تاثيرآتورواستاتين برشاخص هاي كنترل آسم مزمن در بيماران تحت درمان با دوز بالاي استروئيد استنشاقي يا استروئيدخوراكي

*دكتر سيدعلي علوي(MD)[1]- دكتر فاطمه نجاتي‌فر(MD)[1]- دكتر كامبيز فرقان‌پرست(Ph D)[2]- دكترعبدالرسول سبحاني(Ph D)[3]- دكترگلنار مرتاض(MD)[1]

*نويسنده مسئول: رشت، دانشگاه علوم پزشكي گيلان، بيمارستان رازي، مركز تحقيقات ريه و سل

پست الكترونيک: aalavi_foumani@yahoo.com

تاريخ دريافت مقاله: ۸۸/۵/۵ تاريخ پذيرش: ۸۸/۷/۸

چكيده

مقدمه: استاتين‌ها پرمصرف‌ترين داروهاي پايين‌آورنده سطح كلسترول هستند كه براي آنها اثر ضدالتهابي هم مطرح شده و از اين طريق ممكن است در درمان بيماريهاي التهابي نظير آسم نيز تاثير داشته باشند با توجه به احتمال عوارض جانبي داروهاي رايج، در بيماران مبتلا به آسم متوسط و شديد، استفاده از درمان‌هاي جديد در مطالعات مختلف تحت بررسي مي‌باشد. يكي از گروه‌هاي دارويي پيشنهادي، استاتين‌ها مي‌باشند.

هدف: تعيين تأثير آتورواستاتين بر عملكرد ريه و التهاب راه‌هاي هوايي در بيماران مبتلا به آسم مزمن متوسط و شديد.

مواد و روش‌ها: روش مطالعه كارآزمايي باليني سه سويه كور مي‌باشد. ۶۷بيمار مبتلا به آسم متوسط تا شديد تحت درمان با دوز بالاي استروئيد استنشاقي يا خوراكي، تصادفي به دو گروه تقسيم شدند و يک گروه به مدت ۸ هفته تحت درمان با ۴۰ mg آتورواستاتين به صورت روزانه و گروه ديگر تحت درمان با دارونما قرار گرفتند. دربك دوره ۸ هفته‌اي بيماران هر ٤ هفته ويزيت شده، تحت آموزش جهت استفاده صحيح از اسپري‌ها قرار گرفته و حجم‌هاي ريه شامل FEF25-75% ،FEV1/FVC،FVC،FEV1، بيومارکرهاي التهابي شامل ESR وhs-CRP و پرسشنامه كنترل آسم بررسي شد. مطالعه با ۵۰ نفر به پايان رسيد.آزمون آماري به كار رفته t-test,$\chi 2$ و تست Mann-Whitney مي‌باشد. P-value <0.05 از نظر آماري معني‌دار، تلقي شد.

نتايج: تفاوت آماري معني‌داري بين حجم‌هاي ريه و سطح بيومارکرهاي التهابي شامل ESR وhs-CRP بين دو گروه تحت درمان باآتورواستاتين و دارونما مشاهده نشد. روند تغييرات شاخص‌هاي حجم ريه شامل FEF25-75%,FEV1,FEV1/FVC در هر يک از دو گروه مورد و كنترل به طور جداگانه، تفاوت آماري معني‌داري داشت (P<0.001) ولي بين دو گروه اين تفاوت معني‌دار نبود. همچنين تغييرات وضعيت كنترل آسم براساس پرسشنامه كنترل آسم در هر يک از دو گروه جداگانه معني‌دار بود(P<0.001) .

نتيجه‌گيري: بر اساس اين مطالعه آتورواستاتين اثر ضدالتهابي در بيماران مبتلا به آسم متوسط و شديد نداشته و در نتيجه دركوتاه مدت نمي‌تواند مؤثر باشد. به نظر مي‌رسد كه ويزيت منظم و آموزش بيمار در چگونگي استفاده صحيح از اسپري‌ها باعث بهبود وضعيت كنترل آسم مي‌شود.

كليد واژه‌ها: آتورواستاتين/ آسم/ گلوكوكورتيكوئيدها

مجله دانشگاه علوم پزشكي گيلان، دوره نوزدهم شماره ۷۳، صفحات: ۷۲-۶۶

مقدمه

آسم يک بيماري بسيار شايع به صورت التهاب مزمن مجاري هوايي است كه با افزايش پاسخ‌دهي درخت تراكئو برونكيال به انواعي از محرک‌ها مشخص مي‌شود. با توجه به شيوع افزاينده كلي آسم، هزينه‌هاي زيادي براي تحقيق وسيع روي مكانيسم و درمان آسم تخصيص يافته است(۱).

در حال حاضر شواهد خوبي وجود دارد كه تظاهرات باليني آسم را مي‌توان با درمان مناسب كنترل كرد. وقتي آسم كنترل شده باشد، برگشت علايم گه‌گاه اتفاق مي‌افتد و حملات شديد نادر است(۲). شيوع كلي آسم از۱۸-۱ درصد در جمعيت كشورهاي مختلف متفاوت است(۳). تنظيم لنفوسيت‌ها نقش كليدي در التهاب مزمن راه‌هاي هوايي دارد(٤). يكي از داروهايي پيشنهادي در درمان آسم استاتين‌ها هستند. استاتين‌ها آنالوگهاي ساختماني به‌طور مهاركننده‌هاي ردوكتاز (methylglutaryl 1-coenzyme A HMG-COA(3-hydroxy-3- هستند كه بطور گسترده‌اي به‌عنوان داروهاي كم خطر براي كاهش ليپيد وكلسترول سرم استفاده مي‌شوند(۵و٦).

استاتين‌ها در بيماري‌هاي قلبي- عروقي و بيماري‌هاي اتوايميون اثر ضدالتهابي داشته و به نظر مي‌رسد كه در

۱. رشت، دانشگاه علوم پزشكي گيلان، بيمارستان رازي، مركز تحقيقات ريه و سل ۲. رشت، دانشگاه علوم پزشكي گيلان، دانشكده پزشكي

۳. رشت، دانشگاه علوم پزشكي گيلان، معاونت پژوهشي

بيماري‌هاي ريه که جزء التهابي وجود دارد نيز کاربرد داشته باشند. فرآيندهاي التهابي مختلف در ريه وجود دارند که ممکن است محل اثر استاتين‌ها باشند.

استاتين‌ها با مهار واکنش LFA-I/ICAM-I تجمع ائوزينوفيل هارا مهار کرده و ممکن است موجب افزايش آپوپتوز ائوزينوفيل در انسان شوند(۷). لووستاتين باعث مهار توليد IL-8 از اپي‌تليوم آلوئول‌هاي انساني شده که مي‌تواند نشان‌دهنده اثر مفيد استاتين دردرمان بيماري‌هاي التهابي ريه با واسطه نوتروفيل‌ها باشد(۸). استاتين همچنين در تقويت ترميم و باز آرايي بافتي در التهاب مزمن نقش داشته و آسيب بافتي و تغييرات سلولي ايجاد شده در اثر سيگارکشيدن را کاهش مي‌دهد. اين مکانيسم نشان‌دهنده نقش درماني بالقوه استاتين در بيماري‌هاي فيبروتيک ريه است(۷).

مطالعات اخير بيان مي‌کنند که استاتين ها نه تنها عوارض جانبي عمده اي نداشته بلکه با اعمال آثار ضدالتهابي مي‌تواند تاثير سودمندي در بيماري‌هاي ايمني والتهابي مانند آرتريت روماتوئيد،آسم(۹و۱۰)، سکته مغزي و رد پيوند علاوه بربيماريهاي عروق کرونري داشته باشد.

استاتين‌ها با تاثير بر فعاليت ايمني و تنظيم آن باعث کاهش پايداري ساختارهاي بزرگ چربي شده واز طريق تنظيم کاهش بيان ژن باعث جلوگيري از مولکول‌هاي هدايت‌کننده مي‌شود. اين آثار منجر به کاهش سيتوکين‌ها، کموکين‌ها، بيان مولکولهاي اتصالي با اثر روي آپوپتوز يا پرولیفراسيون سلول‌ها شده که نشان‌دهنده آثار ضدالتهابي استاتين‌ها در ريه است(۷). مطالعات متعددي در زمينه استفاده از خصوصيات ضدالتهابي استاتين‌ها در درمان و کنترل آسم مزمن صورت گرفته که بيانگر کاهش پاسخ‌دهي راه‌هاي هوايي و کاهش التهاب به واسطه مهار پرولیفراسيون سلولهاي تک‌هسته‌اي و کاهش توليد IL4،IL5، اينترفرون γ،کموکين‌هاي 10(CXCL)، 17(CCL)، وکاهش فعاليت ومهاجرت لنفوسيت‌هاي T(TH1,TH2) است. اين داروها با توجه به اثر مهاري روي لنفوسيت‌هاي غيرحساس به استروئيد، مي‌تواند در درمان آسم شديد هم استفاده شود(۱۱-۹).

يک مشکل بزرگ در آسم ،درموردآن دسته از بيماراني است که تحت درمان با دوز بالاي استروئيد استنشاقي واستروئيد خوراکي هستند. با توجه به اثر ضدالتهابي و مهاري استاتين‌ها به‌ويژه روي لنفوسيت‌هاي غيرحساس به استروئيد و اينکه تاکنون مطالعه‌اي در زمينه بيماران مذکور صورت نگرفته است؛ در بررسي حاضر، اثر استاتين‌ها در درمان آسم مزمن متوسط و شديد تحت درمان با دوز بالاي استروئيد استنشاقي واستروئيد خوراکي مطالعه شد تا در صورت مشخص‌شدن تأثير استاتين‌ها در کنترل آسم مزمن بتوان از آن‌ها به‌عنوان عامل کاهش‌دهنده دوز استروئيدها، در افراد وابسته به استروئيد استفاده کرده و در نتيجه با حذف عوارض جانبي استروئيدها، کيفيت زندگي افراد مبتلا به آسم بهبود يابد و مورتاليته وموربيديته در آنها کاهش يابد.

مواد و روش‌ها

اين مطالعه يك کارآزمايي باليني سه سوکور است. در اين تحقيق از ميان بيماران مبتلا به آسم مراجعه کننده به درمانگاه بيماريهاي تنفسي بيمارستان رازي، ۶۷ بيمار با آسم متوسط و شديد تحت درمان با دوز بالاي استروئيد استنشاقي واستروئيد خوراکي با توجه به معيار هاي ورود و خروج از مطالعه انتخاب شدند . ۶۷ بيمار انتخاب شده براساس معيارهاي ورود به صورت تصادفي وبه روش random block به دو گروه مورد که تحت درمان با آتور واستاتين ۴۰ ميلي گرم روزانه به مدت هشت هفته بودند و گروه کنترل با دريافت دارونماي مشابه (پلاسبو) تقسيم شدند. آتوروستاتين ودارونما توسط شرکت سبحان داروتهيه شد. کليه بيماران پس از توضيح در مورد اجراي طرح و پر کردن آگاهانه رضايت نامه وارد مطالعه شدند. در سير مطالعه بيمار، پزشک بررسي‌کننده outcome و متخصص آمار، از گروههاي مورد مطالعه آگاه نبودند. نتايج آزمون‌هاي آماري t-test,$\chi 2$ و Mann-Whitney تجزيه‌وتحليل شد. P-value<0.05 از نظرآماري

معني‌دار، تلقي شد.

بر اساس مطالعات مشابه (۵و۷)، حجم نمونه حداقل ۶۰ نفر(۳۰ نفر در هر گروه) در نظر گرفته شد كه با در نظرگرفتن خروج نمونه‌ها طي مطالعه، حداقل با ۵۰ نمونه، مطالعه به پايان برسد.

طـي مطالعـه بـه دليـل خـروج بيمـاران از مطالعـه بـراي تكميل‌شدن حجم نمونه ،۷ بيمار ديگر به صورت تصادفي انتخاب شدند.

معيارهاي ورود به مطالعه از قرار زيربود:

۱-سـن ۷۰-۱۸سـال وهـردو جـنس ، ۲-آسـم متوسـط وشديد(بر اساس تقسيم بندي GINA) كه درمان دارويـي آن طي ۴ هفته گذشته پايدار و بدون تغيير باشد. ۳-بـيش از يک سال از تشخيص آسـم گذشـته باشـد. ۴- درمـان مزمن ومنظم بـا دوز بـالاي كورتيكواسـتروئيد استنـشاقي (بكلو متازون>۱۰۰۰ ميكرو گرم روزانـه، فلوتيكـازون> ۵۰۰ ميكروگرم روزانه)و استروئيد خوراكي(با هر دوزي) ۵-اثبـات تـشخيص آسـم بـا وجـود الگـوي انـسدادي دراسپيرومتري وافزايش FEV1به ميزان بيش از ۱۵درصـد پس از استفاده از برونكوديلاتور

معيارهاي خروج از مطالعه به شرح زير بود:

۱-سيگاري فعلي، ترک كرده كمتر از يک سـال يـا تـرک كرده با مصرف بيش از پنج بسته در سال، يامصرف سـاير انواع دخانيات، ۲-آسم ناپايداربا داشتن يـک يـا بيـشتر از يكي از مـوارد زيرطـي ۴ هفتـه گذشـته:ويزيـت سـرپايي توسط پزشـک عمـومي در خانـه يـا مطـب، مراجعـه بـه اورژانس، بستري‌شدن در بيمارستان، يا افزايش دوز دارو ۳-ساير بيماري‌هاي تنفسي، التهابي واتوايميون، ۴-ميـزان غيرطبيعي كراتينين كيناز، آنزيم‌هاي كبدي ۵ –بارداري يـا بيماري‌هاي كليوي، سـابقه بيمـاري‌هـاي عـروق كرونـر، افزايش چربي خون، بيماري تيروئيد يا شرايط ديگري كـه نياز به مصرف استاتين داشته باشد. ۷-استفاده از داروهايي كه با استاتين تداخل دارنـد ماننـد: آزول، اريترومايـسين، كلاريترومايسين، سيكلوسپورين، جم فيبروزيل، وراپاميـل و آميودارون، OCP، ديگوكسين. ۸-بـدحال شـدن بيمـار طي تحقيق به طوري‌كه نياز به مـداخلات پزشـكي ديگـر پيداكند.

در صـورت ملاحظـه اختلالـي در آزمـايش‌هـا و معاينـه، راهنمايي‌هاي لازم براي پيگيري ودرمان انجام شد.

توصيه‌هاي ديگري كه كه به افراد مورد مطالعه مي شـد از اين قرار بود: به خانم‌ها در سن باروري توصيه مي‌شد كه حداقل تا يک ماه پس از مطالعه باردار نشده و طي مـدت مطالعه از روش‌هاي جلوگيري از بارداري غير از داروهاي هورموني [قرص‌هـاي ضـدبارداري(LD, HD, minipill)، آمپول‌هـاي پروژسـترون و ايمپلانـت] اسـتفاده كننـد. بـه بيماران توصيه شد طي مدت مطالعه از رفتن به محيط‌هاي جديد، تماس با مواد جديد و مواد حساسيت‌زاي شـناخته شده كه به آنها حساس هستند، اجتناب كرده و داروهـاي ضدآسم معمول خـود را طـي مطالعـه اسـتفاده كننـد. در صورت بروز بيماري ديگر و نياز به شـروع يـک داروي جديد با محقق تماس گرفته و از طرح خـارج شـوند. در ضمن در صـورت تـشديد علايـم آسـم يـا بـروز علايـم هشداردهنده زير به پزشک محقـق مراجعـه كننـد. علايـم هشداردهنده شامل تب، درد شديد معده، گرفتگي يـا درد عضلات، خستگي و ضعف غيرمعمول،بي‌اشتهايي‌ذكرشود.

سه ويزيت، براي تمامي بيماران شركت كننده در مطالعـه در نظر گرفته شد. در هر ويزيت، دريافت شرح حال كامل پزشكي، معاينه كامـل بـاليني، اسـپيرومتري، تـست خـون (براي تعيين سطح چربي خون، كراتينين كيناز، آنزيم‌هـاي كبدي، آزمايش بارداريhs-CRP,ESR)و تكميل پرسشنامه در مورد كنترل آسم انجام شد.

وضعيـت كنترل آسم براساس پرسشنامه استاندارد در هر مرحله به‌صورت كنترل‌شده(نمره۲۵)،كنترل نسبي(۲۴-۲۰) و كنترل نشده (كمتر از ۲۰) بررسي شد.

نتايج

پس از ارزيابي معيارهاي ورود و اخـذ رضـايت، ٦٧ نفـر واجد شرايط در مطالعـه شـركت نمودنـد و بـه صـورت تصادفي در دو گروه دارونما (۳۳ نفر)، آتورواستاتين (٣٤

نفر) تقسیم شدند. ٦ نفر از گروه دارونما و ٦ نفر از گروه آتورواستاتین به علت دوري راه براي ویزیت دوم مراجعه نکردند. دو نفر دیگر نیز یکي به علت عوارض گوارشي و دیگري به علت مصرف داروهاي گیاهي در گروه آتورواستاتین براي ویزیت مراجعه نکرده و از مطالعه خارج شدند. از ٢٦ نفر گروه آتورواستاتین، یك نفر به علت تشدید حمله آسم و بستري‌شدن در بیمارستان (و در نهایت با تشخیص بیماري چرج اشتراس) و از ٢٧ نفر گروه دارونما، دو نفر به علت تشدید حمله آسم و بستري شدن در بیمارستان از مطالعه خارج شدند. در نهایت با ٢٥ نفر در هر گروه، مطالعه به پایان رسید. از نظر جنسي در هر گروه، ٦ نفر مرد(٢٤%) و ١٩ نفر زن (٧٦%) حضور داشتند. میانگین سني در گروه دارونما ٤٩/٣٦ سال (SD=٩/٩٢) و در گروه آتورواستاتین ٤٨/٤٤ سال (SD=١٠/٦٤) بود.

در اطلاعات پایه و خصوصیات بیماران در ویزیت اول تفاوت معني‌داري از نظر آماري وجود نداشت. براي بررسي نرمال بودن داده‌ها از آزمون Kolmogrov-Smirnov استفاده شد که در مورد متغیرهاي hs-CRP,ESR,FEF25-75% داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار نبودند. با انجام آزمون T-test روي متغیرهاي لگاریتمي شده اختلاف معني‌دار بین آنها ملاحظه نشد.

در پایان هفته ٨ میانگین اختلاف‌ها با ویزیت اول مقایسه شد. اطلاعات میانگین اختلاف شاخص‌هاي اسپیرومتري و نشانگرهاي التهابي سرم در(جدول ١ و جدول ٢) ارایه شده‌است. در این مطالعه در گروه آتورواستاتین ١٣ نفر (٥٢%) کاهش hs-CRP و در گروه دارونما ١٠ نفر (٤٠%) کاهش hs-CRP داشتند که از نظر آماري اختلاف معني‌دار نبود (P-value=0.39). براي کنترل وضعیت آسم از پرسشنامه کنترل آسم(ACT) استفاده شد. در ویزیت اول، وضعیت کنترل آسم در دو گروه به صورت کنترل نشده و کنترل نسبي بود. این وضعیت در گروه دارونما ٢٨ درصد به صورت کنترل نسبي و ٧٢ درصد کنترل نشده و همچنین در گروه آتورواستاتین ٨ درصد به صورت کنترل نسبي و ٩٢ درصد کنترل نشده بود. بین دو گروه تفاوت آماري معني‌داري ملاحظه نشد.

وضعیت کنترل آسم در ویزیت دوم و سوم بین دو گروه بررسي شد. با استفاده از آزمونFeridmann روند تغییرات وضعیت کنترل براساس ACT (پرسشنامه کنترل آسم) بررسي شد که در هر گروه به‌طور جداگانه معني‌دار بود (P- value<0.001) و روند تغییرات به سمت کنترل بهتر را نشان مي داد.

روند تغییرات شاخص‌هاي مورد مطالعه در ویزیت‌هاي اول، دوم، سوم با آزمون Repeated measure ANOVA سنجیده شد که به غیر از شاخص FVC ، روند تغییرات در بقیه شاخص‌هاي حجم‌هاي ریه در هر یک از دو گروه تفاوت معني‌داري داشت ولي این اختلاف دربین دو گروه معني‌دار نبود. روند تغییرات در نشانگرهاي التهابي معني‌دار نبود.

جدول ١: مقایسه میانگین اختلاف شاخص‌هاي اسپیرومتري با توزیع نرمال بعد از ٨ هفته درمان

متغیر	مورد $\bar{x}$(±SD)	کنترل $\bar{x}$(±SD)	برآورد آماري	میانگین تفاوت (CI= ٩٥٪)
FEV1	١٣/٦٧±١٥	١٣/٤٣±١٩/٣٦	P=٠/٩٦*	-٠/٢٤(-١٠/٠٩_٩/٦)
FVC	٦/٥٢±٩/٥٩	١/٦٩±٢١/٤	P=٠/٣٠	-٤/٨٢(-١٤/٢٦_٤/٦)
FEV1/FVC	٨/٥٤±٧/٦٢	٨/٢٧±٨/٤٨	P=٠/٩٠	-٠/٢٧(-٤/٨٥_٤/٣١)

*براساس **T-test**

جدول ۲: مقايسه اختلاف شاخص هاي مورد مطالعه با توزيع غيرنرمال بعد از ۸ هفته درمان

متغير	مورد $\bar{x}$(±SD)	كنترل $\bar{x}$(±SD)	برآورد آماري	ميانگين تفاوت (CI= ۹۵٪)
FEF25-75%	۱۰/۴۲±۱۹/۷۲	۱۱/۸۸±۱۹/۹۸	*P=۰/۷۹	۱/۴۶(-۹/۸۲_۱۲/۷۵)
HsCRP	۲/۴۶±۱۳/۲۶	-۲/۲۰±۸/۹۸	P=۰/۸۳	-۴/۶(-۱۱/۱۰_۱/۷۷)
ESR	-۰/۶۶±۹/۳۰	-۱/۳۲±۷/۹۷	P=۰/۴۷	-۰/۶۵(-۵/۶۲_۴/۳۱)

*براساس **Mann Whitney**

بحث و نتيجه‌گيري

در مطالعه ما، آتورواستاتين در بهبود عملكرد ريه و نشانگرهاي التهابي بعد از هشت هفته درمان، اثر قابل توجهي نشان نداد. در يك كارآزمايي باليني اثر آتورواستاتين در بيماران با آسم خفيف تا متوسط كه تحت درمان با كورتيكواستروئيد استنشاقي بودند بررسي شد(۱۲). بر اساس مطالعه فوق ارتباط معني‌دار آماري بين درمان با آتورواستاتين و شاخص‌هاي حجم ريه شامل PEF ، FEV1 بعد از ۸ هفته مشاهده نشد كه با نتايج مطالعه ما همخواني دارد، با اين تفاوت كه در مطالعه ما، بيماران با آسم متوسط تا شديد بررسي شدند.

مطالعه ديگري كه توسط دكتر Menzies وهمكارانش طراحي شد يک كارآزمايي متقاطع دو سو كور بود كه اثر ضدالتهابي سيمواستاتين به مدت ٤ هفته، از طريق اندازه‌گيري سطح CRP، (يكي از نشانگرهاي مورد مطالعه)، روي موارد خفيف و متوسط آسم ارزيابي شد(۱۳). مطالعه مذكور روي ٢٦ بيمار شروع شده و با ١٦ بيمار خاتمه يافت و داروهاي زمينه‌اي مصرفي نيز در طول درمان قطع شد. براساس اين مطالعه سيمواستاتين اثر ضدالتهابي بر آسم نداشت كه با نتايج مطالعه حاضر مطابقت دارد.

دريک مطالعه دوسوكورتصادفي اثر آتورواستاتين ٤٠mg روزانه و به مدت ٦ ماه روي آرتريت روماتوئيد بررسي شد و نشان داده شد كه بعد از ٦ ماه سطحCRP و ESR به ترتيب ۵۰ و ۲۸ درصد كاهش يافته‌است(١٤)، كه با نتايج مطالعه ما متفاوت است. شايد اين تفاوت ناشي از طول مدت مصرف استاتين باشد كه در بررسي ما، ۸ هفته و در مطالعه فوق ٦ ماه بود؛ اگر چه در اين مطالعه كاهش hs-CRP در عرض ٤ هفته و حتي ٢ هفته بعد از شروع درمان هم ذكر شده است و تفاوت بيماري التهابي زمينه و بيماريزايي مربوط نيز بايد مد نظر باشد.

از طرفي در يك مطالعه كه توسط دكتر Ridker و همكارانش انجام شد(۱۵)، استفاده از ۸۰mg آتورواستاتين در بيماران كروني، كاهش واضح CRP بعد از اتمام دوره درمان را نشان داد كه با نتايج مطالعه ما همخواني ندارد. استفاده از دوز بالاتر آتورواستاتين(۸۰ mg) و تفاوت بيماري زمينه‌اي در اين مطالعه را مي‌توان در توجيه اين ناهمخواني مطرح كرد.

وضعيت كنترل آسم ورضايت بيماران با پرسشنامه كنترل آسم ارزيابي شد. در هر گروه بهبود وضعيت كنترل آسم در مدت مطالعه نشان داده شد ولي تفاوت بين دو گروه(آتورواستاتين و دارونما) معني‌دار نبود. به نظر مي‌رسد وبزيت مرتب، توضيح و آموزش استفاده صحيح از اسپري‌ها، يكي از دلايل مطرح است. اثر آموزش مستقيم افراد مبتلا به آسم توسط مطالعات مختلف تأييد شده است(٢٠-١٦)كه با نتيجه مطالعه ما همسو است.

در كل بررسي انجام شده نشان داد كه درمان ۸ هفته اي با ٤٠ mg آتورواستاتين روي حجم‌هاي ريوي و نشانگرهاي التهابي غيراختصاصي بيماران با آسم متوسط تا شديد كه تحت درمان با كورتيكواستروئيد استنشاقي دوز بالا يا خوراكي با هر دوز بودند، در مقايسه با گروه دارونما تأثير قابل توجهي ندارد.

پيشنهاد: با توجه به محدوديت‌هاي مطالعه ما، استفاده از دوز بالاتر آتورواستاتين، دوره طولاني‌تر درمان، نيز استفاده از استاتين‌ها در بيماري‌هاي زمينه‌اي كه نقش

نوتروفيل در پاتوژنز آنها غالب است، مثل بيماري آسم در افراد سيگاري و بيماري COPD و بررسي نشانگرهاي التهابي اختصاصي‌تر در مطالعات تكميلي پيشنهادمي‌شود. همچنين به عنوان اقدامي مؤثر پيشنهاد مي‌كنيم مركز يا انجمني ويژه بيماران مبتلا به آسم تأسيس گردد تا اين بيماران با مراجعه منظم هم از آموزش مستمر بهره گيرند و هم تحت كنترل و نظارت دقيق تري باشند.

تشكر و قدرداني: در پايان از معاونت پژوهشي دانشگاه علوم پزشكي گيلان كه منابع مالي را تأمين نمود وشركت سبحان دارو كه امكان استفاده از قرص آتوروستاتين وداروتما رافراهم كرده، سپاسگزاري مي‌نماييم.

اين مقاله با استفاده از داده‌هاي يک طرح تحقيقاتي در دانشگاه علوم پزشكي و خدمات بهداشتي درماني گيلان به نگارش درآمده است.

منابع

1. Barnes PJ. Asthma. In: Fauci AS, Braunwald e, et al. Harrison's Principle of Internal Medicine.17th ed .Philadelphia; Mc Graw Hill, 2008: 1596-1606.

2. Vincent SD, et al. Exasperations of Asthma: Aqualitative Study of Patient Language about Worsening Asthma. Med J AUST 2006; 184(9): 451-4.

3. Masoli M, Fabian D, Holt S. The Global Burden of Asthma: Executive Summary of the GINA Dissemination Committee Report. Allergy 2004; 59(5):469-78.

4. Holt P G, et al. The Role of Allergy in the Development of Asthma. Nature 1999; 402: B12.

5. Weitz Sch, Midt G. Statis as anti inflammatory agents. Trends Pharmacology Sci 2002; 23(10): 482-6.

6. Trever A, Katzung B, Masters S. Katzung and Trevers Pharmacology Examination and Board Review. 8th ed. New York; Mc Graw- Hill, 2007: 324-6.

7. Hothersall E, Mcsharry C, Thomson NC. Potential Theterapeutic Role for Statins In Respiratory Disease .Thorax 2006; 61: 729-734.

8. Stacey E, et al. Use Reduces Decline in Lung Function. American Journal of Respiraty and critical care 2007; 176: 742-747.

9. Paumell Rejano, et al. Acute Anti-Inflammatory Properties of Statins Involve Peroxisome Proliferator- Activated Receptor- A Via Inhibition of the Protein Kinase C Signaling Pathway. Circulat Research 2006; 98: 361-369.

10. Samson KTR, et al. Inhibitory Effects of Fluvastatin on Cytokine and Chemokine Production by Peripheral Blood Mononuclear Cells In Patients With Allergic Asthma.Clinical & Experimental Allergy 2006; 36: 475.

11. Mckay A, Leung BP, Mcinnes IB. A Novel Anti- Inflammatory Role of Simvastatin In Murine Mode of Allergic Asthma. The Journal of Immunology 2004; 172: 2903-2908.

12. Hothersall EJ, et al. Effects of Atorvastatin Added To Inhaled Corticosteroids On Lung Function And Sputum Cell Counts in Atopic Asthma. Thorax 2008; 63:1070-1075.

13. Daniel Menzies, et al. Simvastatin Does Not Exhibit Therapeutice Anti- Inflammatory Effect in Asthma. American Academy of Allergy 2007; 119: 328-35.

14. Mc Carey DW, et al. Trial of Atorvastatin In Rheumatoid Arthritis (TARA): Double – Blind, Randomized Placebo – Controlled Trial. Lancet 2004; 363: 2015- 21.

15. Ridker PM, et al .C- Reactive Protein Levels and outcome After Statin Therapy .The New England J M 2005; 352: 20-28.

16.Gibson PG, Et Al.Self Management Education and Regular Practitioner Review for Adults with Asthma .Cochrance Database Sys Rev 2003: (1):CD001117.

17. Castro M, et al. Asthma Program Prevents Readmission in High Healthcare Users. Am J Respire Crit Care Med 2003; 168: 1095.

18. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensels MJ, Abramson M, et al. Limited(Information Only) Patient Education Programs For Adults with Asthma. Cochrane Database Syst Rev 2002(2):CD001005.

19. Cabana MD, Slish KK, Evans D, Mellins RB, Brown RW, Lin X, et al. Impact Care Education on Patient Outcomes. Pediatrics 2006; 117:2149-57.

20. Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, Wang H, Sindhusake D, Bruce C, et al. Effect of Peer Led Programme for Asthma Education In Adolescents: Cluster Randomised Controlled Trial .BMJ 2001:322(7286):583-5.

Effect of Atorvastatin on Indices of Chronic Asthma in Patients under Treatment with High Dose Inhaled Steroid or Oral Steroid

Alavi S.A.(MD)[1]- Nejatifar F.(MD)[1]- Forghan parast K.(Ph D)[2]- Sobhani A.R.(Ph D)[3]- Mortaz G.(MD)[1]

***Corresponding Address:** Respiratory and Tuberculosis Research Center, Razi Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN

E-mail: aalavi_foumani@ yahoo.com

Received: 27/Jul/2009 Accepted: 30/Sep/2009

Abstract

Introduction: Statins are the most common type of cholesterol- lowering drugs which have anti-inflammatory properties that may be beneficial in the treatment of inflammatory diseases such as asthma. Regarding to examine new medications for asthma management due to the side effects of existing routine asthma treatments, statins are one of drugs which have been suggested recently.

Objective: Effect of atorvastatin on lung function and airway inflammation.

Materials and Methods: In this triple blind clinical trial study sixty seven patients with moderate to severe asthma were entered. They were divided to two groups randomly. Case group were treatment by oral atorvastatin 40 mg daily and control group were treatment by placebo on lung function.

Patients were visited and their lung volumes (FEV1, FVC, FEV1 /FVC, FEF 25-75%) and inflammatory biomarkers (ESR, Hs-CRP) and asthma control questionnaire score were measured every 4 weeks during the course. Fifty patients completed the study.

Data was analyzed by χ^2, t-test and Mann-Whitney test. P value <0.05 was significant.

Results: There were no significant differences in lung volumes and inflammatory biomarkers between atorvastatin and placebo groups. We observed significant differences in the trend of lung volumes include FEV1, FEV1/FVC and FEF 25-75 % in each of the atorvastatin and placebo groups during the course of study ($p<0.001$) but there were no significant differences between them. There were significant differences in the trend of asthma control according to asthma control questionnaires in each of atorvastatin and placebo groups during the course ($p <0.001$).

Conclusion: According to this study, atorvastatin does not show any significant anti-inflammatory activity in patients with moderate to severe asthma therefore it could not be beneficial for the short term treatment of asthma. But it seems that regular visit and patient education could lead to better asthma control.

Key words: Asthma/ Atorvastatine/ Glucocoticoids

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 73, Pages: 66-72

1. Respiratory and Tuberculosis Research Center, Razi Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN
2. Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN
3. The Research vice- Chancellorship, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN