

مقایسه اثرات اسپری سالبوتامول و ترکیب آن با ایپراتروپیوم بروماید در مجروحین شیمیایی

دکتر بهرام مهرتاش *

Comparison of salbutamol and its combination with ipratropium bromide in chemically injured patients

B. Mehrtash

□ Abstract

Background: Selecting the most effective and less toxic drug in treatment of chemically injured patients of the imposed war is of great importance in therapy.

Objective: To compare the therapeutic effect of salbutamol spray with combivent (combination of salbutamol with ipratropium bromide) in pulmonary function tests of lung injured patients of the imposed war.

Method: In this study, 30 chemically injured patients of war under - went spirometry on the baseline of VC, $\frac{FEV1}{FVC}$ and MMEF. The patients were studied in two different sessions. In the first session, they were given salbutamol spray (200 mcg) and spirometry was taken after 20 and 180 minutes. In the second session, all patient were given combivent and spirometry was taken in 20 and 180 minutes.

Findings: The findings indicated that combivent is more effective than salbutamol alone in improving VC, $\frac{FEV1}{FVC}$ and MMEF. The effects were more remarkable in 180 minute in comparison to 20 minute.

Conclusion: It seems that combination of salbutamol with ipratropium bromide has better action in bronchodilation in comparison with salbutamol alone in chemically injured war victims.

Keyword: Salbutamol, Combivent, Chemical Gases

□ چکیده

زمینه: انتخاب دارویی که در بهبود علائم ریوی مجروحان شیمیایی مؤثرتر و کم عارضه‌تر باشد همواره مورد توجه محققین بوده است.

هدف: مطالعه به منظور مقایسه اثرات اسپری سالبوتامول و اسپری کامبivent (ترکیب اسپری سالبوتامول و ایپراتروپیوم بروماید) در بهبود عملکرد تنفسی مجروحین ریوی شیمیایی جنگ تحمیلی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۷۷ اجرا شد، ابتدا ۳۰ تن از مجروحین ریوی شیمیایی که تحت پوشش بنیاد جانبازان قزوین قرار داشتند، اسپرومتری شدند و مقادیر پایه‌ای $\frac{FEV1}{FVC}$ ، VC و MMEF اندازه‌گیری شد. سپس بیماران در دو روز جداگانه مورد مطالعه قرار گرفتند. در یک روز سالبوتامول ۲۰۰ میکروگرم دریافت کردند و اسپرومتری مجدد در دقایق ۲۰ و ۱۸۰ انجام شد. در روز دوم تمام بیماران اسپری کامبivent (شامل ۲۰۰ میکروگرم سالبوتامول و ۴۰ میکروگرم ایپراتروپیوم بروماید) دریافت کردند و مجدداً اسپرومتری در دقایق ۲۰ و ۱۸۰ انجام شد. در نهایت مقادیر اسپرومتری پس از مصرف هر یک از داروها مقایسه شدند.

یافته‌ها: مقادیر $\frac{FEV1}{FVC}$ ، VC و MMEF پس از مصرف کامبivent در مقایسه با سالبوتامول به طور معنی داری بهبود یافت و این اثر در دقیقه ۱۸۰ نسبت به دقیقه ۲۰ بارزتر بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد به کارگیری مخلوط یک داروی آنتی‌کولینرژیک و یک آگونیست B₂ در دوزهای پیشنهادی برای مجروحین شیمیایی، اثرات گشادکنندگی برونش بهتری نسبت به سالبوتامول به تنهایی ایجاد می‌نماید.

کلید واژه‌ها: سالبوتامول، کامبivent، گازهای شیمیایی

□ مقدمه:

یکی از مهم‌ترین عوارض تماس با گازهای شیمیایی بروز مشکلات تنفسی است که به صورت اختلالات انسدادی و تحدیدی بروز می‌کند. گاز خردل یا سولفورمستارد از مواد آلكيله كننده‌ای است که اثرات تخریبی کارسینوژنیک، موتاژنیک و سیتوتوکسیک روی ریه‌ها دارد. علائم و نشانه‌های شایع ناشی از آن شامل تنگی نفس، سرفه، خلط، درد سینه، اورتوپنه و هموپتیزی است. در پرتونگاری قفسه سینه فیبروز، برونشیت مزمن و برونشکتازی مشاهده می‌شود. (۱) صدمات اولیه از رینوفاژنگو-تراکتوبرونشیت تا ادم ریه، برونکوپنومونی و ARDS را شامل می‌شود که به ناتوانی شدید در مراحل زودرس منجر می‌شود. بیمارانی هم که زنده می‌مانند اغلب از عوارض تنفسی رنج می‌برند. اسپرومتری در این موارد بیشتر بیان‌گر ضایعه‌های انسدادی و تا حدی تحدیدی است. در درمان عوارض این بیماران از داروهای گشاد کننده برونش شامل آگونیست‌های B₂ مثل اسپری سالبوتامول و همچنین داروهای آنتی‌کولینرژیک استنشاقی مثل ایپراتروپیوم بروماید استفاده می‌شود. با توجه به این که به کاربردن دو دارو با دوز متعارف، نسبت به کاربرد یک دارو با حداکثر دوز اثرات جانبی کمتری دارد، کاربرد دو دارو هم زمان با یکدیگر بیشتر مورد تأیید قرار می‌گیرد. (۳ و ۴) این مطالعه به منظور مقایسه اثرات اسپری سالبوتامول و اسپری کامبیونت (ترکیب اسپری سالبوتامول و ایپراتروپیوم بروماید) در بهبود عملکرد تنفسی مجروحین ریوی شیمیایی انجام شد.

□ مواد و روش‌ها:

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۷۷ انجام شد، ۳۰ نفر از مجروحین شیمیایی جنگ تحمیلی که دچار عوارض ریوی ناشی از گازهای شیمیایی شده بودند و تحت پوشش بنیاد جانبازان و مستضعفین قزوین قرار داشتند، به بخش اسپرومتری بیمارستان بوعلی سینا فرا خوانده شدند. این بیماران مرد و طی سال‌های ۱۳۶۴ تا ۶۷ در اثر تماس با گازهای شیمیایی مجروح شده بودند. پس از گرفتن شرح حال و معاینه بالینی، آزمون عملکرد ریوی توسط دستگاه اسپرومتر با مارک تجاری ERICH JAEGER انجام شد. شرایط ورود به مطالعه عبارت بود از: عدم ابتلاء به بیماری سیستمیک یا بیماری‌های ریوی قبل از مجروحیت، نداشتن شغلی که به نحوی عملکرد ریه را تحت تأثیر قرار دهد و همچنین عدم مصرف سیگار. در اسپرومتری به عمل سه عامل VC، $\frac{FEV_1}{FVC}$ و MMEF نسبت به مقادیر پیش بینی شده بر حسب درصد، مورد مطالعه قرار گرفتند. عملکرد تنفسی بیماران به سه دسته خفیف، متوسط و شدید تقسیم شد که ملاک این مطالعه برای این تقسیم بندی به صورت زیر بود:

VC ↓	-----	تحدیدی	
$\frac{FEV_1}{FVC}$ ↓	MMEF ↓	-----	انسدادی
طبیعی $VC \leq 75\%$			
تحدیدی خفیف --- ۶۵-۷۲%			
تحدیدی متوسط ---- ۵۰-۶۴%			
تحدیدی شدید > ۵۰%			
طبیعی $\frac{FEV_1}{FVC} \leq 75\%$			
انسدادی خفیف --- ۶۵-۷۲%			
انسدادی متوسط ---- ۵۰-۶۴%			
انسدادی شدید > ۵۰%			

درصد) وضعیت شدید و ۲۷ نفر (۹۰ درصد) وضعیت متوسط داشتند و هیچ بیماری در حالت خفیف نبود. در جزء انسدادی ۵ نفر (۱۶/۷ درصد) وضعیت شدید، ۲۵ نفر (۸۳/۳۳ درصد) وضعیت متوسط داشتند و هیچ بیماری در حالت خفیف نبود.

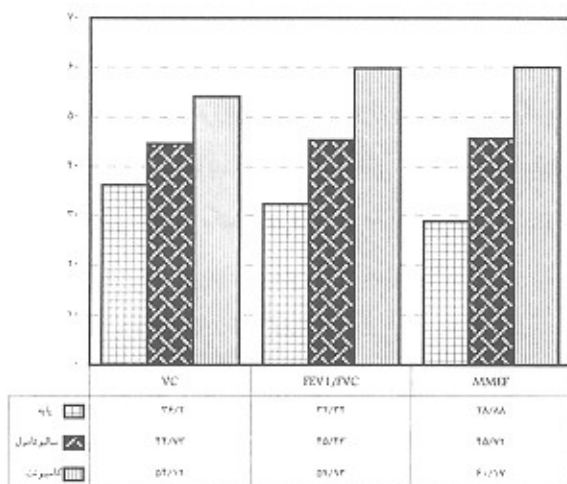
آزمون آماری کای دو در سطح اطمینان ۹۵ درصد، تفاوت معنی داری را بین مقادیر پایه و مقادیر پس از مصرف اسپری سالبوتامول نشان داد. همچنین این مطالعه تفاوت معنی داری را بین مقادیر پایه و مقادیر پس از مصرف اسپری کامبیونت نشان داد.

مقایسه اثرات دو روش درمانی با یکدیگر نشان داد اسپری کامبیونت در هر سه عامل VC ، $\frac{FEV_1}{FVC}$ و $MMEF$ افزایش بیشتری نسبت به اسپری سالبوتامول ایجاد کرد که محاسبات آزمون آماری t نیز در سطح اطمینان ۹۵ درصد اختلاف معنی داری را بین دو نوع اسپری نشان داد (نمودار شماره ۱).

نمودار ۱:

مقایسه اثرات سالبوتامول و کامبیونت در شاخص‌های

$$VC, \frac{FEV_1}{FVC} \text{ و } MMEF$$



برای انجام مطالعه، مصرف تنوفیلین و سایر داروهای خوراکی و تزریقی که در ارتباط با بیماری تنفسی آنها بود، ۱۶ ساعت و گشاد کننده برونش استنشاقی ۱۰ ساعت قبل از انجام آزمون قطع شد، ولی مصرف کورتیکواستروئید و آنتی بیوتیک به طور یکسان در تمام موارد ادامه یافت. ابتدا مقادیر پایه‌ای VC ، $MMEF$ و $\frac{FEV_1}{FVC}$ به صورت درصد نسبت به مقادیر پیش بینی شده اندازه گیری شدند. سپس بیماران در دو روز مجزا مورد مطالعه قرار گرفتند. در یک روز ۲۰۰ میکروگرم اسپری سالبوتامول دریافت نمودند و اسپیرومتری مجدد در دقایق ۲۰ و ۱۸۰ پس از مصرف اسپری انجام گرفت و در فردای همان روز، تمام بیماران اسپری کامبیونت به مقدار دویاف (۲۰۰ میکروگرم) سالبوتامول + ۴۰ میکروگرم ایپراتروپیوم (بروماید) دریافت نمودند و اسپیرومتری مجدد در دقایق ۲۰ و ۱۸۰ پس از مصرف اسپری انجام شد. جهت اطمینان از رسیدن حداکثر مقدار دارو به دستگاه تنفس، بیماران دارو را از طریق آسم یار دریافت نمودند. سپس سه عامل VC ، $\frac{FEV_1}{FVC}$ و $MMEF$ پس از مصرف هر اسپری و با استفاده از آزمون کای دو با یکدیگر مقایسه شدند.

یافته‌ها:

از ۳۰ بیمار مورد مطالعه، ۵ نفر در گروه سنی ۲۰ تا ۳۰ سال، ۱۸ نفر ۳۱ تا ۴۰ سال و ۷ نفر ۴۱ تا ۵۰ سال قرار داشتند.

براساس اسپیرومتری انجام شده، تمام ۳۰ بیمار مورد مطالعه حالت مخلوط (انسدادی و تحدیدی) داشتند و هیچ بیماری اختلال خالص نداشت.

از نظر شدت بیماری، در جزء تحدیدی ۳ نفر (۱۰

□ بحث و نتیجه‌گیری :

افزایشی را برای تلفیق سالبوتامول و ایپراتروپیوم بروماید نشان داده‌اند. (۲ و ۴ و ۷) به نظر می‌رسد به کاربردن دودارو با دوز درمانی اثرات جانبی کمتری از کاربرد یک دارو با حداکثر دوز داشته باشد.

این مسأله ممکن است دلیل اثرات سینرژستیک در نتیجه افزودن ایپراتروپیوم بروماید را مطرح کند. به نظر می‌رسد مزایایی که می‌توان برای این ترکیب در نظر گرفت عبارتند از:

نحوه عمل و محل اثر متفاوت که باعث اثر بخشی بهتر می‌شود؛ شروع اثر سریع‌تر به علت وجود آگونیست B₂ و زمان اثر طولانی‌تر به علت اثرات آنتی موسکارینی و همچنین سهولت استفاده از یک اسپری به جای دو اسپری برای بیماران.

□ مراجع :

1. Balali M, Navaian A. Clinical and paraclinical findings in 233 patients with sulfur mustard poisoning . Proceeding of the second world congress chemical and biological warfare-Chent, Belgium, Aug 24- 27 1986, 473-84
2. Combivent inhalation aerosol study. Group in chronic obstructive pulmonary disease a combination of Ipratropium and Albuterol is more effective than either agents alone?. Chest 1994 May; 5: 1411-79
3. Easton Pa, Jadue C, Dhingra S, Anthonisen NR. A comparison of the bronchodilating effect of a B₂ adrenergic (Albuterol) and an anticholinergic agent aerosol or in sequence. New

نتایج مطالعه حاضر نشان داد مخلوط یک داروی آنتی‌کولینرژیک و یک آگونیست B₂ در دوزهای پیشنهادی در مصدومین شیمیایی اثرات گشادکنندگی برونش بهتری از سالبوتامول به تنهایی ایجاد می‌نماید که این تفاوت در دقیقه ۱۸۰ نسبت به دقیقه ۲۰ بارزتر بود.

اکثر مطالعه‌های بالینی که اثرات گشادکنندگی برونش داروی تلفیقی را با آگونیست B₂ مقایسه کرده‌اند به اثر بخشی بهتر درمان تلفیقی معترفند. (۱۶ و ۱۷) کلیراپ و همکاران در یک مطالعه ۲۹ روزه در ۷۳۴ بیمار مبتلا به بیماری ریوی انسدادی مزمن (COPD) دریافتند که درمان تلفیقی می‌تواند به طور معنی داری Peak Effect و اثرات کلی بهتری نسبت به سالبوتامول داشته باشد. (۱۳) نتایج مشابهی نیز توسط تیم تحقیقاتی اسپری کامبیونت گزارش شده است. (۶)

البته همه محققین با این موضوع موافق نیستند. تانگ و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۲۴ بیمار مبتلا به برونشیت مزمن و آسم دریافتند که تفاوت معنی داری میان درمان تلفیقی و سالبوتامول وجود ندارد. (۲)

استرکس و همکاران ثابت کردند که افزایش دوز به میزان ۸۰۰ میکروگرم سالبوتامول و ۸۰ میکروگرم ایپراتروپیوم بروماید توانایی یکسانی با دوز متعارف دارد. زمانی که هر یک از دودارو در حداکثر دوز خود به کار برده شد، افزودن داروی دوم یعنی سالبوتامول یا ایپراتروپیوم بروماید اثر گشادکنندگی برونش بیشتری ایجاد نکرد. نتایج مشابهی توسط کارپل و همکاران گزارش شده است. (۳) به هر حال نتیجه این مطالعه با برخی تحقیقات هم سویی دارد که وجود اثرات

England J Med 1986; 315(12): 735-9

4. Kleeup EC, Douphine MB, Landers JS, Mengjogs SS, Serby CW, Tuskin DP. *The combination of ipratropium bromide and salbutamol in a single inhaler is more effective than albuterol alone for bronchodilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1995; 108: 7*

5. Rennand SI. *Comparison of bronchodilator therapy in COPD. Chest 1995 May; 107(5): 712*

-75

6. Rebuck As Chapman KR, Abbound R, Pare PD, Kreisman H, Wolkove N, Bickerson F. *Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airway disease in emergency room. Am J Med 1987; 82: 59-64*

7. Schuh S, Johnson DW, Gallahan S, Canny J, Levison H. *Efficacy of nebulizer ipratropium added to high dose albuterol therapy in severe childhood asthma. J Pediatr 126; 639- 45*