

# بررسی اثر درمانی کورتیکواستروئید تزریقی در برگشت انسداد راههای هوایی مصدومین شیمیایی مبتلا به انسداد مزمن ریوی

\* دکتر یونس پناهی<sup>۱</sup>، دکتر مصطفی قانع<sup>۲</sup>، دکتر جعفر اصلانی<sup>۳</sup>، دکتر مجتبی مجتهدزاده<sup>۴</sup>، دکتر رضا سرهنگ نژاد<sup>۵</sup>

## خلاصه:

**سابقه و هدف:** انسداد مزمن مجاری هوایی ریه، COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) از عوارض مزمن آزار دهنده مصدومین شیمیایی با سولفور موستارد است. کورتیکواستروئیدها، برونکودیلاتورها و آنتی کلینرژیکها شایع ترین داروهای مورد استفاده در درمان علائم بالینی این بیماری است که در درمان قطعی موثر نبوده ولی در کنترل علائم آزار دهنده موثر است. **مواد و روشها:** در این مطالعه مداخله ای قبل و بعد تعداد ۳۹ بیمار مصدوم با سولفور موستارد غیر سیگاری که براساس اسپرومتری و استانداردهای ATS (American Thoracic society) انتخاب شده و در سه گروه خفیف، متوسط، شدید تقسیم گردیدند و به مدت ۸ روز تحت درمان با کورتیکواستروئید وریدی (متیل پردنیزولون) قرار گرفتند. بیماران سابقه مصرف کورتیکواستروئید در یک ماه اخیر نداشتند. در این مطالعه، تستهای عملکرد ریوی را قبل و بعد از درمان اندازه گیری و با یکدیگر مقایسه کردیم.

**یافته ها:** در ۳۹ بیمار میانگین تمام تستهای عملکرد ریوی بعد از درمان افزایش داشته است. تستهای FVC (Functional Capacity Volume) ( $p = 0/004$ ) و FEV<sub>1</sub> (Forced Expiratory Volume) ( $p = 0/001$ ) بیماران به طور معنی داری افزایش داشت، در صورتی که در مورد PEF (Peak Expiratory Force) ( $p = 0/12$ ) این افزایش معنی دار نبود. نتایج بدست آمده نشان دهنده افزایش بیماران در گروه خفیف و متوسط و کاهش بیماران گروه شدید بعد از درمان بوده است. شدت انسداد بعد از درمان در ۳۳/۳۳ درصد بیماران کاهش یافته، در ۶۷/۵۴ درصد بیماران بدون تغییر باقیمانده و در ۵/۱۲ درصد بیماران بدتر شده است. که با در نظر گرفتن  $p = 0/013$  این اختلاف معنی دار بوده است. ۳۷/۶٪ افرادی که قبل از درمان دارای شدت انسداد خفیف یا نرمال بودند به بهبودی مناسب دست یافتند. ۶۰٪ افراد با شدت انسداد متوسط و ۸۰٪ افراد با شدت انسداد شدید نیز به این شاخص رسیدند. با توجه به این نتایج هر چه شدت بیماری بیشتر باشد، اثر درمانی بیشتر خواهد شد. ( $p = 0/01$ )

**نتیجه گیری و توصیه ها:** پروتکل درمانی این مطالعه یک روش خوب در بهبود نسبی دو گروه متوسط و شدید بود و پیشنهاد می شود که در گروه خفیف از این روش استفاده نشود. مطالعه حاضر بیانگر این مطلب است که ضایعات پس از درمان با دوز بالای متیل پردنیزولون باعث بهبودی نسبی بیماران شده و آنها را در وضعیت رضایت بخشی قرار می دهد. با این وجود هنوز روش خاصی در ثابت نگهداشتن این وضعیت بهبودی ارائه نشده است.

**کلمات کلیدی:** بیماری مزمن انسدادی ریه، سولفور موستارد، کورتیکواستروئید

## مقدمه:

مجاری هوایی، اختلالات بیوشیمیایی ریه، آسیب عروقی ریه، و اختلال در سلولهای دفاعی ریه، از جمله عوارض زودرس ناشی از گاز خردل می باشد (۷-۵). آنچه که مصدومین شیمیایی با گاز خردل از آن رنج می برند و در حقیقت علت مراجعه این بیماران به مراکز درمانی می باشد، عوارض دیررس تنفسی ناشی از گاز خردل است که به صورت برونشیت مزمن، تحریک پذیری راههای هوایی، برونشکتازی، تنگی در تراشه و برونش های اصلی، برونشبولیت و

دستگاه تنفس یکی از مهمترین ارگان های است که تحت تاثیر عوارض ناشی از استنشاق گاز خردل قرار می گیرد و مکانیسم های دفاعی متعددی در آن قرار داده شده است تا از ورود ذرات خارجی جلوگیری نماید. (۳-۱) عوارض ناشی از سولفور موستارد به دو صورت عوارض زودرس و دیررس تظاهر پیدا می کنند که تجمع ترشحات در مجاری هوایی، اختلال تهویه و پرفیوژن، خونریزی

۱- استاد یار دانشگاه علوم پزشکی بقیه الا عظم، مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی (\*نویسنده مسئول)

۲- استاد دانشگاه علوم پزشکی بقیه الا عظم، مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی

۳- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه الا عظم، مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی

۴- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، دانشکده داروسازی، گروه فارماکوتراپی

۵- دکترای حرفه ای پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

و سابقه درمان با کورتیکواستروئید در یک ماه اخیر. تمام بیماران مورد مطالعه غیر سیگاری بودند. تمام بیماران تحت معاینات استاندارد (ATS (American thoracic society) توسط متخصصین داخلی قرار گرفتند. در صورتی که علائم بالینی نظیر افزایش تنگی نفس، افزایش شدت سرفه های مکرر یا شدید، زیاد شدن میزان ترشحات خلط و یا وجود چرک و ازدیاد صدای ویزینگ تنفسی حداقل به مدت ۳ روز متوالی در یک ماه و تکرار این علائم در دو ماه از یک سال ادامه داشته باشد، در گروه بیماری برونشیت مزمن (COPD) متعاقب مصدومیت با سولفورموستارد قرار می گیرند. بیماران براساس FEV<sub>1</sub> به سه گروه (FEV<sub>1</sub>>۵۰) خفیف و (۳۵<FEV<sub>1</sub><۴۹) متوسط و (FEV<sub>1</sub><۳۵) شدید تقسیم می شوند. (۱۳)

پس از انتخاب ۳۹ بیمار COPD مورد مواجهه با سولفورموستارد، آنها از لحاظ بیماریهای دیگر مورد بررسی قرار گرفتند که فقط یک نفر مبتلا به بیماری دیابت بود. این بیماران برای مدت ۸ روز در بیمارستان بستری شدند و پروتکل درمانی پالس تراپی کورتیکواستروئید تزریقی بصورت زیر برای آنها شروع شد:

- سه روز اول: ۵۰۰ میلی گرم متیل پردنیزولون در ۱۵۰ میلی لیتر محلول تزریقی ۱/۳ و ۲/۳ بصورت انفوزیون برای مدت ۲/۵ ساعت
- سه روز دوم: ۲۵۰ میلی گرم متیل پردنیزولون در ۱۵۰ میلی لیتر محلول تزریقی ۱/۳ و ۲/۳ بصورت انفوزیون برای مدت ۲/۵ ساعت
- روز هفتم: ۱۰۰ میلی گرم متیل پردنیزولون در ۱۵۰ میلی لیتر محلول تزریقی ۱/۳ و ۲/۳ بصورت انفوزیون برای مدت ۲/۵ ساعت
- روز هشتم: ۱۰۰ میلی گرم متیل پردنیزولون در ۱۵۰ میلی لیتر محلول تزریقی ۱/۳ و ۲/۳ بصورت انفوزیون برای مدت ۲/۵ ساعت

اسپیرومتری مجدد بیماران پس از اتمام دوره درمانی هشت روزه، انجام شد. داده های اسپیرومتری قبل و پس از درمان (متغیرهای FVC و FEV<sub>1</sub> و PEF و درصد آنها) در فرمهای مخصوصی ثبت گردید. پس از جمع آوری اطلاعات و ورود آنها به کامپیوتر، توسط نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

#### یافته ها:

۳۹ بیمار مبتلا به COPD مورد مواجهه با سولفورموستارد، تحت درمان کوتاه مدت با کورتیکواستروئید تزریقی (۸ روز) قرار گرفتند. میانگین سن بیماران ۳۸/۴ (SD=۹/۹) سال با حداقل ۱۷ و حداکثر ۷۰ سال، میانگین قد بیماران ۱۷۰/۲ (SD=۶/۵) سانتی متر با حداقل ۱۵۸

فیروز ریه می باشد (۶ و ۷). شایعترین تابلو بالینی که مصدومین با گاز خردل با آن مراجعه می کنند برونشیت مزمن است. این عارضه که خود را به صورت سرفه مزمن، تنگی نفس و دفع خلط نشان می دهد دارای درجات مختلف خفیف، متوسط و شدید می باشد. نکته بارز در این بیماری تشدید علائم بصورت متناوب است که ناشی از عفونت و افزایش ترشحات درخت تراکئوبرونکیال و نیز تشدید برونکواسپاسم می باشد (۵-۸). در درمان عوارض مزمن ناشی از سولفورموستارد علاوه بر برونکودیلاتورها، متیل گزانتین ها، آنتی کولینرژیک ها، آنتی بیوتیک ها، ترکیبات ضد سرفه، نسبت کننده های غشاء، آنتی اکسیدان ها، و اینترفرون ها، از کورتیکواستروئیدها نیز استفاده می شود. (۹-۱۱) کورتیکواستروئید در بیماران مبتلا برونکواسپاسم بخصوص آنهایی که ظرفیتهای حیاتی (FEV<sub>1</sub>) آنها پس از مصرف برونکودیلاتور افزایش قابل ملاحظه (بیش از ۱۵٪) رسد نیز بسزایی دارد. لذا مصرف دارو بخصوص به صورت استنشاقی (بکلومتازون) اثرات درمانی قابل قبول در بیماران فوق دارد. استفاد از کورتیکواستروئید سیستمیک در بیمارانی که دچار حملات تنگی نفس و دیسترس شدید می شوند بطور مقطعی مفید است. در تعداد کمی از بیماران استفاده طولانی مدت کورتیکواستروئید سیستمیک مورد نیاز خواهد بود. در مطالعات اخیر توصیه به استفاده دوره ای دوز بالای متیل پردنیزولون تزریقی شده است (۱۲) که در این مطالعه اثر درمانی این روش و بهبودی بیماران مورد ارزیابی قرار گرفته شده است.

#### مواد و روشها:

مطالعه از نوع مداخله ای قبل و بعد (After-Before) و غیر تصادفی بوده و جمعیت مورد مطالعه در این بررسی مصدومین شیمیایی با گاز خردل بودند که طی سالهای ۱۳۶۷-۱۳۶۶ دچار مصدومیت شیمیایی با سولفورموستارد شده اند و در سالهای ۱۳۸۲-۱۳۸۳ به کلینیک مخصوص جانبازان شیمیایی در بیمارستان بقیه الله مراجعه کرده اند. معیارهای ورود به مطالعه شامل مدارک بالینی همزمان و گواهی صادره از واحدهای نظامی و بنیاد جانبازان میباشد که مصدومیت با سولفورموستارد بیماران را به اثبات رسانده باشد. معیار خروج از مطالعه عبارتند از: سابقه ابتلا به بیماری آسم و سابقه حساسیت شغلی که بعلت ارتباط و تماس با مواد شیمیایی یا آلوده کننده بوده و سابقه عفونت ریوی، استعمال دخانیات در حین بستری

جدول ۳) فراوانی بیماران براساس شدت انسداد، بعد از درمان

گروه	تعداد بیماران	درصد بیماران
خفیف	۲۵	۶۴/۱
متوسط	۱۱	۲۸/۲۱
شدید	۳	۷/۶۹
جمع	۳۹	۱۰۰

نتایج بدست آمده نشان دهنده افزایش بیماران در گروه خفیف و متوسط و کاهش بیماران گروه شدید بعد از درمان بوده است. تغییرات هر سه گروه بیماران قبل و بعد از درمان با یکدیگر مقایسه گردید که بر اساس آزمون chi-square معنی دار است ( $p=0/013$ ) و نتایج آن در جدول شماره ۴ آورده شده است.

جدول ۴) فراوانی بیماران براساس شدت انسداد قبل و بعد از درمان

شدت انسداد قبل از درمان	شدت انسداد بعد از درمان		
	خفیف (%)	متوسط (%)	شدید (%)
خفیف	۱۷(۴۳/۵۹)	۵(۱۲/۸۲)	۳(۷/۶۹)
متوسط	۱(۲/۵۶)	۵(۱۲/۸۲)	۱۱(۲۸/۲۱)
شدید	۱(۲/۵۶)	۰	۲(۵/۱۳)
جمع	۱۹(۴۸/۷۲)	۱۰(۲۵/۶۴)	۳۹(۱۰۰)

براساس این جدول ۱۷ نفر (۴۳/۵۹٪) از بیماران قبل از درمان در گروه خفیف بودند و بعد از درمان نیز بدون تغییر در گروه خفیف قرار گرفته اند. اگر به همین ترتیب عمل کنیم قطر جدول را بیمارانی تشکیل می دهند که در زمان تأثیری در بهبودی شدت انسداد آنها نداشته است. سه سلول بالای قطر نشان دهنده افرادی است که از درمان سود برده اند و سه سلول پایین قطر نشان دهنده افرادی است که بعد از درمان بدتر شده اند.

بنابراین شدت انسداد بعد از درمان در ۳۳/۳۳ درصد بیماران کاهش و در ۶۷/۵۴ درصد بیماران بدون تغییر و در ۵/۱۲ درصد بیماران بدتر شده است. که با در نظر گرفتن  $p=0/013$  این اختلاف معنی دار بوده است. اگر شاخصی مانند افزایش ۱۵٪ در FEV<sub>1</sub> را به عنوان شاخص بهبودی در فعالیت ریوی بیماران بدانیم (۱۳) با توجه به جدول شماره ۵، ۳۷/۶٪ افرادی که قبل از درمان دارای شدت انسداد خفیف یا نرمال بوده اند به بهبودی مناسب دست یافتند. ۶۰٪ افراد با شدت انسداد متوسط و ۸۰٪ افراد با شدت انسداد شدید نیز به این شاخص رسیده اند. با توجه به این نتایج شدت بیماری هر چه افزایش یابد اثر درمان نیز بیشتر خواهد شد. ( $p=0/01$ )

حداکثر ۱۸۵ سانتی متر، میانگین وزن بیماران ۷۴/۵ ( $SD=13/9$ ) کیلوگرم با حداقل ۲۹ و حداکثر ۱۲۰ کیلوگرم و میانگین BMI (index Body mass) بیماران  $25/54 \text{ Kg/m}^2$  بود.

تستهای عملکرد ریوی در تمام بیماران قبل و بعد از درمان اندازه گیری شد. نتایج میانگین این تستها قبل از درمان و میانگین تغییرات آنها بعد از درمان در ۳۹ بیمار در جدول شماره ۱ آورده شده است. میانگین تمام تستهای عملکرد ریوی بعد از درمان افزایش داشت. تستهای FVC ( $p=0/004$ ) و FEV<sub>1</sub> ( $p=0/001$ ) بیماران به طور معنی داری افزایش داشت، در صورتی که در مورد PEF ( $p=0/12$ ) این افزایش معنی دار نبود.

جدول ۱) مقایسه میانگین تستهای عملکرد ریوی بیماران قبل و بعد از درمان

تستهای عملکردی	میانگین قبل از درمان (SD)	میانگین بعد از درمان (SD)	سطح معنی داری
%FVC	۲/۹۷(۰/۱۵)	۳/۳۴(۰/۱۲)	۰/۰۰۴
%FEV <sub>1</sub>	۷/۸۶(۰/۱۳)	۲/۱۷(۰/۱۳)	۰/۰۰۱
%PEF	۹۴/۴۳(۰/۱۳)	۴/۸۷(۰/۱۳)	۰/۱۲
%FVC	۶۷/۴(۲/۹)	۷۶/۲(۲/۳)	۰/۰۰۳
%FEV <sub>1</sub>	۵۰/۲(۲/۹)	۵۹(۳)	۰/۰۰۱
%PEF	۵۰(۳/۶)	۵۵/۲(۳/۲)	۰/۰۹۹

همانگونه که گفته شد بیماران را از نظر شدت انسداد براساس FEV<sub>1</sub> به سه گروه خفیف و متوسط و شدید تقسیم کردیم. تعداد بیماران در هر گروه قبل از درمان و بعد از درمان در جدول شماره ۲ و ۳ ذکر شده است. قبل از درمان از ۳۹ بیمار ۱۹ بیمار دچار انسداد خفیف، ۱۰ بیمار دچار انسداد متوسط، ۱۰ بیمار دچار انسداد شدید در راههای هوایی خود بودند. در صورتی که بعد از درمان ۲۵ بیمار دچار انسداد خفیف، ۱۱ بیمار دچار انسداد متوسط، ۳ بیمار دچار انسداد شدید بودند.

جدول ۲) فراوانی بیماران براساس شدت انسداد، قبل از درمان

گروه	تعداد بیماران	درصد بیماران
خفیف	۱۹	۴۸/۷۲
متوسط	۱۰	۲۵/۶۴
شدید	۱۰	۲۵/۶۴
جمع	۳۹	۱۰۰

جدول ۵) فراوانی افزایش در میزان FEV<sub>1</sub> بیماران بعد از درمان

شدت اندک قبل از درمان افزایش FEV <sub>1</sub> بعد از درمان	خفیف تعداد (%)	متوسط تعداد (%)	شدید تعداد (%)	جمع تعداد (%)
کمتر از ۱۵٪ افزایش	۱۳(۶۸۴)	۴(۴۰)	۲(۲۰)	۱۹(۴۸۷)
بیشتر از ۱۵٪ افزایش	۶(۳۷۶)	۶(۶۰)	۸(۸۰)	۲۰(۵۷۳)
جمع	۱۹(۱۰۰)	۱۰(۱۰۰)	۱۰(۱۰۰)	۳۹(۱۰۰)

### بحث و نتیجه گیری:

عوارض دیررس تنفسی ناشی از گاز خردل به صورت برونشیت مزمن، تحریک پذیری راههای هوایی، برونشکتازی، تنگی در تراشه و برونش های اصلی، برونشولیت و فیبروز ریه می باشد (۶ و ۷). شایعترین تابلو بالینی که مصدومین با گاز خردل با آن مراجعه می کنند برونشیت مزمن است. در درمان عوارض مزمن ناشی از سولفورموستارد علاوه بر برونکودیلاتورها، متیل گزانتین ها، آنتی کولینرژیک ها، آنتی بیوتیک ها، ترکیبات ضد سرفه، تثبیت کننده های غشاء، آنتی اکسیدان، و اینترفرون ها، از کورتیکواستروئیدها نیز استفاده می شود (۹-۱۱).

در مطالعه ای که LiH و همکارانش بر روی اثر متیل پردنیزولون و دگزامتازون تزریقی در بیماران با COPD با حمله حاد انجام دادند، بیماران دریافت کننده متیل پردنیزولون بهبودی واضحی در علائم بالینی از قبیل کاهش صدای ویزینگ و همچنین افزایش قابل توجهی در FEV<sub>1</sub> داشتند. در این مطالعه متیل پردنیزولون به طور معنی داری موثر تر از دگزامتازون در بهبودی علائم بیماران گزارش شده است (۱۴).

در مطالعه دوره ای که Singh JM و همکارانش در مورد اثر کورتیکواستروئید بر روی بیماران مبتلا به COPD با حمله حاد انجام دادند، در ۵ مطالعه از ۸ مطالعه بررسی شده بیماران بهبودی معنی داری در میزان FEV<sub>1</sub> (افزایش بیش از ۲۰٪ در FEV<sub>1</sub>) داشتند، در دو مطالعه نیز بیماران بهبودی معنی داری در علائم بالینی داشتند و در یک مطالعه نیز افزایش در شاخصهای اسپرومتری مشاهده شد ولی این بهبودی معنی دار نبوده است. در کل به این نتیجه دست یافتند که درمان کوتاه مدت با کورتیکواستروئید سیستمیک باعث بهبودی در نتایج اسپرومتری و علائم بالینی بیماران مبتلا به COPD با حمله حاد و نهایتاً بهبودی کیفیت زندگی آنها می شود. (۱۵)

در دو مطالعه دیگر اثر درمانی کورتیکواستروئید خوراکی و

تزریقی را بر روی بیماران مبتلا به COPD با حمله حاد مقایسه کردند که در هر دو مطالعه افزایش در میزان FEV<sub>1</sub> و کاهش تنگی نفس در بیماران با هر دو روش درمانی مشاهده شد و اختلاف معنی داری بین آنها وجود نداشت (هر دو روش درمانی به یک میزان موثر بودند) ولی در مطالعه Willaert W و همکارانش استفاده از کورتون خوراکی را عامل مهمتری در ارجاع بیماران به بیمارستان نسبت به کورتون تزریقی ذکر کرد. در صورتی که Shortall SP و همکارانش استفاده از کورتون خوراکی را به عنوان روش کم هزینه تر نسبت به کورتون تزریقی توصیه کردند. (۱۶ و ۱۷)

در مطالعه آینده نگر، یک سوکور، تصادفی که Saginer A و همکارانش بر روی بیماران مبتلا به COPD تشدید شده انجام دادند، متیل پردنیزولون به صورت دو پروتکل ۳ روزه و ۱۰ روزه به بیماران داده شد. نهایتاً افزایش در میزان نتایج اسپرومتری و بهبودی علائم بالینی در بیمارانی که ۱۰ روز درمان شده بودند به طور معنی داری بیشتر گزارش شده است (۱۸)

در مطالعه ای که Niewoehner DE و همکارانش انجام دادند اثر گلوکو کورتیکوئید سیستمیک به طور معنی داری در درمان بیماران مبتلا به COPD بیشتر از پلاسبو ذکر شد. همچنین هیچ مزیتی در درمان ۸ هفته ای با گلوکو کورتیکوئید نسبت به درمان ۲ هفته ای ذکر نشد، زیرا بیشترین سود در درمان با گلوکو کورتیکوئید ها در دو هفته اول بدست می آید. (۱۹)

در مطالعه که Dennis E و همکارانش انجام دادند، میزان FEV<sub>1</sub> را بعنوان یک معیار معتبر در پاسخ به درمان با کورتیکواستروئید تزریقی در بیماران COPD ذکر کردند. همچنین افزایش اندک در میزان FEV<sub>1</sub> با بهبودی واضحی در علائم بالینی همراه بود. (۲۰)

مطالعات و تحقیقات زیادی در رابطه با درمان موسستارد انجام شده که در واقع تاکنون درمان قطعی برای این عوارض پیدا نشده است. اما رسیدگی به موقع و سریع در ۹۰ دقیقه اول پس از مواجه شدن با گاز خردل، ۷۰٪ از عود بیماری را در مراحل بعدی جلوگیری کرده است. در مطالعه ای که بر روی اثر گاز نیم خردل (HMB) gas Half mustard بر روی ریه های موش های سوری انجام گرفت نشان داد که تعداد نوتروفیلها افزایش یافته و استفاده بی درنگ از آنتی اکسیدانهای نظیر N-acetyl-L-cystein (NAC) توانست از صدمات حاد ریوی آنها جلوگیری کند (۲۱).

استنشاقی و خوراکی پاسخ مناسب نمی دهد ولی نتیجه موثری که در این روش درمانی گرفته می شود خود بیانگر این مطلب است که ضایعات ریوی که در اثر تخریب با گاز خردل بوجود آمده است برگشت پذیر بوده و استفاده از روش پالس تراپی یک روش قطعی برای درمان این گروه از بیماران نیست. همان طوری که تجربه نشان داده است این بیماران پس از مدتی دوباره با مشکلات انسدادی تنفسی روبرو شده و بیماری در آنها برگشت پذیر بوده است. به بیان دیگر مطالعه ما بیانگر این مطلب است که ضایعات پس از درمان با دوز بالای متیل پردنیزولون باعث بهبودی نسبی بیماران شده و آنها را در وضعیت رضایت بخشی قرار داده است ولی در ثابت نگه داشتن این وضعیت بهبودی هنوز روش خاصی ارائه نشده است.

امید است در آینده مطالعات بیشتری در رابطه با ثابت نگه داشتن وضعیت نسبی خوب دو گروه متوسط و شدید انجام گیرد تا بتوانیم پس از دوران درمانی پالس تراپی این بیماران را در حالت بهبودی بصورت دائم نگهداریم. البته محدودیت این مطالعه عدم داشتن گروه کنترل و مقایسه آن با روش درمانی این مطالعه بوده است که تا کنون نیز بعلا محدودیت شمار این بیماران در دنیا روشهای درمانی مقایسه ای وجود نداشته است. شاید در آینده مطالعات کم ضررتر و کم هزینه تری انجام گیرد که روند بهبودی با عوارض کمتر و اثر پذیری بهتری در این گروه از بیماران بدست آید. مطالعاتی در نحوه زندگی این بیماران، نوع تغذیه، شرایط و محیط زندگی و کار و حتی نوع آب و هوا نیز شاید در روند بهبودی آنها موثر باشد.

## References:

1. Uri W, Kind E. Toxicology of Mustard Gas. Trends Pharmacol Sci. 1998; 12: 164-67.
2. Roberts J, Mason M. Studies of the mode of action of alkylating agents, the metabolism of mustard gas and half mustard. Euro J cancer. 1998; 7:515-24.
3. Coppens M, kind E. Chincial history and autopsy observation associated with the toxicological finding in an Iranian soldier exposed to mustard gas; second world congress of biological and chemical warfare. 1998: 542-55.
4. Smith wj, Dunn MA. Medical defense against blistering chemical warfare agents. Arch Dermatol; 1998; 127: 1207-13.
5. Marrs CT, Mayhard RL. Chemical warfare agents: toxicology and treatment. 1998; 12: 221-29
6. Ludlum DB, Aastin P. Detection of sulfur mustard Induced DNA modifications. Chem Biol Interact. 1998; 91:39-49
7. Iwaszk lewicz J. Burns of the upper respiratory tract due to mustard gas. Otolaryngol pol. 1998; 20: 237-41
8. Emad A, Rezaian GR. The diversity of the sulfur mustard gas inhalation on respiratory system 10

در مطالعه دیگری که اثر چند دارو در درمان صدمات موستارد را مقایسه کرده بود ملاحظه شد که ترکیب دو داروی NAC همراه دگزامتازون بهترین نتیجه محافظتی را در ۹۰ دقیقه تجویز اولیه این داروها از خود نشان می دهند (۲۲).

در این مطالعه تاثیر درمان کوتاه مدت با دوز بالای متیل پردنیزولون در بیماران مبتلا به COPD متعاقب مصدومیت با سولفورمستارد را مورد بررسی قرار دادیم. براساس مطالعات موجود در این مطالعه نیز از FEV<sub>1</sub> به عنوان یک معیار معتبر در پاسخ به درمان استفاده شده است. در تمام بیماران بعد از درمان بهبودی واضح در نتایج تستهای عملکرد ریوی مشاهده شد. در کل میانگین نتایج تستهای FVC و FEV<sub>1</sub> بعد از درمان به طور معنی داری افزایش داشته است ( $p < 0.05$ ). همچنین شدت انسداد در بیماران بعد از درمان به طور معنی داری کاهش داشته است ( $p = 0.013$ ). این روش درمانی در بیمارانی که شدت انسداد در آنها بیشتر بوده است موثر تر واقع شده است ( $p = 0.01$ ) بنابراین پروتکل درمانی این مطالعه یک روش خوب در بهبود نسبی دو گروه متوسط و شدید بوده و پیشنهاد می شود که در گروه خفیف از این روش استفاده نشود.

در این مطالعه با وجود اینکه این بیماران از جمعیت خاص و بسیار محدود در دنیا بودند و ضایعات ریوی آنها در اثر گاز شیمیایی موستارد بود و در دسته بیماران انسداد مزمن تنفسی قرار می گرفتند، تصمیم به استفاده از دوز بالای متیل پردنیزولون گرفتیم. هر چند مشخص شده بود که ضایعه انسدادی مصدومین شیمیایی به کورتیکواستروئید

- years after a single, heavy exposure: on Analysis of 197 cases. *Chest*. 1998;112: 734-38.
9. Calvet JH, Jarreau PH. Acute and chronic respiratory effects of sulfur mustard intoxication in guinea pig. *J APPL physiol*. 2000; 76:681-688
  10. Chevillard M, Iainie P, Robineau P. Toxic effects of sulfur mustard on respiratory epithelial cells in culture. *Cell biol toxicol*. 2000; 8:171-81.
  11. Waldeck B, Kon Y. Some pharmacodynamic aspects on long acting beta- adernoreceptor agonists. *Gen pharmacol*. 2002; 27: 545-80.
  - ۱۲- چراغعلی عبدالمجید، پیشگیری و درمان عوارض ناشی از گاز خردل، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بقیه...العظم، تهران، ۱۳۸۱، صفحه ۸.
  13. Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinksky JB. *Pulmonary Disease*. Philadelphia, New York Lippincott – Raven, 1998; 10(1): 215-17.
  14. Li H, He G, Chu H. A Step – wise application of methylprednisolon versus dexamethasone in the treatment of acute exacerbation COPD. *Respirology* 8(2). 2003; 199-204
  15. Singh Jm, Palda VA, Stanbrook MB. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbation of chronic obstructive Pulmonary disease: a Systematic review. *Arch. Intern. Med*. 2002; 162(22): 2527-36.
  16. Willaert W, Daenen M, Bomans P. What is the optimal treatment Strategy For chronic obstructive pulmonary disease exacerbations? *Eur. Respir. J*. 2002; 19(5) : 928-35.
  17. Shortall SP, Blum J, Oldenburg FA. Treatment of patients hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: comparison of oral/ metered – dose inhaler regimen and an intravenous/nebulizer regimen. *Respir. care*. 2002; 47(2): 154-8.
  18. Saginer A, Aytemur ZA, Cirit M, Unsal I. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. *Chest*. 2001; 119(3): 726-30
  19. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive Pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N.Engl. J. Med*. 1999; 340(25): 1941-7.
  20. Niewoehner DE, Collins D, Erbland ML. Relation of FEV1 to clinical outcomes during exacerbations of chronic obstructive Pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Am, J, Respir. Crit. Care. Med*. 2000; 161(4):1201-5.
  21. McClintock SD, Till GO, Smith MG, Word PA. Protection From half- mustard- gas – induced acute lung injury in the rat. *J. Appl. Toxicol*. 2002; 22(4): 257-62.
  22. Rappeneou S, Baeza –Squiban A, Marano F, Calvet J. Efficient Protection of human bronchial epithelial cells against sulfur and nitrogen mustard cytotoxicity Using drug combinations. *Toxicol. Sci*. 2000; 58(1) 153-160.

## The effect of intravenous corticosteroid on the chemical suffers with chronic obstructive pulmonary disease

\*Panahi, Y; PhD<sup>1</sup>, Ghaneae, M; MD<sup>2</sup>, Aslani, J; MD<sup>3</sup>, Mojtahed Zadeh, M; PhD<sup>4</sup>, Sarhang Nezhad, R; MD<sup>5</sup>

### Abstract:

**Background:** Chronic obstructive pulmonary disease is one of the harmful complication in chemical injuries with sulfur mustard. Corticosteroids, bronchodilators and anti cholinergic are the most common drugs use in this disease in which it isn't definitely treatment but is palliative.

**Materials and Methods:** There were 39 patients suffered by sulfur mustard, non smoker, without history of the use of corticosteroid during last month selected based on the spirometry and American thoracic society criteria and divided into 3 group mild moderate and sever. They underwent intravenous corticosteroid for 8 days and pulmonary function test (PFT) was done before and after treatment.

**Results:** All patients the PFT was increased after treatment FVC and FEV1 increased significantly in contrast the PEF. the results show severity of the obstructon in 33.33% patient was decreased, in 61.4% without change and in 5.12% was increased. 31.65 of the patients who had mild obstruction beome better. Also 60% with moderate obstruction and 80% with sever obstruction become as same. so however the more sever obstruction, better recovery .

**Conclusion:** This protocol is a good method to treat the moderate and sever COPD and it recomoned to not treatment the mild ones.

**Keywords:** Chronic pulmonary obstructive disease, Corticosteroid, Sulfur mustard.

1-\*(corresponding author)Assistant of professor, Baghiatolah university of Medical Sciences, research center of the chemical injuries.

2-professor, Baghiatolah university of Medical Sciences, research center of the chemical injuries.

3- Associate of professor, Baghiatolah university of Medical Sciences, research center of the chemical injuries.

4- Associate of professor, Tehran university of Medical Sciences, pharmacology faculty, pharmacotherapy Dep.

5-general physician, Baghiatolah university of Medical Sciences, research center of the chemical injuries