

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۲، شماره ۱۰، صفحات ۸۷۱ تا ۸۷۶ (۱۳۸۳)

اثر فنی توئین بر کاهش مصرف کورتن بیماران آسمی

دکتر منصور رحیمی فرد (استادیار)*، دکتر ناهید زارعزاده (متخصص داخلی)**، دکتر افسانه قاسمی فیروزآبادی (استادیار)***

* فوق تخصص بیماری‌های تنفسی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

** بیمارستان افشار یزد

*** متخصص رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

چکیده

مقدمه: آسم بیماری التهابی راه های هوایی از رده سلولهای خاص می باشد که منجر به پرحساسیتی راههای هوایی و نهایتاً حمله تنگی نفس می شود. فنی توئین با مکانیسم های زیادی اثرات متفاوتی بر روی ادم و انقباض راههای هوایی دارد و مطالعاتی که در این زمینه شده است اثرات متفاوتی را ارائه داده اند. این تحقیق جهت تأیید و یا رد آنها صورت گرفته است.

مواد و روش ها: این تحقیق به روش **clinical Trial** بر روی ۱۹۰ بیمار آسمی انجام شد (۱۰۴ مذکر و ۶۸ مؤنث). بیماران به دو گروه مورد (۱۱۱ نفر) و گروه شاهد (۷۹ نفر) تقسیم شدند. گروه مورد کپسول فنی توئین ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز و گروه شاهد کپسول مولتی ویتامین (مشابه کپسول فنی توئین) دو بار در روز توسط پزشک دیگر دریافت میکردند. مدت ۱۲ ماه درمان ادامه یافت و گروه مورد پس از آن بمدت ۱۸ ماه مولتی ویتامین دریافت کردند. از بیماران هر ماه توسط یک پزشک شرح حال معاینه بالینی و اسپرومتری بعمل می آمد و تعداد حملات آسم و حداکثر پله هائی که بیمار قادر بود بالا برود و تعداد شب های بیداری از خواب بعلت تنگی نفس و نتیجه اسپرومتری ثبت می شد. بیماران بر حسب شدت بیماری داروهای استنشاقی دریافت میکردند و اگر شدت بیماری کاهش می یافت ابتدا مقدار کورتون کاهش یافته و سپس قطع می شد و پس از آن تتوفیلین و نهایتاً آترونت قطع می شد.

یافته ها: بررسی نتایج آماری با استفاده از آنالیز **ann Whiteny wilcoxon** نشان میدهد. اثر بررسی درمانی فنی توئین نسبت به گروه مورد به قرار زیر می باشد: برای کاهش میزان پرونیزولون **P.V=0.001**، برای شبهای بیداری از خواب **P.V=0.001**، برای بالا رفتن از پله **P.V=0.01**، برای تعداد حملات آسم **P.V=0.0437** و برای افزایش **FEV P.V=0.001** پس از ۱۲ ماه درمان با فنی توئین در مورد بیمارانی که پردنیزولون ۶۰-۳۱ میلی گرم مصرف میکردند داروی آنها کاهش یافت ولی بر روی بیمارانی که مقدار کم کورتیکوستروئید مصرف میکردند تأثیر چندانی وجود نداشت.

نتیجه گیری و توصیه ها: با توجه به نتایج این مطالعه و به علت عوارض جانبی زیاد داروی فنی توئین، در بیماران آسمی که مبتلا به صرع می باشند و یا آندسته از بیماران که کورتون زیاد نیاز دارند و دچار عوارض آن شده اند می توان درمان با فنی توئین را توصیه نمود.

مقدمه

آسم بیماری التهابی مزمن راههای هوایی است که با انفیلتراسیون سلولهای Mast cell و ائوزینوفیل و لنفوسیت و بدنبال آن ادم مجاری هوایی و پرحساسیتی آنها که از نظر بالینی بصورت حملات تنگی-خس خس و سرفه تظاهر می کند شناخته میشود و تست متاکولین مثبت می باشد.

کاملاً مشخص شده است که التهاب راههای هوایی نقش اساسی در پاتوفیزیولوژی آسم دارند که چندین سیتوکین بخصوص - IL5 نقش اساسی در migration ائوزینوفیل و بدنبال آن آزاد شدن هیستامین، پروستاگلندین ها (PG)، لکوترین ها (LUK)، فاکتور فعال کننده پلاکسی (PAF)، فاکتور فعال کننده شیموتاکسی (CAF) و سپس ادم راههای هوایی و پرحساسیتی آنها و علائم آسم را بوجود می آورند.

پدیده فوق ایجاب می کند که داروهای ضد التهاب بخصوص کورتیکواستروئیدها، خط اول درمان باشند. در مورد مهار PAF و C.A.F مطالعه زیادی شده است که یکی از آنها مطالعه Regsian در هند بوده که نشان داده پس از درمان بیماران صرعی مبتلا به آسم با فنی توئین حملات آسم آنها هم کاهش می یابد فنی توئین در هدایت یونی پتانسیل های مامبران و غلظت آمینواسیدها و واسطه های شیمیائی نوراپی نفرین استیل کولین و گابا تاثیر زیادی دارد و نیز کانالهای سدیم را بلوک نموده و باعث کاهش ورود سدیم بداخل سلول و نهایتاً کاهش ادم سلولی می شود و نیز با غلظت زیاد آزاد شدن سروتونین و نوراپی نفرین را مهار می کند که در این غلظت میتواند حمله آسم و جذب مجدد دوپامین را افزایش دهد و فعالیت منوآمینواکسیداز را بلوک کند و با لپیدهای مامبران سلولی پیوند و تثبیت مامبران را افزایش دهد که می تواند ادم لایه زیر مخاطی راههای هوایی را کاهش دهد. بعلاوه باعث کاهش نفوذ پذیری کلسیم و مهار عبور کلسیم از مامبران سلولی می شود و فنی توئین به طور غیر مستقیم جذب مجدد و عمل Na-k-ATPase را افزایش می دهد و ممکن است آنتاگونیست اسید گلوتامیک باشد. یکی از خواص بسیار مهم فنی توئین مهار ترشح کلاژنار توسط فیبروبلاست ها می باشد.

نشان داده شده است که کلاژنازی که دارای واکنش ایمنی می باشد در نواحی تاول زده و حتی غیر تاولی پوست و مخاط افزایش می یابد بنابراین فنی توئین اثرات متضاد و متفاوتی بر روی واسطه های شیمیائی و مکانیسم های ایجاد کننده آسم دارد و تحقیقات آقایان Bertrom G.Katzung, Bartoszez, Nicholason - GP, Cotter cherniack (۱،۲،۳،۴،۵) بر روی بیماران صرعی که آسم داشته اند انجام شده است آن دسته از بیماران که فنی توئین دریافت می کرده اند نسبت به داروهای دیگر ضد صرع، آسم آنها بهتر تحت کنترل بوده است ولی در مطالعه آقایان Dowser, Sai R John Rush, Nimmagadd (۶،۷،۸،۹) درمان با فنی توئین و دیگر داروهای ضد صرع تفاوت محسوسی در حملات آسم بیماران نداشته است هر چند پاسخ نه تست تحریکی هیستامین را کاهش داده است و FEV1 بیماران مختصری بهبود داشته است.

مواد و روش ها

از ۳۰۰ بیمار مشکوک به آسم که حملات تنگی نفس داشته اند در ابتدا جهت بررسی پایه و رد بیماریهای دیگر شرح حال کامل معاینه کامل بالینی- آزمایش خون و خلط بعمل آمد و CXR انجام شد. ۱۱۰ نفر از بیماران بعلت بیماریهای زمینه ای دیگر و یا شغلی و یا استعمال دخانیات از مطالعه خارج شدند و ۱۹۰ نفر از بیماران (۱۰۴ مذکر و ۶۸ مونث با سنین (۸۰-۱۰) سال) مبتلا به آسم خالص وارد مطالعه شدند سپس هر ماه توسط پزشک بر حسب تنگی نفس- سرفه- خس خس و تعداد حملات آسم و تعداد شب هائی که بیماران بعلت تنگی نفس از خواب بیدار می شدند و حداکثر پله هائی که می توانستند بالا بروند و ویزینگ و سرفه بر حسب تشخیص پزشک از ۱ تا ۴ درجه بندی می شدند. و بر حسب شدت بیماریشان (بر حسب علائم بالینی و اسپرومتری طبق جدول کتاب Murray (ص ۱۲۴۷) دارو دریافت میکردند که داروهای آنها اینتالر بکلوتاید- آترونت- تشوفیلین و کورتون خوراکی و در صورت لزوم اینتالر سالبوتامول بوده است اگر شدت بیماری افزایش می یافت داروها به ترتیب افزایش و

روز به $3/8 \pm 1/4$ در پایان ماه ۱۲ و $3/8 \pm 1/4$ در پایان ماه ۳۰ رسید (جدول شماره ۱). **Mean** ویزینگ و سرفه در بدو ورود از $0/8 \pm 1/9$ به $0/7 \pm 1/8$ و $0/5 \pm 0/18$ و $0/6 \pm 0/8$ در پایان ماه ۱۲، $0/5 \pm 1/8$ و $0/7 \pm 1/7$ در پایان ماه ۳۰ رسید (جدول شماره ۱).

از نظر حمله آسم در ماه ۲۰ بیمار که در بدو ورود ۱۶-۱۱ حمله آسم در ماه داشتند در پایان ماه ۱۲ به ۹ بیمار و در پایان ماه ۳۰ به ۱۱ بیمار رسیده بودند. ۴ نفر که ماهیانه ۲-۱ حمله آسم در بدو ورود داشتند در پایان ماه ۱۲ به ۲۰ نفر و در پایان ماه ۳۰ به ۱۱ نفر رسیدند. جدول شماره (۲) ($P=0/05$).

از نظر درمان با کورتون

۹۵ بیمار در بدو ورود به مطالعه به ترتیب ۲۶ نفر ۶۰-۳۱ میلی گرم روزانه و ۲۹ نفر ۳۰-۱۱ میلی گرم روزانه و ۴۰ نفر ۱۰-۰ میلی گرم روزانه پرذنیزولون دریافت میکردند که در پایان ماه ۱۲ به ترتیب به ۱۰ نفر و ۴۶ نفر و ۳۹ نفر رسیدند و در پایان ماه ۳۰ به ترتیب به ۱۵ و ۳۷ و ۴۳ نفر رسیدند ($P=0/002$).

گروه شاهد

از ۷۹ بیمار ۷۵ نفر آنها به طور کامل در مطالعه شرکت کردند- طی مدت درمان بر حسب فصول سال مختصری علائم بیماری آنها کاهش یا افزایش می‌یافت ولی عموماً بیماران نسبت به قبل از درمان با پلاسبو تغییر محسوسی نداشتند و امکان کاهش دوز داروهای آنها (بخصوص کورتون) پیدا نشد.

جدول شماره ۱- میانگین علائم کلینیکی و ISD بیماران آسمی گروه مورد (I) و گروه شاهد (II) که درمان را به پایان رسانیده‌اند.

علائم کلینیکی گروه	(مدت زمان بر حسب ماه)											
	At entry			۳	۶	۹	۱۲	۱۸	۳۰			
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
ویزینگ	$1/9 \pm 0/3$	$1/2 \pm 0/7$	$1/9 \pm 0/8$	$1/9 \pm 0/5$	$1/8 \pm 0/6$	$1/8 \pm 0/5$	$1/8 \pm 0/7$	$0/9 \pm 0/5$	$1/8 \pm 0/5$	$0/9 \pm 0/5$	$1/9 \pm 0/5$	$0/9 \pm 0/5$
سرفه	$1/8 \pm 0/7$	$1/9 \pm 0/3$	$1/8 \pm 0/7$	$1/8 \pm 0/6$	$1/8 \pm 0/5$	$1/8 \pm 0/5$	$1/8 \pm 0/7$	$1/0 \pm 0/5$	$1/8 \pm 0/5$	$1/8 \pm 0/6$	$1/8 \pm 0/7$	$1/8 \pm 0/7$
مداری*	$9/8 \pm 3/5$	$9/2 \pm 3/1$	$9/8 \pm 3/1$	$9/8 \pm 3/2$	$9/8 \pm 3/2$	$9/8 \pm 3/2$	$9/8 \pm 3/2$	$9/8 \pm 3/2$	$9/8 \pm 3/2$	$9/8 \pm 3/2$	$9/8 \pm 3/2$	$9/8 \pm 3/2$
بیخت**	$9/8 \pm 0/3$	$9/1 \pm 0/3$	$9/8 \pm 0/2$	$9/8 \pm 0/2$	$9/8 \pm 0/2$	$9/8 \pm 0/2$	$9/8 \pm 0/2$	$9/8 \pm 0/2$	$9/8 \pm 0/2$	$9/8 \pm 0/2$	$9/8 \pm 0/2$	$9/8 \pm 0/2$
تست***	$6/7 \pm 2/1$	$6/7 \pm 2/1$	$6/7 \pm 2/1$	$6/7 \pm 2/1$	$6/7 \pm 2/1$	$6/7 \pm 2/1$	$6/7 \pm 2/1$	$6/7 \pm 2/1$	$6/7 \pm 2/1$	$6/7 \pm 2/1$	$6/7 \pm 2/1$	$6/7 \pm 2/1$

*** تست تحمل بیماران در بین حملات

** فیتت از کار

* بیداری شبانه از خواب در هر ماه

یافته ها

گروه مورد

از ۱۱۱ بیمار که در این گروه قرار داشتند ۹۵ نفر تا پایان دوره تحت درمان باقی ماندند (طبق جدول شماره ۱) $\bar{x} \pm \text{mean}$ بیداری شبانه از $3/5 \pm 9/8$ در بدو ورود به $1/4 \pm 2/9$ در پایان ماه ۱۲ رسید و در پایان ماه ۳۰ مجدداً به $1/5 \pm 3/1$ افزایش یافت.

متوسط تست تحمل و بالا رفتن از پله در بین حملات در بدو ورود از $3/5 \pm 6/7$ به $4/3 \pm 11/8$ در پایان ماه ۱۲ و $4/0 \pm 11/9$ در پایان ماه ۳۰ رسید (جدول شماره ۱).

متوسط غیبت از کار در بدو ورود به مطالعه از $0/3 \pm 9/8$

جدول شماره ۲- تعداد بیماران گروه مورد (I) و گروه شاهد (II) که در هر ماه از صفر تا ۱۲ حمله داشته‌اند

ماه	بدون حمله		۱-۲		۳-۴		۵-۱۰		۱۱-۱۲	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
بدو ورود	۶	۴	۴	۵	۳۰	۲۰	۴۰	۲۵	۱۶	۲۰
۱	۰	۰	۴	۵	۳۲	۲۲	۴۵	۳۲	۱۶	۱۴
۳	۶	۶	۷	۶	۳۰	۲۱	۴۲	۲۱	۱۵	۱۵
۶	۰	۰	۹	۵	۳۰	۲۴	۳۸	۳۰	۱۶	۱۲
۹	۱	۱	۱۵	۴	۳۳	۲۱	۳۶	۲۵	۱۶	۱۱
۱۲	۲	۲	۲۰	۶	۳۵	۱۸	۳۹	۲۶	۱۴	۹۹
۱۸	۱	۱	۲۰	۵	۳۶	۱۷	۳۹	۲۵	۱۶	۱۰
۲۴	۳	۳	۲۵	۶	۳۳	۱۸	۳۳	۲۷	۱۵	۱۱
۳۰	۴	۴	۱۱	۶	۳۱	۱۹	۳۵	۲۴	۱۵	

بحث

این تحقیق به منظور یافتن داروی مؤثر و ارزان برای کاهش مقدار کورتون در بیماران آسمی وابسته به کورتون انجام شده است. در گروه مورد که فنی توتین دریافت می‌کردند نسبت به گروه شاهد طی ملات ۱۲ ماهه علائم کلینیکی (خس خس سینه، سرفه، بیداری شبانه از خواب، غیبت از کار و تست تحمل، ورزشی، تعداد حمله شبانه آسم) بهبودی بیشتری داشته ($P < 0.5$) که توانستیم میزان کورتون را کاهش دهیم و این کاهش کورتون در آن دسته از بیمارانی که روزانه ۳۱-۶۰ میلی گرم پرونیزولون دریافت می‌کردند محسوس تر بوده است و پاسخ به درمان ۲-۳ ماه بعد از درمان با فنی توتین شروع می‌شد و آن دسته از بیماران که علائم کلینیکی شدیدتر داشتند و یا FEV1 کمتری داشته‌اند به درمان پاسخ بیشتری دادند. ثانیاً بیماران گروه مورد که تا ماه ۱۲ فنی توتین دریافت کردند بعد از قطع فنی توتین بمدت ۱۸ ماه (تا ماه ۳۰) علائم آنها شدت نیافت و نیاز به افزایش میزان کورتون نبود که می‌توان نتیجه گرفت درمان با فنی توتین بیماری را بمدت طولانی در رمیشن قرار می‌دهد و می‌توان دارو را برای مدت طولانی قطع نمود.

در این تحقیق پاسخهای انتخابی به فنی توتین وجود داشت که کودکان و بالغین کمتر از ۴۰ سال نسبت به بیمارانی که بالای

۲۰ بیمار در بدو ورود ۶۰-۳۱ میلی گرم پردنیزولون مصرف می‌کردند که در پایان ۱۲ ماه به ۱۶ نفر و در پایان ۳۰ ماه به ۲۹ نفر رسیدند. ۲۵ بیمار روزانه ۳۰-۱۱ میلی گرم پردنیزولون مصرف می‌کردند در پایان ۱۲ ماه به ۲۴ نفر و در پایان ۳۰ ماه ۳۰ نفر رسیدند. ۳۰ بیمار در بدو ورود ۱۰-۰ میلیگرم پردنیزولون روزانه مصرف می‌کردند که در پایان ماه ۳۰ به ۳۱ نفر رسیدند ($P = 0.001$) از نظر حمله آسم در ماه: ۱۶ بیمار که در بدو ورود ۱۱-۱۶ حمله آسم در ماه داشتند در پایان ۱۲ ماه به ۱۴ نفر رسیدند ۵ نفر که در بدو ورود ۱-۲ حمله در ماه داشتند در پایان ۱۲ ماه به ۶ نفر و در پایان ماه سی به ۶ نفر رسیدند (جدول شماره ۲).

متوسط ویزینگ بیماران در بدو ورود $0.5 \pm 1/9$ بوده است و در پایان ماه ۱۲، $0.5 \pm 1/9$ و در پایان ماه ۳۰ به $0.5 \pm 1/8$ رسیده است و سرفه بیماران و بیداری از خواب و غیبت از سر کار و تست تحمل ورزش و همچنین تعداد پله‌هایی که بیمار می‌توانست بالا برود، طبق جدول شماره ۱ تغییر محسوسی نداشته است ($P = 0.003$).

ثانیاً گروه مورد بعد از قطع فنی توتین و دریافت کپسول مولتی ویتامین (از ماه ۱۲ الی ماه ۳۰) علائم بیماری شدت نیافته و نیاز به کورتون افزایش نیافت ($P = 0.001$).

طولانی که برای بهبود علائم بیماران لازم بوده است (۲ ماه) اثر دیگری را مطرح می‌کند.

همچنین **Shah, Mathur** از بیمارستان **Jaslak** بمبئی در هند توانسته اند تأثیر فنی توئین در کاهش پاسخ پرحساسیتی برونشی نسبت به تست تحریک هیستامین در ۱۰ بیمار آسمی نشان دهند (۱۱،۱۰). گرچه در بیماران آنها نیز مانند بیماران ما بهبودی واضح مثل کاهش دوره‌های ویزینگ در ۸ بیماری که به مدت ۳ هفته تحت درمان بوده اند گزارش شده است یک احتمال این است که فنی توئین بصورت یک داروی ضدالتهاب و ضدادام عمل می‌کند. دیده شده است که فنی توئین این خواص را دارد (۹،۸،۷). حدس می‌زنیم تجویز فنی توئین به مدت چندین هفته فزاید تغییرات التهابی تأخیری در دیواره برونشی را مهار کرده و ادم مخاطی را کاهش داده است و بنابراین سبب ترمیم راههای هوایی شده است و میزان نفوذ پذیری عروق کوچک را کاهش داده است.

شواهدی وجود دارد که گلوکوکورتیکوئیدها و فنی توئین مسیر ضد التهابی یکسانی را دارند و شاید از طریق رسپتورهای مشابهی عمل کنند (۱۲،۵،۴،۳،۱). توانایی فنی توئین در تثبیت غشاء سلولی و کاهش رها ساختن واسطه‌های شیمیایی سلولی که وابسته به کلسیم هستند بویژه واسطه‌های التهابی با این فریضه مطابقت دارد.

مطالعات بیشتری مشتمل بر تست‌های بررسی فانکشن ریه تست متاکولین و بررسی سطح خونی فنی توئین، استروئید، تئوفیلین و سایر عوامل درمانی همراه برای تأیید مشاهدات کلینیکی ما لازم بود اما برای ما امکان پذیر نبود.

با توجه به عوارض داروئی فنی توئین در بیماران آسمی که مبتلا به صرع می‌باشند و یا آن دسته از بیمارانی که علائم کلینیکی شدید ویا **FEV1** کمتر از ۴۰٪ و یا کورتون زیاد نیاز دارند و یا دچار عوارض کورتون شده اند درمان با فنی توئین توصیه می‌شود.

۵۰ سال سن دارند سریعتر و مناسبتر بهبودی علائم را نشان می‌دهند و این مطلب در گزارشات قبلی نیز مورد تأیید قرار گرفته است که سن و طولانی بودن آسم با عدم پاسخ به درمان ارتباط مستقیم دارد. (۱۱-۲)

از آنجا که هیجان ممکن است حمله آسم را برانگیزد اثر ضد هیجانی فنی توئین یکی از فوائد اضافی فنی توئین در بیماران ما بود.

فنی توئین متابولیسیم دگزامتازون را بطور قابل توجهی تسریع می‌کند و اثر بخشی پردنیزولون را در بیمارانی که فنی توئین و پردنیزولون دریافت می‌کنند کاهش می‌دهند (۵،۳،۴،۲) به نظر ما گرچه این کاهش ممکن است بر روی کنترل حمله آسم اثر بگذارد ولی ما این اثر را در بیماران ندیدیم. ۶۱ بیمار ۴۲ نفر از آنها مصرف کورتیکواستروئیدها را قطع کردند. ۱۹ بیمار باقیمانده مقدار استروئید مصرفی را به میزان نصف تا $\frac{1}{4}$ کاهش دادند.

فنی توئین نیمه عمر تئوفیلین وریدی را تا ۴۰٪ کاهش میدهد و کلیرانس آن را افزایش میدهد (۱۲،۱۱). بنابراین چنین به نظر می‌رسد بیمارانی که فنی توئین دریافت می‌کنند ممکن است به مقدار بیشتر و با دفعات زیادتر تئوفیلین احتیاج داشته باشند. همچنین وقتی تئوفیلین و فنی توئین همزمان مصرف می‌شوند تئوفین میزان جذب فنی توئین را کاهش می‌دهد. ولی در گروه مورد، نیازی به افزایش مقدار تئوفیلین نشد و علائم بیماران بدتر نگردید.

لازم است مطالعات دیگری اثرات متقابل این داروها و زمان پاسخ به فنی توئین بطور کمی سنجیده شود.

مکانیسمهایی که توسط آن فنی توئین اثر درمانی مفید در آسم دارد مشخص نیست (۵). یکی از فریضه‌های اصلی ما این است که فنی توئین بعنوان یک شل کننده عضلات صاف عمل می‌کند گرچه این اثر ممکن است وجود داشته باشد ولی زمان

منابع

1. Text book of Respiratory MEDICINE Murry Nadil second Edition volume 2 1994.
2. Sai R Nimmagadda, et al. Steroid-resistant asthma evaluation and management. Supported by a grant from Zeneca Pharmaceuticals.
3. Pulmonary pathophysiology B west second edition Williams & Wilkins 1982.
4. Goodman, Gilman's the pharmacological basis of therapeutics eighth edition volume 1, 1991.
5. Basic and clinical pharmacology forth edition 1989 Bertram G Katzung.
6. Shanti Jain MBBS, KC Jain MVVS. Effect of phenytion soldium in the management of poorly controlled bronchial asthma at a rural Health Center in Phalodi Rajiashan India. Journal of Asthma 1991; 28(3): 201-211.
7. Bartoszez M, Brenner AM. Prednisolone and methyprednisolone kinetics in children receiving anticonvulsant therapy. Clinical Pharmacological therapy 1987 Oct; 42(4): 424-432.
8. Nicholson JP, Basile SA; Cury JD. Massive theophylline dosing in a heavy smoker receiving both phenythoin and Phenobarbital Ann-pharmaco therapy 1992 Mar; 26(3): 334-336.
9. Cotter Cherniack RM. Steroids and steroid sparing agents in asthma N English Journal Medical 1988; 318: 634.
10. Evans DJ, Taylor D A, Getterstrom O, Chun K F, Oconnor BJ, Bo PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theoholin and high-dose nengl J Med 1997.
11. Dowse R, Futter WT. Outpatient compliance with theophytline and phenytoin ther. S Afr Med J 1991 Dec 7; 80(11-12): 550-553.