

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

دکتر نعمت بیلان: استادیومیهای کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: bilan@tbzmed.ac.ir

دکتر مریم شعاران: رزیدنت بیماریهای کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۶/۶/۱۰، پذیرش: ۸۶/۸/۲۱

چکیده

زمینه و اهداف: آسم یک بیماری مزمن باشیوعی در محدوده ۳۰-۱ 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 پایداری بیماران به درمان، تعداد دفعات استفاده از اسپری در روز می باشد. لذا مطالعه حاضر جهت مقایسه اثر بخشی فرکانسهای مختلف یکی از این داروها در درمان آسم پایدار خفیف طراحی شد.

روش بررسی: مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی است که طی آن بیماران مبتلا به آسم پایدار خفیف در گروه سنی ۱۴-۲ 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 روز به مدت ۶ ماه.

یافته ها: بین دو گروه مورد بررسی باتوجه به نتایج، از نظر پاسخ به درمان تفاوت معنی داری وجود نداشته ولی در گروه مورد میزان پایداری به درمان بیشتر بوده است.

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

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

مقدمه

لازم به ذکر است که داروهای کورتیکوستروئیدی استنشاقی به عنوان داروی ترجیحی جهت کنترل آسم مقاوم با هر شدت و در هر گروه سنی هم از سوی NAEP^۱ و هم GINA^۲ مورد پذیرش قرار گرفته است (۴ و ۵).

عدم پایداری مناسب بیماران به کورتیکوستروئیدهای استنشاقی (ICS)^۳ 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 پارامترهای مهم در پایداری بیماران به درمان، تعداد دفعات استفاده از اسپری در روز می باشد. یکی از داروهای استنشاقی فلیکسوتاید یا فلوتیکازون پروپونات است که کورتیکوستروئید تری فلونورینه با فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی قوی می باشد. این دارو جذب بسیار اندکی از دستگاه گوارش داشته

آسم بیماری مزمن فراگیری است که شیوع علایم آن در میان کودکان از حدود ۳۰-۱ درصد متغیر بوده و در حال حاضر در بسیاری از کشورها روبه افزایش است. این بیماری علاوه بر پیامدهای جسمی و تأثیر بر روی کیفیت زندگی بیماران با اقتصادی قابل توجهی روبرو 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 میشود. در بسیاری از کشورها نیز هزینه های مربوط به این بیماری حدود ۱٪ کل بودجه بخش سلامت را به خود اختصاص می دهد (۱). از طرف دیگر افزایش پایداری بیماران به درمان طولانی مدت آسم موجب کاهش مراجعات اورژانس، کاهش موارد بستری و کاهش مرگ و میر ناشی از آن می گردد (۲ و ۳).

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

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

این دارویه صورت پودرهای استنشاقی و آئروسل شروع اثر سریعی داشته و بهبود کنترل 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 ۱۴-۲ ساله مبتلا به آسم پایدار خفیف تحت درمان با Flixotide 125µ.g 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 برمی گرفت. بیماران پس از انتخاب از نظر نحوه پرکردن فرم مربوط به علائم و نیز ثبت حملات احتمالی آموزش داده شده و در نهایت بصورت تصادفی (اعداد داخل پاکت بسته) به گروه مورد یا شاهد تقسیم می شدند. برای اطمینان از تبعیت والدین از درمان، همراه یکبار بیماران ویزیت شده و در صورت لزوم با آنان تماس گرفته می شد. از بیماران رضایتنامه کتبی نیز اخذ شد. داده های گردآوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ و آزمون های paired t-test و Exact fisher (F-Test) و مجدور کای (x²) 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 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 در نهایت 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

مورد	شاهد	تعداد بیمار
۱۰۵	۹۵	نسبت مذکر به مؤنث
۶۰/۴۵	۵۸/۳۷	سن به ماه
۶۰±۱۲	۵۸±۱۰	سابقه فامیلی آسم
٪۲۳	٪۲۰	سابقه ریئیت فصلی
٪۱۵	٪۱۳	مدت بیماری :
٪۳۸	٪۴۰	۱۲-۱ ماه
٪۳۳/۵	٪۳۰/۵	۲۴-۱۲ ماه

۳۶-۲۴ ماه	٪۱۸	٪۲۰
< ۳۶ ماه	٪۱۰/۵	٪۹/۵
تعداد حملات قبلی* :		
۰	٪۶	٪۸
۱-۳	٪۵۱	٪۴۹
۴-۶	٪۳۰	٪۳۲
۷-۱۰	٪۹	٪۷
> ۱۰	٪۴	٪۴
تعداد موارد بستری قبلی :		
۰	٪۷۰	٪۷۰
۱	٪۱۸	٪۱۷
۲	٪۱۰	٪۱۱
> ۲	٪۲	٪۲

* : exacerbation

جدول ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار دو گروه از نظر تعداد شب و روز بدون علامت

گروه مورد	درسه ماهه اول	در طول ۶ ماه
۶۹/۸۶±۲/۲	۱۳۸/۸±۵/۸۹	
۷۰/۱۸±۴/۴۸	۱۳۹/۷۵±۸/۲۴	
P value	۰/۵	۰/۳

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

گروه مورد	سه ماهه اول	در طول ۶ ماه
۸۶/۲±۳/۴	۱۷۳/۳±۲/۶	
۸۵/۴±۳/۵	۱۷۲/۲±۳/۱	
P value	۰/۰۷	۰/۰۶
گروه مورد	۷۵/۵±۴/۳	۱۴۴/۰±۶/۳
گروه شاهد	۷۵/۰±۳/۴	۱۴۵/۰±۵/۲
P value	۰/۳	۰/۱۷

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

گروه مورد	سه ماهه اول	در طول ۶ ماه
۷۹/۸۶±۲/۲	۱۶۰/۶۶±۱/۹۵	
۷۹/۸۷±۴/۱۲	۱۵۹/۷۵±۸/۲۴	
P value	۰/۹	۰/۲

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=۰/۰۸ فاقد اختلاف معنی دار میباشد.

بحث

این مطالعه به منظور مقایسه اثر استفاده از فرکانس های مختلف اسپری فیلسکوتاید در درمان آسم خفیف پایدار در کودکان طراحی و اجرا گردید. این مطالعه نشان داد که بین دو گروه مورد و شاهد از نظر پاسخگویی به درمان تفاوت معنی داری وجود نداشته و در گروه مورد میزان تبعیت 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

همکاران نشان می‌دهد که فلوتیکازون پروپیونات دویاردروزنسبت به دزیک باردروز در درمان آسم خفیف و متوسط مؤثرتر بوده ولی مصرف داروبه 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 بیماری بین دو گروه وجود داشته است (۱۳).

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

در مطالعه Albert و همکاران تغییر برنامه درمانی از فلوتیکازون دویاردروز به فلوتیکازون یک بار در روز با حفظ دز کلی مصرفی در روز بر روی میزان نیتریک اکساید بازدی (eNO) و میزان ائوزینوفیلی خلط تأثیر قابل توجهی داشته است (۱۵).

نتایج به دست آمده از مطالعه مابه طور کلی در محدوده قابل مقایسه با مطالعات قبلی قرار دارد که در بیشتر آنها استفاده از فرکانسهای کمتر دارو در افزایش تبعیت بیماران از برنامه درمانی آسم و در نتیجه 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 پایبندی 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 دویاردروز جهت تثبیت نسبی بهبودی، توصیه می‌شود.

عملکرد ریوی نظیر PEF، FEV₁ صبحگاهی و عصرگاهی، علایم آسم (نظیر ویزینگ و سرفه)، شبهای بدون علامت و کاهش استفاده از سالبوتامول 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 دزها موجب بهبود تبعیت از درمان شده است (۱۰).

در مطالعه Ian و همکاران فلوتیکازون پروپیونات ۱۰۰ μg شبانه در مقایسه با فلوتیکازون پروپیونات ۵۰ μg دویاردروز برای درمان نگهدارنده آسم خفیف تا متوسط تأثیر یکسان داشته و روش یک بار در روز در بهبود پذیرش بیمار و کنترل آسم مؤثرتر بوده است. در این مطالعه نتایج حاصله در مورد روزهای بدون علامت و روزهای بدون مصرف داروهای rescue (تسکین دهنده) در بین دو گروه تقریباً یکسان بوده است (۱۱).

مطالعه La force و همکاران از نظر مقایسه تأثیر فلوتیکازون پروپیونات ۲۰۰ μg یک بار در روز و ۱۰۰ μg دویاردروز و پلاسبو در کودکان ۴-۱۱ ساله با آسم پایدار نشان می‌دهد که هر دو روش دویاردروز یک بار در روز اثر قابل مقایسه با یکدیگر و بیشتر نسبت به پلاسبو دارا می‌باشند (۱۲).

نتایج مطالعه ماو نتایج دو مطالعه اخیر بالیوفیلیسیته بالا و هیدروفیلیسیته پایین فلوتیکازون قابل توجهی است که جذب از ریه هارابه تا آخرین انداخته و موجب نیمه عمر طولانی آن می‌گردد.

برخی مطالعات نیز الزاماً از جایگزینی روش یک بار در روز حمایت نمی‌کنند که در این مورد فاکتورهای 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

1. McIvor RA, Canada. Pharmacoeconomics in pediatric asthma. *Chest* 2001; **120**(6): 1762-1763
2. 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
3. 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
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2006): Global Initiative for Asthma (GINA). URL: <http://www.ginasthma.org>; 2006
5. 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
6. Van Asperen pp, Mellis CM, Sly PD. The role of corticosteroids in the management of childhood asthma. *MJA* 2002; **176**:169-174.
7. Sweetman CS, Blake PS, McGlashan, Parsons AV. Martindale: The complete drug reference. 33rd ed. UK, *Pharmaceutical Press*, 2002; pp: 1072-1073
8. 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