصه آن التهاب مداوم و پیشرونده در زیر مخاط راههای هوایی بصورت افزایش بافت مزانشیم زیرپای تلیموم وبافت همبند است (۳۶). علت التهاب واسطه های مختلفی است که توسط سلولهای التهابی مهاجم نظیر لنفوسیت ها، ائوزینوفیلها بداخل راههای هوایی ترشح می شوند از قبیل EPO-ECP-EDN-MBP و سایر متابولیت های فعال اکسیژن و لکوترین ها که باعث صدمه راههای هوایی می گردند که نمای بافت شناسی آستم مزمن است و صدمه راههای هوایی به نوبه خود باعث افزایش پاسخ دهی راههای هوایی می گردد که HALLMARK آستم است. برونکو دیلاتورهای جدید که در درمان آستم مطرح هستند شامل (۳):

- ۱ - بتا ۲ آگونیست های جدید که خاصیت ضد التهابی دارند نظیر سالمترول و فورموتول.
- ۲ - بازکننده های کانال پتاسیم: کانالهای پتاسیم که در غشاء سلول قرار دارند در تنظیم غشاء و تحریک پذیری سلول نقش دارند. بازکننده این کانالها داروهایی هستند که در این کانالها دخالت می کنند. داروهای خوراکی این گروه باتمبیلی که به عضلات صاف عروق دارند در بیماریهای قلبی عروقی مصرف می شوند. بعلا کاهش فشار خون و برافروختگی (۳) چون اثر آنها غیر انتخابی است (۴۱) تحقیق روی موادی از آن ها صورت می گیرد که بتوانند روی رده های خاص سلولی اثر و در درمان آستم بکار روند (۳۷) و شاید در آینده داروهای استنشاقی آن بتوانند در درمان آستم مطرح شود (۳). در ضمن، این داروها در کنترل التهاب عصبی آستم موثرند (۳۸ و ۴۲).
- ۳ - مهارکننده های اختصاصی PDE که با افزایش cAMP باعث اتساع برونش می شوند. لااقل ۵ ایزوآنزیم دارند. مهارکننده های نوع III و IV در اتساع برونش و نوع IV در ممانعت از ترشح سلولهای التهابی نظیر ائوزینوفیلها، ماست سلها و لنفوسیت ها نیز دخالت و اثرات ضد التهابی نیز دارد، لذا با ممانعت از التهاب باعث کاهش پاسخ دهی در تجربیات گشته است (۴۱).

مسیر ۵ - لیپواکسیژناز است) و مهارکننده های فسفودی استراز و مواد دیگری استفاده شد و گزارش گردید که AA-861 و ROLIPRAM (مهارکننده ایزوآنزیم نوع IV فسفودی استراز) در این مورد اثر مهاری دارد، در حالیکه ZKF95654 (مهارکننده ایزو آنزیم نوع III فسفودی استراز) در جلوگیری از ترشح هیستامین از بازوفیل توسط PAF هیچگونه اثری ندارند.

مهارکننده های PDE فعالیت ژنی نیز دارند زیرا باعث افزایش C-fos-mRNA و افزایش cAMP می شوند و این امر با ترکیب آنها با بتا ۲ آگونیست ها تشدید می یابد (۳۲). برای فعالیت سلولهای التهابی، افزایش کلسیم یونیزه سیتوزال مهم است. که این افزایش درد و مرحله صورت می گیرد. در مرحله اول IP3 باعث انتقال کلسیم از ذخائر درون سلولی به سیتوزال می گردد و در مرحله دوم بمنظور تداوم افزایش آن، کانالهای غشائی کلسیم باز و کلسیم از خارج سلول وارد سلول می گردد (۲۷ و ۲۸ و ۳۳ و ۳۴).

ROLIPRAM و سایر داروهای افزایشنده cAMP نظیر FORSKOLIN (محرک آدنیلات سیکلاز است، ۳۵) فقط با مهار مرحله دوم مانع ترشح هیستامین از بازوفیل های فعال شده توسط IgE می شوند، ولی وقتی عواملی نظیر flmp;PMA;C5a باعث فعالیت بازوفیل ها شوند مانع از ترشح هیستامین از آنها نمی شوند (۳۴). بعلا اهمیت ائوزینوفیلها در آستم، اثرات مهارکننده اختصاصی PDE روی cAMP ائوزینوفیلها مطالعه و مشخص گردید که R-ROLIPRAM (مهارکننده نوع ۴ PDE) باعث افزایش cAMP ائوزینوفیلها می شود، ولی SIQUAZODON (مهارکننده نوع ۳ PDE) و ZARPRINAST (مهارکننده نوع ۴ PDE) چنین خاصیتی ندارند (۲۹). مشتقات Rolipram نظیر benzamid با اثری که در کاهش تولید سوپراکسید آنیون ائوزینوفیل ها دارد در درمان آستم مطرح شده اند (۴۰).

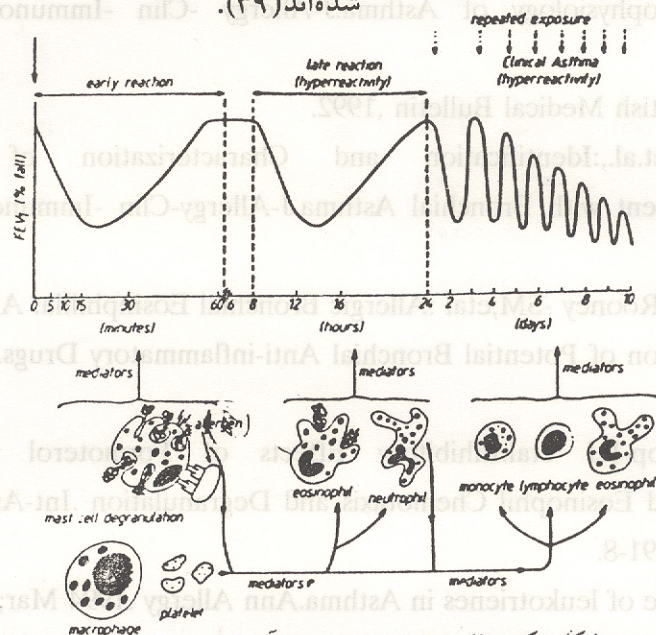
نتیجه
آستم یک بیماری پیچیده مولتی فاکتوریال است که

نوع IV و نوع III با دخالت در cGMP باعث اتساع برونش می شوند.

۴ - متسع کننده عروق نیترونظیر glyceryl nitroprusside و nitroiate باعث اتساع عضلات صاف در آزمایشات می گردد، زیرا با افزایش میزان گوانین سیکلاز باعث افزایش cGMP گشته ولی اثرات مزاحم

افزایش cGMP در اتساع عروق وجود دارد (۳).

۵ - آنتاگونیست های واسطه هاز قبیل آنتی کولینرژیک ها با اثر روی استیل کولین ، آنتی هیستامین ، آنتاگونیست های لکوترین ها ، ضد تاکی کینین ها نظیر آنتاگونیست های انتخابی NK2 و NK3 از قبیل SR348968 و آنتاگونیست های NK1 نظیر CP90345، CP99994 نیز در آستم مطالعه شده اند (۳۹).



شکل یک - فاز زودرس و دیررس آستم

جدول ۲ - واسطه های التهابی در آستم

نوع واسطه	انقباض برونش	ترشح موکوس	تراوش مویرگی	کیموتاکسی	آنتاگونیست
هیستامین	+	+	+	+	Terfenadine
پروستاگلاندین	+	+	+	+	—
F2,D2	+	+	+	+	—
I2,E2	-	+	(+)	-	—
ترومبوکسان	+	+	-	+	ICI-204,219
لکوترین B4	(+)	-	-	+	GR 32191
D4,C4	+	+	+	+	—
فاکتور تجمع پلاکتی	+	+	+	+	WEB 2086
برادی کینین	+	+	+	+	HOE 140
آدنوزین	+	+	-	-	Theophylline
Substance P	+	+	+	+	Spantide
آنافیلاتوکسین ها	+	+	+	+	—

REFERENCES:

- ۱ - دکتر رضا فرید حسینی: آستم کودکان - چاپ اول، سال ۱۳۷۲، انتشارات آستان قدس رضوی مشهد، ص ۹۵-۵۵.
- ۲ - مترجم: دکتر کیهانی - دکتر اشتیاقی، ایمونولوژی رویت. ۱۹۹۱، صفحه ۱۹۵.
- 3- P- Calvery, Nipride: chronic obstructive pulmonary disease, 1st Ed., Chapman & Hall medical, 1995, PP: 3-6, 6-21, 80-81, 399.
- 4- Shiffer A.L.M.D.: Pathophysiology of Asthma. J-Allergy - Clin - Immunol. 1991, Sep., 88(3): Part 2.
- 5- Barnes P.J.: Asthma. British Medical Bulletin, 1992.
- 6- Katsuyuki Tomia, K. et al.: Identification and Characterization of Monocyte Subpopulation from Patient with Bronchial Asthma. J-Allergy-Clin - Immunol 1995 Aug 96(2): 230-9.
- 7- Chand-N; Harrison -JE; Rooney -SM; et al: Allergic Bronchial Eosinophilia: A Therapeutic Approach for the Selection of Potential Bronchial Anti-inflammatory Drugs. Allergy. 1993 Nov, 48(8): 624-6.
- 8- Eda-R; Suqiyaama-H; Hoop-RJ et al: Inhibitory Effects of Formoterol on Platelet Activating Factor induced Eosinophil Chemotaxis and Degranulation. Int-Arch - Allergy - Immunol. 1993, 102(4): 391-8.
- 9- Handerson -WR Jr: Role of leukotrienes in Asthma. Ann Allergy. 1994 Mar; 72(3): 272-8.
- 10- Bando-T; Fujimura-M; Shintani-H; et al: Inhibitory Effect of Aerosol Administration of a Sulfidopeptide Leukotriene Antagonist on Bronchoconstriction induced by Antigen Inhibition in Guinea Pigs. Arzneimittelforschung. 1994 Jun; 44(6): 754-7.
- 11- Nasser -SM; Bell -GS; Foster-S; et al: Effect of 5-Lipoxygenase Inhibitory ZD2138 on Aspirin - induced Asthma.
- 12- Obata-T; Yamashita -N; Nakagawa-T: Leukotriene and Thromboxane Antagonists. Clin -Rev -Allergy. 1994 sPRING; 12(1): 79-93.
- 13- Chanarin N; Jegnston -SL: Leukotrienes as a Target in Asthma Therapy. Drugs. 1994 Jan; 47(1): 12-24.
- 14- Sasagawa -M; Satoh; Takemoto-A; et al: Blood Levels of Leukotrienes (LTC4, D4, E4, B4) in Asthmatic Patients during Attack and Remission. Arerugi. 1994 Jan; 43(1): 28-36.
- 15- Westcott-JY; Voelkel -NF; Jones -K; et al: Inactivation of Leukotriene C4 in the Airways and Subsequent Urinary Leukotriene E4 Excretion in Normal and Asthmatic Subjects. Am-Rev -Respir -Dis. 1993 Nov; 148(5): 1244-51.
- 16- Dahlen -B; Margolskee-DJ; Zetterstrom -O; et al: Effect of the Leukotriene Receptor Antagonist MK-0679 on Baseline Pulmonary Function in Aspirin Sensitive Asthmatic

Subjects. Thorax.1993 Dec ;48(12):1205 -10.

- 17- Taki-F;Suzuki -R ;Terii-K ;et al :Reduction of the Severity of Bronchial Hyperresponsiveness by the Novel Leukotriene Antagonists 4-oxo-8 [4-(4-phenyl -butoxy) benzoylamino] 2 (tetrazol -5-yl) -4h-1-benzopyran hemihydrate.Arzneimittelforschung. 1994 Mar;44(3):330-3.
- 18- Dahlen -B;Zetterstrom-O;Bjorck -T.et al:The Leukotriene Antagonist ICI -204 ,209 Inhibits the Early Airway Reaction to Cumulative Bronchial Chalange with Allergen in Atopic Asthmatics Eur-Respir -J .1994 Feb;7(2):324-31.
- 19-Guidot -DM ;Repine-MJ;Westcott-JY;et al :Intrinsic 5-lipoxygenase activity is required for neutrophil responsivity .proc- Nati - Acad-Sci-U-S-A.1994 Aug 16;91(17):8156-9.
- 20- Bell-RL;Lanni-C;Malo -PE;et al:Preclinical and Clinical Activity of Zileuton and A-78773.ann-N-Y-Acad-Sci.1993 Nov 30;696:205-15.
- 21- Nasser -SM; Bell - GS;Hawksworth - RJ;etal :Effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ZD2138 on allergen -induced early and late asthmatic response.Thorax.1994 Aug;49(8):743-8.
- 22-Guyton :Texbook of medical physiology .8th Ed., edition .W.B.Saunders 1991:813-15.
- 23-Stryer L.:Biochemistry .3th Ed.1988.Freeman :978.
- 24-Chernick:Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children.Fifth Ed. 1990.Saunders:557-601.
- 25-Behrman :Nelson Textbook of Pediatrics .14th.Saunders:1992 587-596.
- 26- Castillo-JG ;Oehling-A;Gamboa -PM:Mechanism of Ketotifen Action in Hypersensitivity Reactin .Its effect on cellular enzymatic activities .J-Investig -Allergol -Clin -Immunol .1991 Oct;1(5):315-23.
- 27- Stites D.P.;Abba I.Terr:Basic and Clinical Immunology; Seventh edition 7th Ed., Lange Medical Book 1991:388-394.
- 28-Coskey -LA;Bitting -J ;Roth -MD :Inhibition of Natural Killer Cell Activity by therapeutical Levels of Theophylline .Am-J-Respir -Cell -Mol -Biol . 1993 Dec;9(6):659-65.
- 29- Torphy -TJ;Barnette -MS ;Hay -DW ;et al :Phosphodiesterase IV Inhibitors as Therapy for Eosinophil - induced Lung Injury in Asthma .Environ -Health -Perspect .1994 Dec ; 102 Suppl 10:79-84.
- 30-Rabe -KF ;Tenor -H ;Dent -G ;et al:Identification of PDE Isozymes in Human Pulmonary Artery and Effect of Selective PDE Inhibitors .Am-J-Physiol .1994 May ;266(5 pt 1):L536-43.
- 31 -Columbo -M;Horowitz -EM ;Mckenzie -White -J;et al:Pharmacologic Control of Histamine from Human Basophils induced by Platelet Activating Factor .Int -Arch -Allergy -Immunol .1993 ;102 (4):383-90.

- 32- Kotecha -S ;Wilson -L ;Sutcliffe -S ;et al:Pharmacological Modulation of c-fos mRNA expression in the HL60 and U937 Cell Lines ,pulm -pharmacol .1993 Dec;6(4) 269-77.
- 33-John E.Kay :Mechanism of T Lymphocyte Activation. Immunology Letters.1991;29:51-4.
- 34- Botana-LM ;Macglashan -DW:Differntial Effect of cAMP -elevating Drugs on Stimulus - induced Cytosolic Calcium changes in Human Basophils .J-Leukoc -Biol .1994 Jun ;55(6):798-804.
- 35 - Fernandes -LB;Ellis -JL ;Undem -BJ :Potention of Nonadrenergic Noncholinergic Relaxation of Human Isolated Bronchus by Selective Inhibitors of Phosphodiesterase Isozymes .Am-J-Respir -Crit -Care -Med .1994 Nov ;150(5 pt 1):1384-90.
- 36 - Harrison -NK ;Dawes-KE ; Kwon -OJ ;et al :Effects of Neuropeptides on Human Lung Fibroblast Proliferation and Chemotaxis.Am-J-physiol .1995 Feb;(2 pt 1):L278- 83 .
- 37-Morley -J : Potassium Channel Openers and Asthma; Clin -Rev -Allergy .1994 Spring ;12(1):109-20 .
- 38- Ichinose -M;Miura -M;Takahshi - T ; et al :[Neurogenic Inflammation] .Nippon - Kyobu - Shikkan - Gakkai - Zasshi.1993 Dec;31 Suupl :172-5.
- 39-Canning -BJ ;Undem -BJ :Evidence that Antidromically Stimulated Vagal Afferents Activate Inhibitory Neurones Innervating Guinea -pig Trachealis .J-physiol -Land .1994 Nov 1;480(P13) : 613 -25.
- 40 - Ashton -MJ;Cook -DC;Fenton -G; et al :Selective Type IV Phosphodiesterase inhibitory as Antiasthmatic Agents .The syntheses and Biological Activities of 3-(cyclopentyloxy)-4- methoxybenzamides and Analogues . J- Med -Chem .1994 May 27;37(11) : 1696-703 .
- 41 - Undem -BJ ;Meeker -SN ;Chen -J :Inhibitory of Neurally Mediated Nonadrenergic , Noncholinergic Contractions of Guinea pig Bronchus by Isozyme -selective phosphodisterase inhibitors .J -pharmacol -Exp - Ther .1994 Nov ;27(2) : 811-7.
- 42 - Cook -NS ; Chapman -ID:Therapeutic Potential of Potassium Channel Openers in Peripheral Vascular Disease and Asthma .Cardiovasc - Drug -Ther .1993 Aug;7 Suppl 3:555-63.

FUTURE OF ASTHMA DRUG THERAPY

Kosha .A,MD

ABSTRACT:

Asthma is a chronic disease in which hyperactivity of airways to different stimuli is responsible for pathophysiologic changes seen. With respect to the pathophysiologic changes seen, the treatment can be divided into two groups:

bronchodilator and anti-inflammatory drugs.

Bronchodilators consist of beta 2 agonists (salbutamol), Xanthine (theophylline) and anticholinergic (ipratropium). Anti-inflammatory drugs used in the form of cromoglycate -NA (for prophylaxis) and corticosteroids (prednisone) for treatment of asthma.

Corticosteroids have good effects in the treatment of both acute attacks and in chronic asthma; and in severe cases of asthma, they are the last drugs which can be effective but because of their systemic effect, it seems better to substitute them with the new anti-inflammatory drugs. First of all, it is necessary to discuss about the pathophysiology of asthma briefly, and then a little about leukotrienes antagonists and phosphodiesterase inhibitors and the other new drugs under investigation.