

بررسی تأثیر داروی فنی توئین بر روی کاهش دوز کورتون در بیماران آسمی

دکتر منصور رحیمی فرد^۱، دکتر سیدجواد موسوی^۲، دکتر افسانه قاسمی فیروزآبادی^۳، دکتر ناهید زارع زاده^۴

چکیده

مقدمه: آسم بیماری التهابی راههای هوایی از رده سلولهای خاص می باشد که منجر به پرحساسیت شدید راههای هوایی و در نهایت حمله تنگی نفس می شود. فنی توئین با مکانیسم های زیاد اثرات متفاوتی بر روی ادم و انقباض راههای هوایی دارد و مطالعاتی که در این زمینه شده است اثرات متفاوتی را ارایه داده اند که این تحقیق جهت تأیید و یا رد آنها صورت گرفته است. روش بررسی: این تحقیق به روش Randomized Clinical Trial بر روی ۱۹۰ بیمار آسمی طی سالهای ۱۳۷۷ تا ۱۳۷۹ در بیمارستان افشار یزد انجام شد. بیماران به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. گروه مورد کسپول فنی توئین ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز و گروه شاهد کسپول پلاسبو (مشابه کسپول فنی توئین) دو بار در روز توسط پزشک دیگر دریافت می کردند. مدت ۱۲ ماه درمان ادامه یافت و گروه مورد پس از آن به مدت ۱۸ ماه پلاسبو دریافت کردند. از بیماران هر ماه توسط پزشک شرح حال، معاینه بالینی و اسپرومتری به عمل می آمد و تعداد حملات آسم و حداکثر پله هایی که بیمار قادر بود بالا برود و تعداد شبهای بیدار شدن از خواب به علت تنگی نفس و نتیجه اسپرومتری ثبت می شد. بیماران بر حسب شدت بیماری داروهای استنشاقی بکلومتازون، ایپراتروپیوم بروماید استنشاقی، تئوفیلین، کورتون خوراکی و در صورت نیاز سالبوتامول استنشاقی دریافت می کردند تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون Mann Whithney Wilcoxon انجام گردید. نتایج: نشان داد که مصرف پردنیزولون نسبت به گروه شاهد کاهش یافت ($p=0.001$). این کاهش در آن دسته از بیمارانی که روزانه ۳۱ تا ۶۰ میلی گرم پردنیزولون دریافت می کردند محسوس تر بوده است و پاسخ به درمان ۲ تا ۳ ماه بعد از درمان با فنی توئین شروع شد. علایم کلینیکی گروه مورد (خس خس سینه، سرفه، بیداری شبانه از خواب و تست عمل ورزش و تعداد حمله شبانه آسم) نسبت به گروه شاهد کاهش شدید یافته که از نظر آماری معنی دار بوده است ($p=0.001$). درصد FEV1 در گروه مورد نسبت به گروه شاهد افزایش محسوس داشت ($p=0.001$). نتیجه گیری: پس از ۱۲ ماه درمان با فنی توئین در مورد بیمارانی که پردنیزولون ۶۰-۳۱ میلی گرم مصرف می کردند داروی آنها کاهش یافت ولی بر روی بیمارانی که مقدار کم کورتیکوسترئوئید مصرف می کردند تأثیر چندانی وجود نداشت. با توجه به نتایج این مطالعه و به علت عوارض جانبی زیاد داروی فنی توئین، در بیماران آسمی که مبتلا به صرع می باشند و یا آن دسته از بیماران که به کورتون با دوز بالا نیاز دارند و دچار عوارض آن شده اند می توان درمان با فنی توئین را توصیه نمود.

واژه های کلیدی: فنی توئین، آسم، بیماران آسمی

۱ و ۳ - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

۲ - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران - تهران

۱ - استادیار گروه بیماریهای داخلی - فوق تخصص بیماریهای تنفسی

۲ - متخصص گروه رادیولوژی

۴ - متخصص بیماریهای داخلی

مقدمه

آسم بیماری التهابی مزمن راههای هوایی است که با انفیلتراسیون سلولهای Mast Cell و ائوزینوفیل و لنفوسیت و به دنبال آن ادم مجاری هوایی و حساسیت شدید آنها که از نظر بالینی به صورت حملات تنگی نفس، خس خس و سرفه تظاهر می کند شناخته می شود و تست متاکولین مثبت می باشد^(۱).

کاملاً مشخص شده است که التهاب راههای هوایی نقش اساسی در پاتوفیزیولوژی آسم دارند^(۲) که چندین سیتوکین بخصوص اینترلوکین پنج نقش اساسی در انتقال ائوزینوفیل و به دنبال آن آزاد شدن هیستامین، پروستاگلندین ها (PG)، لکوترینها (LUK)، فاکتور فعال کننده پلاکتی (PAF)، فاکتور فعال کننده شیموٹاکسی (CAF) و سپس ادم راههای هوایی و پرحساسیتی آنها و علایم آسم را بوجود می آورند.^(۳)

پدیده فوق ایجاب می کند که داروهای ضدالتهاب بخصوص کورتیکواستروئیدها، خط اول درمان باشند^(۴،۵) در مورد مهار PAF و C.A.F مطالعه زیادی شده است که یکی از آنها مطالعه Rajasthan در هند بوده که نشان داده پس از درمان بیماران صرعی مبتلا به آسم با فنی توئین حملات آسم آنها هم کاهش می یابد^(۶). فنی توئین در هدایت یونی پتانسیلهای غشایی و غلظت امینو اسیدها و واسطه های شیمیائی نوراپی نفرین، استیل کولین و گابا تأثیر زیادی دارد و نیز کانالهای سدیم را بلوک نموده و باعث کاهش ورود سدیم به داخل سلول و در نهایت کاهش ادم سلولی می شود و نیز با غلظت زیاد، آزاد شدن سروتونین و نوراپی نفرین را مهار می کند که در این غلظت می تواند حمله آسم و جذب مجدد دوپامین را افزایش دهد و فعالیت منوآمینو اکسیداز را بلوک کند و با لیپیدهای مامبران سلولی پیوند و تثبیت مامبران را افزایش دهد که می تواند ادم لایه زیر مخاطی راههای هوایی را کاهش دهد^(۵) به علاوه باعث کاهش نفوذ پذیری کلسیم و مهار عبور کلسیم از مامبران سلولی می شود. فنی توئین به طور غیر مستقیم جذب مجدد و عمل Na-K-ATPase را افزایش می دهد و ممکن است آنتاگونیست اسید گلوتامیک باشد. یکی از خواص بسیار مهم فنی توئین مهار ترشح کلاژنار توسط فیبروبلاستها می باشد^(۴). نشان داده شده

است که کلاژناز که دارای واکنش ایمنی می باشد در نواحی تاول زده و حتی غیر تاولی پوست و مخاط افزایش می یابد. بنابراین فنی توئین اثرات متضاد و متفاوتی بر روی واسطه های شیمیائی و مکانیسمهای ایجاد کننده آسم دارد و بعضی پژوهشها که بر روی بیماران صرعی که آسم داشته اند انجام شده است نشان داده است که آن دسته از بیماران که فنی توئین دریافت می کرده اند نسبت به داروهای دیگر ضدصرع، آسم آنها بهتر تحت کنترل بوده است^(۵،۷،۹). ولی در مطالعاتی دیگر درمان با فنی توئین و دیگر داروهای ضدصرع تفاوت محسوسی در حملات آسم بیماران نداشته است هر چند پاسخ به تست تحریکی هیستامین را کاهش داده است و FEV1 بیماران مختصری بهبود داشته است^(۱۱).

روش بررسی

این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده و دوسو کور و طی سالهای ۱۳۷۷ تا ۱۳۷۹ در مرکز پزشکی افشار یزد بر روی بیماران آسمی صورت گرفته است ابتدا از ۳۰۰ بیمار مشکوک به آسم که حملات تنگی نفس داشته اند جهت بررسی پایه و رد بیماریهای دیگر شرح حال کامل، معاینه کامل بالینی، آزمایش خون و خلط به عمل آمد و رادیوگرافی قفسه صدری انجام شد، ۱۱۰ نفر از بیماران به علت بیماریهای زمینه ای و یا شغلی و یا استعمال دخانیات از مطالعه خارج شدند و ۱۹۰ نفر از بیماران (۱۰۴ مذکر و ۸۶ مونث با محدوده سنی ۸۰-۱۰ سال) مبتلا به آسم خالص وارد مطالعه شدند. تشخیص آسم بر اساس شواهد بالینی و پاراکلینیک و توسط فوق تخصص ریه انجام پذیرفت. بیماران توسط پزشکی دیگر به صورت تصادفی به دو گروه مورد شامل ۱۱۱ نفر و گروه شاهد شامل ۷۹ نفر تقسیم شدند. هر دو گروه از نظر توزیع سنی، جنس، شغل و دیگر عوامل زمینه ای و دموگرافیک شرایط یکسانی را دارا بودند. سپس شدت آسم توسط پزشک فوق تخصص ریه بر حسب تنگی نفس، سرفه، خس خس و تعداد حملات آسم و تعداد شبهائی که بیماران به علت تنگی نفس از خواب بیدار می شدند و حداکثر پله هایی که می توانستند بالا بروند و ویزینگ و سرفه

دیگر ادامه یافت و سپس نتایج مورد ارزیابی قرار گرفت. داده های تحقیق با نرم افزار SPSS و آزمونهای Mann Withney Wilcoxon تجزیه و تحلیل گردید.

نتایج

گروه مورد: از ۱۱۱ بیمار در گروه مورد ۹۵ نفر تا پایان دوره تحت درمان باقی ماندند (جدول ۱). بیداری شبانه از ۳/۵ ± ۹/۸ مرتبه در بدو ورود به ۱/۴ ± ۲/۹ در پایان ماه ۱۲ رسید و در پایان ماه ۳۰ مجدداً به ۱/۵ ± ۳/۱ افزایش یافت. متوسط تعداد پله ای که بیمار قادر بود از آن بالا رود (تست تحمل) در بین حملات در بدو ورود از ۳/۵ ± ۶/۷ مرتبه به ۴/۳ ± ۱۱/۸ در پایان ماه ۱۲ و ۴/۰ ± ۱۱/۹ در پایان ماه ۳۰ رسید (جدول ۱). متوسط غیبت از کار در بدو ورود به مطالعه از ۰/۳ ± ۹/۸ روز به ۱/۴ ± ۳/۸ در پایان ماه ۱۲ و ۱/۴ ± ۳/۸ در پایان ماه ۳۰ رسید (جدول ۱).

برحسب تشخیص پزشک از ۱ تا ۴ درجه بندی می شدند. برحسب شدت بیماریشان بر حسب علائم بالینی و اسپرومتری دارو دریافت می کردند^(۱). این داروها به ترتیب اینها بکلومتازون، ایپراتروپیوم بروماید، تئوفیلین و کورتون خوراکی و در صورت لزوم اینها سالبوتامول بوده است اگر شدت بیماری افزایش می یافت داروها بترتیب افزایش و نهایتاً مقدار آنها بخصوص کورتون افزایش می یافت و در صورت کاهش شدت بیماری داروها به ترتیب ابتدا کورتون و سپس تئوفیلین و نهایتاً ایپراتروپیوم بروماید بکلومتازون کاهش یافته و یا قطع می شدند. گروه مورد علاوه بر داروهایی که بر حسب شدت بیماریشان دریافت می کردند کپسول فنی تونین ۱۰۰ میلی گرم دوبار در روز و گروه شاهد هم کپسول پلاسبو (شبه کپسول فنی تونین) دوبار در روز دریافت می کردند. بعد از ۱۲ ماه درمان گروه مورد بجای کپسول فنی تونین کپسول پلاسبو دریافت کردند و مطالعه ۳۰ ماه

جدول ۱: میانگین علائم کلینیکی و ISD بیماران آسمی گروه مورد و گروه شاهد که درمان را به پایان رسانیده اند

علائم کلینیکی	گروه	ویزینک	سرفه	بیداری شبانه از خواب در هرماه	غیبت از کار	تست تحمل بیماران در بین حملات
در بدو ورود	مورد	۱/۹ ± ۱/۸	۱/۸ ± ۳/۵	۹/۸ ± ۳/۵	۹/۸ ± ۰/۳	۶/۷ ± ۳/۵
	شاهد	۱/۹ ± ۰/۳	۱/۹ ± ۳/۱	۹/۲ ± ۳/۱	۹/۱ ± ۰/۳	۶/۷ ± ۲/۱
۳	مورد	۱/۲ ± ۰/۷	۱/۴ ± ۰/۶	۷ ± ۳	۶/۸ ± ۰/۲	۷/۱ ± ۳
	شاهد	۱/۹ ± ۰/۸	۱/۸ ± ۰/۹	۳/۵ ± ۳/۵	۹/۴ ± ۰/۳	۶/۷ ± ۳/۵
۶	مورد	۱/۸ ± ۰/۵	۱/۲ ± ۰/۶	۵/۱ ± ۲	۵/۲ ± ۰/۲	۱/۸ ± ۳/۵
	شاهد	۱/۸ ± ۰/۶	۱/۸ ± ۰/۶	۹/۸ ± ۳/۲	۹/۷ ± ۰/۳	۶/۸ ± ۳/۵
۹	مورد	۰/۶ ± ۰/۵	۱ ± ۰/۵	۶/۱ ± ۰/۱	۴/۵ ± ۰/۲	۹/۸ ± ۳/۵
	شاهد	۱/۸ ± ۰/۷	۱/۷ ± ۰/۷	۹/۸ ± ۳/۵	۹/۸ ± ۰/۲	۶/۸ ± ۳/۲
۱۲	مورد	۰/۸ ± ۰/۵	۰/۸ ± ۰/۶	۲/۹ ± ۱/۴	۳/۸ ± ۱/۴	۱۱/۸ ± ۴/۳
	شاهد	۱/۹ ± ۰/۵	۱/۷ ± ۰/۶	۹/۶ ± ۳/۳	۳/۸ ± ۳/۸	۶/۷ ± ۳/۵
۱۸	مورد	۰/۹ ± ۰/۶	۰/۸ ± ۰/۶	۳ ± ۱/۴	۱/۴ ± ۱/۴	۱۲/۱ ± ۴/۳
	شاهد	۱/۷ ± ۰/۶	۱/۷ ± ۰/۷	۳/۲ ± ۳/۲	۹/۸ ± ۰/۲	۶/۹ ± ۴
۳۰	مورد	۰/۸ ± ۰/۸	۰/۸ ± ۰/۷	۳/۱ ± ۱/۵	۳/۸ ± ۱/۴	۱۱/۹ ± ۴
	شاهد	۱/۸ ± ۰/۵	۱/۷ ± ۰/۸	۹/۷ ± ۳/۱	۹/۸ ± ۲/۱	۶/۹ ± ۳/۵

۲۰ بیمار در بدو ورود ۳۱ تا ۶۰ میلی گرم پردنیزولون مصرف می کردند که در پایان ۱۲ ماه به ۱۶ نفر و در پایان ۳۰ ماه به ۲۹ نفر رسیدند. ۴ بیمار روزانه ۱۱ تا ۳۰ میلی گرم پردنیزولون مصرف می کردند که در پایان ۱۲ ماه به ۲۴ نفر و در پایان ۳۰ ماه به ۲۵ نفر رسیدند. ۳۰ بیمار در بدو ورود صفر تا ۱۰ میلی گرم پردنیزولون روزانه مصرف می کردند که در پایان ۳۰ ماه به ۳۱ نفر رسیدند ($p=0.001$). از نظر حمله آسم در ماه، ۱۶ بیمار که در بدو ورود ۱۱ تا ۱۶ حمله آسم در ماه داشتند در پایان ۱۲ ماه به ۱۴ نفر رسیدند ۵ نفر که در بدو ورود ۱ تا ۲ حمله در ماه داشتند در پایان ۱۲ ماه به ۶ نفر و در پایان ۳۰ ماه به ۶ نفر رسیدند (جدول ۲). متوسط ویزینگ بیماران که در بدو ورود 0.3 ± 0.9 بوده است در پایان ۱۲ ماه به 0.5 ± 0.9 و پایان ۳۰ ماه به 0.5 ± 0.8 رسیده است و سرفه بیماران و بیداری از خواب و غیبت از سر کار و تست تحمل ورزش آنها طبق جدول (۱) تغییر محسوسی نداشته است. لازم به ذکر است که در گروه مورد بعد از قطع فنی تونین و دریافت کپسول پلاسبو (از ماه ۱۲ الی ماه ۳۰) علائم بیماری شدت نیافته و نیاز به کورتون افزایش نیافت.

فراوانی ویزینگ و سرفه در بدو ورود در جدول (۱) مشاهده می گردد. از نظر حمله آسم در ماه ۲۰ بیمار که در بدو ورود ۱۱ تا ۱۶ حمله آسم در ماه داشتند در پایان ۱۲ ماه به ۹ بیمار و در پایان ۳۰ ماه به ۱۱ بیمار رسیده بودند. ۴ نفر که ماهیانه ۱ تا ۲ حمله آسم در بدو ورود داشتند در پایان ۱۲ ماه به ۲۰ نفر و در پایان ۳۰ ماه به ۱۱ نفر رسیدند ($p=0.05$). (جدول ۲).

از ۹۵ بیمار حاضر در بدو ورود به مطالعه به ترتیب ۲۶ نفر ۳۱ تا ۶۰ میلی گرم روزانه و ۲۹ نفر ۱۱ تا ۳۰ میلی گرم روزانه و ۴۰ نفر صفر تا ۱۰ میلی گرم روزانه پردنیزولون دریافت می کردند که در پایان ۱۲ ماه به ترتیب به ۱۰ نفر و ۴۶ نفر و ۳۹ نفر رسیدند و در پایان ۳۰ ماه به ترتیب به ۱۵ و ۳۷ و ۴۳ نفر رسیدند ($p=0.002$) (جدول ۲).

گروه شاهد: از ۷۹ بیمار ۷۵ نفر آنها به طور کامل در مطالعه شرکت کردند. طی مدت درمان برحسب فصول سال مختصری علائم بیماری آنها کاهش یا افزایش می یافت ولی عموماً بیماران نسبت به قبل از درمان با پلاسبو تغییر محسوسی نداشتند و امکان کاهش دوز داروهای آنها (بخصوص کورتون) پیدا نشد،

جدول ۲: تعداد بیماران گروه مورد و گروه شاهد که در هر ماه از صفر تا ۱۲ حمله داشته اند.

گروه	بدون حمله		۱-۲		۳-۴		۵-۱۰		۱۱-۱۲	
	شاهد	مورد	شاهد	مورد	شاهد	مورد	شاهد	مورد	شاهد	مورد
بدو ورود	۴	۶	۵	۴	۳۰	۴۰	۲۰	۲۵	۲۰	۲۰
۱	۰	۰	۵	۴	۳۲	۴۵	۲۲	۳۲	۱۴	۱۶
۳	۶	۱۰	۶	۷	۳۰	۴۲	۱۸	۲۱	۱۵	۱۵
۶	۰	۶	۵	۹	۳۰	۳۸	۲۴	۳۰	۱۲	۱۶
۹	۱	۸	۴	۱۵	۳۳	۳۶	۲۱	۲۵	۱۱	۱۶
۱۲	۲	۱	۶	۲۰	۳۵	۳۹	۱۸	۲۶	۹	۱۴
۱۸	۱	۲	۵	۲۰	۳۵	۳۹	۱۷	۲۵	۹	۱۶
۲۴	۳	۰	۶	۲۵	۳۳	۳۳	۱۸	۲۷	۱۰	۱۵
۳۰	۴	۱۴	۶	۱۱	۳۱	۳۵	۱۹	۲۴	۱۱	۱۵

بحث و نتیجه گیری

این تحقیق به منظور یافتن داروی مؤثر و ارزان برای کاهش مقدار کورتون در بیماران آسمی وابسته به کورتون انجام شده است. در گروه مورد که فنی توئین دریافت میکردند نسبت به گروه شاهد طی مدت ۱۲ ماه علایم کلینیکی (خس خس سینه، سرفه، بیدرای شبانه از خواب، غیبت از کار و تست تحمل ورزش، تعداد حمله شبانه آسم) بهبودی بیشتری داشته (PV<0.5) که توانستیم میزان کورتون را کاهش دهیم و این کاهش کورتون در آن دسته از بیمارانی که روزانه ۳۱ تا ۶۰ میلیگرم پرونیزولون دریافت میکردند محسوس تر بوده است و پاسخ به درمان ۳ تا ۲ ماه بعد از درمان با فنی توئین شروع می شد و آن دسته از بیماران که علایم کلینیکی شدیدتر داشتند و یا FEV1 کمتری داشته اند به درمان پاسخ بیشتری دادند.

ثانیاً بیماران گروه مورد که تا ۱۲ ماه فنی توئین دریافت کردند بعد از قطع فنی توئین بمدت ۱۸ ماه (تا ماه ۳۰) علایم آنها شدت نیافت و نیاز به افزایش میزان کورتون نبود که می توان نتیجه گرفت درمان با فنی توئین بیماری را به مدت طولانی در Remission قرار می دهد و می توان دارو را برای مدت طولانی قطع نمود.

در این تحقیق پاسخهای انتخابی به فنی توئین وجود داشت که کودکان و بالغین کمتر از ۴۰ سال نسبت به بیمارانی که بالای ۵۰ سال سن دارند سریعتر و مناسبتر بهبودی علایم را نشان می دهند و این مطلب در گزارشات قبلی نیز مورد تأیید قرار گرفته است که سن و طولانی بودن آسم با عدم پاسخ به درمان ارتباط مستقیم دارد (۲،۱۱).

از آنجا که هیجان ممکن است حمله آسم را برانگیزد اثر ضد هیجانی فنی توئین یکی از فواید اضافی فنی توئین در بیماران بود. فنی توئین متابولیسم دگزامتازون را بطور قابل توجهی تسریع می کند و اثربخشی پردنیزولون را در بیمارانی که فنی توئین و پردنیزولون دریافت می کنند کاهش می دهد (۲،۵) به نظر ما گرچه این کاهش ممکن است بر روی کنترل حمله آسم اثر بگذارد ولی مابین اثر در بیماران ندیدیم. از ۶۱ بیمار ۴۲ نفر از آنها مصرف کورتیکواستروئیدها را قطع کردند ۱۹ بیمار باقیمانده مقدار

استروئید مصرفی را به میزان نصف تا یک چهارم کاهش دادند. فنی توئین نیمه عمر تنوفیلین وریدی را تا ۴۰٪ کاهش داده و کلیرانس آنرا افزایش می دهد (۱۱). بنابراین چنین به نظر می رسد که بیمارانی که فنی توئین دریافت می کنند ممکن است به مقدار بیشتر و با دفعات زیادتر تنوفیلین احتیاج داشته باشند. همچنین وقتی تنوفیلین و فنی توئین همزمان مصرف می شوند تنوفیلین میزان جذب فنی توئین را کاهش می دهد. ولی در گروه مورد نیازی به افزایش مقدار تنوفیلین نشد و علایم بیماران بدتر نشد. لازم است مطالعات دیگری اثرات متقابل این داروها و زمان پاسخ به فنی توئین بطور کمی سنجیده شود.

مکانیسمهای اثر فنی توئین در درمان آسم مشخص نیست (۵). اما یکی از فرضیه های اصلی ما این است که فنی توئین به عنوان شل کننده ی عضلات صاف عمل می کند گرچه این اثر ممکن است وجود داشته باشد ولی زمان طولانی که برای بهبود علایم بیماران لازم بوده است (۲ ماه) اثر دیگری را مطرح می کند.

همچنین گروهی از پزشکان بیمارستان laslok ابمبنی در هند توانسته اند تأثیر فنی توئین در کاهش پاسخ پرخساسیتی برونشی نسبت به تست تحریک هیستامین در ۱۰ بیمار آسمی را نشان دهند (۱۰،۱۱). گرچه در بیماران آنها مانند بیماران ما بهبودی واضح مثل کاهش دوره های ویزینگ در ۸ بیماری که به مدت ۳ هفته تحت درمان بوده اند گزارش شده است یک احتمال این است که فنی توئین به صورت داروی ضد التهاب و ضد ادم عمل می کند دیده شده است که فنی توئین این خواص را دارد (۷،۹). حدس می زنیم تجویز فنی توئین به مدت چندین هفته ممکن است فاز تغییرات التهابی تأخیری در دیواره برنشی را مهار کرده و ادم مخاطی را کاهش داده است بنابراین سبب ترمیم راههای هوایی شده و میزان نفوذپذیری عروق کوچک را کاهش می دهد. شواهدی وجود دارد که گلوکوکورتیکوئیدها و فنی توئین مسیر ضد التهابی یکسانی را دارند و شاید از طریق رسپتورهای مشابهی عمل کنند (۱،۳،۴،۵،۱۲). توانایی فنی توئین در تثبیت غشای سلولی و کاهش رها ساختن واسطه های شیمیایی

است. با توجه به عوارض دارویی فنی توئین در بیماران آسمی که مبتلا به صرع می‌باشند و یا آن دسته از بیمارانی که علائم کلینیکی شدید و یا FEV1 کمتر از ۴۰٪ و یا کورتون زیاد نیاز دارند و یا دچار عوارض کورتون شده‌اند درمان با فنی توئین توصیه می‌شود.

سلولی که وابسته به کلسیم هستند بویژه واسطه‌های التهابی با این فرضیه مطابقت دارد. مطالعات بیشتری مشتمل بر تستهای بررسی فانکشن ریه، تست متاکولین و بررسی سطح خونی فنی توئین، استروئید، تیوفیلین و سایر عوامل درمانی همراه برای تأیید مشاهدات کلینیکی ما لازم بود که برای ما امکان پذیر نبود.

References

- 1- John. F. Murray and Jay A. Nadel. *Text book of Respiratory Medicine*. Third Edition. W. B. Saunders. 2000.
- 2- Nimmagadda SR, Spahn JD, Leung DY, Szeffler SJ. *Steroid-resistant asthma: evaluation and management*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996 Nov;77(5):345-55; quiz 355-6.
- 3- John B. West. *Pulmonary Pathophysiology. Third edition*. Williams & Wilkinson 1998.
- 4- Goodman & Gilman's. *Pharmacological basis of therapeutics*. 10 Ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 521-549, 645-669, 733-755.
- 5- Bertram G. Katzung. *Basic and Clinical Pharmacology*. 8th Editi. Appleton and Lange 2000; 265-292 : 333-351.
- 6- Jain S, Jain KC. *Effect of phenytoin sodium in the management of poorly controlled bronchial asthma at a rural health center in Phalodi, Rajasthan, India*. *J Asthma*. 1991;28(3):201-11.
- 7- Bartoszek M, Brenner AM, Szeffler SJ. *Prednisolone and methylprednisolone kinetics in children receiving anticonvulsant therapy*. *Clin Pharmacol Ther*. 1987 Oct;42(4):424-32.
- 8- Nicholson J. P.; Basile S.A. *Ann-pharmacotherapy* 1992 Mar;26(3):334-6
- 9- Cott GR, Cherniack RM. *Steroids and Steroid-sparing. Agents in asthma*. *N Engl J Med*. 1988 Mar 10;318(10):634-6.
- 10- Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. *A Curyjd: Massive theophylline dosing in a heavy smoker receiving both phenytoin and phenobarbital comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma*. *N Engl J Med*. 1997 Nov 13;337(20):1412-8.
- 11- Dowse R, Futter WT. *Outpatient compliance with theophylline and phenytoin therapy*. *S Afr Med J*. 1991 Dec 7;80(11-12):550-3.