

Studying the Effect of Injected Dexamethasone and Inhaled Epinephrine on Inhaled Salbutamol-Treated Children with Acute Bronchiolitis

Fatemeh Dorreh^{1*}, Anahita Namdari²

1. Associate Professor, Department of Pediatrics, Arak University of Medical Science, Arak, Iran
2. Pediatrics Residency, Department of Pediatrics, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Received: 7 May 2016, Accepted: 10 Sep 2016

Abstract

Background: Acute bronchiolitis is the most common lower respiratory tract infection in infant and one of their hospital admission reasons. Due to the high prevalence of the disease and unclear effectiveness of existing treatments, the present study was designed to evaluate the therapeutic effect of single dose of injected dexamethasone and inhaled epinephrine in patients with acute bronchiolitis treated with inhaled salbutamol.

Materials and Methods: In this double-blinded clinical trial, 90 infants with age of 2-24 months who were admitted to hospital with acute bronchiolitis were studied. All patients received inhaled salbutamol (0.15 mg/kg) and then were randomly assigned to three groups (n=30) of dexamethasone (0.6 mg/kg), inhaled epinephrine (0.15 mg/kg) and control (distillated water). Heart rate (HR) and respiratory rate (RR), arterial blood oxygen saturation (O₂ sat) and respiratory distress scores (RDS) of children at baseline, 30, 60, 120 minutes and, 24 hours after intervention were recorded and compared between groups.

Results: The mean of HR, RR and RDS had significant improvement and the mean of O₂ sat had significant rising trend and improvement during the study in all groups (p<0.05). The mean of HR in epinephrine group was upper than placebo in all measurements (p<0.001). RDS in epinephrine group was significantly upper than dexamethasone (p=0.002, CI95%=0.58- 2.69) and placebo (p=0.014, CI95%=0.27-2.8)

Conclusion: Based on the result of present study, it seems that inhaled epinephrine or injected dexamethasone have no superiority to placebo in treating infantile acute bronchiolitis and their administration is not recommended.

Keywords: Acute bronchiolitis, Dexamethasone, Inhaled epinephrine, Pediatrics

*Corresponding Author:

Address: Department of Pediatrics, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
Email: Fatemeh_Dorre@yahoo.com

بررسی اثر دگزامتازون تزریقی واپی نفرین استنشاقی در درمان برونشولیت حاد اطفال تحت درمان با سالبوتامول استنشاقی

فاطمه دره^{۱*}، آناهیتا نامداری^۲

۱. دانشیار، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

۲. رزیدنت اطفال، گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۲/۱۸ تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۶/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: برونشولیت شایع‌ترین عفونت تنفسی تحتانی اطفال و از علل بستری ایشان است. با توجه به شیوع بالای بیماری و عدم قطعیت اثر بخشی درمان‌های موجود، مطالعه حاضر با هدف بررسی تک دوز دگزامتازون تزریقی و اپی نفرین استنشاقی در بیماران مبتلا به برونشولیت حاد تحت درمان با سالبوتامول استنشاقی طراحی شده است.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی دوسوکور، ۹۰ کودک شیرخوار ۲ تا ۲۴ ماهه مبتلا به برونشولیت حاد بررسی شدند. همه بیماران سالبوتامول استنشاقی (۰/۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت نموده و به صورت تصادفی به سه گروه (n=۳۰) دگزامتازون تزریقی (۰/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، اپی نفرین استنشاقی (۱/۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و شاهد (آب مقطر) تقسیم شدند. تعداد ضربان قلب و تنفس، میزان اشباع اکسیژن خون شریانی و نمره دیسترس تنفسی در ابتدای مراجعه، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد و ۲۴ ساعت پس از دریافت دارو در سه گروه ثبت و مقایسه شد.

یافته‌ها: میانگین تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس در دقیقه و نمره دیسترس تنفسی در طول زمان در همه گروه‌ها بهبود معنی‌داری داشت (p<۰/۰۵). میانگین میزان اشباع اکسیژن خون نیز در سه گروه روند صعودی و بهبود معنی‌داری داشت (p<۰/۰۵). میانگین تعداد ضربان قلب اطفال گروه اپی نفرین در همه زمان‌های مورد بررسی از گروه پلاسبو بالاتر بود (p<۰/۰۰۱). نمره دیسترس تنفسی بیماران گروه اپی نفرین در کل زمان‌های مورد بررسی به صورت معنی‌داری از گروه دگزامتازون (p=۰/۰۰۲ و CI: ۰/۵۸-۲/۶۹) و گروه پلاسبو (p=۰/۰۱۴ و CI: ۰/۲۷-۲/۸۰) بیش‌تر بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تجویز اپی نفرین استنشاقی و دگزامتازون تزریقی ارجحیتی بر پلاسبو در درمان برونشولیت حاد اطفال نداشته باشد و تجویز آن توصیه نمی‌شود.

واژگان کلیدی: برونشولیت حاد، دگزامتازون، اپی نفرین استنشاقی، اطفال

*نویسنده مسئول: ایران، اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه اطفال

Email: Fatemeh_Dorre@yahoo.com

مقدمه

برونشیت شایع‌ترین عفونت تنفسی تحتانی شیرخواران و یکی از علل بستری ایشان در بیمارستان است (۱). تقریباً ۵۰ درصد کودکان طی ۲ سال اول زندگی دچار برونشیت شده و ۱۰ درصد کودکان سالم به همین علت بستری می‌شوند. این بیماری با خس خس اولیه و عفونت تنفسی ویروسی مشخص می‌شود. جزء متمایز کننده برونشیت حاد، التهاب مجرای تنفسی همراه با انسداد راه هوایی ناشی از تورم برونشول‌های کوچک است که باعث ناکافی شدن جریان هوای تنفسی می‌شود. این بیماری به طور کلاسیک به صورت نوعی بیماری تنفسی پیش رونده بروز می‌کند که شامل مراحل مشابه سرما خوردگی همراه با سرفه، آبریزش بینی و زکام بوده و در عرض ۳-۷ روز به سمت تنفس پر سر و صدا و خس خس قابل سمع پیشرفت می‌کند. تب خفیف، تحریک پذیری و در موارد شدیدتر دیس پنه، دیسترس تنفسی حرکات پره‌های بینی، تو کشیدگی قفسه سینه، سیانوز و آپنه از علائم بیماری است (۱). علی‌رغم شیوع بالای بیماری، درمان آن مورد توافق نیست. از آن‌جا که علت بیماری یک عفونت ویروسی است درمان برونشیت حمایتی بوده و شامل تحت نظر گرفتن، کنترل تب، هیدراتسیون مناسب، ساکشن راه هوایی فوقانی و تجویز اکسیژن است (۲). استفاده از برونکودیلاتورها در درمان برونشیت حاد شایع می‌باشد (۳، ۴) ولی موثر بودن آن‌ها مشخص نشده است (۵-۸). از سوی دیگر مطالعات نشان داده‌اند که ۲۵ درصد کودکانی که بستری می‌شوند کورتیکواستروئید دریافت می‌کنند (۳، ۴ و ۹) ولی اثر بخشی این داروها مشخص نشده است (۵، ۸ و ۱۰). بسیاری از مطالعات بر اثرات مثبت این داروها (۱۱-۱۵) یا اثرات منفی کورتیکواستروئید (۱۶-۱۹) اشاره کرده‌اند ولی هم‌چنان اثر بخشی استفاده از

کورتیکواستروئیدها در درمان برونشیت حاد مبهم است. با توجه به شیوع بالای بیماری و با توجه به عدم قطعیت در اثر بخشی تجویز کورتیکواستروئیدها در درمان برونشیت حاد، مطالعه حاضر با هدف بررسی تک دوز دگزامتازون تزریقی (۰/۶ mg/kg) و اپی نفرین استنشاقی (۰/۱۵ mg/kg) بیماران مبتلا به برونشیت حاد تحت درمان با سالبوتامول استنشاقی طراحی شده است.

مواد و روش‌ها

در کار آزمایشی بالینی دو سو کور ۹۰ شیرخوار ۲-۲۴ ماهه مبتلا به برونشیت حاد مراجعه کننده به بیمارستان امیرکبیر اراک با توجه به معیارهای ورود و خروج مطالعه و پس از اخذ رضایت نامه آگاهانه از والدین وارد مطالعه شده و بررسی شدند. نمونه‌گیری از همه افراد مراجعه کننده صورت گرفته و تا تکمیل حجم نمونه ادامه یافت.

سن بین ۲-۲۴ ماه، نمره دیسترس تنفسی ≤ 6 ، امضای رضایت نامه آگاهانه شرکت در مطالعه توسط والدین کودک، اولین اپیزود برونشیت حاد (بدون سابقه ویز یا آسم و یا مصرف برونکودیلاتورها قبل از بیماری فعلی) معیار ورود به مطالعه و عدم تمایل بیمار جهت شرکت در مطالعه یا ناتوانی در اجرای دستورات، سابقه واکنش حساسیتی به دگزامتازون، بیماری شناخته شده قلبی یا ریوی، تولد زودرس (سن > 36 هفته)، نقص ایمنی یا سرکوب ایمنی، درمان با کورتیکواستروئیدها طی ۱۴ روز اخیر و واریسلاهی فعال یا مواجهه اخیر با آن معیار خروج از مطالعه بود.

همه بیماران مورد مطالعه سالبوتامول استنشاقی (نوبلازور) ۰/۱۵mg/kg دریافت نموده و به صورت تصادفی به سه گروه دگزامتازون، اپی نفرین و شاهد ($n=30$) تقسیم شدند. اطفال گروه اول، یک دوز دگزامتازون تزریقی (۰/۶ mg/kg) دریافت نموده و اطفال گروه دوم اپی

در نهایت همه داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS 21 (repeated measure و independent t-Test) (ANOVA) آنالیز شد. پرستار مسئول ثبت اطلاعات بیمار و پزشک معالج از نوع درمان بیمار مطلع نبود. این مطالعه در قالب پایان نامه رزیدنتی با کد ۱۱۱۶ و کد اخلاق ۹۳-۱۶۵-۲۶ انجام شده و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT2015103023876N1 ثبت شده است.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران گروه اپی نفرین $12/2 \pm 5/5$ ، گروه دگزامتازون $9/4 \pm 5/94$ و گروه پلاسبو $11/5 \pm 5/05$ بود. مشخصات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ آمده است. تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت. میانگین تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس در دقیقه و نمره دیسترس تنفسی در طول زمان در همه گروه‌ها روند نزولی معنی‌داری داشت (جدول ۲ و نمودارهای ۱ تا ۳). میانگین میزان اشباع اکسیژن خون (O_2 saturation) نیز در سه گروه روند صعودی معنی‌داری داشت (جدول ۳ و نمودار ۴).

نفرین استنشاقی ($0/15 \text{ mg/kg}$) دریافت نموده و در اطفال گروه شاهد از آب مقطر استفاده شد. تعداد ضربان قلب و تنفس توسط دستگاه مانیتورینگ (در بیماران بستری در اورژانس یا بخش مراقبت‌های ویژه) یا معاینه و شمارش توسط رزیدنت مسئول طرح، میزان اشباع اکسیژن خون شریانی (با استفاده از پالس اکسیمتری) و نمره دیسترس تنفسی کودک (بر اساس معیار RDAI: Respiratory Distress Assessment Instrument) در ابتدای مراجعه، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد، ساعت ۲۴ پس از دریافت دارو در سه گروه ثبت و مقایسه شد. نمره معیار RDAI از ۰-۱۷ بوده و اعداد بالاتر نشان‌دهنده وضعیت بدتر می‌باشد (۲۰). نیاز به بستری در ICU، بستری مجدد و طول مدت بستری و بروز عوارض جانبی طی ۷ روز ثبت گردید (پیگیری بیماران در روز هفتم به صورت تلفنی بوده و بیماران جهت ویزیت مجدد به صورت رایگان دعوت شدند). عوارض جانبی دارو شامل آژیتاسیون، کاهش حجم ادرار یا سختی در دفع ادرار، سرگیجه، تحریک پذیری، تورم اندام‌ها، کرامپ‌های شکمی، درد شکمی، مدفوع خونی یا سیاه، درد پشت، تیرگی پوست، کاهش وزن، تب و لرز، کاهش اشتها، بی‌خوابی، استفراغ و راش‌های پوستی تعریف شده بود (۲۱).

جدول ۱. توصیف متغیرهای دموگرافیک مورد بررسی به تفکیک گروه درمانی

متغیر	گروه اپی نفرین (n=۳۰)	گروه دگزامتازون (n=۳۰)	گروه شاهد (n=۳۰)	P
جنس (درصد)	پسر ۱۲(۴۰/۰)	۱۷(۵۶/۶)	۱۴(۴۶/۷)	۰/۴۳۹
دختر	۱۸(۶۰/۰)	۱۳(۴۳/۳)	۱۶(۵۳/۳)	
میانگین \pm انحراف سن (ماه)	۱۲/۲ \pm ۵/۵	۹/۴ \pm ۵/۹۴	۱۱/۵ \pm ۵/۰۵	۰/۱۳۹
رنج	۴-۲۳	۳-۲۳	۳-۲۱	

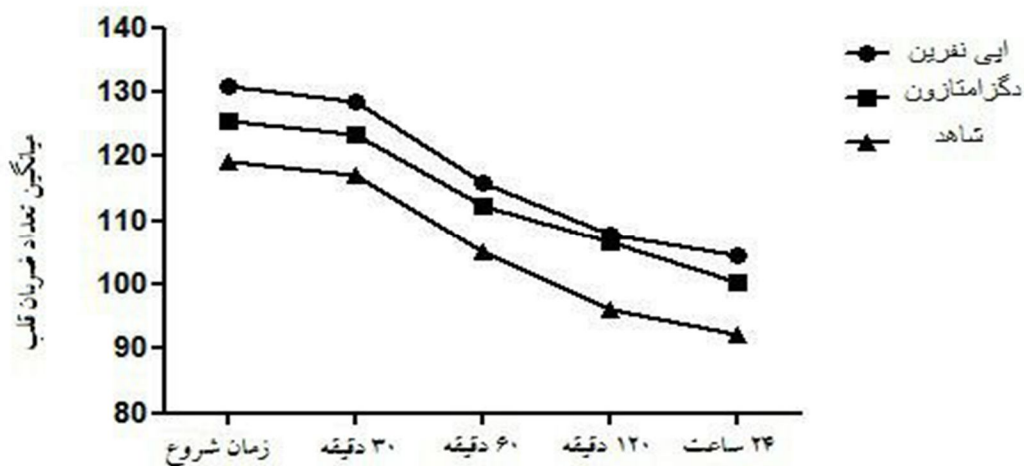
جدول ۲. میانگین تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس در دقیقه صفر، ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ و ساعت ۲۴ بعد از تجویز دارو به تفکیک نوع مداخله

متغیر	زمان سنجش	اپی نفرین	دگزامتازون	پلاسبو
تعداد ضربان قلب	ابتدای مطالعه	۱۳۰ (۷/۴۷)	۱۲۵/۵ (۱۲/۱۳)	۱۱۹ (۱۲/۰۴)
	دقیقه ۳۰	۱۲۸/۵ (۶/۵۸)	۱۲۳/۳ (۱۲/۱۳)	۱۱۷ (۱۱/۹۳)
	دقیقه ۶۰	۱۱۵/۸۳ (۹)	۱۱۲/۳۳ (۱۳/۳۷)	۱۰۵/۱۷ (۱۳/۷۴)
	دقیقه ۱۲۰	۱۰۷/۸۳ (۷/۸۴)	۱۰۶/۵ (۱۲/۵۴)	۹۶ (۱۲/۲۸)
	ساعت ۲۴	۱۰۴/۵ (۵/۷۸)	۱۰۰/۱۷ (۷/۸۲)	۹۲/۱۷ (۹/۷۱)
تعداد تنفس در دقیقه	ابتدای مطالعه	۵۷/۰ (۷/۸۳)	۵۹/۹ (۹/۷۶)	۵۷/۸۳ (۷/۰۳)
	دقیقه ۳۰	۵۶/۰ (۷/۱۱)	۵۸/۶ (۹/۸۳)	۵۵/۵ (۶/۳۴)
	دقیقه ۶۰	۴۹/۳ (۶/۶۶)	۵۱/۵ (۹/۳۹)	۴۸/۳ (۹/۷۶)
	دقیقه ۱۲۰	۴۳/۸ (۴/۶۷)	۴۵/۸ (۸/۷۱)	۴۴/۶۶ (۴/۱۳)
	ساعت ۲۴	۳۷/۵ (۴/۱)	۴۰/۳ (۶/۸)	۳۹/۱۶ (۴/۵۶)
میانگین اشباع اکسیژن	ابتدای مطالعه	۸۹/۹ (۱۰/۹)	۸۹/۷ (۱۰/۸۹)	۸۹/۶ (۱۰/۲۹)
	دقیقه ۳۰	۹۱/۵۷ (۱۰/۱۷)	۹۰/۶۷ (۲/۰۱)	۹۱/۹۷ (۱۰/۵۴)
	دقیقه ۶۰	۹۳/۵۷ (۰/۶۸)	۹۳/۰ (۱/۱۷)	۹۰/۶۰ (۱۵/۴۴)
	دقیقه ۱۲۰	۹۴/۲۳ (۰/۶۸)	۹۴/۰۳ (۱/۴)	۹۴/۴۰ (۰/۸۶)
	ساعت ۲۴	۹۴/۷۳ (۰/۵۲)	۹۴/۸۷ (۰/۵۱)	۹۴/۸۳ (۰/۵۳)
اسکور دیسترس تنفسی	ابتدای مطالعه	۱۳/۵ (۰/۹۴)	۱۱/۸۶ (۲/۱۷)	۱۱/۹۶ (۲/۶۷)
	دقیقه ۳۰	۱۳/۲۲ (۰/۹۷)	۱۱/۷۳ (۲/۱۶)	۱۱/۷۳ (۱/۵)
	دقیقه ۶۰	۱۰/۹ (۱/۳۹)	۹/۱۶ (۲/۴۱)	۹/۵ (۲/۳)
	دقیقه ۱۲۰	۸/۴۳ (۱/۳۸)	۸/۳ (۱/۹۵)	۸/۱ (۱/۴)
	ساعت ۲۴	۴/۸۳ (۱/۰۵)	۵/۱ (۱/۷۱)	۵/۱ (۱/۲۶)

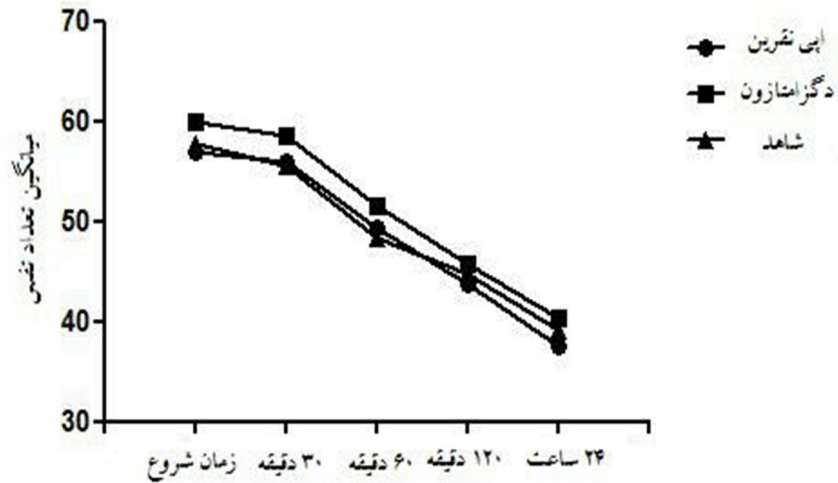
جدول ۳. مقایسه میانگین تعداد ضربان قلب بیماران سه گروه در زمان‌های مورد بررسی

متغیر	گروه‌های مورد مقایسه	P value	فاصله اطمینان	
			سطح پایین	سطح بالا
ابتدای مطالعه	اپی نفرین	۰/۰۹۸	-۰/۷۹	۱۱/۷۹
	پلاسیبو	*۰/۰۰۰	۵/۵۷	۱۸/۰۹
	دگزامتازون	۰/۱۱۴	-۱/۱۷	۱۳/۸۴
دقیقه ۳۰	اپی نفرین	۰/۱۱۲	-۰/۹۴	۱۱/۲۷
	پلاسیبو	*۰/۰۰۰	۵/۴۷	۱۷/۵۳
	دگزامتازون	۰/۱۱۲	-۱۳/۸۰	۱/۱۴
دقیقه ۶۰	اپی نفرین	۰/۵۱۲	-۴/۰۳	۱۱/۰۳
	پلاسیبو	*۰/۰۰۳	۳/۱۳	۱۸/۱۹
	دگزامتازون	۰/۰۶۶	-۰/۳۶	۱۴/۷
دقیقه ۱۲۰	اپی نفرین	۰/۸۷۵	-۵/۱۹	۷/۸۶
	پلاسیبو	*۰/۰۰۰	۵/۴۰	۱۸/۲۶
	دگزامتازون	*۰/۰۰۵	۲/۷۹	۱۸/۲۰
ساعت ۲۴	اپی نفرین	۰/۰۹۳	-۰/۵۵	۹/۲۲
	پلاسیبو	*۰/۰۰۰	۷/۴۵	۱۷/۲۱
	دگزامتازون	*۰/۰۰۱	۳/۱۱	۱۲/۸۸

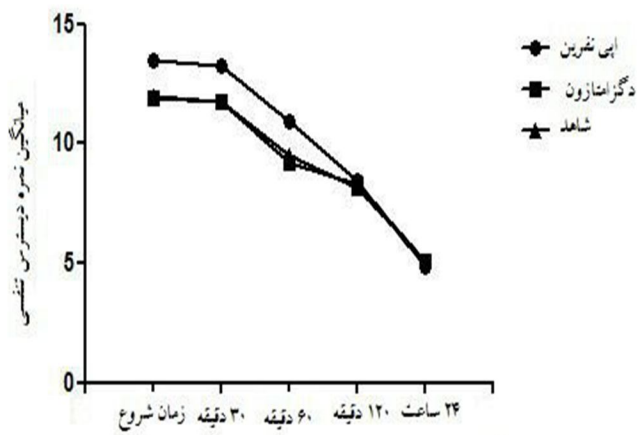
*از نظر آماری معنی دار



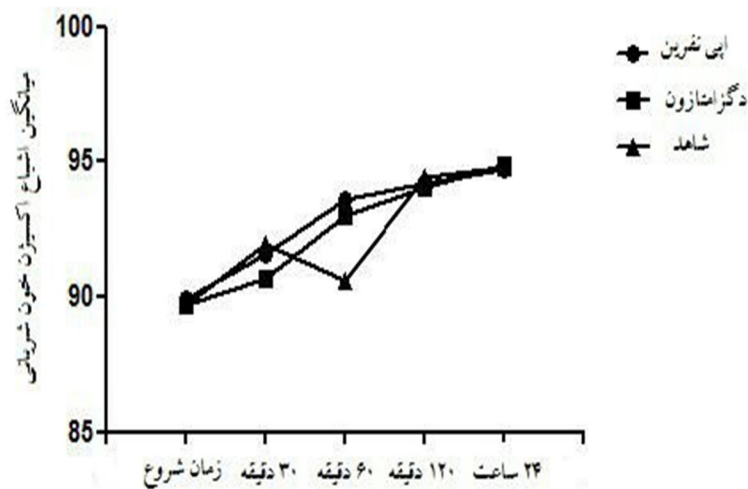
نمودار ۱. روند میانگین تعداد ضربان قلب در سه گروه در زمان‌های مورد بررسی



نمودار ۲. میانگین تعداد تنفس در سه گروه در زمان‌های مورد بررسی



نمودار ۳. میانگین نمره دیسترس تنفسی در سه گروه در زمان‌های مورد بررسی



نمودار ۴. میانگین میزان اشباع اکسیژن در سه گروه در زمان‌های مورد بررسی

نشان داد بین سه گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. نمره دیسترس تنفسی بیماران گروه اپی نفرین در کل زمان‌های مورد بررسی به صورت معنی‌داری از گروه دگزامتازون ($p=0/002$) و سطح معنی‌داری $0/58-2/69$) و گروه پلاسبو ($p=0/014$) و سطح معنی‌داری $0/27-2/80$) بیشتر بود. اختلاف نمره دیسترس تنفسی بیماران گروه دگزامتازون با گروه پلاسبو معنی‌دار نبود ($p=0/986$) و سطح معنی‌داری $1/42-1/62$)-. در مقایسه گروه‌ها در ابتدای مطالعه و دقایق ۳۰ و ۶۰ نمره دیسترس تنفسی بیماران گروه اپی نفرین از گروه دگزامتازون و پلاسبو بیش‌تر بود ولی در ادامه (زمان‌های ۱۲۰ دقیقه و ساعت ۲۴) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۴).

میانگین تعداد ضربان قلب اطفال گروه اپی نفرین در همه زمان‌های مورد بررسی از گروه پلاسبو بالاتر بود ($p:0/001$). میانگین تعداد ضربان قلب اطفال گروه دگزامتازون در ابتدای مطالعه، ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد از تجویز دارو از میانگین گروه پلاسبو بالاتر است ولی این اختلاف معنی‌دار نبود ولی ۱۲۰ دقیقه و ۲۴ ساعت بعد از تجویز دارو میانگین تعداد ضربان قلب در گروه دگزامتازون به صورت معنی‌داری بیش از گروه پلاسبو است ($p<0/05$). میانگین تعداد ضربان قلب گروه اپی نفرین بیش از گروه دگزامتازون بود ولی در هیچ یک از زمان‌های مورد بررسی اختلاف معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد (جدول ۳). جهت بررسی اختلاف میانگین تعداد تنفس در دقیقه بین گروه‌ها از آزمون آنالیز یک طرفه (one way ANOVA) استفاده شد که

جدول ۴. مقایسه میانگین نمره دیسترس تنفسی بیماران سه گروه در زمان‌های مورد بررسی

متغیر	گروه‌های مورد مقایسه	P	فاصله اطمینان	
			سطح پایین	سطح بالا
ابتدای مطالعه	دگزامتازون	*0/001	0/76	2/51
	اپی نفرین	*0/005	0/48	0/58
دگزامتازون	دگزامتازون	0/874	-1/36	1/16
	اپی نفرین	*0/001	0/62	2/4
دقیقه ۳۰	دگزامتازون	*0/000	0/83	2/16
	اپی نفرین	1/00	-0/97	0/97
دقیقه ۶۰	دگزامتازون	*0/001	0/71	2/76
	اپی نفرین	*0/006	0/41	2/38
دگزامتازون	دگزامتازون	0/586	-1/5	0/88
	اپی نفرین	0/761	-0/74	1/00
دقیقه ۱۲۰	دگزامتازون	0/467	-0/46	0/99
	اپی نفرین	0/764	-0/75	1/02
ساعت ۲۴	دگزامتازون	0/47	-1/00	0/47
	اپی نفرین	0/379	-0/86	0/33
دگزامتازون	دگزامتازون	1/00	-0/78	0/78

*از نظر آماری معنی‌دار

بررسی گروه پلاسبو میزان اشباع اکسیژن در دقیقه ۳۰ به صورت معنی‌داری بهتر از میزان آن در ابتدای مطالعه بود ($p=0/000$) ولی در بقیه موارد بین زمان‌های گوناگون

میزان اشباع اکسیژن خون طی زمان در هر سه گروه افزایش یافت. این افزایش در گروه دگزامتازون و اپی نفرین در هر بررسی نسبت به زمان قبلی معنی‌دار بود ($p<0/001$). در

تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت ($p > 0/05$) (جدول ۵).

جدول ۵. مقایسه میانگین میزان اشباع اکسیژن بیماران سه گروه در زمان‌های مورد بررسی

فاصله اطمینان		P	گروه‌های مورد مقایسه		متغیر
سطح بالا	سطح پایین		پلاسیبو	اپی نفرین	
۱/۰۰	-۰/۶۰	۰/۶۱۹	دگزامتازون	اپی نفرین	ابتدای مطالعه
۰/۸۵	-۰/۳۸	۰/۴۵۴	پلاسیبو	پلاسیبو	
۰/۸۷	-۰/۸۶	۰/۹۳۷	پلاسیبو	دگزامتازون	دقیقه ۳۰
۱/۷۴	۰/۰۵۲	*۰/۰۳۸	دگزامتازون	اپی نفرین	
۰/۳۰۶	-۱/۱۱	۰/۲۶۲	پلاسیبو	پلاسیبو	دقیقه ۶۰
-۰/۳۷	-۲/۲۲	*۰/۰۰۷	پلاسیبو	دگزامتازون	
۱/۰۶	۰/۰۷۱	*۰/۰۲۶	دگزامتازون	اپی نفرین	دقیقه ۱۲۰
۸/۶۲	-۲/۶۸	۰/۲۹۸	پلاسیبو	پلاسیبو	
۸/۰۶	-۳/۲۶	۰/۴۰	پلاسیبو	دگزامتازون	ساعت ۲۴
۰/۷۷	-۰/۳۷	۰/۴۶۸	دگزامتازون	اپی نفرین	
۰/۲۳	-۰/۵۶	۰/۴۰۷	پلاسیبو	پلاسیبو	دگزامتازون
۰/۲۳	-۰/۹۶	۰/۲۲۶	پلاسیبو	پلاسیبو	
۰/۱۳۲	-۰/۳۹	۰/۳۱۹	دگزامتازون	اپی نفرین	دگزامتازون
۰/۱۷	-۰/۳۷	۰/۴۶۴	پلاسیبو	پلاسیبو	
۰/۳۰	-۰/۲۳	۰/۸۰۵	پلاسیبو	پلاسیبو	

*از نظر آماری معنی دار

مورد استفاده گزارش و ثبت نشد. در پیگیری ۷ روز بعد از تجویز دارو نیز موردی ثبت نشد و نیاز به بستری مجدد وجود نداشت.

بحث

براساس نتایج مطالعه حاضر در طول زمان وضعیت بیماران در همه گروه‌ها رو به بهبود بود. با توجه به داده‌های مطالعه به نظر می‌رسد تجویز اپی نفرین و دگزامتازون اثر مفیدی در وضعیت تنفسی، تاکی کاردی و تاکی پنه اطفال مبتلا به برونشولیت حاد ندارد. اثر دگزامتازون بسیار به پلاسیبو نزدیک بود.

میانگین طول مدت اقامت در بیمارستان در گروه اپی نفرین $5/0 \pm 0/69$ روز، در گروه دگزامتازون $4/73 \pm 1/01$ روز و در گروه پلاسیبو $5/37 \pm 0/85$ روز بود. میانگین طول اقامت بیماران گروه دگزامتازون به صورت معنی داری کمتر از گروه پلاسیبو بود ($p = 0/03$) و باقی موارد اختلاف معنی داری نداشت.

از بین بیماران مورد مطالعه ۶ بیمار در ICU بستری شدند، ۳ بیمار از گروه پلاسیبو و ۳ بیمار از گروه دگزامتازون. از بیماران گروه اپی نفرین هیچ بیماری نیازمند بستری در ICU نبود. هیچ عارضه جانبی از هیچ یک از داروهای

ICU ایجاد نکرد. تنها سبب کاهش معنی داری در طول اقامت در بیمارستان نسبت به پلاسبو شد. نتایج مطالعه Manal نیز هم چون مطالعه حاضر تشابه همه گروه‌ها در متغیرهای همودینامیک، اشباع اکسیژن و نمره دیسترس تنفسی را نشان داد.

در مطالعه Manal میزان نیاز به برونکودیلاتور در گروه اپی نفرین + دگزامتازون کمتر از سایر گروه‌ها بود و گروه اپی نفرین در رتبه دوم کمتر از دو گروه دیگر بود (۲۲). در مطالعه حاضر میزان نیاز به برونکودیلاتور بیش از آنچه در ابتدای مطالعه نیولایز شد ثبت نشد که یکی از محدودیت‌های مطالعه است ولی با توجه به شدت بیشتر دیسترس تنفسی در گروه اپی نفرین به نظر می‌رسد بین نتایج مطالعه حاضر (در صورت ثبت میزان نیاز به برونکودیلاتور) و نتایج Manal تفاوت وجود دارد. مطالعات بسیاری به عدم تاثیر دگزامتازون در درمان برونشولیت حاد اشاره کرده‌اند (۱۸-۳۵). نتایج مطالعه حاضر نیز موید همین مساله بوده و تاکید دارد دگزامتازون ارجحیتی بر پلاسبو نداشته و تنها ممکن است سبب عوارض جانبی شود (هرچند عارضه‌ای در این مطالعه ثبت نشده است).

در مطالعه Kuyucu، ۶۹ طفل ۲-۲۱ ماهه مبتلا به برونشولیت حاد بستری در بیمارستان به صورت تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند (۱). نیولایزر اپی نفرین (۳mg) + دگزامتازون عضلانی (۰/۶mg/kg). (۲) نیولایزر اپی نفرین (۳mg) + پلاسبو. (۳) اسپری سالبوتامول (۰/۱۵mg/kg) + دگزامتازون عضلانی (۰/۶mg/kg). (۴) سالبوتامول (۰/۱۵mg/kg) + پلاسبو. هیچ تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه در متغیرهای همودینامیک و میزان نیاز به دوز دوم برونکودیلاتور وجود نداشت. نمره دیسترس تنفسی اطفال گروه دگزامتازون به صورت معنی داری از گروه‌های دریافت کننده پلاسبو کمتر بود. محقق نتیجه گرفته است که تجویز یک دوز دگزامتازون عضلانی سبب بهبود نتایج بالینی اطفال مبتلا به برونشولیت حاد خفیف تا متوسط در فاز تاخیری بیماری (روز پنجم) می‌شود که متفاوت از نتایج مطالعه ما

تعداد ضربان قلب و تعداد تنفس در همه بیماران روند نزولی داشته و از تاکی کاردی و تاکی پنه بیماری کاسته شد. اشباع اکسیژن خون نیز با روندی صعودی در همه گروه‌ها بهبود یافت ولی گروهی بر دیگری ارجحیت نداشت. وضعیت تنفسی بیماران همه گروه‌ها هم در طول مطالعه بهتر شده و اسکور دیسترس تنفسی کاهش یافت. در مقایسه بین گروهی تعداد ضربان قلب و تنفس بیماران گروه اپی نفرین و دگزامتازون نسبت به پلاسبو بالاتر بوده و تا ۲۴ ساعت بعد هم چنان بیش از گروه پلاسبو بوده است. از سوی دیگر وضعیت اشباع اکسیژن خون نیز در همه گروه‌ها مشابه بود. وضعیت دیسترس تنفسی نوزادان گروه اپی نفرین بدتر از سایر گروه‌ها بوده و پس از ۱۲۰ دقیقه مشابه پلاسبو شد.

میانگین طول اقامت بیماران در بیمارستان در گروه دگزامتازون به صورت معنی داری کمتر از گروه پلاسبو بود ولی تجویز اپی نفرین ارجحیتی بر پلاسبو یا دگزامتازون نداشت. با توجه به دیسترس تنفسی بالاتر بیماران گروه اپی نفرین، موردی از نیاز به بستری در ICU گزارش نشد. دگزامتازون بر خلاف اپی نفرین تاثیری در کاهش میزان نیاز به بستری در ICU نداشت.

در مطالعه Manal نیز چهار گروه (۱) دگزامتازون + اپی نفرین استنشاقی، (۲) اپی نفرین استنشاقی و پلاسبو، دگزامتازون + سالبوتامول و سالبوتامول + پلاسبو مقایسه شدند. وی نشان داد میزان نیاز به بستری مجدد در بیماران گروه اول مشابه بیماران گروه دوم و سوم بود. وضعیت همودینامیک همه بیماران در همه گروه‌ها بعد از ۴ ساعت بهبود داشت و میزان تغییرات تعداد ضربان قلب گروه اول (دگزامتازون + اپی نفرین استنشاقی) طی زمان با بقیه گروه‌ها تفاوت معنی داری داشت و بالاتر بود. محقق نتیجه گرفته است که کورتیکواستروئیدها نقشی در درمان و مدیریت برونشولیت حاد نوزادان کم سال که برای اولین بار علائم ویز را نشان می‌دهند (بدون ریسک آتوپیک) ندارد (۲۲). در مطالعه حاضر نیز تجویز دگزامتازون در مقایسه با پلاسبو و اپی نفرین تفاوت معنی داری در متغیرهای همودینامیک، میزان اشباع اکسیژن، دیسترس تنفسی و میزان نیاز به بستری در

نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر و بررسی مطالعات پیشین به نظر می‌رسد تجویز اپی نفرین استنشاقی و دگزامتازون تزریقی ارجحیتی بر پلاسبو در درمان برونشولیت حاد اطفال نداشته و تجویز آنها توصیه نمی‌شود.

تشکر و قدردانی

گروه نویسندگان از همه پرسنل همکار بیمارستان امریکبیر اراک و همه بیمارانی که در طرح شرکت نمودند کمال تشکر را دارد.

منابع

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134(5):e1474.
2. Wright M, Mullett CJ, Piedimonte G. Pharmacological management of acute bronchiolitis. *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4(5):895-903.
3. Christakis DA, Cowan CA, Garrison MM, Molteni R, Marcuse E, Zerr DM. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2005; 115:878-84.
4. Willson DF, Horn SD, Hendley JO, Smout R, Gassaway J. Effect of practice variation on resource utilization in infants hospitalized for viral lower respiratory illness. *Pediatrics.* 2001; 108:851-5.
5. Management of bronchiolitis in infants and children. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, January 2003. (AHRQ publication no. 03-E014.)
6. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2:CD001266.
7. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *NEJM.* 2003; 349:27-35.
8. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and

است. در مطالعه حاضر نمره دیسترس تنفسی گروه دگزامتازون مشابه گروه پلاسبو بود (۱۴).

در مطالعه Flores-González نبولایزر اپی نفرین به همراه سالین هایپرتونیک در نوزادان مبتلا به برونشولیت حاد سبب کاهش طول اقامت در بیمارستان نسبت به گروه سالین هایپرتونیک و پلاسبو شده است. وی اشاره کرده است که شدت بیماری در گروه اپی نفرین به صورت معنی‌داری سریع‌تر از گروه پلاسبو کاهش یافت (۲۸) که متفاوت از نتایج مطالعه حاضر است. در مطالعه ما شدت دیسترس تنفسی در گروه اپی نفرین بیش از سایر گروه‌ها بود و بعد از ۱۲۰ دقیقه مشابه گروه پلاسبو و دگزامتازون شد. این اختلاف نتایج ممکن است به علت تفاوت در دوز دارو یا اثر سینرژیستی سالین هایپرتونیک و اپی نفرین باشد. محقق نیز اثر اصلی را متعلق به سالین هایپرتونیک دانسته و اشاره کرده است که اپی نفرین اثر بخشی سالین هایپرتونیک را افزایش داده است.

در کارآزمایی بالینی Wainwright نیز در مقایسه بیماران گروه اپی نفرین استنشاقی و پلاسبو تفاوتی در طول مدت بستری در بیمارستان بین دو گروه و زمان ترخیص از بیمارستان وجود نداشت. در بین اطفالی که نیازمند مایع درمانی و اکسیژن کمکی بودند مدت زمان لازم برای آمادگی برای ترخیص در گروه اپی نفرین به صورت معنی‌داری بیش از گروه پلاسبو بود. هیچ تفاوت معنی‌داری در تعداد تنفس، فشار خون و یا respiratory effort score قبل از تجویز هر دوز دارو و بعد از تجویز وجود نداشت. تعداد ضربان قلب در گروه اپی نفرین بعد از هر بار تجویز دارو به صورت معنی‌داری بالا می‌رفت. محقق نتیجه گرفته است که استفاده از نبولایزر اپی نفرین تاثیری در طول مدت اقامت در بیمارستان و مدت زمان مورد نیاز برای آمادگی جهت ترخیص اطفال مبتلا به برونشولیت حاد ندارد (۷) که مشابه نتیجه مطالعه حاضر است.

- Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006; 118:1774-93.
9. Behrendt CE, Decker MD, Burch DJ, Watson PH. International variation in the management of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. *Eur J Pediatr*. 1998; 157:215-20.
10. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 3:CD004878.
11. Van Woensel JB, Wolfs TF, van Aalderen WM, Brand PL, Kimpen JL. Randomized double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax*. 1997; 52:634-7.
12. Goebel J, Estrada B, Quinonez J, Nagji N, Sanford D, Boerth RC. Prednisolone plus albuterol versus albuterol alone in mild to moderate bronchiolitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2000; 39: 213-20.
13. Csonka P, Kaila M, Laippala P, Iso-Mustajarvi M, Vesikari T, Ashorn P. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2003; 143:725-30.
14. Kuyucu S, Unal S, Kuyucu N, Yilgor E. Additive effects of dexamethasone in nebulized salbutamol or L-epinephrine treated infants with acute bronchiolitis. *Pediatr Int*. 2004; 46:539-44.
15. Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, Gorichovsky Y, Bibi H. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a doubleblind, placebo-controlled study. *Acta Paediatr*. 2005; 94:866-71.
16. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: Short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol*. 1998; 26:162-6.
17. De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr*. 1997; 131:919-21.
18. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 1997; 130:191-6.
19. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1996; 348:292-5.
20. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics*. 1987; 79 (6): 939-45.
21. Russell KF, Liang Y, O'Gorman K, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (1):CD00195520
22. Manal B, Majed A, Esam A, Alanzari A, Wesam AT, Jaber A, et al. Effect of combined dexamethasone therapy with nebulized r-epinephrine or salbutamol in infants with bronchiolitis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Avicenna Journal of Medicine*. 2014; 4(3): 58-65.
23. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis (review). *The Cochrane library*. 2014; issue 6. Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>
24. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, et al. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342: d1714.
25. van Dellen QM, Kreier F, de Kruiff CC, Boluyt N, Fijnvandraat K. Question 2. Does combined oral dexamethasone and epinephrine inhalation help infants with bronchiolitis to recover faster? *Arch Dis Child*. 2011; 96(6):606-8.
26. Fernandes RM, Hartling L. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *JAMA*. 2014; 311(1):87-8.

27. Davison C, Ventre KM, Luchetti M, Randolph AG. Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2004; 5(5):482-9.
28. Flores-González JC, Matamala-Morillo MA, Rodríguez-Campoy P, Pérez-Guerrero JJ, Serrano-Moyano B, Comino-Vazquez P, et al. Epinephrine Improves the Efficacy of Nebulized Hypertonic Saline in Moderate Bronchiolitis: A Randomised Clinical Trial. *PLoS One*. 2015; 10(11):e0142847.
29. Russell KF, Liang Y, O'Gorman K, Johnson DW, Klassen TP. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (1):CD00195520.
30. Dexamethasone Side Effects. Drug.com. available from: <http://www.drugs.com/sfx/dexamethasone-side-effects.html>.
31. Alansari K, Sakran M, Davidson BL, Ibrahim K, Alrefai M, Zakaria I. Oral dexamethasone for bronchiolitis: a randomized trial. *Pediatrics*. 2013; 132(4):e810-6.
32. Schuh S, Coates AL, Binnie R, Allin T, Goia C, Corey M, et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 2002; 140(1):27-32.
33. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *NEJM*. 2007; 357(4): 331-339.
34. Mesquita M, Castro-Rodríguez JA, Heinichen L, Fariña E, Iramain R. Single oral dose of dexamethasone in outpatients with bronchiolitis: a placebo controlled trial. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009; 37(2):63-7.
35. Plint AC, Johnson DW, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *NEJM*. 2009; 360:2079-89.