● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال سوم، شمارهٔ ۳ (پی‌درپی۱۱)، صفحه ۸ الی ۱۲، تابستان ۱۳۸۰

مقایسه اثرات ایپراتروپیوم بروماید و بکلومتازون در درمان نگهدارنده آسم

دکتر خضراله بیژنی[۱*]، دکتر طاهره اسماعیل نیا[۲]، دکتر حسن پاشا زانوسی[۳]

۱- استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- استادیار گروه اطفال دانشگاه علوم پزشکی بابل۳- پزشک عمومی

سابقه‌و هدف: تاکنون درمان قاطع و جامعی برای بیماران آسم ارائه نشده است. جهت درمان نگهدارنده و طولانی‌مدت آسم بایستی دارویی انتخاب شود که حداقل عوارض را با اثربخشی بالا داشته باشد. ایپراتروپیوم بروماید در درمان کمکی آسم استفاده شده و دارای عوارض کمی می باشد. در این مطالعه اثرات ایپراتروپیوم بروماید و بکلومتازون در درمان نگهدارنده آسم بعنوان داروی اصلی مقایسه شده است.

مواد و روشها: تعداد ۶۰ بیمار مبتلا به آسم براساس علائم کلینیکی و پاراکلینیکی، تست عملکرد ریه با تست برونکودیلاتور بصورت تصادفی انتخاب و در دو گروه مجزا به مدت دو هفته تحت درمان قرار گرفتند. (گروه اول: ۱۲۰ µgr/day ایپراتروپیوم بروماید، گروه دوم: ۳۰۰ µgr/day بکلومتازون). پس از دو هفته، نتایج درمان در آنها با معاینات و اسپیرومتری اولیه مقایسه شد.

یافته‌ها: این مطالعه نشان می‌دهد که ایپراتروپیوم بروماید در ۸۳٪ و بکلومتازون در ۷۰٪ بیماران باعث بهبودی کلینیکی شده است که این اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد درحالیکه اگر مبنای پاسخ را تست عملکرد ریه در نظر بگیریم ایپراتروپیوم در ۵۰٪ و بکلومتازون در ۱۰٪ بیماران باعث بهبودی واضح در نتایج اسپیرومتری می‌شود ($p<0/05$).

نتیجه‌گیری: طبق نتایج این مطالعه ایپراتروپیوم بروماید در مقایسه با بکلومتازون اثرات واضحتری در جهت بهبود عملکرد ریه بخصوص از نظر تست عملکرد ریه دارد درحالیکه این نتایج از نظر کلینیکی کمتر مشهود می‌باشد. البته جهت اظهارنظر دقیق، تحقیقات در ابعاد وسیعتری لازم است.

واژه‌های کلیدی: *آسم، ایپراتروپیوم بروماید، بکلومتازون، تست عملکرد ریه.*

مقدمه

آسم از بیماریهای شایع جوامع مختلف می‌باشد بطوریکه در بعضی از آمارها تا ۱۵٪ افراد جامعه را شامل می‌شود (۲و۱). با توجه به اینکه آسم عملاً یک بیماری مزمن با حملات حاد متعدد می‌باشد لذا ضمن کنترل مراحل حاد، درمان درازمدت نیز برای به حداقل رساندن عوارض جدی بیماری ضروری می‌باشد. تاکنون روشهای درمانی متعددی برای درمان نگهدارنده بیماری پیشنهاد شده است. در حال حاضر بهترین روش درمانی نگهدارنده، برای کنترل آسم، استفاده از ترکیبات کورتیکواستروئید استنشاقی و بعضاً خوراکی می‌باشد که در درازمدت با عوارض جانبی متعددی همراه است. لذا تلاش بر این است که با استفاده از داروهای دیگر با حداقل عوارض بتوان نقش مؤثری را در کنترل بیماری ایفا نمود. در رابطه با اثربخشی ایپراتروپیوم بروماید (آتروونت) بعنوان داروی کمکی در درمان آسم مطالعات متعددی انجام شده است ولیکن بعنوان داروی خط اول درمانی گزارشهای محدودی موجود است. باتوجه به محدود بودن مطالعات در این رابطه تصمیم گرفته شد تا اثرات درمانی ایپراتروپیوم بروماید استنشاقی، در کنترل علائم بیماران مبتلا به آسم

[DOR: 20.1001.1.15614107.1380.3.3.1.4]

برونشیال خفیف تا متوسط با توجه به علائم کلینیکی و PFT[1] بعنوان داروی اصلی بررسی گردد. این دارو در درمان بیماری انسدادی مزمن ریوی، بعنوان یک داروی کمکی در درمان آسم برونشیال استفاده شده است (۲)، اما مطالعه جامعی که تأثیرپذیری آن را بعنوان یک داروی اصلی در درمان آسم نشان دهد تاکنون انجام نشده است. امید است این طرح آغازگر چنین راهی باشد.

مواد و روشها

افراد مورد مطالعه بیمارانی بودند که با علائم بالینی، سرفه، خس‌خس و تنگی نفس به کلینیک ریه، بیمارستان شهید بهشتی بابل مراجعه می‌کردند. تشخیص بیماری آسم برای افراد براساس علائم کلینیکی و PFT و تست برونکودیلاتور داده شد(۱). افراد بدون درنظر گرفتن سن و جنس وارد مطالعه شده و بیماران مبتلا به آسم شدید و یا مبتلا به بیماریهای زمینه‌ای دیگر مثل نارسایی احتقانی قلب، فشار خون، بیماری انسدادی مزمن ریه بطور همزمان از مطالعه حذف شدند. آسم شدید به مواردی اطلاق گردید که در معاینات بالینی از عضلات فرعی تنفسی استفاده شده یا میزان %FEV1[2] در اسپیرومتری انجام شده کمتر از ۵۰٪ مورد انتظار بود. انتخاب بیماران به روش آسان بوده و بیماران به تناوب در دو گروه A (دریافت کننده ایپراتروپیوم بروماید استنشاقی با دوز ۱۲۰ میکروگرم روزانه) وگروه B (دریافت‌کننده بکلومتازون استنشاقی ۳۰۰ میکروگرم روزانه) قرار گرفتند که هر کدام از داروها بصورت منقسم و در سه نوبت و در هر نوبت ۲ پاف تجویز می‌شد. کلیه داروهایی که از قبل توسط بیمار مصرف می‌شد قطع و توصیه شد که درصورت بروز حملات برونکواسپاسم سریعاً و در غیراینصورت پس از دو هفته مراجعه نمایند. مطالعه و اهداف آن برای بیماران توضیح داده شد و رضایتنامه از بیماران اخذ گردید.

قبل از شروع درمان و دو هفته بعد از شروع درمان از بیماران اسپیرومتری بعمل آمد. پاسخ به درمان براساس محو شدن علائم کلینیکی و اندازه‌گیری%FEV1 در PFT بوده است. بهبودی کلینیکی در بیماران براساس محو شدن خس‌خس، نداشتن تنگی نفس و همینطور از بین‌رفتن بیدار خوابی در شب به دلیل تنگی نفس یا از بین رفتن سرفه استوار بوده است (۱). PFT زمانی مثبت تلقی می‌شد که تغییر %FEV1 بعد از درمان نسبت به قبل از درمان بالای ۱۵٪ باشد و تغییر در جهت معکوس بعنوان تشدید بیماری تلقی و درمان قطع می‌شد و اگر هم علائم کلینیکی و هم PFT بهبود می‌یافت، بعنوان پاسخ مثبت درمانی تلقی و این در پرسشنامه گنجانده می‌شد. در پایان مقایسه بیماران دو گروه با برنامه SPSS انجام و جهت آنالیز آماری از تست Chi squar استفاده شد.

یافته‌ها

در مجموع از ۱۰۰ بیمار تحت مطالعه ۴۰ نفر بدلیل عدم مراجعات بعدی از مطالعه حذف شدند. که مشخصات پاسخهای کلینیکی و برونکودیلاتوری در گروههای درمانی در جدول۱ نشان داده شده است.

باتوجه به یافته‌های جدول ۱ در گروه A ۵۰٪ بیماران افزایش بیش از ۱۵٪ را در %FEV1 نشان دادند که در مقایسه با گروه B این تغییرات معنی‌دار است ($p<۰/۰۵$). همچنین عدم پاسخ به درمان در گروه B ۸۶/۷٪ بیماران را شامل شده است که در مقایسه با عدم پاسخ در گروه A دارای اختلاف معنی‌داری می‌باشد ($p<۰/۰۵$). در حالی که درصد بیمارانی که در هر دو گروه با دریافت دارو بیماری در آنان تشدید شده است تقریباً مشابه بوده است و اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

در گروه‌های A و B بهبودی کلینیکی بترتیب ۸۳/۳٪ و ۷۰٪ بود، که اختلاف میزان بهبودی کلینیکی در افراد کمتر از ۳۰ سال در دو گروه فوق واضحتر بود. بنحویکه در گروه اول و دوم به ترتیب ۸۷/۷ و ۶۷/۸ درصد تغییر داشت ($p<۰/۰۵$) همین اختلاف در مقدار تغییرات %FEV1 بیش‌از ۱۵٪ مشاهده شد در حالیکه در گروه دوم (B) ۱۸/۸٪ (۳ نفر) این میزان تغییر را داشته‌اند که اختلاف شدیداً معنی‌داری می‌باشد ($p<۰/۰۵$).

افرادی که سابقه دریافت دارو را از قبل داشته‌اند با افرادی که هیچ سابقه درمانی نداشتند از نظر میزان اثر تفاوت داشتند که این مسئله در هر دو گروه درمانی تقریباً مشهود است. در گروه A ،۱۸نفر (۱۸/۸٪) از نظر کلینیکی اثرات بهبودی را نشان داده‌اند، در همین

1. Pulmonary Function test

2. Forced Expiratory Volume 1 second

[DOR: 20.1001.1.15614107.1380.3.3.1.4]

جدول۱. پاسخ کلینیکی به درمان طبی و تغییرات در مقدار FEV1٪ در دو گروه درمانی در بیماران مبتلا به آسم

گروه درمانی	پاسخ افزایش FEV1٪>۱۵٪ فراوانی (درصد)	عدم پاسخ به درمان افزایش FEV1٪ ۱۴-۰ فراوانی (درصد)	تشدید بیماری تغییردر جهت منفی فراوانی (درصد)	بهبودی کلینیکی فراوانی (درصد)
گروه ایپراتروپیوم	۱۵ (۵۰)	۱۱(۳۶/۷)	٤(۱۳/۳)	۲۵(۸۳/۳)
گروه بکلومتازون	۳ (۱۰)	۲٦(۸٦/۷)	۱(۳/۳)	۲۱(۷۰)

جدول۲. توزیع فراوانی و درصد تغییر FEV1٪ بیماران مورد مطالعه بر مبنای بهبود کلینیکی

	کل بیماران		گروه ایپراتروپیوم		گروه بکلومتازون	
	با بهبودکلینیکی فراوانی(درصد)	بدون بهبود کلینیکی فراوانی(درصد)	با بهبودکلینیکی فراوانی(درصد)	بدون بهبود کلینیکی فراوانی(درصد)	با بهبودکلینیکی فراوانی(درصد)	بدون بهبود کلینیکی فراوانی(درصد)
گروه۱	۱(۲/۲)	٤(۲۸/٦)	۱(٤)	۳(٦۰)	۰(۰)	۱(۱۱/۱)
گروه۲	۲۸(٦۰/۹)	۹(٦٤/۳)	۱۰(٤۰)	۱(۲۰)	۱۸(۸۵/۷)	۸(۸۸/۹)
گروه۳	۱۷(۳٦/۹)	۱(۷/۱)	۱٤(۵٦)	۱(۲۰)	۳(۱٤/۳)	۰(۰)

گروه ۱: گروهی از بیماران را شامل می شود که میزان تغییر FEV1٪ آنها در طیف کمتر از صفر قرار داشته است.
گروه۲: گروهی از بیماران را شامل می شود که میزان تغییر FEV1٪ آنها در طیف ۱٤-۰ قرار داشته است.
گروه۳: گروهی از بیماران را شامل می شود که میزان تغییر FEV1٪ آنها در طیف بالاتر از ۱۵ قرار داشته است.

گروه بدون سابقه درمانی این رقم ۸۷/۵٪ بوده است که اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد. در گروه B نیز آمار تقریباً مشابه بوده و معنی‌دار نمی‌باشد. براساس سابقه حساسیت پوستی در افراد نیز پاسخ کلینیکی به داروها در دو گروه متفاوت نبوده است. باتوجه به نتایج بدست آمده ۸۳/۳٪ (۲ نفر) در گروه ایپراتروپیوم بهبودی کلینیکی داشته اند که در گروه بکلومتازون این رقم ۶۸٪ (۱۷) نفر بوده است که این اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد. افرادی که سابقه حساسیت پوستی داشته‌اند نیز از نظر درمانی با گروه بدون سابقه حساسیت پوستی اختلافاتی داشتند بطوری که در گروه بدون حساسیت ۳۳/۳٪ (۲نفر) در گروه حداکثر پاسخ قرار گرفته‌اند. در حالی که میزان حداکثر پاسخ ررمانی در افراد با سابقه حساسیت پوستی در گروهی که آترونت دریافت می‌کردند ۱۳ نفر (۵۴/۲٪) بوده است این نتایج در گروه بکلومتازون در گروه با سابقه حساسیت ۳ نفر (۱۲٪) و بدون سابقه حساسیت صفرنفر (٪) بوده است، که اختلاف معنی‌دار است. در ضمن میزان تغییر در FEV1% در بیماران مورد مطالعه بر مبنای کلینیکی در جدول ۲ نشان داده شده است. عارضه خاصی در طول مطالعه برای بیماران رخ نداد و تنها ۴ مورد بهبودی کلینیکی نداشتند و آثار بهبودی در PFT مشاهده نشد.

بحث

نقش ایپراتروپیوم بروماید بشکل استنشاقی و بعنوان داروی کمکی در درمان بیماری آسم در مطالعات متعددی نشان داده شده است، ولیکن اثربخشی این دارو در درمان بیماری آسم بعنوان داروی خط اول درمانی کمتر مورد بررسی قرار گرفت. مطالعه حاضر در واقع به بررسی این موضوع می‌پردازد. ضمن اینکه میزان اثرات درمانی این دارو را با بکلومتازون بعنوان داروی اصلی خط اول درمان آسم مقایسه می‌کند. این مطالعه نشان داده است که ایپراتروپیوم بروماید در۵۰٪ بیماران دریافت کننده دارو اثرات برونکودیلاتوری مناسب داشته است، یعنی اینکه میزان تغییر در FEV1% در مقایسه با آغاز درمان بیش از ۱۵٪ بوده است. این تغییرات تنها در ۱۰٪ بیماران دریافت‌کننده بکلومتازون مشهود بود که این اختلاف معنی‌دار می‌باشد ($p<0/05$). در مطالعات دیگر (۳) نقش درمانی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1380.3.3.1.4]

ایپراتروپیوم بروماید بعنوان داروی کمکی در درمان کنترلی آسم مورد تأکید قرار گرفته است. البته در مطالعه ذکر شده ایپراتروپیوم بروماید بعنوان داروی کمکی بوده است، در حالیکه در مطالعه حاضر بعنوان داروی اصلی بوده، هر چند که در مطالعه حاضر مسئله سن و دخالت آن در میزان پاسخدهی مدنظر نبوده است. ولی نتایج نشان می‌دهد که ایپراتروپیوم بروماید در جمعیت‌های سنی پائین‌تر، اثرات برونکودیلاتوری و کلینیکی بهتری دارد، در مطالعه‌ای دیگر نیز این مسئله مورد تأکید قرار گرفته است (۴). این نتایج در رابطه با بکلومتازون چندان چشمگیر نمی‌باشد. شاید به همین دلیل باشد که در بیماران مبتلا به آسم دیررس (در سنین بالای۴۰) نقش درمانی کورتیکواستروئید کم‌رنگ می‌باشد(۴و۳). در افراد آسماتیک با سابقه حساسیت مثبت به انواع آلرژن‌ها میزان اثرات برونکودیلاتوری بیشتر بوده که اختلاف معنی‌داری نیز وجود داشت($p=۰/۰۲$).

همانطور که اشاره شد مطالعاتی که تاکنون در زمینه عملکرد آنتی‌کولینرژیک‌ها در درمان آسم انجام شده است اکثراً در مورد اثرات برونکودیلاتوری دارو بوده (۳) و در مورد بهبودی کلینیکی بعنوان داروی منفرد در تعداد کمی از مطالعات مطرح شده است (۷-۵) و در بیشتر مطالعات بعنوان داروی کمکی مطرح بوده است، در حالیکه در این مطالعه بعنوان داروی اصلی در نظر گرفته شده، در هر دو گروه دریافت کننده دارو، بهبود کلینیکی واضحی داشته‌اند. علیرغم اینکه در گروه ایپراتروپیوم بروماید اثرات بیشتری مشهود بود ولیکن در مقایسه با بکلومتازون اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

از نظر کلینیکی اثرات ایپراتروپیوم در سنین زیر ۳۰ سال بیشتر از بالای ۳۰ سال بوده است در حالی که بکلومتازون در بالای ۳۰ سال اثرات کلینیکی بهتری داشت که این اختلاف معنی‌داری نبود. کسانی که در گذشته سابقه دریافت دارو را داشته‌اند بخصوص در گروه ایپراتروپیوم بروماید اثرات بهبود کلینیکی بهتری را داشته‌اند، در رابطه با بکلومتازون (۸) نیز این مسئله صادق بوده است، که در هر دو مورد اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

یکی از مسائلی که باید پاسخ داده شود این است که آیا در بیمارانی که حساسیت فصلی و یا سابقه آلرژی وجود دارد درمان دارویی با ایپراتروپیوم بروماید و یا بکلومتازون اثرات بهتری دارد یا خیر؟ در این مطالعه روشن شد که هر چند اثرات ایپراتروپیوم بروماید و بکلومتازون در این گروه بیشتر می‌باشد ولی از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. در بعضی از مطالعات گذشته در گروهی که سابقه آلرژی داشته‌اند برونکودیلاتور اثرات بهتری را نشان داد (۹). آنچه که باید مطرح شود این است که مسلماً ایده‌ال، زمانی است که یک دارو هم اثرات برونکودیلاتوری و هم اثرات کلینیکی واضحی داشته باشد و از نظر آماری نیز این اثرات معنی‌دار باشد. این مسئله در رابطه با ایپراتروپیوم بروماید کاملاً واضح می‌باشد که اثرات بهتری از هر دو نظر نسبت به بکلومتازون داشته است (۱۰و۴).

بیمارانی که از نظر کلینیکی پاسخ مناسبی به داروها داده‌اند، ممکن است از نظر PFT در گروه حداکثر پاسخ (بیش از ۱۵٪) قرار نگرفته باشند که زیاد دور از انتظار نیست، پاسخ کلینیکی فرد به دارو توسط پارامترهای مختلف سنجیده می‌شود، یکی از پارامترها PFT می‌باشد و همیشه پاسخ کلینیکی و PFT به موازات هم نمی‌باشند.

با توجه به مطالب فوق می‌توان نتیجه گرفت که این مطالعه نیز مانند سایر مطالعات (۱۲-۱۰) تأثیر ایپراتروپیوم بروماید را بر بهبود عملکرد ریه بیش‌ازپیش مشخص می‌سازد(۱۳) همچنین روشن می‌سازد که این بهبودی بیشتر در ارتباط با اثرات برونکودیلاتوری آن می‌باشد، درحالیکه این اثرات در رابطه با بکلومتازون از نظر PFT کمتر می‌باشد. از نظر کلینیکی این بهبودی درمانی در گروه ایپراتروپیوم بروماید کمتر مشهود بود که در مطالعات دیگر نیز همین نتایج بدست آمده است (۱۵و۱۴). لذا می‌توان گفت: ایپراتروپیوم بروماید نسبت به بکلومتازون داروی بهتری در درمان نگهدارنده آسم است و می‌توان برای آسم با درجه خفیف تا متوسط بخصوص در سنین زیر۳۰ سال با اطمینان درمانی بالایی استفاده نمود.

در رابطه با استفاده از ایپراتروپیوم بعنوان داروی منفرد در درمان آسم مطالعات بسیار محدود می‌باشد. باتوجه به تأخیر زمان اثر این دارو در درمان حمله حاد آسم، بصورت منفرد کاربرد ندارد و بیشتر همراه با ترکیبات بتاآگونیست استنشاقی بکار می‌رود (۱۶). البته لازم به توضیح است که ایپراتروپیوم بروماید را نباید بعنوان یک داروی منفرد در موارد شدید بیماری آسم تجویز نمود که در این مطالعه نیز این گروه حذف شده بودند، لذا مطالعات جامع دیگری لازم است تا بتوان با قاطعیت بیشتری راجع به اثر بخشی این دارو در مقایسه با سایر داروها بعنوان درمان منفرد اظهار نظر کرد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1380.3.3.1.4]

References

1. Nadel J. Asthma. Epidemiology Murray johnf, Text Book of Respiratory Medicine, Snd ed, Philadelphia. W.B. Saunders Company 1994; pp: 1288-1319.

2. Fauci A, Braunwald F, Isselbacher K, et al. Harrison's principles of internal Medicine,14 th ed, Newyork, MC Craw Hill Companied 1998; P:1410.

3. Zore JJ, Pusic MV, Ogborn CJ, Lebet R. Duggah – AKH Ipratropium bromide added to asthma treat in the pediatric emergency department. Pediatric 1999; 103 : 748-52.

4. Rubin BK, Albers GM. Use of anticholinergic bronchodilator in children. Am J Med O 1996; 100 (1A):29.

5. Lhapman KR. An international perspective on anticholinergic therapy. Am J Med 1996 ; 100 (A): 25-45.

6. Garret JE. Combined anticholinergic therapy in the management of acute asthma. Respiratory 1997; 2 : 577.

7. Calvo GM, Calvo AM, March HF, Moya Gl. Is it useful to add an anticholinergic treatment to B2 – adrenergic medication in acute asthema attack? J Investigol Clin Immunol 1998; 8 (1): 30- 4.

8. Fitzgerald JM, Grun feld A , Paro PD, Levy RD, Newhouse MT, Hoddes R, Chapman KP. The Clinical efficacy of Combination nebulized anticholinergic and adrenergic bronchodilators. Chest 1997; 111 (2): 311-15.

9. Garret JE, Town GI. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. Allergy Clin Immunal 1997; 100 (2) : 165- 70.

10. Ducharme FM, Davis GM, Randomized controlled trial of iprotropium bromide and frequent doses and moderate acute pediatric asthma. J Pediatric 1998 ; 133 (4): 479- 85.

11. Qureshe F, Pestian J, Davis P, Zaritsky A. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rate of children with asthma. N Engl J Med 1998; 339 (15): 1030- 5.

12. Dusser O. Nebulization in acute asthma association of an atropine and a B2– sympathomimetic. Ann Fr Anesth Reani 1998; 17 (2): 405- 35.

13. Osmond MH, Klassen TP. Efficacy of ipratropium bromide in acute childhood asthma. Acad Emerg Med 1995; 2(7): 651-6.

14. Karwat K. A trial of I. B. Dose optimalization in PTS with atopic asthma. Pneumonal Alergol Pal 1995; 63 (9-10).

15. Qureshi F, Zaritsky A, Lakkis H. Efficacy of nebulized ipratropium in severely-asthmatic children. Ann Emerg Med 1997; 29 (2): 205 –11.

16. James E, Fish/ Stephen P. Asthma: Clinical presentation and management fish man's pulmonary diseases, 3 rd ed. Mac Crowhill.c 1998; 1:767.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید بهشتی، بخش ریه، تلفن: ۵-۲۲۵۲۰۷۱-۰۱۱۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1380.3.3.1.4]