

اثربخشی سرتاید در مقایسه با بکلومتازون و سالبوتامول در درمان برونشیت مزمن ناشی از مواجهه با گاز خردل

مجید شهرتی *Ph.D.، جعفر اصلانی *M.D.، مصطفی قانعی *M.D.،
حمیدرضا سعیدفر *M.D.، فرشید علاءالدینی *M.D.، محمدرضا سروش **M.D.

چکیده

هدف: تغییرات غیرطبیعی برونشیتولها نقش مهمی را در پاتوژنز عوارض مزمن ریوی ناشی از گاز خردل در بیماران مواجهه یافته با این گاز بازی می‌کند. همچنین اثرات درمانی داروهای استنشاقی که به صورت مداوم در این بیماران استفاده می‌شوند، مشخص نیست. در این مطالعه دو رژیم دارویی برای تعیین میزان برگشت‌پذیری علایم این بیماران مقایسه می‌شود.

روش بررسی: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی فاز ۳ تصادفی در دو گروه از بیماران انجام شد. گروه اول ($n=36$) اسپری سرتاید را که ترکیبی از سالمترول $25 \mu\text{g}$ و فلوتیکازون پروپیونات $125 \mu\text{g}$ می‌باشد را به صورت استنشاقی دو پاف در روز و گروه دوم ($n=30$) ترکیبی از بکلومتازون $250 \mu\text{g}$ و سالبوتامول $200 \mu\text{g}$ را به صورت استنشاقی ۴ پاف در روز به مدت ۱۲ هفته دریافت کردند. علایم تنفسی (شامل تنگی نفس، بیدار شدن شبانه به خاطر تنگی نفس و سرفه) به صورت پرسشنامه قبل و بعد از درمان دارویی ثبت شدند. همچنین میزان تنگی نفس به وسیله نمره VAS (Visualized Analogue Scale) در هفته‌های ۰، ۴، ۸، ۱۲ و ۱۴ ثبت گردید. در هر ویژگی تست‌های عملکردی ریوی برای هر بیمار انجام شد.

یافته‌ها: هر دو رژیم دارویی، FEV_1 ، FVC و FEV_1/FVC و PEF را پس از ۱۲ هفته بهبود بخشیدند. به نظر می‌رسد بهبود در گروه گیرنده سرتاید نسبت به گروه دیگر واضح‌تر و پایدارتر باشد. بازگشت‌پذیری که به صورت ۱۰٪ افزایش در FEV_1 در ماه دوم تعریف می‌شود در ۲۷٪ بیماران گروه ۱ و ۷٪ بیماران گروه ۲ مشاهده می‌شود. نمره VAS در هر دو گروه در طول مدت درمان کاهش یافت ($P=0.003$) و پس از پایان درمان در دوره پیگیری این کاهش تنها در گروه ۱ باقی ماند.

نتیجه‌گیری: انسداد مجاری هوایی در جانبازان مواجهه یافته با گاز خردل تا حدودی برگشت‌پذیر است. کورتیکواستروئید استنشاقی و β_2 آگونیست‌های طولانی اثر در درمان بیماران مبتلا به برونشیت مزمن ناشی از مواجهه با گاز خردل مؤثرند و سرتاید به عنوان نسل جدید کورتیکواستروئیدهای استنشاقی با دوز کمتر، همان تأثیر دوز بالای داروهای قبلی مثل بکلومتازون و سالبوتامول را در بازگشت‌پذیری مجاری هوایی در این بیماران دارد.

واژه‌های کلیدی: گاز خردل، برونشیت، β_2 آگونیست، کورتیکواستروئید استنشاقی

دریافت مقاله: ۸۵/۷/۱۰، اصلاح مقاله: ۸۶/۹/۱، پذیرش مقاله: ۸۶/۱۲/۲۵

ک نویسنده مسئول: دانشیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج) و مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، تهران - ایران
* مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله (عج)
** پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی بنیاد

آدرس پست الکترونیکی: aslani@bmsu.ac.ir

مقدمه

جانبازان مواجهه یافته با گاز خردل معمولاً به درمان‌های معمول مقاومتند. بنابراین، یافتن درمان‌های موثر جدید برای این بیماران با هدف بهبود عملکرد تنفسی و بازگرداندن آنها به فعالیت‌های معمول روزانه بسیار تأثیر گذار است. مشکل اساسی در این میان گران بودن نسل‌های جدید دارویی در مقایسه با داروهای معمول است. مطالعات قبلی نشان داده اند که کورتیکواستروئید استنشاقی و β_2 آگونیست‌های طولانی اثر در درمان بیماران COPD موثر بوده‌اند.

فلوتیکازون پروپیونات/سالمترول (Seretide) یک ترکیب شامل کورتیکواستروئید استنشاقی و متسع‌کننده برونشی طولانی اثر است که اخیراً در ایالات متحده آمریکا برای استفاده در برنامه‌ریزی بیماران مبتلا به COPD به تصویب رسیده است. فلوتیکازون پروپیونات/سالمترول یک برونکودیلاتور قوی است که تأثیر زیادی در کاهش تعداد حملات تشدید بیماری و کیفیت زندگی در بیماران COPD دارد (۲،۱). هدف از درمان و استفاده از این دارو در درمان بیماران COPD، کنترل علائم و جلوگیری از ایجاد حملات تشدید بیماری و همچنین بهبود عملکرد ریوی و سطح سلامت در این بیماران است (۳). در بیماران COPD متوسط تا شدید، استفاده از سرتاید استنشاقی دوبار در روز با دوز ۵۰/۲۵۰ میکروگرم برای مدت ۲۴ تا ۵۲ هفته، FEV₁ را به صورت آشکار بیشتر از سالمترول استنشاقی به تنهایی بهبود می‌بخشد. همچنین تأثیر آن از فلوتیکازون پروپیونات به تنهایی نیز بیشتر است (۴).

تغییرات غیرطبیعی برونشیول‌ها یک نقش مهم و اساسی در ایجاد عوارض مزمن ریوی گاز خردل در جانبازان مواجهه یافته با این گاز ایجاد می‌کند (۵).

برونشیولیت انسدادی (Bronchiolitis obliterans) یک واکنش التهابی است که مجاری کوچک راه‌های هوایی را درگیر می‌کند و معمولاً موجب بیماری ریوی پیشرونده غیرقابل برگشت می‌شود (۶). تظاهرات معمول BO پاسخ مناسبی به درمان نمی‌دهند (۷). درمان بر پایه علامت درمانی است و استفاده از کورتیکو استروئیدها معمول است ولی برای استفاده از آنها اختلاف نظر

وجود دارد (۸).

تنها در یک مطالعه اثرات درمانی فلوتیکازون استنشاقی با دوز بالا در بیماران BO ناشی از مواجهه با گاز خردل بررسی شد (۹). به صورت آشکار در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که فلوتیکازون پروپیونات استنشاقی در شیرخواران مبتلا به برونشیولیت حاد، بی‌اثر بوده است (۱۰).

مطالعات فراوانی واضحاً در بالغین نشان داده‌اند که استفاده از B₂ آگونیست‌های طولانی اثر مثل سالمترول یا فورمتروپول همراه با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی مثل فلوتیکازول پروپیونات یا بودزوناید در مقایسه با استفاده از دوز دو برابر کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در کنترل COPD (۱۱) و آسم (۱۲) به عنوان درمان تک دارویی موثر بوده‌اند.

O'Brein و همکاران قطع استفاده از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در کنترل علائم بیماران COPD را ارزیابی کردند و نشان دادند که موجب پسرفت واضح عملکرد ریوی در این بیماران می‌شود (۱۱).

نشان داده شده است که در بیماران مواجهه یافته با گاز خردل استفاده از استروئید بولوس در کوتاه مدت موجب پاسخ نسبی می‌شود (۱۳).

به هر حال تأثیر استفاده از داروهای استنشاقی برای درمان طولانی مدت این بیماران هنوز روشن نیست.

با توجه به اینکه در تشخیص برونشیولیت در مصدومین شیمیایی اتفاق نظر وجود دارد و با توجه به گزارشات قبلی در خصوص اثرات نسل قدیم β آگونیست‌ها و کورتیکواستروئیدها، بر آن شدیم که در این مطالعه نقش درمانی دو رژیم دارویی ترکیبی در این بیماران را برای یافتن میزان برگشت پذیری علائم بررسی کنیم.

روش بررسی

بیماران مورد مطالعه ما، جانبازان شیمیایی مواجهه یافته با گاز خردل بودند که به بیمارستان‌های بقیه‌ا... و ساسان در شهر تهران مراجعه کرده بودند. این دو بیمارستان دارای کلینیک اختصاصی برای این افراد می‌باشد که به عنوان یک مرکز مرجع در سراسر

برای هر بیمار پرسشنامه استاندارد تکمیل گردید که شامل اطلاعات دموگرافیک، تاریخچه بیماری، سابقه مواجهه با گاز خردل بود و علایم تنفسی شامل تنگی نفس، بیدار شدن از خواب به واسطه تنگی نفس و سرفه بود. بیماران با استفاده از سئوال‌ها مطرح شده در پرسشنامه قبل و بعد از درمان ارزیابی می‌شدند. به علاوه، تنگی نفس بیماران به وسیله امتیاز مقیاس چشمی (VAS) در ابتدای مطالعه، هفته‌های ۴، ۸، ۱۲ و ۱۴ بررسی شد.

پس از جمع‌آوری بیماران واجد شرایط (توسط مصاحبه و معاینات بالینی توسط پزشک)، اولین مرحله مطالعه انجام تست‌های عملکردی ریه در این افراد بود.

تمام تست‌های ریوی در یک زمان از روز (۶-۴ عصر)، به وسیله یک نفر تکنسین و توسط یک دستگاه (Chest HI-801) انجام شد. اسپرومتری برای هر شرکت کننده در هر ویزیت براساس راهنمای جامعه توراکس آمریکا (American Thoracic Society) انجام شد (۱۴).

هر تست شامل تعدادی مانورهای SVC و FVC بود. هر مانور FVC نیاز به یک دم عمیق و بازدم در دستگاه اسپرومتر با حداکثر قدرت و سرعت ممکن بود. اسپرومتر حجم هوای بازدمی را ثبت می‌کرد. هر شرکت کننده حداقل سه مانور FVC را در هر تست انجام داد. هر مانور برای اینکه قابل قبول باشد، باید شامل یک بازدم قوی و حداکثر و بدون سرفه باشد که در نهایت بهترین نتیجه هر آزمون ثبت شد. قدم بعدی ویزیت بیماران توسط متخصصین ریه و انجام معاینه فیزیکی تنفسی و بررسی اسپرومتری بود. بعد از این مرحله بیمار قادر به دریافت دارو بود.

تمام بیماران براساس جدول اعداد تصادفی طراحی شده در گروه‌های درمانی تقسیم شدند و به خاطر تفاوت نیمه‌عمر داروهای تجویز شده، مطالعه به صورت دوسوکور انجام نشد. تمام داروهای غیرتنفسی که تداخلی با مطالعه نداشتند ادامه یافتند. مداخله درمانی به مدت دوازده هفته ادامه یافت. در این مدت بیماران توسط ویزیت حضوری یا تماس تلفنی بررسی شدند و استفاده صحیح از داروها و هرگونه عوارض جانبی دارویی در آنها ارزیابی می‌شد. همچنین بیماران به صورت ماهانه برای انجام تست‌های عملکردی ریوی و ثبت VAS مراجعه می‌کردند.

کشور شناخته می‌شود. این مطالعه در کمیته اخلاق پزشکی بیمارستان بقیه... به تصویب رسید. مطالعه به گونه‌ای طراحی شد که با اختلاف ۱۰٪ در میزان FEV₁ با میزان معنی‌داری ۵٪ و قدرت مطالعه ۹۰٪ در هر گروه درمانی، ۳۰ بیمار قرار گیرد.

شرایط ورود به مطالعه: بیمارانی که به صورت ثابت شده با گاز خردل مواجهه یافته‌اند و نارسایی تنفسی کم تا متوسط براساس علایم کلینیکی و تست‌های عملکردی ریوی داشته و احتباس هوای واضح در HRCT داشتند وارد مطالعه شدند.

شرایط خروج از مطالعه: عفونت فعال ریوی، نیاز به استفاده از درمان با اکسیژن به صورت دائمی، استفاده از کورتیکواستروئید سیستمیک در مدت ۳ ماه قبل از شروع مطالعه، استفاده از مهارکننده‌های MAO، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، مهارکننده‌های گیرنده β و یا سایر داروهایی که با داروهای مطالعه تداخل می‌کنند از شرایط خروج از مطالعه بودند. همچنین کشیدن سیگار و یا مواجهه با آلودگی هوا، تشدید علایم به صورت بدتر شدن علایم تعریف شده و نیاز به درمان با آنتی‌بیوتیک، کورتیکواستروئید خوراکی جزو شرایط خروج از مطالعه بودند.

در این مطالعه ۲۱۰ جانباز مواجهه یافته با گاز خردل ویزیت شدند که از این تعداد ۱۰۵ بیمار شرایط ورود به مطالعه را داشتند که به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. ۵۲ بیمار در گروه ۱ و ۵۳ بیمار در گروه ۲ قرار گرفتند که البته تعدادی از آنها بدلیل ذکر شده از مطالعه خارج شدند.

روش انجام مطالعه. این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی فاز ۳ انجام شد که بیماران گروه ۱ ترکیبی از فلوتیکازون پروپیونات و سالمترول (سرتاید GlaxoSmith Klin, (Greenford, UK) {۵۰/۲۵۰ میکروگرم روزانه و بیماران گروه ۲ بکلومتازون را با دوز ۱۰۰۰ میکروگرم روزانه به همراه سالبوتامول استنشاقی با دوز ۸۰۰ میکروگرم روزانه و در مدت ۱۲ هفته دریافت کردند.

بیماران وارد شده به مطالعه هر کدام یک کد اختصاصی دریافت کردند. مطالعه‌کنندگان و افرادی که تست‌های عملکردی ریه را روی بیماران انجام می‌دادند، هیچ‌کدام از کدهای اختصاص یافته به بیماران آگاه نبودند.

یافته‌ها

میزان ترک (Withdrawal rate) که به صورت تشدید حملات و عوارض شدید تعریف شده بود، در گروه ۲ و ۱ به ترتیب (۱۲/۲٪) و ۳ (۲۰٪) بود ($P=0/318$). اختلافی بین دو گروه (۲۱٪ و ۱۱) و ۲ (۲۴/۵٪ و ۱۳) از لحاظ میزان ترک مطالعه (rate of loss) مشاهده نشد ($P=0/681$).

کلیه شرکت کنندگان در مطالعه مرد بودند که متوسط سن بیماران در گروه ۱ ($n=36$) و گروه ۲ ($n=30$) به ترتیب $45 \pm 6/15$ و $41/73 \pm 6/2$ بود ($P=0/73$). در میان دو گروه از لحاظ مشخصات و خصوصیات فردی و درجه VAS اختلافی وجود نداشت. تنها اختلاف مختصری بین دو گروه از لحاظ میزان FEV_1 و FVC وجود داشت (جدول ۱). این اختلاف جزئی در اطلاعات پایه در آنالیز آماری اطلاعات در نظر گرفته شد. تشدید حاد علایم بیماری در سه نفر از بیماران گروه ۱ و چهار نفر از بیماران گروه ۲ اتفاق افتاد.

ایجاد حملات و تشدیدهای تنفسی حاد در ویزیت‌ها بررسی شد. افزایش میانگین FEV_1 در هر گروه به اندازه ۱۰٪ نقطه پایانی مطالعه در نظر گرفته شد. بعد از این دوره تمام بیماران دوباره ویزیت شدند و تست‌های عملکردی ریوی و VAS برای آنان دوباره انجام گرفت. بیماران چهارهفته پس از پایان دارو درمانی پیگیری شدند. پس از این مرحله بیماران به وسیله معاینه فیزیکی و تست‌های عملکردی ریه دوباره ارزیابی شدند.

آنالیز آماری. متغیرهای پیوسته در این مطالعه، به صورت میانگین \pm انحراف معیار (mean \pm SD) گزارش شدند و مقایسه بین دو گروه براساس آزمون تی مستقل (پارامتری) یا من ویتنی (غیر پارامتری) انجام شد. متغیرهای گروهی به صورت درصد بیان شد و مطالعه و بررسی آنها توسط آزمون کای-دو انجام گرفت. مدل مخلوط برای بررسی دو گروه در مورد FEV_1 ، PEF و VAS به خاطر اندازه‌گیری تکرارشونده و تطابق با تفاوت‌های پایه به کار گرفته شد. آنالیز داده‌ها بوسیله نرم افزار SPSS 13 انجام شد.

جدول ۱. مقایسه متغیرهای پایه بین دو گروه (ظرفیت‌های ریوی به صورت درصد پیش بینی محاسبه شده است)

متغیر	سرتاید*	بکلومتازون و سالبوتامول*	P-value
تعداد	۳۶	۳۰	
متوسط سن هنگام مواجهه (سال)	$22/67 \pm 6/4$	$22/31 \pm 6/32$	۰/۷۷
متوسط زمان پس از مواجهه (سال)	$19/48 \pm 1/37$	$19/59 \pm 1/77$	۰/۷۳
FEV_1 پایه	$72/75 \pm 15$	$79/63 \pm 15$	۰/۰۲
FVC	79 ± 13	86 ± 14	۰/۰۱
FEV_1/FVC	$77/4 \pm 6/8$	$76/6 \pm 8/3$	۰/۶۷
PEF	$74/5 \pm 16$	$81/5 \pm 24$	۰/۰۹
MMEF	63 ± 25	69 ± 25	۰/۲۵
نمره VAS پایه	$55/57 \pm 19/552$	$52/36 \pm 19/356$	۰/۴۰

• - انحراف معیار \pm میانگین

جدول ۲: تعداد (%) بیمارانی که $\leq 10\%$ افزایش در FEV_1 پایه داشتند

پیگیری	ماه سوم	ماه دوم	ماه اول	سرتاید
۳(۱۲)	۵(۱۵/۶)	۹(۲۷/۳)	۵(۱۵/۶)	
۱(۵/۳)	۴(۱۴/۸)	۲(۷/۱)	۲(۷/۱)	بکلومتازون و سالبوتامول
۰/۴۱	۰/۶۱	۰/۰۵۱	۰/۴۳	P-value

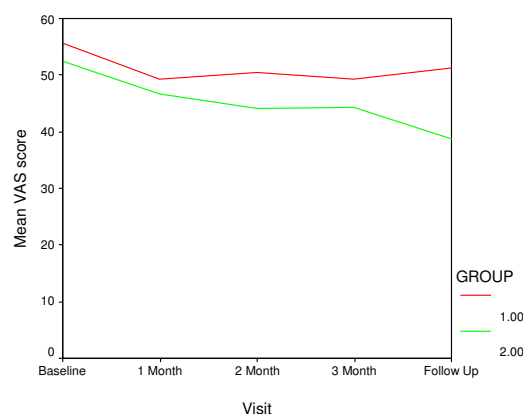
جدول ۳: مقایسه علائم تنفسی بین دو گروه

P	گروه ۲			گروه ۱			علائم تنفسی
	بدتر شده	بدون تغییر	بهبود یافته	بدتر شده	بدون تغییر	بهبود یافته	
	۷	۶	۱۶	۰	۱۷	۱۸	تنگی نفس
۰/۰۰۳	(۲۴)	(۲۰/۵)	(۵۵)	(۰)	(۴۸/۵)	(۵۱/۵)	درصد
	۶	۱۴	۹	۴	۲۲	۹	بیدار شدن شبانه
۰/۴۴۳	(۲۰/۵)	(۴۸/۵)	(۳۱)	(۱۱/۵)	(۶۳)	(۲۵/۵)	درصد
	۸	۱۰	۱۱	۸	۱۲	۱۵	سرفه
۰/۸۸۸	(۲۷/۵)	(۳۴/۵)	(۳۸)	(۲۳)	(۳۴/۵)	(۴۳)	درصد

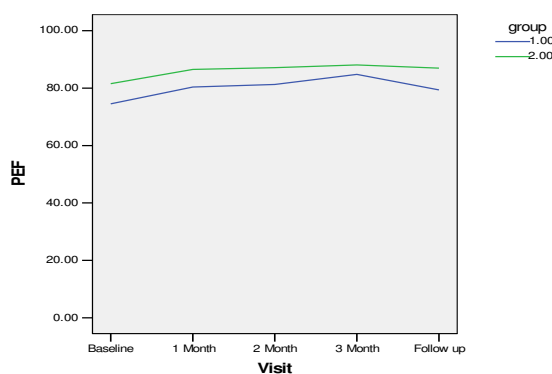
اختلاف بین دو گروه قبل از وارد شدن به دوران پیگیری از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p > 0.05$) ولی پس از پایان دوره درمان و در دوران پیگیری بیماران، اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود ($P = 0.055$).

هر دو رژیم دارویی پس از پایان ۱۲ هفته موجب افزایش FEV_1 ، FVC ، FEV_1/FVC و PEF شدند.

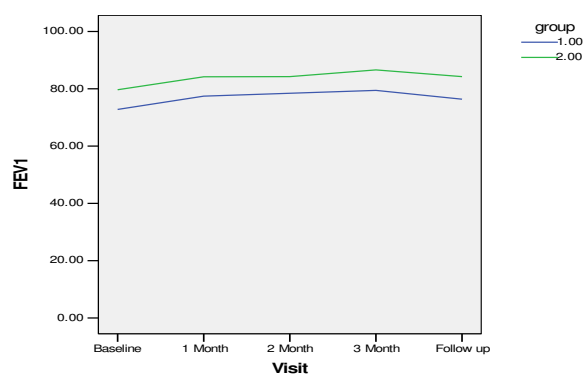
افزایش در مقادیر تست‌های عملکردی ریوی در دوران درمان در گروه ۱ از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p > 0.02$). همچنین مقایسه نتایج بین دو گروه قابل توجه نبود ($p > 0.05$).



شکل ۱. امتیاز VAS تنگی نفس در دو گروه



شکل ۳. میانگین PEF در دو گروه



شکل ۲. مقایسه میانگین FEV1 دو گروه

در بیماران گروه ۱ در هفته ۸ به صورت معنی‌داری FEV_1 افزایش یافته (۱۰٪) ولی در ماه سوم و پس از پایان درمان در دوران پیگیری، کاهش FEV_1 مشاهده می‌شود (جدول ۲). مقایسه تنگی نفس، سرفه و بیدار شدن شبانه در دو گروه در جدول ۳ نشان داده شده است.

در طول درمان میزان VAS در هر دو گروه کاهش یافت اما بیمارانی که در گروه ۲ حضور داشتند پس از پایان درمانی ترکیبی، در دوران پیگیری افزایش در میزان VAS تنگی نفس را نشان دادند. در حالی که در گروه ۱ میزان VAS تنگی نفس در دوران پیگیری به همان میزان قبل باقی ماند (شکل ۲). به هر حال این

بحث

کورتیکواستروئید استنشاقی و β_2 آگونیست‌های طولانی اثر برای درمان بیماران مبتلا به برونشیت مزمن ناشی از تماس با گاز خردل موثرند.

خوشبختانه ۲۷٪ بیماران یک نمای برگشت‌پذیر و افزایش ۱۰٪ در FEV_1 را در ماه دوم نشان می‌دهند. به نظر می‌رسد یک جزء قابل برگشت در انسداد مجاری هوایی کوچک در جانبازان شیمیایی وجود داشته باشد. نشان داده شده است که افزایش واکنش‌پذیری مجاری هوایی توسط متاکولین در جانبازان مواجهه یافته با سلاح‌های شیمیایی که مرتبط با میزان FEV_1 است، وابسته به التهاب مجاری هوایی و افزایش حساسیت این مجاری است (۱۵). در مطالعه ما حدود ۷۰٪ از جانبازان مواجهه یافته با مواد شیمیایی مثل گاز خردل، پاسخی به کورتیکواستروئیدهای استنشاقی و β_2 آگونیست‌ها نمی‌دهند.

مطالعات قبلی که به وسیله Chacon و همکاران انجام شد، نشان داد که استفاده از مشخصات یک اسپرومتری به تنهایی برای ارزیابی پاسخ به درمان در بیماران بستری به علت برونشیت انسدادی در اثر پیوند ریه مفید است (۱۶).

در مطالعه ما بهبود FEV_1 ، FVC و PEF و نسبت FEV_1/FVC پس از سه ماه درمان و بازگشت کاهش آنها به مقدار پایه پس از پیگیری در دو گروه، نشان دهنده برگشت‌پذیری بیماری و مفید بودن اسپرومتری برای پیگیری این بیماران است. در هر دو استراتژی درمان اثر یکسانی مشاهده شد.

باید خاطر نشان کرد که دوز کورتیکواستروئید در گروه سرتاید نصف دوز استفاده شده در گروه بکلومتازون و سالبوتامول بود.

با وجود این حقیقت که کورتیکواستروئیدهای استنشاقی اثرات فارماکوکینتیک متفاوتی دارند، بودزونااید، فلوتیکازون زیست‌دستیابی خوراکی کمتری نسبت به بکلومتازون داشته‌اند که به خاطر متابولیسم بیشتر در عبور اول کبدی آنهاست که موجب کاهش جذب سیستمیک داروهای استنشاقی می‌شود که خورده می‌شوند (۱۷).

در دوزهای بیشتر از ۱۰۰۰ میکروگرم، بودزونااید و فلوتیکازون اثرات سیستمیک کمتری نسبت به بکلومتازون دیپروپیونات و

تریامسینولون داشته‌اند و در بیمارانی که نیاز به استفاده از دوز بالا و به مدت طولانی دارند، مفیدترند (۱۸).

همان گونه که نشان داده شد، اندکس‌های تست‌های عملکردی ریوی در هر دو گروه تغییراتی را نشان می‌دهد، این موضوع نشان می‌دهد که حتی با نمونه‌های بیشتر همین نتایج به دست خواهد آمد.

تنگی نفس در گروه ۱ به صورت آشکاری بیشتر از گروه ۲ بهبود یافت. با وجودی که نمره تنگی نفس پس از دوران پیگیری در هر دو گروه به سطح پایه بازگشت.

در دوران مداخله درمانی در گروه ۲، ۲۷٪ بیماران تشدید تنگی نفس را نشان دادند، در حالی که هیچ کدام از بیماران گروه ۱ دچار تشدید تنگی نفس نشدند. بیدار شدن شبانه در دو گروه بدون تغییر ماند ولی تنگی نفس بیماران پس از یک ماه بهبود یافت. در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده است که استفاده از β_2 آگونیست‌های طولانی اثر موجب بهبود انسداد مجاری هوایی و کنترل علائم در بیماران COPD پس از ۴ ماه شد و نیز فواید فراوانی غیر از اثراتساع برونش داشت (۱۹).

به نظر می‌رسد مشکلات ریوی در بیماران مواجهه یافته با گاز خردل وابسته به التهاب مجاری هوایی است و منشاء ایمنی دارد، این واکنش‌ها در برونشیت مزمن، برونشیت انسدادی، برونشکتازی، انسداد تراشه و تراکئومالاسی دیده می‌شود (۲۰). در کشور ما جانبازان مواجهه یافته با گاز خردل به صورت تجربی و براساس تجربیات توسط متخصصین ریه درمان می‌شوند. بنابراین لازم است که راهنمای درمانی این گونه بیماران در کشور بررسی شود.

درمان‌هایی که به صورت معمول استفاده می‌شوند، عبارتند از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی و β_2 آگونیست‌ها که در ترکیبات مختلف از آنها استفاده می‌شود.

سالمترول/فلوتیکازون پروپیونات ۵۰/۵۰۰ میکروگرم واضحاً در COPD شدید شدت حملات را کاهش داد. استنشاق پودر خشک به همراه کورتیکواستروئید و β_2 آگونیست طولانی اثر، تأثیر بیشتری نسبت به درمان تک دارویی داشته است و موجب تشویق بیماران به استفاده از آنها در COPD می‌شود (۲۱).

propionate/salmeterol for the treatment of chronic-obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004 Aug; 5(8): 1815-26.

3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO workshop report, NIH publication 2701. Bethesda: US Department of Health and Human Services 2001.

4. Fenton C, Keating GM. Inhaled salmeterol / fluticasone propionate: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2004; 64(17): 1975-96.

5. Beheshti J, Mark EJ, Akbaei HM, Aslani J, Ghanei M. Mustard lung secrets: long term clinicopathological study following mustard gas exposure. *Pathol Res Pract*. 2006; 202(10): 739-44.

6. Fullmer J, Fan L, Dishop M. Successful Treatment of Bronchiolitis Obliterans in a Bone Marrow Transplant Patient With Tumor Necrosis Factor-Blockade. *PEDIATRICS* 2005; 116(3): 767-770.

7. Perrin-Fayolle M. Bronchiolitis obliterans in adults. *Presse Med* 1995; 24(7): 362-5.

8. Ezri T, Kunichezky S, Eliraz A, Soroker D, Halperin D, Schattner A. Bronchiolitis obliterans--current concepts. *Q J Med* 1994 Jan; 87(1): 1-10.

9. Ghanei M, Khalili AR, Arab MJ, Mojtahedzadeh M, Aslani J, Lessan-Pezeshki M, et al.. Diagnostic and therapeutic value of short-term corticosteroid therapy in exacerbation of mustard gas-induced chronic bronchitis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005 Nov; 97(5): 302-5.

10 - Wong JY, Moon S, Beardsmore C, O'Callaghan

با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد داروی سرتاید که ترکیبی از داروهای فلوتیکازون پروپیونات و سالمترول می‌باشد تاثیر بیشتری نسبت به درمان ترکیبی بکلومتازون و سالبوتامول داشته و با نصف دوز کورتیکواستروئید مصرفی اثرات بهتر و پایدارتری مشاهده شده است. به نظر می‌رسد مطالعات بیشتری در مورد تأثیر سرتاید برای بررسی میزان بستری و همچنین تعداد حملات بیماری مورد نیاز باشد.

نتیجه گیری

استفاده از سرتاید به مدت دو ماه توصیه می‌شود. اگر بیماران به درمان پاسخ دادند باید به عنوان پاسخ دهنده به شمار آیند و سرتاید در آنها به مدت طولانی مورد استفاده قرار بگیرد. بیماران باقی‌مانده باید توسط داروهای دیگری چون ماکرولیدها درمان شوند که موجب کاهش هزینه‌ها و زمان بهبود می‌شود.

عوارض جانبی موضعی مانند خشونت صدا و کاندیدای دهانی حلقی معمولاً در طی درمان بیماران با کورتیکواستروئید استنشاقی دیده می‌شود (۲۲). همچنین عوارض سیستمیک در استفاده از دوز بالای این داروها غیرقابل اجتناب است. به هر حال ما توصیه به تصمیم‌گیری اختصاصی و استفاده از داروی مناسب برای هر بیمار می‌نماییم.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با همکاری پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی بنیاد جانبازان صورت گرفته است و در این جا لازم می‌دانم از همکاری آقای دکتر سروش ریاست محترم پژوهشکده و آقای دکتر امینی مدیریت پژوهش تشکر و قدردانی نمایم

References

1. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002; 20(4): 819-25.
2. Dransfield MT, Bailey WC. Fluticasone

- C, Simpson H. No objective benefit from steroids inhaled via a spacer in infants recovering from bronchiolitis. *Eur Respir J* 2000 Feb; 15(2): 388-94.
- 11.** Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000; 320(7246): 1368-73.
- 12.** O'Brien A, Russo-Magno p, Karki A, et al. Effects of withdrawal of inhaled steroids in men with severe irreversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 365-71.
- 13.** Ghanei M, Hosseini Khalili A, Arab M J, Mojtahedzadeh M, Aslani J. Diagnostic and Therapeutic Value of Short-Term Corticosteroid Therapy in Exacerbation of Mustard Gas-Induced Chronic Bronchitis. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2005; 97: 302-305.
- 14.** American thoracic society. Standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 119: 831-838.
- 15.** Mirsadraee M, Attaran D, Boskabady MH, Towhidi M. Airway hyperresponsiveness to methacholine in chemical warfare victims. *Respiration* 2005 Sep-Oct; 72(5): 523-8.
- 16.** Chacon RA, Corris PA, Dark JH, Gibson GJ. Tests of airway function in detecting and monitoring treatment of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000 Mar; 19(3): 263-9.
- 17.** Martin RJ, Szeffler SJ, Chinchilli VM, Kraft M, Dolovich M, Boushey HA, et al. Systemic effect comparisons of six inhaled corticosteroid preparations. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1377-1383.
- 18.** Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA. Mason, Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed. Philadelphia, Pa:Saunders; 2005; pp. 253.
- 19.** Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Feb 8; 361(9356):449-56.
- 20.** Ghanei M, Akhlaghpour S, Moahammad MM, Aslani J. Tracheobronchial stenosis following sulfur mustard inhalation. *Inhal Toxicol.* 2004 Dec 1; 16(13):845-9.
- 21.** Ghanei M, Moqadam FA, Mohammad MM, Aslani J. Tracheobronchomalacia and air trapping after mustard gas exposure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Feb 1; 173(3):304-9.
- 22.** Selroos O, Backman R, Forsen KO, Lofroos AB, Niemisto M, Pietinalho A, et al. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids-a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy* 1994 Dec; 49(10):888-90.