

بررسی اثر قرص کتوتیفن در بیماران بالغ مبتلا به آسم

نویسندگان: دکتر حمید سهراب پور - دکتر آریا حسینی
بیمارستان شهید لبافی نژاد - دانشگاه علوم پزشکی و
خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

چکیده :

اثر قرص کتوتیفن خوراکی با دوز دو میلی گرم در روز در ۲۲ بیمار بالغ ایرانی مراجعه کننده به درمانگاه ریه بیمارستان شهید لبافی نژاد در فاصله ده ماهه آبان ۱۳۷۲ تا مهر ۱۳۷۳ بصورت باز و تجربی مورد بررسی قرار گرفت. به بیماران اجازه داده شد که در صورت تمایل مصرف سایر داروهای ضد آسم خود را (سالبوتامول و بکلومتازون استنشاقی، تئوفیلین خوراکی) تغییر دهند. وضعیت تنگی نفس، سرفه، حملات صبحگاهی تنگی نفس و خس خس سینه بیماران قبل و در طی درمان، و تستهای تنفسی در ابتدا و پایان بررسی ۱۲ هفته ای مورد ارزیابی قرار گرفت. با خروج سه تن از بیماران به علت عدم تمایل به ادامه شرکت در طرح، نتایج روی ۱۹ نفر گزارش و تحلیل گردید.

بررسی آماری نتایج به دست آمده نشان داد که گرچه شدت تنگی نفس روزانه، سرفه، حملات صبحگاهی تنگی نفس و خس خس سینه کاهش داشت، اما تنها در مورد سرفه این کاهش از نظر آماری قابل اهمیت بود ($P < 0.1$). دارو همچنین توانست مصرف تئوفیلین خوراکی توسط بیماران را کاهش دهد ($P < 0.1$). بهبود در R. tot, T.L.C, M.M.E.F.25-75%, F.E.V.I, P.E.F و R.V مشاهده شد. اما تنها افزایش P.E.F ($P < 0.01$) و کاهش RV ($P < 0.1$) از نظر آماری اهمیت داشت. بررسیهای آزمایشگاهی تغییر پاتولوژیکی نشان نداد. عوارض جانبی شامل خواب آلودگی و گیجی گذرا بود.

نتیجه اینکه قرص کتوتیفن قادر به کاهش شدت سرفه و بهبود در R.V, P.E.F بعد از ۱۲ هفته درمان می باشد. اما بر روی سایر شکایات و ظرفیتهای ریوی بیماران تاثیر معنی دار آماری ندارد.

● مقدمه :

کتوتیفن یک عامل آنتی آنافیلاکسی غیر استروئیدی برای درمان آسم است. بررسیهای بالینی در کشورهای دیگر نشان دهنده تاثیر و بی خطر بودن کتوتیفن در مبتلایان به آسم می باشد (۱ و ۲ و ۳ و ۶ و ۷). دارو قادر به کاهش نیاز به متسع کننده های برونشی و درمان استروئیدی است (۲ و ۵ و ۶).

هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر قرص کتوتیفن بر روی شکایات و تستهای تنفسی مبتلایان به آسم مزمن در جمعیت بالغین ایرانی است.

● روش تحقیق:

مطالعه بصورت تجربی و باز روی ۲۲ بیمار سرپایی (۱۶

«جدول شماره ۱- خصوصیات بیماران»

تعداد بیماران	۱۹ نفر
	۱۴ بیمار زن ۵ بیمار مرد
سن	متوسط ۴۰ سال (۳۲ تا ۶۶ سال)
مدت ابتلا به آسم	متوسط ۱۱ سال (۱ تا ۳۸ سال)
شدت آسم بر اساس درصد PEF	خفیف: ۴ نفر (۲۱٪) متوسط: ۹ نفر (۴۷/۳۱٪) شدید: ۶ نفر (۳۱/۶۹٪)

زن و ۶ مرد) از بین ۲۹۲۱ نفر مراجعه کننده به درمانگاه ریه بیمارستان شهیدلبافی نژاد در فاصله زمانی ده ماهه آبان ۷۲ تا مهر ۷۳ صورت گرفت. سن متوسط بیماران ۴۰ سال و مدت متوسط ابتلاء به آسم ۱۱ سال بود (جدول شماره ۱). سه نفر از بیماران ۲-۴ هفته بعد به علت عدم تمایل به ادامه طرح از بررسی خارج و نتایج روی ۱۹ بیمار تحلیل شد. اساس انتخاب بیماران سابقه قبلی آسم بصورت حملات سرفه، تنگی نفس و خس خس سینه با پاسخ به سمپاتومیمتیکها، بدون سابقه بیماری قلبی، تماس شغلی و مصرف سیگار و اثبات وجود تنگی راههای هوایی توسط تستهای عمل ریه بود. بیماران با سابقه بیماریهای کبدی، گوارشی و کلیوی و همچنین بیمارانی که در ماه قبل از ترکیبات تزریقی یا خوراکی استروئیدی استفاده کرده بودند از طرح کنار گذاشته شدند. به کلیه بیماران زن در سنین باروری در مورد ضرورت پیشگیری از بارداری توصیه های لازم داده شد. قرص کتوتیفن با دوز ۲ میلی گرم در روز در دو دوز منقسم به داروهای قبلی بیماران اضافه شد. به بیماران اجازه داده شد در صورت تمایل مصرف داروهای همراه را تغییر دهند. شکایات تنفسی، توسط بیماران هر هفته

در پاسخنامه ثبت می شد و هر سه هفته یکبار بیماران مورد معاینه قرار می گرفتند. چگونگی طبقه بندی شدت آسم، شکایات تنفسی و مصرف داروهای ضد آسم دیگر در جدول شماره ۵ و ۶ آمده است. تستهای عمل ریه شامل: FEV1/VC و F.V.C و F.E.V.1

و Rtot و MMEF25-75%

T.L.C و R.V. توسط بادی پلتسیموگرافی Master (Jegger) lab قبل و در خاتمه دوره ۱۲ هفته ای درمانی بررسی شد. (جدول شماره ۲). جهت بررسی عوارض احتمالی دارو تستهای خونی و آنزیمهای کبدی در ابتدا و خاتمه درمان کنترل شدند (جدول شماره ۳) از آزمون Chi - Square و محاسبه ضریب توافقی جهت داده پردازی

«جدول شماره ۲- متوسط نتایج تستهای تنفسی قبل و بعد از درمان ۱۲ هفته ای با قرص کتوتیفن»

نوع آزمایش	قبل درمان	بعد درمان
PEL(L/S)	۴/۳۰ ± ۱/۸۶	۵/۰۴ ± ۲/۲۱
FEV1(L)	۱/۹۴ ± ۰/۷۱	۲/۱۰ ± ۰/۶۸
FVC(L)	۳/۰۲ ± ۰/۹۶	۳/۱۹ ± ۰/۹۳
FEV1/VC%	۸۰/۹۳ ± ۱۶/۱	۷۹/۴۴ ± ۱۳/۶
MMEF 25-75% (L/S)	۱/۱۲ ± ۰/۷۶۴	۱/۱۹ ± ۰/۷۱
TLC(L)	۵/۸۶ ± ۱/۷۷	۵/۳۱ ± ۱/۳۰
RV(L)	۲/۸۹ ± ۱/۹۶	۲/۱۰ ± ۰/۷۵۱
R(tot) (Kpas/l)	۰/۹۳۱ ± ۰/۵۵	۰/۸۳ ± ۰/۵۲
RV/TLC%	۱۳۷/۴۲ ± ۴۱/۱۰	۱۱۸/۸۴ ± ۳۱/۵۶

بکلومتازون با توجه به اینکه تعداد کمی از بیماران از داروی فوق استفاده می کردند (۴ نفر) نمی توان در مورد توانایی کتوتیفن در کاهش مصرف آن اظهار نظر کرد.

نتایج ظرفیتهای ریوی و مقاومت راههای هوایی قبل و بعد از درمان در جدول شماره ۲ آمده است. بعد از درمان ۱۲ هفته ای با کتوتیفن بهبود نسبی در حجمهای ریوی شامل: R.Tot, FEV1, PEFr, MMEF25-75% و T.L.C, R.V. دیده می شود (نمودارهای شماره ۸ و ۹)، اما این بهبود بجز در مورد P.E.F.R ($P < 0.01$) و R.V ($P < 0.1$) از نظر آماری اهمیت ندارند.

● بحث:

بررسی نتایج حاصله از تأثیر کتوتیفن روی نمونه مورد بررسی ما نشان می دهد که گرچه دارو قادر به کاهش شکایات تنفسی بیماران است اما این کاهش بجز در مورد سرفه از نظر آماری معنی دار نیست. گرچه دارو تعداد بیماران با شکایات تنفسی شدید و متوسط را کم کرده است اما این کاهش قابل توجه نمی باشد. یافته های ما در

مورد شکایتهای تنفسی (تنگی نفس روزانه، سرفه، حملات صبحگاهی تنگی نفس) و شدت ویز بیماران مغایر با یافته های گزارش شده در مطالعات قبلی از جمله بررسیهای تینکل من (۱) ماشاء... (۲) و شویوتز (۴) است در بررسی تینکل من که به صورت double placebo double blind, به مدت یک سال روی ۳۷۴ بیمار صورت گرفته، دارو قادر بوده است که شکایات تنفسی بیماران را در مقایسه با گروه مصرف کننده توفیلین ($P < 0.01$) و گروه مصرف کننده پلاسبو ($P < 0.01$) کاهش دهد.

استنباطی اطلاعات کیفی و از آزمون Paired t test جهت داده پردازی اطلاعات کمی استفاده شد.

● نتایج

بعد ۱۲ هفته درمان با کتوتیفن شکایات تنفسی، میزان مصرف داروهای ضد آسم دیگر بجز کتوتیفن و تستهای تنفسی بیماران، مورد مقایسه با وضعیت قبل از درمان آنها قرار گرفت. از نظر شکایات تنفسی (نمودار شماره ۱ تا ۳) گرچه از تعداد بیماران با شکایات شدید و متوسط کاسته و تعداد بیماران با شکایات خفیف تر بیشتر شده است اما بجز در مورد سرفه در بقیه موارد این تغییر اهمیت آماری ندارد. در مورد سرفه نیز سطح اطمینان آماری بالا نیست ($P < 0.1$) در مورد شدت ویز (نمودار شماره ۴) نیز از تعداد بیماران با ویز درجه ۲ و ۳ کاسته شده است اما این تغییر نیز از نظر آماری معنی دار نیست. از نظر توانایی کتوتیفن در کاهش مصرف سایر داروهای ضد آسم (نمودارهای ۵ تا ۷) دارو تنها قادر به کاهش مصرف توفیلین در حد معنی دار آماری است ($P < 0.1$) در مورد

جدول شماره ۳: وضعیت تستهای آزمایشگاهی قبل و بعد از درمان ۱۲ هفته ای با کتوتیفن

نوع آزمایش	قبل درمان	بعد درمان
(×W.B.C.)109/L	۷/۵۷ ± ۲	۷/۶۴ ± ۱/۵
Hct(%)	۴۳/۴ ± ۳/۹	۴۲/۶۴ ± ۳/۷
(×Plat)109/L	۲۶۳/۴۷ ± ۹۲/۲	۲۶۵/۲۶ ± ۶۷/۲
FBS(mg/dl)	۱۰۲/۳۶ ± ۴۵/۹	۸۸ ± ۱۳/۴۲
Na(meq/L)	۱۴۰/۶۳ ± ۴/۲	۱۴۱/۴۲ ± ۵
K(meq/L)	۴/۳۳ ± ۰/۵	۴/۳۷ ± ۰/۴
BUN(mg/dl)	۱۶ ± ۹/۸	۱۶/۶۳ ± ۹/۶
Crea(mg/dl)	۰/۸۵ ± ۰/۳	۰/۸۶ ± ۰/۱
TG(mg/dl)	۱۲۳/۰۵ ± ۶۰/۵	۱۱۸/۳ ± ۴۱/۹
chol(mg/dl)	۱۹۲/۱ ± ۳۹/۳	۱۸۸/۶ ± ۳۸/۷
ALT(U/L)	۱۳/۴ ± ۷/۲	۱۴/۷۳ ± ۵/۶
AST(U/L)	۱۶/۷ ± ۹	۱۵/۷۳ ± ۷/۰
Bili T(mg/dl)	۰/۸۶ ± ۴/۰	۰/۸۵ ± ۰/۲
D(mg/dl)	۰/۲۴ ± ۰/۱۱	۰/۲۸ ± ۰/۱۲

کتوتیفن تأثیر قابل توجهی در زمینه داروهای استنشاقی ضد آسم نداشته باشد. به هر حال با توجه به نداشتن گروه کنترل در بررسی ما یافته های فوق باید با احتیاط تفسیر گردد. در مورد تأثیر کتوتیفن بر روی تستهای تنفسی بیماران، نتایج بررسی ما حاکی از این امر است که دارو قادر است PEFr را افزایش دهد ($P < 0.1$).

جدول شماره ۴: عوارض جانبی گزارش شده توسط بیماران

عوارض	تعداد
خواب آلودگی	۶ (۳۱/۵٪)
گیجی شدید (منجر به کاهش دوز)	۱ (۵/۲٪)
لرزش	۱ (۵/۲٪)

و از R.V بکاهد ($p < 0.1$) در مورد سایر تستهای تنفسی بهبود به دست آمده از نظر آماری معنی دار نیست. ($p < 0.05$). در بررسی ما شاء... بعد از ۱۶ هفته درمان FEV1, PEFr در بررسی ما شاء... به بهبود واضحی داشته اند ($p < 0.01$) (۲). در بررسی شوبرتز نیز که روی ۲۰ بیمار به صورت parallel double-blind group، و به صورت مقایسه تتوفیلین با کتوتیفن صورت

گرفته بهبود در FEV1 و Raw از نظر آماری معنی دار بوده است. (۴). این تغییر در سومین ماه درمان به حداکثر رسیده

در بررسی ما روی ۳۱ بیمار به مدت ۱۶ هفته نیز نتایج مشابهی بدست آمده است. ($P < 0.01$) (۱). در این دو بررسی اشاره ای مستقیم به شدت بیماری آسم در گروههای تحت مطالعه نشده است و با توجه به این که درصد بیماران با آسم شدید و متوسط در بررسی ما قابل توجه بوده است (۷۹٪) شاید عدم پاسخ مناسب در بیماران مورد بررسی ما در مقایسه با دو مطالعه فوق به علت تفاوت در شدت بیماری بوده باشد.

نتایج بدست آمده در بررسی ما حاکی از این است که کتوتیفن قادر به کاهش مصرف داروهای سمپاتومیمتیک استنشاقی نیست. به علت تعداد کم بیماران مصرف کننده بکلومتازون استنشاقی، در مورد این دارو نمی توان قضاوت کرد. کتوتیفن مصرف تتوفیلین را در بیماران مورد بررسی کاهش داده است. ($P < 0.01$).

در مطالعه ما شاء... کتوتیفن بعد از ۴ هفته قادر به کاهش معنی دار مصرف آمینوفیلین خوراکی و تزریقی، پردنیزولون تزریقی و خوراکی و سالبوتامول خوراکی و استنشاقی بوده است. در حین مقایسه این دو بررسی به این نکته برمی خوریم که داروهای مورد مطالعه ما شاء... به صورت عمده به صورت خوراکی و تزریقی بوده اند و فرم استنشاقی داروها زیاد مورد مصرف بیماران قرار نگرفته است. (۲) یافته های بررسی تینکل من در مورد اثرات کتوتیفن بر روی مصرف سایر داروهای ضد آسم با یافته های ما همخوانی دارد (۱). بنابراین به نظر می رسد

جدول شماره ۵: تقسیم بندی آسم بر اساس شدت بیماری

شدید	متوسط	خفیف	
۱- خس خس روزانه	۱- حملات بیش از دو بار در هفته	۱- حملات کمتر از ۲ بار در هفته	شکایات
۲- بین حملات علامت دار	۲- بین حملات علائم متناوب	۲- بین حملات بدون علامت	
۳- عدم تحمل به ورزش	۳- کاهش تحمل به ورزش	۳- تحمل به ورزش خوب	
۴- نیاز به درمان اورژانس یا بستری شدن در بیمارستان	۴- نیاز به درمان اورژانس یا بستری شدن در بیمارستان	۴- عدم نیاز به مراقبت اورژانس یا بستری شدن در بیمارستان	
۳ بار یا بیشتر در سال	کمتر از ۳ بار در سال		
PEFR < 60%	PEFR = 60 - 80%	PEFR > 80%	تستهای تنفسی
FEV1 < 60%	FEV1 = 60 - 80%	FEV1 > 80% کاهش ۲۵-۷۵% MMEF	

جدول شماره ۶: طبقه بندی عناصر گوناگون مورد نظر در بررسی

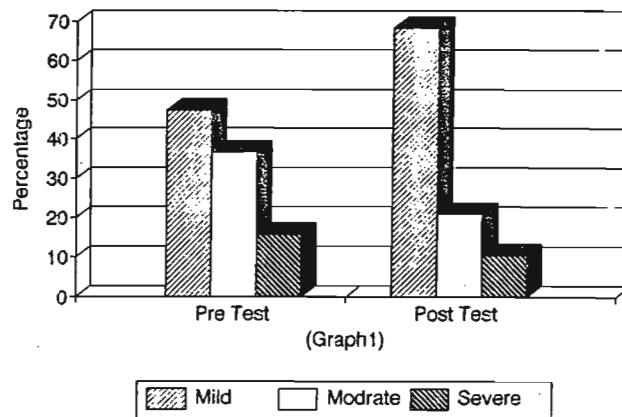
شدت تنگی نفس	۰= ندارد، ۱= احساس سفتی در سینه بدون تنگی نفس، ۲= تنگی نفس با فعالیت روزمره ۳= تنگی نفس در استراحت یا تنگی نفس شبانه
شدت سرفه	=- مختصر، ۱= شدید و مزاحم
حملات تنگی نفس صبحگاهی	۱= کمتر از سه بار در هفته، ۲= بین سه تا چهار بار در هفته، ۳= بین پنج تا هفت بار در هفته
خس خس سینه	۰= ندارد، ۱= ویز در انتهای بازدم، ۲= ویز در تمام بازدم، ۳= ویز در دم و بازدم
مصرف سالبوتامول و بکوناید	۱= دوپاف در صورت نیاز، ۲= تا دو پاف هر شش ساعت، ۳= بیش از دو پاف هر شش ساعت
مصرف تنوفیلین	۱= تا ۲۰۰ میلی گرم در روز، ۲= تا ۴۰۰ میلی گرم در روز، ۳= تا ۶۰۰ میلی گرم در روز

نتیجه گیری:

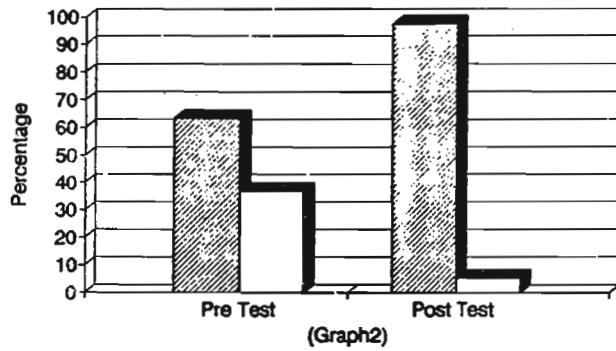
به نظر می رسد داروی کتوتیفن در کوتاه مدت ارجحیت قابل ملاحظه ای نسبت به سایر داروهای ضد آسم نداشته باشد. اما با توجه به عوارض جانبی کمتر نسبت به داروهایی چون تنوفیلین داروی مناسبتری برای درمان خوراکی مبتلایان به آسم مزمن در جمعیت بالغین ایرانی باشد.

ست. این بهبود در مطالعه ما مورد تأیید قرار نگرفت. با توجه به اینکه بهبود FEV1 در بررسی شوپرتز در ماه سوم در حداکثر خود بوده است بنابر این مسئله مدت زمان مطالعه نمی تواند دلیل بر تفاوت نتایج باشد. از طرفی متوسط PEFr دو گروه مورد مطالعه به یکدیگر نزدیک است (مطالعه شوپرتز $1/4 \pm$ و $4/1$ و مطالعه ما $1/8 \pm 4/3$). بنابر این تفاوت در شدت انسداد راههای هوایی نیز توجیه گر تفاوتی موجود نیست. شاید علت نتایج متفاوت بدست آمده تفاوت متابولیزم دارو بین دو گروه مورد بررسی که از دو نژاد متفاوتند باشد.

The Percentage Of Patients With Different Degree Of Dyspnea

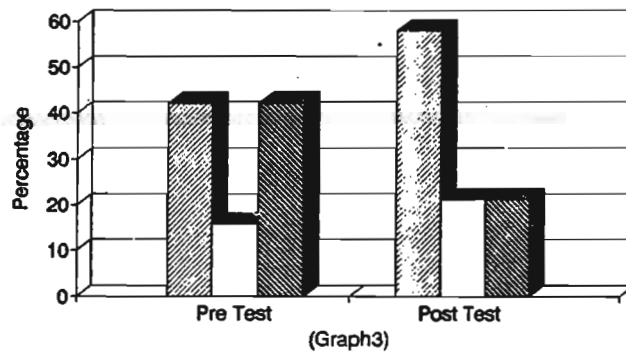


The Percentage Of Patients With Different Degree Of Cough



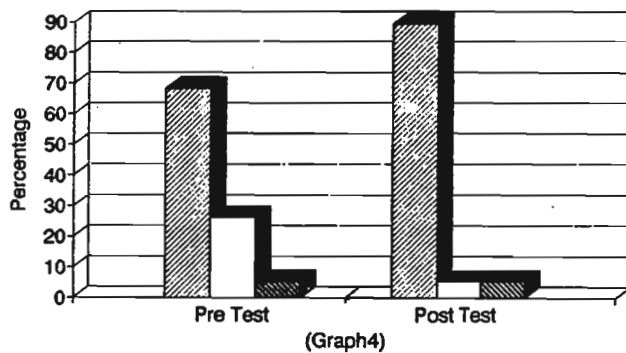
Legend: Mild (hatched), Severe (white)

The Percentage Of Patients With Different Degree Of Morning Attack



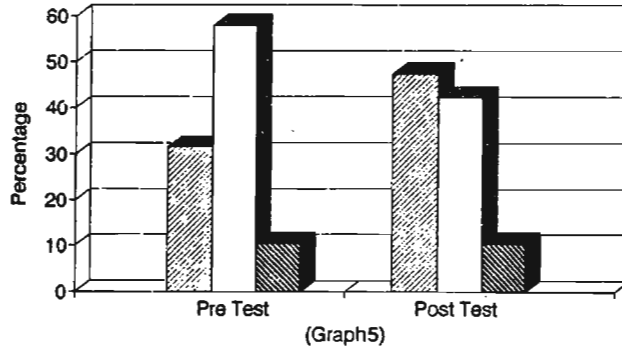
Legend: Mild (hatched), Moderate (white), Severe (dark hatched)

The Percentage Of Patients With Different Degree Of Wheezing



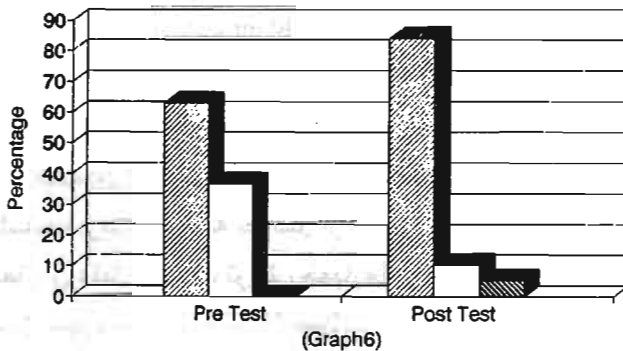
Legend: Mild (hatched), Moderate (white), Severe (dark hatched)

The Percentage Of Patients With Different Grade Of Salbutamol Using



+1 +2 +3

The Percentage Of Patients With Different Grade Of Beclotide Using



+1 +2 +3

References:

- 1- tinkelman D.G. et.al, " A multicenter trial of the prophylactic effect of ketotifen, theophylline and placebo in atopic asthma, " jour Allergy clinic immunol. 487-497 V5 N3 sept 1988.
- 2- Mashalla Y.J.S. et al, "pulmonary function parameters in asthma patients receiving oral ketotifen, "East African Medical Journal 842-849 Dec. 1990.
- 3- Susan M. Grant et.al, "Ketotifen. a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in asthma and allergic disorders. "Drugs 442-448 40 (3) 1990.
- 4- Rulf schubotz, "Long term study of protective effect of ketotifen in asthmatic patients, "Intern. Congress series, 40-49, 523. 1979.
- 5- Mc Donald et. al. "Normalization of pulmonary function in bronchial asthma in response to ketotifen prophylaxis a 3 years study" Immun and Aller. practice P. 46-52 No. 2 Feb 1988.
- 6- Medici T.C. et.al "Ketotifen in the prophylaxis of extrinsic bronchial asthma, a multicenter controlled double-blind study with a modified release formulation "chest, 1253-1257, 96, 1989.
- 7- Leslie C. Grammer "Basic pharmacotherapy for asthma "Chest. 406, suppl. 101, 6, June 1992.