

مقایسه اثر بخشی دفعات مختلف تجویز Fluticasone در درمان آسم پایدار خفیف

دکتر نعمت بیلان: استاد بیماریهای کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز؛ نویسنده رابط

E-mail: bilan@tbzmed.ac.ir

دکتر مریم شعاعان: رزیتنست بیماریهای کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۶/۸/۲۱ پذیرش: ۸۶/۸/۲۱

چکیده

زمینه و اهداف: آسم یک بیماری مزمن باشیوعی در حدود ۱-۳۰ درصد بوده و در بسیاری از کشورها روبه افزایش است. یکی از پایه های مهم درمانی در آسم استفاده از کورتیکوستروئیدهای استنشاقی و یکی از عوامل مهم در پاییندی بیماران به درمان، تعداد دفعات استفاده از اسپری در روز می باشد. لذا مطالعه حاضر جهت مقایسه اثربخشی فرکانس های مختلف یکی از این داروها در درمان آسم پایدار خفیف طراحی شد.

روش بررسی: مطالعه از نوع کارآزمائی بالینی است که طی آن بیماران مبتلا به آسم پایدار خفیف در گروه سنی ۱۴-۲۱ سال با دفعات مصرف متفاوت Flixotide مورد مقایسه قرار گرفتند، گروه مورد یک پاف هر ۱۲ ساعت برای ۳ ماه اول و سپس روز یکبار دوپاف برای ۳ ماه بعد و گروه شاهد با همان مقدار ولی با فرکانس ۲ بار در در روز به مدت ۶ ماه.

یافته ها: بین دو گروه مورد بررسی با توجه به نتایج، از نظر پاسخ به درمان تفاوت معنی داری وجود نداشته ولی در گروه موردمیزان پاییندی به درمان بیشتر بوده است.

نتیجه گیری: با توجه به فقدان تفاوت معنی دار در نتایج و در جهت افزایش جلب مشارکت والدین و بهبود کنترل آسم، پس از ثبت نسبی بهبودی، استفاده از دفعات کمتر دارو توصیه می شود.

کلیدواژه ها: آسم، اسپری فلیکسوتايد، کورتیکوستروئید استنشاقی، دفعات مصرف

مقدمه

لازم به ذکر است که داروهای کورتیکوستروئیدی استنشاقی به عنوان دارویی ترجیحی جهت کنترل آسم مقاوم با هر شدت و در هر گروه سنی هم از سوی NAEPP^۱ و هم GINA^۲ مورد پذیرش قرار گرفته است (۶۰-۵۰%).

عدم پاییندی مناسب بیماران به کورتیکوستروئیدهای استنشاقی (ICS) یک مشکل شایع در درمان آسم است که موجب شکست درمانی و در نتیجه افزایش مورتالیتی و موربیدیتی و اتلاف هزینه های اقتصادی می گردد. یکی از بارامترهای مهم در پاییندی بیماران به درمان، تعداد دفعات استفاده از اسپری در روز می باشد. یکی از داروهای استنشاقی فلیکسوتايد یا فلوتیکازون پروپیونات است که کورتیکوستروئید تری فلورینه بافعالیت گلوکورتیکوئیدی قوی می باشد. این دارو جذب بسیار اندرکی از دستگاه گوارش داشته

آسم بیماری مزمن فraigیری است که شیوع عالیم آن در میان کودکان از حدود ۱-۳۰ درصد متغیر بوده و در حال حاضر در بسیاری از کشورهای روبه افزایش است. این بیماری علاوه بر پایامدهای جسمی و تأثیر بر روی کیفیت زندگی بیماران با راقدادی قابل توجهی را برآنان تحمیل می نماید. در ایالات متحده هزینه های مربوط به آسم در حدود ۶۰ بیلیون دلار در سال تخمین زده می شود که ۱٪ کل هزینه های مربوط به بخش سلامت در این کشور را شامل می شود. در بسیاری از کشورهای هزینه های مربوط به این بیماری حدود ۱٪ کل بودجه بخش سلامت را به خود اختصاص می دهد (۱). از طرف دیگر افزایش پاییندی بیماران به درمان طولانی مدت آسم موجب کاهش مراجعات اورژانس، کاهش موارد بستری و کاهش مرگ و میرناشی از آن می گردد (۲و۳).

1. National Asthma Education and Prevention Program
2. Global Initiative for Asthma
3. Inhaled Corticosteroids

٪۲۰	٪۱۸	ماه ۲۴-۳۶
٪۹/۵	٪۱۰/۵	<ماه
تعداد حملات قبلی:		
٪۸	٪۶	•
٪۴۹	٪۵۱	۱-۳
٪۳۲	٪۳۰	۴-۶
٪۷	٪۹	۷-۱۰
٪۴	٪۴	> ۱۰
تعداد موارد بستری قبلی:		
٪۷۰	٪۷۰	•
٪۱۷	٪۱۸	۱
٪۱۱	٪۱۰	۲
٪۲	٪۲	> ۲

جدول ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار دو گروه از نظر تعداد شپ و روز بدون عالمت exacerbation

در طول عماه	درسه ماهه اول	گروه مورد
۱۳۸/۸±۵/۸۹	۶۹/۸۶±۲/۲	گروه مورد
۱۳۹/۷۵±۸/۲۴	۷۰/۱۸±۴/۴۸	گروه شاهد
۰/۳	۰/۵	P value

جدول ۳: مقایسه میانگین و انحراف معیار دو گروه از نظر روزهای بدون ویزینگ و سرفه

در طول ۶ ماه	سه ماهه اول	گروه مورد
۱۱۳/۳±۲/۶	۸۶/۲±۳/۴	گروه مورد
۱۷۲/۲±۳/۱	۸۰/۴±۳/۵	گروه شاهد
۰/۰۶	۰/۰۷	P value
۱۴۴/۰±۶/۳	۷۰/۰±۴/۳	گروه مورد
۱۴۵/۰±۵/۲	۷۵/۰±۳/۴	گروه شاهد
۰/۱۷	۰/۳	P value

جدول ۴: مقایسه میانگین و انحراف معیار دو گروه از نظر روزهای بدون استفاده از reliever

در طول عماه	سه ماهه اول	گروه مورد
۱۶۰/۶۶±۱/۹۵	۷۹/۸۶±۲/۲	گروه مورد
۱۵۹/۷۵±۸/۲۴	۷۹/۸۷±۴/۱۲	گروه شاهد
۰/۲	۰/۹	P value

مراجعه منظم ماهیانه و تهیه مرتب دارو در گروه مورد ۱۰۵ نفر (٪۸۷/۵) و در گروه شاهد ۹۵ نفر (٪۷۹) است که با وجود اختلاف در درصد با $P=0/08$ فاقد اختلاف معنی دار میباشد.

بحث

این مطالعه به منظور مقایسه اثر استفاده از فرکانس های مختلف اسپری فلیکسوتاید در درمان آسم خفیف پایدار در کودکان طراحی واجرا گردید. این مطالعه نشان داد که بین دو گروه مورد و شاهد از نظر یاسخگویی به درمان تقاضت معنی داری وجود نداشت و در گروه موردمیزان تعییت از درمان بیشتر از گروه شاهد بوده است. در مطالعه Nathan و همکاران در ایالات متحده فلوتیکازون پروپیونات یک بار در روز منجر به بهبود پارامترهای

وبه صورت پودر یا آئروسل جهت درمان آسم پایدار به کار می رود(۷).

این دارویه صورت پودرهای استنشاقی و آئروسل شروع اثرسريعی داشته و بهبودکترل آسم در عرض ۲۴ ساعت از شروع مصرف آن قابل دستیابی است. این مطالعه باهدف بررسی تاثیر دفعات مختلف تجویز فلیکسوتاید بر درمان آسم پایدار خفیف کودکان طراحی شد.

مواد و روش ها

مطالعه از نوع کار آزمائی بالینی تصادفی شده بود که در محدوده مهر ۱۳۸۴ تا فروردین ۱۳۸۶ انجام وطی آن بیماران ۲-۱۴ ساله مبتلا به آسم پایدار خفیف تحت درمان با Flixotide $125\mu\text{g}$ با دفعات مصرف متفاوت قرار گرفتند. درجه بندی بیماری براساس خطوط راهنمای GINA انجام و شرایط ورود به مطالعه براساس آن تعریف شد(۴).

پیامد مورد نظر در این مطالعه شب و روز بدون علامت و نیز روزهای بدون سرفه و ویزینگ و نیز روزهای بدون استفاده از reliver را در بر می گرفت. بیماران پس از انتخاب از نظر نحوه پرکردن فرم مربوط به علائم و نیز ثبت حملات احتمالی آموژش داده شده و درنهایت بصورت تصادفی (اعداد داخل پاکت بسته) به گروه مورد یا شاهد تقسیم می شدند. برای اطمینان از تعییت والدین از درمان، هرماه یکبار بیماران ویزیت شده و در صورت لزوم با آنان تماس گرفته می شد. از بیماران رضایتمنه کمی نیز اخذ شد. داده های گردآوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ و آزمون های t-test و paired t-test و Exact fisher و مجازور کای (χ^2) با حدود اطمینان ۹۵٪ از نظر وجود یا عدم وجود اختلاف معنی دار بین دو گروه مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفته و P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

در طی مدت مطالعه ۲۵۰ بیمار واجد شرایط برای مطالعه تشخیص داده شد که ۱۰ نفر قبل از تقسیم از مطالعه خارج شده و ۲۴۰ نفر به دو گروه مورد و شاهد تقسیم و درنهایت ۲۰۰ نفر مطالعه را به اتمام رساندند که خصوصیات کلی آنان طی جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: خصوصیات کلی بیماران در دو گروه مورد و شاهد

شاهد	مورد	تعداد بیمار
۹۵	۱۰۵	نسبت مذکور به موئنت
۵۸۳۷	۶۰/۴۵	سن به ماه
۵۸±۱۰	۶۰±۱۲	سابقه فامیلی آسم
٪۲۰	٪۲۳	سابقه رینیت فصلی
٪۱۳	٪۱۵	مدت بیماری:
٪۴۰	٪۳۸	۱-۱۲ ماه
٪۳۰/۵	٪۳۳/۵	۱۲-۲۴ ماه

همکاران نشان میدهد که فلوتیکازون پروپیونات دوبار در روز نسبت به دزیک بار در روز در درمان آسم خفیف و متوسط موءثر تر بوده ولی مصرف دارویه صورت یک بار در روز موجب بهبود عملکرد فرد از نظر کنترل آسم در بسیاری از بیماران شده است. در این مطالعه افزایش FEV₁ تقریباً یکسان اما تفاوت قابل توجهی در تعداد موارد تشدید یماری بین دو گروه وجود داشته است(۱۳).

Bush و Mckenzie عنوان نموده اند که دزهای یک بار در روز به اندازه دزهای دوبار در روز می‌توانند در درمان آسم موثر باشند که این مورد را می‌توان به نیمه عمر طولانی داروهای کورتیکوستروئیدی استثناقی نسبت داد (۱۴).

در مطالعه Albert و همکاران تغیربرنامه درمانی از فلوتیکازون دوبار در روز به فلوتیکازون یک بار در روز با حفظ دزکلی مصرفی در روز بروی میزان نیتریک اکساید بازدمی(eNO) و میزان اثوزینوفیلی خلط تأثیر قابل توجهی داشته است(۱۵).

نتایج به دست آمده از مطالعه مابه طور کلی در محدوده دست مقایسه با مطالعات قبلی قرار دارد که دریشتر آنها استفاده از فرآنseهای کمتر دارو در افزایش تبعیت بیماران از برنامه درمانی آسم و درنتیجه کاهش هزینه‌ها و مرگ و میر مؤثر دانسته شده است.

نتیجه گیری

با توجه به عدم وجود اختلاف معنی دار در نتایج به دست آمده بین دو گروه مورد مطالعه از نظر پاسخ به درمان و در جهت افزایش پاییندی بیماران به درمان و نیز امکان جلب مشارکت والدین و بهبود کنترل آسم و کاهش هزینه‌ها، روش درمانی یک بار در روز در درمان آسم پایدار خفیف کودکان پس از حداقل ۳ ماه دوره درمانی دوبار در روز جهت ثبت نسبی بهبودی، توصیه می‌شود.

عملکرد ریوی نظری PEF، FEV₁، صبحگاهی و عصرگاهی، عالیم آسم (نیزروینگ و سرفه)، شبهای بدون علامت و کاهش استفاده از سالبو تامول گردید(۸).

مطالعه Rand و همکاران نشان میدهد که تجویز کورتیکوستروئید استنشاقی به صورت ۳-۴ بار در روز موجب کاهش تبعیت از درمان می‌گردد (۹). همچنین در مطالعه Coutts و همکاران کاهش فرکانس دزهای موجب بهبود تبعیت از درمان شده است (۱۰).

در مطالعه Ian و همکاران فلوتیکازون پروپیونات ۵۰ μ.g دشبانه در مقایسه با فلوتیکازون پروپیونات ۵۰ μ.g دوبار در روز برای درمان نگهدارنده آسم خفیف تا متوسط تاثیر یکسان داشته و روش یک بار در روز در بهبود پذیرش بیماران کاهش فرکانس دزهای موجب بهبود تبعیت از درمان شده بدون علامت و روزهای بدون مصرف داروهای (rescue) دهنده در بین دو گروه تقریباً یکسان بوده است (۱۱).

مطالعه La force و همکاران از نظر مقایسه تاثیر فلوتیکازون پروپیونات ۲۰۰ μ.g یک بار در روز و ۱۰۰ μ.g دوبار در روز پلاس بود که در ۱۱-۴ ساله با آسم پایدار نشان می‌دهد که هر دو روش دوباره ایک بار در روز اثر قابل مقایسه با یکدیگر و بیشتر نسبت به پلاسیو دارا می‌باشد (۱۲).

نتایج مطالعه ماو نتایج دو مطالعه اخیر بالیو فیلیسیته بالا و هیدروفیلیسیته پایین فلوتیکازون قابل توجیه است که جذب از ریه هارابه تاء خیرانداخته و موجب نیمه عمر طولانی آن می‌گردد.

برخی مطالعات نیزالاما "از جایگزینی روش یک بار در روز حمایت نمی‌کنند که در این موردافاکتورهای دیگری نیز ممکن است دخیل باشند که از مهمترین آنها شدت آسم، سطح کنترل آسم قبل از مطالعه، دز قبلی کورتیکوستروئید و ساعت تجویز ICS (به صورت یک بار در روز) را میتوان نام برد. مطالعه Boulet و

References

- McIvor RA, Canada. Pharmacoeconomics in pediatric asthma. *Chest* 2001; **120**(6): 1762-1763
- Andrew H Liu, Joseph D. Spahn, and Donald YM. Leung. Childhood Asthma. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed, Philadelphia, Saunders, 2004; pp: 760-774
- Stempel DA, Stoloff SW, Carranza Rosenzweig JR, Stanford RH, Ryskina KL, Legorreta AP. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respiratory medicine* 2005; **99**:1263-1267
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2006): Global Initiative for Asthma (GINA). URL: [http://www.ginasthma.org/](http://www.ginasthma.org;); 2006
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; February, 1997; Publication no.97-4051
- Van Asperen pp, Mellis CM, Sly PD. The role of corticosteroids in the management of childhood asthma. *MJA* 2002; **176**:169-174.
- Sweetman CS, Blake PS, McGlashan, Parsons AV. Martindale: The complete drug reference. 33rd ed. UK, *Pharmaceutical Press*, 2002; pp: 1072-1073
- Nathan RA, Li JTC, Finn A, Jones R, Payne JE, Wolford JP, et al. A dose -Ranging study of

- Fluticasone Propionate Administered Once Daily via Multidose Powder Inhaler to Patients With Moderate asthma. *Chest* 2000; **118**: 296-302
9. Rand CS, Bilderbask A, Krishnan J, Riekert K, Schiller K, for the MIAMI study research Group; Pulmonary and Critical Care Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore. Adherence with Oral Montelukast Sodium or Fluticasone Propionate in a Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunology* 2004; **113**: 157
 10. Coutts JAP, Gibson NA, Paton Y. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992; **67**:232-233.
 11. Ian GC. Hodges; Thelma A. Netherway. Once – Daily Fluticasone Propionate is as Effective as Twice-Daily Treatment in Stable, Mild to Moderate Childhood Asthma. *Clin Drug Invest* 2005; **25**(1): 13-22.
 12. La force CF, Pearlman DS, Ruff ME, Silvers WS, Weinstein SW, Clements DS, et al. Efficacy and safety of dry powder fluticasone propionate in children with persistent asthma. *Annals of allergy, asthma and immunology* 2000; **85** (5):407-415
 13. Boulet LP, Cowie RL, Negro RD, Brett W, Gold M, Marques A, et al. Comparison of once- with twice-daily dosing of fluticasone propionate in mild and moderate asthma. *Can Respir J* 2000; **7**(3): 239-247.
 14. McKenzie. SA and Bush A. Difficult asthma in children. *Thorax* 2002; **57**: 915-916
 15. Li AM, Tsang TW, Chan K, Chan DF, Sung RY, Fok TF. Once-daily fluticasone propionate in stable asthma:study on airway inflammation. *Journal of asthma* 2006; **43**(2): 107-111