

## رویکردهای درمانی و دارویی در درمان آسم: مروری بر داروهای معمول و جدید

قاسم واحدی<sup>۱</sup>، بهرام یآوری<sup>۲</sup>، سید شمس الدین اطهاری<sup>۱\*</sup>

(۱) گروه ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران  
(۲) گروه پزشکی مولکولی و بیوتکنولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

### چکیده:

در دهه‌های اخیر پیشرفت‌های درمانی و کشف و عرضه داروهای جدید ضد آسم بسیار محدود بوده است. در حقیقت در طی سه دهه اخیر داروهای مهارکننده لوکوترین‌ها، تنها کلاس جدید داروهای ضد آسمی بوده‌اند. با این حال، با پیشرفت‌های تازه در زمینه تحقیقات مولکولی در سال‌های گذشته، سرعت پژوهش بر روی مواد و ترکیبات با اثر درمانی افزایش یافته است. پژوهش بر روی داروهای جدید و عرضه داروهای قدیمی با اشکال و فرمول‌های جدید که عوارض جانبی کمتری داشته باشند، اهمیت بسیاری دارد. چرا که آسم یک بیماری طولانی مدت و مزمن است که هزینه‌های بسیاری را بر سیستم بهداشتی کشور تحمیل می‌کند. آسم‌های شدید و کنترل نشده و بیماری انسدادی مزمن ریه از جمله بیماری‌های پرهزینه، هم برای شخص بیمار و هم برای سیستم درمانی کشور است. این بیماری‌ها موجب کاهش کیفیت زندگی و سلامتی درصد قابل توجهی از افراد می‌شوند. ضمن اینکه مشکلات تنفسی و سلامتی جدیدی نیز ناشی از شهرنشینی و آلودگی هوا پدیدار شده است که موجب افزایش درصد بروز بیماری‌های تنفسی می‌شوند. از طرف دیگر داروهای فعلی مورد استفاده در درمان آسم نیز هر کدام دارای مزایا و معایب فارماکولوژیک و فیزیولوژیک خاص خود هستند. کورتیکواستروئیدهای ضد آسم فعلی اگرچه بصورت موضعی و استنشاقی استفاده می‌شوند ولی همچنان حایز نقطه ضعف اصلی خود یعنی انتشار سیستمیک در تمام بدن از طریق نفوذ در مخاط و سلول‌های اپیتلیال راه‌های هوایی هستند. استفاده طولانی مدت کورتیکواستروئیدها عوارضی از قبیل پوکی استخوان و سرکوب سیستم ایمنی را بهمراه دارد. سرکوب سیستم ایمنی خود می‌تواند سبب تشدید علائم آسم و استعداد ابتلا به بیماری‌های عفونی دیگر از جمله قارچ‌های فرصت‌طلب شود. از طرف دیگر کلونیزاسیون قارچی راه‌های هوایی می‌تواند بدون ظهور علائم مشخص عفونت قارچی باشد و احتمالاً موجب تشدید علائم تنفسی آسم نیز می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** آسم، درمان دارویی، کورتیکواستروئیدها

\* نویسنده مسئول:

دکتر سید شمس‌الدین اطهاری، گروه ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران، پست الکترونیک:  
[SS.Athari@gmail.com](mailto:SS.Athari@gmail.com)

**مقدمه:**

آسم که بعنوان یک بیماری تنفسی مزمن تعریف می‌شود، واکنش سیستم ایمنی بدن به مواد و ذرات آلرژی‌زا<sup>۱</sup> است. هر مقطع<sup>۲</sup> از حمله‌های آسمی بصورت افزایش ترشح موکوس<sup>۳</sup>، التهاب و بیش‌پاسخی<sup>۴</sup> مخاط مجاری تنفسی، انقباض عضلات صاف مجاری تنفسی و در نهایت سختی تنفس ظاهر می‌شوند. سه شاخص صدای خس‌خس سینه، سرفه و تنگی‌نفس<sup>۵</sup> به‌عنوان تظاهرات بالینی کلاسیک آسم شناخته می‌شوند. به‌دلیل واکنش التهابی شدید در آسم، تغییرات و آسیب‌های بافتی در مجاری تنفسی از جمله هیپرپلازی<sup>۶</sup> لایه سلول‌های ترشح‌کننده موکوس، هیپرتروفی<sup>۷</sup> عضلات صاف مجاری تنفسی و فیبروز<sup>۸</sup> برونش‌ها رخ می‌دهد. مجموعه این تغییرات بعنوان پدیده بازآرایی ساختار مجاری تنفسی<sup>۹</sup> تعریف شده‌اند [۱].

واکنش‌های نامناسب و بیش از اندازه سلول‌های سیستم ایمنی بدن سبب بروز علائم بافتی و بالینی آسم می‌شود. در طی روند آسم علاوه بر سلول‌های اپیتلیال<sup>۱۰</sup> و سلول‌های گلبت<sup>۱۱</sup> مجاری تنفسی، سلول‌های دندریتیک<sup>۱۲</sup>، سلول‌های T، ائوزینوفیل‌ها<sup>۱۳</sup>، ماست‌سل‌ها<sup>۱۴</sup> و برخی سلول‌های دیگر نیز در روند واکنش آسمی دخالت دارند. مهم‌ترین سایتوکاین‌ها در واکنش آسمی شامل IL-4، IL-5 و IL-13 هستند که اغلب توسط سلول‌های T نوع دو (TH2) ترشح می‌شوند و به همین دلیل با عنوان سایتوکاین‌های نوع دوم شناخته می‌شوند. در سال‌های اخیر نقش سایتوکاین‌های دیگری نیز که در روند واکنش‌های آسمی نقش کلیدی دارند مشخص شده است. از جمله می‌توان از

سایتوکاین‌های IL-25، IL-33 و TSLP نام برد که توسط سلول‌های اپیتلیال مجاری تنفسی ترشح می‌شوند. سایتوکاین‌های مهم دیگری نیز توسط سلول‌های T کمکی نوع ۹ و نوع ۱۷ (TH9, TH17) ترشح می‌شوند [۲].

آسم یک بیماری هتروژن<sup>۱۵</sup> و چندعاملی<sup>۱۶</sup> است. عواملی مانند محرک‌های محیطی، ژنتیک، آلودگی هوا، مواد غذایی و بیماری‌های عفونی واکنش آسمی را موجب می‌شوند [۳]. بنازگی نقش عواملی مانند آلودگی هوا در آسم در ایران بیشتر مورد توجه قرار گرفته است [۴]. در ایران در برخی شهرهای دارای هوای آلوده، میزان شیوع آسم بالاتری گزارش شده است. از جمله در تهران که شیوع آسم در میان کودکان بین ۱۶ تا ۳۵ درصد گزارش شده است. این به معنای درگیری یک ششم تا یک سوم جمعیت کودکان این کلان‌شهر با آسم است. شیوع آسم در تهران از بسیاری از شهرهای دیگر ایران بیشتر است [۵]. در سال‌های اخیر بدلیل خشکسالی طولانی مدت، کاهش ذخایر آبی و پوشش گیاهی کشور و وسعت یافتن کانون‌های گرد و غبار در اطراف شهرها، طوفان‌های ریزگردی که حاوی ذرات میکروبی، اسپورهای<sup>۱۷</sup> قارچی، گرده گیاهان و غبار هستند، در ایران به‌ویژه در مناطق غربی کشور بیشتر مشاهده شده‌اند. در این مناطق با افزایش آلودگی هوا، موارد بیشتری از بیماری‌های تنفسی مانند آسم گزارش شده است [۶]. اسپورها، ذرات و آلرژن‌های قارچی نیز از جمله مهم‌ترین عوامل محیطی تحریک و تشدیدکننده آسم هستند. آلرژن‌های قارچی موجب ترشح میزان زیادی ایمونوگلوبولین E (IgE) می‌شوند. حضور آلرژن‌های قارچی در بیماران آسمی در ایران شناسایی شده است. از جمله تولید IgE اختصاصی علیه آنتی‌ژن‌های قارچ‌های فوزاریوم سولانی<sup>۱۸</sup> و آلترناریا آلترناتا<sup>۱۹</sup> و گونه‌های مختلف قارچ کپکی<sup>۲۰</sup> جنس اسپریلوس<sup>۲۱</sup> در بیماران آسمی ایرانی شناسایی شده است [۷-۹].

<sup>15</sup> Heterogeneous

<sup>16</sup> Multifactorial

<sup>17</sup> Spore

<sup>18</sup> *Fusarium solani*

<sup>19</sup> *Alternaria alternata*

<sup>20</sup> Mold

<sup>21</sup> *Aspergillus*

<sup>1</sup> Allergen

<sup>2</sup> Episode

<sup>3</sup> Mucus

<sup>4</sup> Hyper responsiveness

<sup>5</sup> Dyspnea

<sup>6</sup> Hyperplasia

<sup>7</sup> Hypertrophy

<sup>8</sup> Fibrosis

<sup>9</sup> Airway remodeling

<sup>10</sup> Epithelial

<sup>11</sup> Goblet cells

<sup>12</sup> Dendritic cells

<sup>13</sup> Eosinophils

<sup>14</sup> Mast cells



در سال ۲۰۰۳ شیوع آسم در کل جمعیت ایران به میزان ۵/۵ درصد و در میان کودکان ۱۰ درصد برآورد شد [۱۰]. در گزارش جدیدتری در سال ۲۰۰۷ شیوع آسم در ایران در میان افراد کمتر از ۱۸ سال، در حدود ۱۳ درصد برآورد گردید [۵]. مقایسه این اطلاعات نشان‌دهنده افزایش سالانه شیوع آسم است. به دلیل ماهیت مزمن بیماری، هر ساله هزینه‌های زیادی برای درمان و کنترل آسم بر سیستم درمانی کشور تحمیل می‌شود [۱۱]. بیش از ۳۰۰ میلیون نفر در جهان دچار آسم هستند. و سالانه حدود ۲۵۰ هزار مرگ ناشی از این بیماری در جهان گزارش می‌شود. از میان افراد دچار آسم حدود ۱۰ الی ۱۵ درصد آنها دچار آسم شدید هستند. افراد دچار آسم شدید اغلب نیاز به درمان‌های دارویی پرهزینه، مداوم و درنتیجه پرمخاطره دارند [۱۰]. شدت آسم بر اساس راهنمای GINA<sup>۱</sup> به دو دسته متناوب و مداوم تقسیم می‌شود که آسم‌های مداوم خود به سه دسته آسم مداوم خفیف/ملایم، آسم مداوم متوسط و آسم مداوم شدید تقسیم می‌شوند. این رده‌بندی بر اساس مشاهده علائم بالینی آسم و آزمون‌های عملکردی ریه مانند آزمون دم‌سنجی (اسپیرومتری)<sup>۲</sup> انجام گرفته است [۱۲]. یک تقسیم‌بندی دیگر آسم را از لحاظ کنترل درمانی و دارویی به دو دسته آسم کنترل‌شده و آسم کنترل‌نشده تقسیم می‌کند. بتازگی تقسیم‌بندی روزآمدتری نیز ارائه شده است که آسم را بر اساس مکانیزم‌های پاتوفیزیولوژیک به چندین اندوتیپ تقسیم می‌کند [۱۳].

هر چند پیشرفت‌های دارویی در درمان آسم به کندی پیش می‌رود ولی امروزه درمان‌های ضدآسم<sup>۳</sup> بسیار کارآمدی وجود دارند. داروهای آگونیست آدرنورسپتور بتا<sup>۴</sup> (آگونیست گیرنده‌های بتا آدرنال) بعنوان موثرترین داروهای گشادکننده برونش‌ها<sup>۵</sup> به کار می‌روند. داروهای کورتیکواستروئید<sup>۶</sup> هم به‌عنوان داروهای ضد التهابی کارآمد در درمان آسم استفاده می‌شوند. درمان استاندارد طلائی<sup>۷</sup> آسم، ترکیبی از این دو گروه دارویی است. در ۳۰

سال اخیر تنها گروه دارویی جدید تایید شده و پذیرفته شده همگانی ضدآسم، آنتاگونیست‌های لوکوترین<sup>۸</sup> بوده‌اند که البته کمتر از داروهایی مانند کورتیکواستروئیدها در درمان و کاهش علائم آسم موثر بودند [۱۴]. با این وجود درمان‌های جدید با تکیه بر مکانیزم‌های مولکولی و ایمنی‌شناسی آسم مانند درمان‌های ضد سائتوکائینی و مهارکننده‌های مولکول‌ها یا آنزیم‌های موثر در مسیرهای التهابی در حال توسعه هستند. درمان‌های جدید بویژه برای بیمارانی که دچار آسم شدید<sup>۹</sup> غیر قابل کنترل<sup>۱۰</sup> یا با پاسخ‌دهی ضعیف دارویی هستند، مفید است. حدود ۵ الی ۱۰ درصد از بیماران آسمی، دچار آسم شدید با پاسخ ضعیف به داروهای ضد آسم هستند [۱۵]. بیماران دچار آسم شدید که بیماری‌شان با درمان‌های معمول قابل کنترل نیست، به تنهایی مسئول حدود نصف هزینه‌های سیستم بهداشتی برای کنترل آسم هستند. هزینه‌های درمانی بیماران دچار آسم شدید چند برابر بیماران با آسم متناوب و مداوم خفیف و متوسط است [۱۶]. کنترل ناکارآمد و ضعیف آسم موجب افزایش هزینه‌های مقابله با آسم می‌شود [۱۷]. به همین دلیل درمان کارآمد این افراد با استفاده از داروها و روش‌های درمانی جدید، اهمیت بسیاری در کاستن از هزینه‌ها و صرفه‌جویی در سیستم بهداشتی کشورهای مختلف دارد.

### داروهای ضد آسمی در حال استفاده:

بعضی از داروهای کارآمد ضد آسمی که هم‌اکنون در دسترس‌اند، منشا طبیعی دارند. برخی از این داروها در هنگام اکتشاف اثرات گیاهان دارویی بدست آمده‌اند. از جمله این داروها می‌توان آتروپین<sup>۱۱</sup>، کرومون‌ها<sup>۱۲</sup> (از دسته کرومogliکات<sup>۱۳</sup>، که از یک گیاه دارویی مدیترانه‌ای مشتق شده‌اند) و زانتین‌های<sup>۱۴</sup> غذایی مانند تثوفیلین<sup>۱۵</sup> را نام برد. موثرترین داروهای ضد آسم نیز از هورمون‌های طبیعی بدن مشتق گردیده‌اند. بطور مثال داروهای آگونیست گیرنده‌های بتای آدرنال از هورمون آدرنالین و

<sup>۸</sup> Leukotriene antagonists

<sup>۹</sup> Severe asthma

<sup>۱۰</sup> Uncontrolled

<sup>۱۱</sup> Atropine

<sup>۱۲</sup> Chromones

<sup>۱۳</sup> Chromoglycates

<sup>۱۴</sup> Xanthines

<sup>۱۵</sup> Theophyllines

<sup>۱</sup> Global Initiative for Asthma (GINA)

<sup>۲</sup> Spirometry

<sup>۳</sup> Antiasthma therapies

<sup>۴</sup> Beta-adrenoceptor agonists

<sup>۵</sup> Bronchodilator

<sup>۶</sup> Corticosteroid

<sup>۷</sup> Gold Standard

داروهای کورتیکواستروئیدی از هورمون کورتیزون<sup>۱</sup>، مشتق شده‌اند [۱۴]. این موضوع نشان‌دهنده آن است که همچنان می‌توان گیاهان دارویی و سایر مواد طبیعی بدن را بعنوان منبع اصلی اکتشاف داروهای جدید ضد آسمی برشمرد. داروهای ضد آسمی از نظر عملکردی به شاخه‌های مختلفی تقسیم می‌شوند. در طی زمان، داروهای جدیدی در هر شاخه ساخته و معرفی شده‌اند یا اینکه بطور کلی شاخه جدیدی از داروها معرفی شده است. بنابراین در ابتدا روش‌ها یا داروهای ضد آسمی موجود در ایران یا کشورهای معتبر معرفی می‌گردد، سپس داروها یا شاخه‌های جدید دارویی معرفی می‌شوند.

### روش‌ها یا داروهای موجود:

#### ۱) ممانعت از مواجهه زود هنگام با آلرژن‌ها

در افراد آتوپیک و دارای پس‌زمینه، حساسیت به آلرژن‌ها در ایجاد آسم نقش اساسی دارد. از این رو ممانعت از مواجهه زود هنگام با آلرژن‌ها و جلوگیری از ایجاد حساسیت به آنها می‌تواند مفید باشد. بعنوان نمونه، در برخی پژوهش‌ها روشن شده است که در دوران کودکی، میزان مواجهه زود هنگام با مایت<sup>۲</sup> (موجودات بسیار ریز)، که در گرد و غبار خانگی زندگی می‌کنند با میزان نهای حساسیت به آلرژن‌ها ارتباط دارد [۱۸]. در مورد حیوانات خانگی، موضوع کمی متفاوت است. در صورتیکه مواجهه با حیوان خانگی زود هنگام و در کودکی باشد موجب کاهش حساسیت و برعکس، در صورت مواجهه دیرتر موجب ایجاد حساسیت می‌شود. با این وجود، در تحقیقات نتایج متنوعی از کاهش میزان مواجهه زود هنگام با مایت خانگی مشاهده است. در بیشتر تحقیقات، کاهش مواجهه موجب هیچ اثری نشده است و در برخی حتی موجب افزایش حساسیت از طریق تولید IgE شده است [۲۰، ۱۹]. چنین نتایج نامیدکننده‌ای از پیشگیری از طریق کاهش مواجهه می‌تواند با دلایلی توجیه شود. از جمله این حقیقت که مواجهه‌های با میزان بسیار کم آلرژن موجب ایجاد حساسیت می‌شوند. همچنین در طی روند مواجهه، استفاده از هر چیزی غیر از آلرژن تمام و کمال می‌تواند موجب نتیجه معکوس شود. از روش‌های دیگر کمک گرفتن از تغذیه مادر است

بگونه‌ای که در جیره غذایی خود تا حد ممکن مقادیر کمتری مواد آلرژن دریافت می‌کند تا در نهایت مواد آلرژن کمتری از طریق شیر مادر به کودک منتقل شوند [۲۱]. برای مقابله با آلرژی بادام زمینی، مواجهه با دوز بالای بادام زمینی بجای روش ممانعت از مواجهه پیشنهاد شده است [۲۲].

#### ۲) کورتیکواستروئیدها

کورتیکواستروئیدها در برخی از منابع بنام گلوکوکورتیکوئیدها<sup>۳</sup> نیز شناخته می‌شوند. ولی از نظر علمی نام گلوکوکورتیکوئیدها به تمام هورمون‌های استروئیدی گفته می‌شود در حالیکه نام کورتیکواستروئید تنها شامل هورمون‌های استروئیدی ترشح شده از غده آدرنال می‌شود [۲۳]. جایزه نوبل سال ۱۹۵۰ به کاشف هورمون‌های کورتیزول<sup>۴</sup> و آدرنوکورتیکوتروپیک<sup>۵</sup> (ACTH) به دلیل اهمیت آن اعطا شد.

کورتیکواستروئیدها همچنان به‌عنوان قوی‌ترین داروهای ضد آسمی و ضد آلرژی شناخته می‌شوند و هنوز هیچ شاخه دارویی با میزان اثر مشابه ساخته نشده است [۲۴]. در بررسی‌های اولیه پس از کشف، تزریق ACTH موجب از بین رفتن کامل خلط و عوارض بالینی آسم در بیماران شد [۲۵]. این دسته از داروها در ابتدا بصورت تزریقی و سپس بصورت خوراکی در بیماران دچار آسم استفاده شدند. با این وجود عوارض شناخته شده این داروها مانند کوتاه ماندن قد در کودکان، پوکی استخوان و اختلالات متابولیک مانع اصلی در مصرف طولانی مدت آنها هستند. به دلیل این مشکلات، محققان به فکر استفاده از شکل استنشاقی این داروها افتادند تا دارو تنها بصورت موضعی اثر کند و اثرات شدید سیستمیک ایجاد نکند. کورتیزون و دگزامتازون<sup>۶</sup> استنشاقی اثر درمانی ضعیفی داشتند چرا که نمی‌توانستند بصورت موضعی عمل کنند. مدتی بعد مشخص شد که اثر موضعی خوب با رنگ‌پریدگی و سفید شدن پوست ارتباط مستقیم دارد. بر همین اساس تستی طراحی شد تا داروها آزمایش شوند [۲۶]. هیدروکورتیزون<sup>۷</sup> در این تست (ایجاد

<sup>3</sup> Glucocorticoids

<sup>4</sup> Cortisol

<sup>5</sup> Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)

<sup>6</sup> Dexamethasone

<sup>7</sup> Hydrocortisone

<sup>1</sup> Cortisone

<sup>2</sup> Mite

رنگ‌پریدگی در پوست) موفق نبود اما دو استروئید سنتتیک (مصنوعی) شامل بکلامتازون دی‌پروپیونات<sup>۱</sup> (BDP) و بتامتازون-۱۷-والرات<sup>۲</sup> نتایج خوبی در تست رنگ‌پریده کردن پوست ایجاد کردند. آزمایش موضعی آنها در مقابله با اگزما نیز نتایج خوبی داشت که نشان‌دهنده پتانسیل خوب آنها در اثرگذاری خوب به شکل استنشاقی بود. آزمایش BDP روی بیماران مشخص کرد که این دارو در کاهش علائم و کاهش نیاز به کورتیکواستروئیدهای خوراکی بسیار موثر است [۲۷]. همچنین در همان زمان مشخص شد که دارو در بیمارانی که شمارش ائوزینوفیل زیاد داشته‌اند، بهترین اثر را داشته است که این خود نشان‌دهنده ارتباط عملکرد درمانی این دارو با ائوزینوفیل‌ها بود [۲۴]. در حقیقت این داروها موجب کاهش میزان بیان ژن‌های مرتبط با پاسخ‌های التهابی و در نتیجه سرکوب و کاهش واکنش‌های التهابی می‌گردند. با این وجود این داروها در درمان برخی بیماری‌های تنفسی دیگر، مانند بیماری انسدادی مزمن ریه، اثر کمتری دارند یا حتی اثری ندارند. برخی سازوکارهای مقاومت نسبت به اثرات این دارو تاکنون شناخته شده است [۲۸].

## ۲) آگونیست‌های گیرنده‌های بتا ۲ آدرنال (گشاد کننده‌های برونشی)

گیاه افدرا از زمان‌های قدیم توسط تمدن‌های باستانی به عنوان گیاهی دارویی برای درمان بیماری‌های تنفسی استفاده می‌شد. ماده موثر این گیاه افدرین<sup>۳</sup> نام دارد که یک آگونیست گیرنده‌های آلفا و بتا است. این ماده همچنین تولید و ترشح نوراپی‌نفرین را که خود یک آگونیست پر قدرت گیرنده آلفا است، بهبود می‌بخشد. افدرین موجب بهبود وضعیت تنفسی در آسم می‌شود [۲۹]. ایزواتارین<sup>۴</sup> و ایزوپرنالین<sup>۵</sup> داروهای دیگری بودند که پس از افدرین بعنوان آگونیست‌های کوتاه اثر گیرنده بتا و گشادکننده برونشی معرفی شدند. بطور کلی داروهای آگونیست گیرنده بتا به دو دسته کوتاه اثر<sup>۶</sup>

(SABA) و طولانی اثر<sup>۷</sup> (LABA) تقسیم می‌شوند. داروهای کوتاه اثر استنشاقی همچون سالبوتامول<sup>۸</sup> و توربوتالین<sup>۹</sup>، موثرترین گشادکننده‌های برونشی در دسترس برای بهبود سریع آسم هستند. سالمترول<sup>۱۰</sup> و فورمترول<sup>۱۱</sup> هم بعنوان داروهای طولانی اثر شناخته می‌شوند. سالبوتامول، بعد از معرفی تا به امروز پرمصرف‌ترین داروی ضد آسمی بوده است. این داروها از طریق فعال کردن یک پیامبر داخل سلولی موجب فعال شدن پروتئین کیناز A می‌شوند. سپس این پروتئین، آنزیم میوزین کیناز را فسفریله کرده و موجب شل شدن عضلات صاف برونش‌ها می‌شود. در نتیجه انسداد و گرفتگی برونشی ناشی از آسم رفع می‌شود. داروهای طولانی اثر شامل فورمترول و سالمترول گشادی برونش‌ها را به مدت حداقل ۱۲ ساعت القا می‌کنند و بعنوان درمان تکمیلی آسم کنترل نشده (با داروهای استنشاقی کورتیکواستروئید) استفاده می‌شوند. داروی جدیدتری که مدت اثر آن تا ۲۴ ساعت ادامه می‌یابد بنام اینداکاترول<sup>۱۲</sup> نیز در حال آزمایش و توسعه است. درمان تک‌دارویی با این داروها توصیه نمی‌شود چرا که موجب پنهان کردن اثرات التهابی در حال تشدید می‌شوند [۳۰].

## ۳) آنتاگونیست‌های گیرنده‌های موسکارینی

هر دو داروی آتروپین و اسکوپولامین<sup>۱۳</sup> منشا گیاهی دارند. این دو دارو آنتاگونیست گیرنده‌های موسکارینی<sup>۱۴</sup> هستند. گیرنده‌های موسکارینی آهنگ انقباضی ماهیچه‌های صاف را تنظیم می‌کنند. این داروها آنتاگونیست گیرنده‌های موسکارینی شناسایی کننده استیل‌کولین<sup>۱۵</sup> هستند. استیل‌کولین یک پیامبر عصبی است. آتروپین و اسکوپولامین تا قبل از معرفی گشادکننده‌های برونشی جدید، به عنوان گشادکننده برونشی نسبتاً موثر استفاده می‌شدند. بعد از معرفی داروهای جدید، استفاده از آتروپین کاهش پیدا کرد. بویژه

<sup>7</sup> Long Acting Beta Agonists

<sup>8</sup> Salbutamol

<sup>9</sup> Terbutaline

<sup>10</sup> Salmeterol

<sup>11</sup> Formoterol

<sup>12</sup> Indacaterol

<sup>13</sup> Scopolamine

<sup>14</sup> Muscarinic receptors

<sup>15</sup> Acetylcholine

<sup>1</sup> Beclometasone dipropionate

<sup>2</sup> Betamethasone 17 valerate

<sup>3</sup> Ephedrine

<sup>4</sup> Isoetharine

<sup>5</sup> Isoprenaline

<sup>6</sup> Short Acting Beta Agonists

بصورت پودر بداخل دستگاه تنفسی اسپری می‌شد. به همین دلیل تلاش شد تا موادی مشابه با اثر بهتر و طولانی‌تر ساخته شود. ندوکرومیل سدیم<sup>۵</sup> به‌عنوان یک داروی کرومونی دیگر با مدت اثر کمی طولانی‌تر از DSCG ساخته و معرفی گردید. سازوکار دقیق عمل و اثر کرومون‌ها تاکنون مشخص نشده است. با این وجود شواهدی از اثرات آنها روی کانال‌های کلرایدی و مهار عملکرد ماست‌سل‌ها یافت شده است. این دو دارو در بعضی از دسته‌بندی‌ها به‌عنوان داروهای مهار کننده ماست‌سل‌ها نیز نامگذاری می‌شوند [۳۴،۳۳].

#### ۵) آنتاگونیست‌های مواد میانجی (آنتاگونیست‌های گیرنده‌های لوکوترین<sup>۶</sup>)

حدود ۱۰۰ میانجی در مسیرهای التهابی آسم وجود دارد که کار بر روی برخی از آنها برای رسیدن به اثر ضد آسمی نتایج ناامیدکننده و بر روی برخی دیگر نتایج خوبی داشته است. این میانجی‌ها و گیرنده‌های آنها در گروه‌های مختلفی دسته‌بندی می‌شوند. برخی از این میانجی‌ها از قیل شناسایی گردیده‌اند و داروایی نیز برای آنها ساخته شده است؛ مانند گیرنده‌های هیستامینی و لوکوترینی. در سال‌های اخیر میانجی‌های بیشتری (که در دسته‌های بسیار متنوعی قرار می‌گیرند) مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. اما داروایی که از قبل موجود بوده‌اند یا از مرحله تحقیقاتی به مرحله استفاده بالینی رسیده‌اند در دو دسته داروهای مهارکننده هیستامینی و داروهای مهارکننده لوکوترینی قرار می‌گیرند. تحقیقات زیادی ارتباط ترشح هیستامین و افزایش انقباض و تنگ‌شدگی برونشی را نشان داده‌اند. با این وجود داروهای اولیه بلوک کننده گیرنده H1 (مانند مپیرامین<sup>۷</sup>) چندان در جلوگیری از عوارض آسمی موثر نبودند که احتمالاً به دلیل حضور و تولید مواد تنگ‌کننده برونشی دیگری غیر از هیستامین در روند آسم است. سپس ماده دیگری شناسایی شد که همراه با هیستامین، در طی واکنش آنافیلاکسی آزاد شده و سبب مسدود شدن یا انقباض برونش می‌گردید. این میانجی‌های لیپیدی بعداً لوکوترین نام‌گذاری شدند. کار بیشتر روی این مواد موجب ساخت

اینکه این دارو عوارض جانبی عصبی نیز ایجاد می‌کرد. البته پس از معرفی ترکیبات چهارتایی آمونیوم که قادر به عبور از سد خونی مغزی نبودند و در نتیجه عوارض عصبی نداشتند، این گروه داروها (ترکیبات چهارتایی آمونیوم) در درمان مواردی مانند آسم‌های شدید و بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD) استفاده شدند. با این وجود این داروها همچنان نسبت به گشاد کننده‌های برونشی دیگر مانند آگونیست‌های بتا، قدرت اثر کمتری دارند. ایپراتروپیوم<sup>۱</sup> نیز داروی جدیدتری از همین گروه دارویی است که طولانی اثر بوده و زمان اثر گشادکنندگی برونشی آن تا چند روز ادامه پیدا می‌کند [۳۲،۳۱]. تیوتروپیوم<sup>۲</sup> تمایل بیشتری به اتصال به گیرنده M3 دارد. گیرنده M3 بصورت اختصاصی سبب عملکرد گشادکنندگی برونش می‌شود، در حالی که گیرنده دیگر موسکارینی، M2 اثر مهاری روی اعصاب پاراسمپاتومیمتیک دارد. به همین دلیل تیوتروپیوم عوارض جانبی کمتری نسبت به آتروپین و اسکوپولامین که آنتاگونیست غیراختصاصی گیرنده‌های موسکارینی هستند، دارد. بتازگی مشخص شده است که یک آنتاگونیست قدیمی گیرنده موسکارینی بنام گلیکوپیرولات<sup>۳</sup> نیز به‌صورت اختصاصی آنتاگونیست گیرنده M3 است و بنابراین استفاده از آن به عنوان گشادکننده برونشی مطرح شده است [۳۲].

#### ۴) کرومون‌ها

در مصر و برخی کشورهای مدیترانه‌ای ماده‌ای کرومونی به نام خلین از یک گیاه تهیه می‌شود. این گیاه از قدیم توسط مردم این مناطق برای درمان بیماری‌های تنفسی استفاده می‌شده است. خلین اثر گشاد کنندگی برونشی دارد ولی موجب تهوع نیز می‌شود. به همین دلیل محققان مواد موثر آن را مورد آزمایش قرار دادند و ماده‌ای کرومونی بنام دی‌سدیم کرومگلیکات<sup>۴</sup> (DSCG) را جدا کردند که اثر گشاد کنندگی برونشی داشت و در عین حال نیز هیچگونه عوارض جانبی‌ای نداشت. با این وجود مدت زمان اثر این ماده کوتاه بود و همچنین بصورت خوراکی نیز قابل مصرف نبود و باید

<sup>1</sup> Ipratropium

<sup>2</sup> Tiotropium

<sup>3</sup> Glycopyrrolate

<sup>4</sup> Disodium Cromoglicate (DSCG)

<sup>5</sup> Nedocromil Sodium

<sup>6</sup> Leukotriene receptor antagonists

<sup>7</sup> Mepyramine

آسم مطرح می‌شوند. این داروها عملکرد سلول‌های T را از طریق مهار کلسی‌نورین<sup>۱۳</sup> و در نتیجه مهار فاکتور رونویسی متوقف می‌کنند. با کاهش عملکرد این لنفوسیت‌ها، تولید سایتوکاین‌های موثر در روند آسم مانند IL-2، IL-4، IL-5، IL-13 و GM-CSF<sup>۱۴</sup> کاهش پیدا می‌کند. ولی با این وجود این داروها اثرات سمی شدیدی دارند و بویژه نفروتوکسیک (سمی برای کلیه) هستند. به همین دلیل بتازگی روی شکل‌های استنشاقی سیکلوسپورین و تاکرولیموس کار می‌شود تا اثرات سمی آنها کاهش پیدا کند [۳۷]. راپامایسین (سایرولیموس)<sup>۱۵</sup> داروی دیگری است که از طریق مهار کلسی‌نورین عمل می‌کند و مزیت آن این است که نفروتوکسیک نبوده ولی باعث هایپرلیپیدمیا<sup>۱۶</sup> (افزایش بیش‌ازحد لیپید خون) می‌شود [۳۸].

#### ۸) ایمنی‌درمانی (ایمونوتراپی)<sup>۱۷</sup> با آلرژن

این روش درمانی بر پایه تزریق یا مواجهه فرد بیمار با آلرژن است. در طی درمان با این روش، آنتی‌بادی‌های اختصاصی آلرژن از نوع IgG4 و IgA تولید می‌شوند و از میزان آنتی‌بادی اختصاصی آلرژن از نوع IgE کاسته می‌شود. این نوع روش درمانی بیشتر برای درمان رینیت آلرژیک<sup>۱۸</sup>، افزایش حساسیت به سموم حشرات و حیوانات، برخی از آلرژی‌های دارویی، حساسیت به مایت<sup>۱۹</sup> خانگی، حساسیت به حیوان خانگی و آسم برونشی ملایم بکار می‌رود. آلرژن‌ها معمولاً با یکی از دو روش زیرجلدی یا زیرزبانی به فرد تحت درمان رسانده می‌شوند [۳۹].

#### رویکردهای درمانی جدید:

##### ۱) کورتیکواستروئیدهای نسل جدید

داروهای فعلی کورتیکواستروئید با وجود قدرت اثر زیاد، همچنان نقطه ضعف اصلی خود را که نفوذ و جذب آنها

داروهای مهارکننده گیرنده‌های لوکوترینی از جمله زفیرلوکاست<sup>۱</sup>، مونتلوکاست<sup>۲</sup> و پرانلوکاست<sup>۳</sup> و یک داروی مهارکننده آنزیم سیکلواکسیژناز<sup>۴</sup> به نام زیلتون<sup>۵</sup> شد. این داروها در طی دهه ۹۰ میلادی برای استفاده بالینی عرضه شدند و تنها کلاس جدید داروهای ضد آسمی در طی ۳۰ سال اخیر لقب گرفتند. با این وجود قدرت اثر آنها کمتر از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی است ولی از طرف دیگر مزایایی مانند استفاده به صورت خوراکی و عوارض جانبی کمتر دارند [۳۵].

##### ۶) مهارکننده‌های فسفودی‌استراز<sup>۶</sup> (PDE-I)

فسفودی‌استرازها، نوکلئوتیدهای حلقوی تجمع یافته در سلول را که اثرات مضر در عملکرد سلول دارند شکسته و تجزیه می‌کنند. تاکنون ۱۰ گروه از فسفودی‌استرازها (PDE) شناسایی شده‌اند. تثوفیلین یک مهارکننده ضعیف غیر انتخابی PDEها است که جزو زانتین‌ها محسوب شده و در چای یافت می‌شود. آمینوفیلین<sup>۷</sup> نیز شکل محلولی از تثوفیلین است که می‌توان آن را بصورت داخل وریدی تجویز نمود. این دارو در موارد درمان آسم حاد شدید که به آدرنالین پاسخ نمی‌دهد بسیار موثر است. به‌همین دلیل تا پیش از معرفی آگونیست‌های بتا ۲، آمینوفیلین تبدیل به یک استاندارد در درمان موارد حاد درگیری‌های آسمی شد. تثوفیلین و سایر مهارکننده‌های PDEها عوارض جانبی زیاد و گاه کشنده‌ای دارند. از جمله عوارض این داروها تهوع، استفراغ، تکرر ادرار، آریتمی قلبی و تشنج است. امروزه با معرفی آگونیست‌های بتا ۲، از تثوفیلین و آمینوفیلین فقط در موارد آسم شدید استفاده می‌شود [۳۶].

##### ۷) تعدیل کننده‌های سیستم ایمنی<sup>۸</sup> (مهار کننده‌های فاکتورهای رونویسی)<sup>۹</sup>

برخی داروهای قدیمی مانند سیکلوسپورین A<sup>۱۰</sup>، تاکرولیموس<sup>۱۱</sup> و پایمکروولیموس<sup>۱۲</sup> به عنوان داروهای ضد

<sup>11</sup> Tacrolimus

<sup>12</sup> Pimecrolimus

<sup>13</sup> Calcineurin

<sup>14</sup> Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor

<sup>15</sup> Rapamycin (Sirolimus)

<sup>16</sup> Hyperlipidemia

<sup>17</sup> Immunotherapy

<sup>18</sup> Allergic rhinitis

<sup>19</sup> Mite

<sup>1</sup> Zafirlukast

<sup>2</sup> Montelukast

<sup>3</sup> Pranlukast

<sup>4</sup> Cyclooxygenase inhibitors

<sup>5</sup> Zileuton

<sup>6</sup> Phosphodiesterase Inhibitors

<sup>7</sup> Aminophylline

<sup>8</sup> Immunomodulating agent

<sup>9</sup> Transcription factors inhibitors

<sup>10</sup> Cyclosporin A

در ریه و سپس پخش سیستمیک آنها است، حفظ کرده‌اند. عوارض شناخته‌شده این داروها نیز بدلیل همین پخش سیستمیک آنها در بدن است [۴۰]. برای رفع این نقطه ضعف، کورتیکواستروئیدهای جدیدی ساخته شده‌اند که به دو دسته تقسیم می‌شوند:

۱-۱) استروئیدهای ملایم و سیکلزنوناید<sup>۱</sup>

زمانی که استروئیدهای ملایم در راه‌های هوایی هستند، توسط استرازاها غیرفعال می‌شوند. بنابراین نمی‌توانند به سلول‌های ریوی نفوذ کرده و سپس بصورت سیستمیک در بدن پخش شوند. البته همین موضوع می‌تواند نقطه ضعف آنها نیز باشد، چرا که تحقیقات در فاز بالینی بر روی برخی از این داروها (مانند بوتیگزوکورت<sup>۲</sup>، تیپردین<sup>۳</sup>، فلوکورتین<sup>۴</sup>، ایتروکینوناید<sup>۵</sup> و لوتپردنول<sup>۶</sup>)، غیر موثر بودن آنها را در بهبود آسم نشان داده است. در واقع احتمالاً این داروها قبل از اینکه بر روی سلول‌های هدفشان اثر بگذارند، غیرفعال می‌شوند. از طرفی داروهای دیگری که روش عمل آنها نیز از طریق استرازاها است موثر نشان داده‌اند. سیکلزنوناید در همین دسته است. این ماده یک پیش‌دارو است که در حالت عادی غیرفعال است. پس از اثر استرازاها بر روی آن، موجب آزاد شدن یک ماده فعال دارویی می‌شود و اثرات ضدالتهابی ایجاد می‌کند. دوره اثر این دارو نسبتاً طولانی است و یک بار استنشاق آن برای یک روز بیماران آسمی کافی است [۴۱].

۱-۲) کورتیکواستروئیدهای افتراقی

اثر ضد التهابی کورتیکواستروئیدها، از طریق مهار فاکتور رونویسی پیش التهابی است. از سوی دیگر بنظر می‌رسد که عوارض جانبی این داروها عمدتاً از طریق اتصال آنها به DNA ایجاد می‌شود. کورتیکواستروئیدهای جدید به صورت انتخابی و افتراقی، تنها ژن‌های پیش‌التهابی را مهار می‌کنند ولی ژن‌هایی که در اختلالات متابولیک ناشی از کورتیکواستروئیدهای قدیمی نقش داشتند را تحریک نمی‌کنند. البته کورتیکواستروئیدهای استنشاقی و موضعی کنونی نیز (مانند فلوتیکازون<sup>۷</sup> و بودزنوناید<sup>۸</sup>)،

کورتیکواستروئیدهای اصلاح‌شده‌ای هستند که بیشتر اثر ضدالتهابی و کمتر اثر مختل کننده متابولیسم دارند. سازوکار دقیق اثرات ضدالتهابی این مواد هنوز شناخته نشده است. ولی این داروها نیز تا حدی قادر به ایجاد اثرات سیستمیک و در نتیجه بروز عوارض جانبی هستند. از سوی دیگر، کورتیکواستروئیدهای افتراقی این مشکلات را برطرف کرده‌اند. ولی این داروها هم در مرحله پژوهش هستند و هنوز بطور کامل مورد تایید قرار نگرفته‌اند [۴۲].

۲) گشادکننده‌های (برونکودیلاتور) برونشی جدید

چندین کلاس جدید از داروهای گشادکننده برونشی در حال آزمایش و توسعه هستند از جمله دسته‌های دارویی مهم جدید گشادکننده برونشی موارد زیر هستند:

۱-۲) پپتید روده‌ای وازواکتیو (VIP)<sup>۹</sup>

این هورمون پپتیدی با اثر ضد اسپاسمی روی برونش‌ها موجب شل و گشادشدن آن‌ها می‌شود. همچنین اثر ضد التهابی آن نیز مشخص شده است. ولی این ماده به سرعت در برونش‌ها تجزیه شده و از بین می‌رود. بتازگی آنالوگ‌ها یا ساختارهای اصلاح شده‌ای از این ماده که پایدار هستند و کمتر تجزیه می‌شوند در حال آزمایش هستند تا به عنوان ماده موثری در درمان بیماری‌های تنفسی همچون آسم و COPD استفاده شوند [۴۳]. در سال ۲۰۱۶، اطهاری و همکاران از یک حامل دارویی شناخته شده بنام پلی لاکتیک کو گلیکولیک اسید<sup>۱۰</sup> (PLGA) جهت سوارکردن و محافظت از مولکول‌های VIP استفاده کردند. مولکول‌های VIP در داخل میکروسفرهای<sup>۱۱</sup> PLGA بارگذاری شده و سپس در یک مدل موش آسمی استفاده شدند. ذرات نانوی PLGA در داخل برونش توانستند حدود ۷۸ درصد از VIP اولیه بارگذاری شده را در مدت ۱۰ ساعت آزاد کنند [۴۴].

۲-۲) پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP)<sup>۱۲</sup>

انفوزیون داخل رگی این ماده موجب گشادشدن قابل توجه برونش‌ها می‌شود. این ماده همچنین اثر محافظتی در مقابل انقباض برونشی ناشی از اثر تنگ‌کننده‌های

<sup>۸</sup> Budesonide

<sup>۹</sup> Vasoactive Intestinal Peptide

<sup>۱۰</sup> Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA)

<sup>۱۱</sup> Microsphere

<sup>۱۲</sup> Atrial Natriuretic Peptide

<sup>۱</sup> Ciclesonide

<sup>۲</sup> Butixocort

<sup>۳</sup> Tipredane

<sup>۴</sup> Fluocortin

<sup>۵</sup> Itrocinnide

<sup>۶</sup> Loteprednol

<sup>۷</sup> Fluticasone



جمله راهکارهای پیشنهاد شده برای کاهش این عوارض استفاده از اشکال استنشاقی این داروها یا طراحی داروهای مهار کننده برعلیه PDEهایی است که سبب ایجاد عوارضی مانند تهوع و استفراغ نشوند [۴۹].

### ۵) درمان ضدقارچی

حدود ۶۰ درصد از بیماران دچار آسم، دارای آتوپیی نسبت به آلرژن‌های هوایی هستند. از این رو حساس شدن نسبت به آلرژن‌های قارچی، ریسک تشدید آسم و مراجعه و بستری در بیمارستان را افزایش می‌دهد. در افراد بیمار و سالم، اغلب مواجهه با اسپوره‌های هواپرد قارچ‌های آلرژن اتفاق می‌افتد. در خلط بیمارانی که در راه‌های هوایی آنها کولونی تشکیل شده بود این اسپورها جداسازی شده‌اند. به بیماران دچار آسم شدید که با تست خراش پوستی یا مواد رادیوآلرژن حساس شده بودند ولی معاینات بالینی ابتلای آنها را به مایکوز<sup>۱۲</sup> برونشی تنفسی تایید نمی‌کرد، داروی ضدقارچی ایتراکونازول<sup>۱۳</sup> ۲۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز داده شد. نتیجه این درمان کاهش قابل توجه علائم آسم، بهبود کیفیت زندگی، کاهش رینیت و بهبود ظرفیت صبحگاهی تنفس بود. این نتایج نشان داد که احتمالاً قارچ‌ها در راه‌های هوایی بیماران آسمی کولونی تشکیل می‌دهند. بویژه در بیماران مبتلا به آسم شدید، یکی از عوامل تشدید آسم می‌تواند همین عامل باشند [۵۰]. از سوی دیگر، درمان‌های کورتیکواستروئیدی طولانی‌اثر، سرکوب سیستم ایمنی را سبب می‌شود. ضعف سیستم ایمنی و درمان‌های کورتیکواستروئیدی از عوامل شناخته شده مستعدکننده رشد و کلنیزاسیون<sup>۱۴</sup> قارچ هستند [۵۱، ۵۲]. در شرایط ضعف ایمنی بدن، اسپوره‌های قارچی که در هوا و در داخل راه‌های هوایی حضور دارند فرصت رشد پیدا می‌کنند. ترشحات قارچ‌ها در داخل بدن (مانند آنزیم‌ها و پروتئین‌ها) و تهاجم آنها به بافت‌ها، احتمالاً سبب تشدید علائم بیماری در بیماران مبتلا به آسم یا دیگر بیماری‌های تنفسی می‌شود [۵۳].

### ۶) روش‌های درمانی دیگر

سایتوکاین درمانی و مهار برخی سایتوکاین‌های موثر در روند آسم، مانند IL-4، IL-5 و IL-13 از جمله

برونشی استنشاقی مانند متاکولین<sup>۱</sup> دارد. این ماده نیز به تجزیه آنزیمی حساس است ولی این امکان وجود دارد که در آینده آگونیست‌های غیر پروتئینی گیرنده‌های این ماده ساخته و توسعه داده شوند [۴۵]. همچنین پپتید مرتبط دیگری بنام یورودیلاتین (یولاریتاید)<sup>۲</sup> با عملکرد مشابه وجود دارد که کمتر به تجزیه آنزیمی حساس است و زمانی که بشکل داخل رگی تجویز می‌شود، عملکرد بالقوه‌ای مانند سالبوتامول<sup>۳</sup> دارد [۴۶].

### ۳) آنتاگونیست‌های جدید مواد میانجی

اغلب این مواد یا داروها همچنان تحت مطالعه هستند. داروهای جدید آنتاگونیست مواد میانجی، در چندین دسته طبقه‌بندی می‌شوند. ضد هیستامین‌ها<sup>۴</sup>، آنتاگونیست‌های پروستاگلاندین‌ها<sup>۵</sup>، آنتاگونیست‌های اندوتلین‌ها<sup>۶</sup>، مهارکننده‌های نیتریک اکساید<sup>۷</sup>، آنتاگونیست‌های آدنوزین<sup>۸</sup> و مهارکننده‌های تریپتاز<sup>۹</sup> از جمله اعضای همین کلاس دارویی هستند [۴۸، ۴۷].

۴) مهارکننده‌های فسفودی‌استراز (PDE-I) جدید بتازگی زیرگروه‌های جدیدی از فسفودی‌استرازها مانند فسفودی‌استراز ۴ (PDE4) شناسایی شده‌اند که منجر به طراحی و ساخت داروهای جدیدی شده است. این داروها بصورت اختصاصی مهارکننده زیرگروه PDE4 هستند. یکی از این داروهای جدید، روفلومیلاست<sup>۱۰</sup> است که نسبت به داروهای سنتی مهارکننده فسفودی‌استراز (مانند تئوفیلین)، توسط بدن بهتر تحمل می‌شود. همچنین مدت زمان اثر آن نیز طولانی‌تر است و به یک روز کامل می‌رسد. سلومیللاست<sup>۱۱</sup> دیگر مهار کننده PDE4 است که بشکل وسیعی در کارآزمایی‌های بالینی، از جمله در درمان بیماری انسداد تنفسی مزمن، آزمایش شده است ولی همچنان همان عوارض آشنای داروهای قدیمی این گروه یعنی استفراغ را موجب می‌شود. از

<sup>1</sup> Methacholine

<sup>2</sup> Urotilatin (Ularitide)

<sup>3</sup> Salbutamol

<sup>4</sup> Histamines

<sup>5</sup> Prostaglandins

<sup>6</sup> Endothelins

<sup>7</sup> Nitric Oxide

<sup>8</sup> Adenosine

<sup>9</sup> Tryptase

<sup>10</sup> Roflumilast

<sup>11</sup> Cilomilast

<sup>12</sup> Mycosis

<sup>13</sup> Itraconazol

<sup>14</sup> Colonization



10) Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma P. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-478.

11) Sharifi L, Pourpak Z, Fazlollahi MR, et al. Asthma economic costs in adult asthmatic patients in Tehran, Iran. *Iranian Journal of Public Health*. 2015;44(9):1212-1218.

12) Koshak EA. Classification of asthma according to revised 2006 GINA: evolution from severity to control. *Annals of Thoracic Medicine*. 2007;2(2):45-46.

13) Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(2):355-360.

14) Barnes PJ. Drugs for asthma. *British Journal of Pharmacology*. 2006;147 Suppl 1:S297-303.

15) Adcock IM, Caramori G, Chung KF. New targets for drug development in asthma. *Lancet*. 2008;372(9643):1073-1087.

16) Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulmonary Medicine*. 2009;9:24.

17) Accordini S, Bugiani M, Arossa W, et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2006;141(2):189-198.

18) Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *The Lancet*. 2006;368(9537):763-770.

19) Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, et al. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: Follow up of the PIAMA study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2006;17(5):329-336.

20) Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(4):433-439.

21) Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant C, Matthews SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119(2):307-313.

22) Turcanu V, Maleki SJ, Lack G. Characterization of lymphocyte responses to peanuts in normal children, peanut-allergic children, and allergic children who acquired

مهم‌ترین روش‌های دیگر درمان ضد آسمی است. در سال‌های اخیر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال برای مهار برخی از این سایتوکاین‌ها و یا خنثی‌سازی IgE تولید شده‌اند و برخی از آنها نیز به مرحله آزمایشات بالینی رسیده‌اند. همچنین استفاده از مهارکننده‌های گیرنده‌های کموکاینی، مهارکننده‌های فاکتورهای رونویسی، مهارکننده‌های کیناز، مسدودکننده‌های اتصال سلولی، واکسن، ایمونوتراپی (ایمنی‌درمانی)، تحریک ایمنی و ژن‌درمانی از روش‌های دیگر درمان ضد آسمی هستند که تحقیقات بر روی آنها ادامه دارد.

### منابع:

1) Kudo M, Ishigatsubo Y, Aoki I. Pathology of asthma. *Frontiers in Microbiology*. 2013;4:263.

2) Erle DJ, Sheppard D. The cell biology of asthma. *The Journal of Cell Biology*. 2014;205(5):621-631.

3) Bernstein JA, Levy ML. *Clinical Asthma: Theory and Practice*. CRC Press, Taylor & Francis Group; 2014.

4) Halek F, Kavouci A, Montehaie H. Role of motor-vehicles and trend of air borne particulate in the Great Tehran area, Iran. *International Journal of Environmental Health Research*. 2004;14(4):307-313.

5) Heidarnia MA, Entezari A, Moein M, Mehrabi Y, Pourpak Z. Prevalence of asthma symptom in Iran: a meta-analysis. *Research in Medicine*. 2007;31(3):217-225.

6) Gheybi MK, Movahed A, Dehdari R, et al. Dusty Air pollution is associated with an increased risk of allergic diseases in southwestern part of Iran. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2014;13(6):404-411.

7) Khosravi A, Fatahinia M, Shokri H, Yadegari M. Allergens from *Fusarium solani* identified by immunoblotting in asthma patients In Iran. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 2012;63(1):1-6.

8) Khosravi A, Saghazadeh M, Shokri H. Detection of specific anti-*Alternaria alternata* IgE in asthmatic patients. *Journal de Mycologie Médicale/Journal of Medical Mycology*. 2009;19(3):173-177.

9) Zanjani L, Bakhtiari A, Sabokbar A, Khosravi A, Bahonar A, Memarnejadian A. Sensibilisation of asthmatic patients to extracted antigens from strains of *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* and *Aspergillus niger*. *Journal de Mycologie Médicale/Journal of Medical Mycology*. 2012;22(1):58-63.



- leukotriene pathway. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(3):197-206 .
- 36) Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;167(6):813-818.
- 37) Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Cyclosporin as an oral corticosteroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001;(2):CD002993.
- 38) Sehgal S. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplantation Proceedings*. 2003;35(3Suppl):7S-14S.
- 39) Larché M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2006;6(10):761-771 .
- 40) Stanbury RM, Graham EM. Systemic corticosteroid therapy--side effects and their management. *British Journal of Ophthalmology*. 1998;82(6):704-708.
- 41) Belvisi MG, Hele DJ. Soft steroids: a new approach to the treatment of inflammatory airways diseases. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;16(6):321-325.
- 42) Belvisi MG, Wicks SL, Battram CH, et al. Therapeutic benefit of a dissociated glucocorticoid and the relevance of in vitro separation of transrepression from transactivation activity. *Journal of Immunology*. 2001;166(3):1975-1982 .
- 43) Wu D, Lee D, Sung YK. Prospect of vasoactive intestinal peptide therapy for COPD/PAH and asthma: a review. *Respiratory Research*. 2011;12:45.
- 44) Athari SS, Mortaz E, Pourpak Z, Moin M, Moazzeni SM. VIP-loaded PLGA as an anti-asthma nanodrug candidate. *Comparative Clinical Pathology*. 2016;25(4):791-796.
- 45) Angus RM, Millar EA, Chalmers GW, Thomson NC. Effect of inhaled atrial natriuretic peptide and a neutral endopeptidase inhibitor on histamine-induced bronchoconstriction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;151(6):2003-2005 .
- 46) Fluge T, Forssmann WG, Kunkel G, et al. Bronchodilation using combined urodilatin - albuterol administration in asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Medical Research*. 1999;4(10):411-415.
- 47) Sampson A, Rorke S. Combination therapy with anti- $\square$  mediator drugs in allergic disease. *Clinical & Experimental Allergy*. 2001;31(1):11-17.
- 48) Shukla S, Shukla H, Kumar S, Aharwal RP, Gupta VK, Sandhu SS. Allergy and tolerance to peanuts. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;111(7):1065-1072.
- 23) Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *British Journal of Pharmacology*. 2011;163(1):29-43.
- 24) Neeck G. Fifty years of experience with cortisone therapy in the study and treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;966:28-38.
- 25) Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *British Journal of Pharmacology*. 2006;148(3):245-254.
- 26) Smith EW, Meyer E, Haigh JM. The Human skin blanching assay for topical corticosteroid bioavailability assessment. In: Shah VP, Maibach HI, editors. *Topical drug bioavailability, bioequivalence, and penetration*. Boston, MA: Springer US; 1993. p. 155-162.
- 27) Bergmann KC, Ring J. History of allergy. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2014;64(2):93-182.
- 28) Barnes PJ. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010;120(2):76-85 .
- 29) Pickup ME, May CS, Ssendagire R, Paterson JW. The pharmacokinetics of ephedrine after oral dosage in asthmatics receiving acute and chronic treatment. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1976;3(1):123-134 .
- 30) Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacological Reviews*. 2012;64(3):450-504.
- 31) Buels KS, Fryer AD. Muscarinic receptor antagonists: effects on pulmonary function. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2012;(208):317-341.
- 32) Moulton BC, Fryer AD. Muscarinic receptor antagonists, from folklore to pharmacology; finding drugs that actually work in asthma and COPD. *British Journal of Pharmacology*. 2011;163(1):44-52.
- 33) Yazid S, Sinniah A, Solito E, Calder V, Flower RJ. Anti-allergic cromones inhibit histamine and eicosanoid release from activated human and murine mast cells by releasing Annexin A1. *PloS One*. 2013;8(3):e58963 .
- 34) Molinari G, Colombo G, Celenza C. Respiratory allergies: a general overview of remedies, delivery systems, and the need to progress. *International Scholarly Research Notices allergy*. 2014; 2014:326980.
- 35) Wood AJ, Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM . Treatment of asthma with drugs modifying the



- inflammation: an immunological and therapeutic approach. Recent patents on inflammation & allergy drug discovery. 2013;7(2):135-150.
- 49) Lipworth BJ. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2005;365(9454):167-175.
- 50) Agbetile J, Green R. New therapies and management strategies in the treatment of asthma: patient-focused developments. *Journal of Asthma Allergy*. 2011;4:1-12 .
- 51) Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *The Lancet*. 2003;362(9398):1828-1838 .
- 52) Palmer L, Greenberg H, Schiff M. Corticosteroid treatment as a risk factor for invasive aspergillosis in patients with lung disease. *Thorax*. 1991;46(1):15-20.
- 53) Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2007;30(4):782-800.



# Therapeutic and Medicinal Approaches in Asthma Treatment: An Overview of Routine and Novel Drugs

Ghasem Vahedi<sup>1</sup>, Bahram Yavari<sup>2</sup>, Seyyed Shamsadin Athari<sup>1\*</sup>

- 1) Department of Immunology, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
- 2) Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Azarbayjan Shahid Madani University, Tabriz, Iran

## Abstract:

The discovery and introduction of novel anti-asthma drugs have been very limited in the past decades. In fact, leukotrienes has been the only approved new class of anti-asthma drugs in last three decades. However, with the help of recent advances in molecular investigations, the research on new therapeutic compounds has been accelerated. Researches on novel drugs and re-design of old drugs with new formulations and less side-effects are very important because asthma is a chronic and prolonged illness which burdens heavy economic costs to the national health system. Severe uncontrolled asthma and chronic obstructive pulmonary disease are such the high-cost diseases affect both the patients and national health system. These cause an inappropriate quality of life and health problems of considerable proportion of people. In addition, some new health and respiratory problems caused by air pollution and urbanization have been emerged recently that result in more occurrence of respiratory diseases. On the other hand, current anti-asthma medications possess some pharmacologic and physiologic advantages and disadvantages. The present anti-asthma medications are administered in inhaler forms, however, they still have their main disadvantage which is systemic distribution in whole body via the absorption by the mucosal epithelial cells of the airways. Therefore, long-term corticosteroid therapy causes some complications such as osteoporosis and immunosuppression. The immunosuppression may lead to exacerbation of the clinical manifestations of asthma and susceptibility to the other infectious diseases such as opportunistic fungal infections. Moreover, fungal colonization of the airways may have no clinical symptoms but possibly be a cause of asthma exacerbation.

**Keywords:** Asthma, Medication, Corticosteroids

---

## \* Corresponding Author:

Seyyed Shamsadin Athari, PhD. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran. Email: [SS.Athari@gmail.com](mailto:SS.Athari@gmail.com)