

The effect of concomitant administration of furosemide and salbutamol on spirometry parameters in persistent asthma

Saba MA¹, Taghadosi M^{2,3}, Kasae SS^{4*}, Akbari H⁵

1- Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Department of Medical Surgical Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

3- Ph.D Candidate, Department of Nursing, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, I. R. Iran.

4- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

5- Trauma Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received February 12, 2012; Accepted December 5, 2012

Abstract:

Background: Considering the effectiveness of nebulized furosemide in asthma crisis that were non-responsive to the inhalational β -agonists, this study aimed to examine the effect of concomitant administration of furosemide (10 mg) and nebulized salbutamol (2.5 mg) on spirometry parameters in persistent asthma.

Materials and Methods: In this clinical trial, 53 patients (age, 18-75 years) with a 6-months history of persistent asthma were randomly allocated to two groups, the salbutamol (n=27) and salbutamol + furosemide (n=26) groups. Participants in each group were classified into the mild, moderate and severe persistent asthma on the basis of FEV1. Participants were administered salbutamol or salbutamol + furosemide, and then the spirometry parameters were recorded 15 minutes after the completion of nebulization treatment. Before and after the treatment, mean and standard deviation of the spirometry parameters and their changes were calculated.

Results: Results showed no significant difference regarding the mean percentage change for FEV1 in the salbutamol (27.5%) and salbutamol + furosemide groups (25.83%) after the treatment ($P=0.72$). Moreover, no significant difference was seen between the two groups regarding the mean percentage changes in other parameters after the treatment (FVC, FEV1, PEF, MMEF, FEV1/FVC, $P>0.25$).

Conclusion: Concomitant administration of furosemide and salbutamol has no advantage over salbutamol in normalizing the spirometry parameters of persistent asthma.

Keywords: Asthma, Furosemide, Salbutamol, Nebulizer, Spirometry

* Corresponding Author.

Email: sdkasae@hums.ac.ir

Tel: 0098 361 555 0021

Fax: 0098 361 555 1112

IRCT Registration No: IRCT201104136187N1

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences May, 2013; Vol. 17, No 2, Pages 123-131

Please cite this article as: Saba MA, Taghadosi M, Kasae SS, Akbari H. The effect of concomitant administration of furosemide and salbutamol on spirometry parameters in persistent asthma *Feyz* 2013; 17(2): 123-31.

تاثیر مصرف توام فوروزماید و سالبوتامول بر شاخص‌های اسپیرومتری بیماران مبتلا به آسم مداوم

محمد علی صبا^۱، محسن تقدسی^۲، سید سعید کسائی^{۳*}، حسین اکبری^۴

خلاصه:

سابقه و هدف: با توجه به اینکه استفاده از فوروزماید بخور شده در مبتلایان به حمله آسم که به درمان با آگونیست‌های بتای استنشاقی پاسخ مناسبی ندارند کمک کننده بوده است، این مطالعه جهت بررسی تاثیر فوروزماید با دوز ۱۰mg همراه با سالبوتامول بخور شده با دوز ۲/۵mg بر شاخص‌های اسپیرومتری مبتلایان به آسم مداوم طراحی شد.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی ۵۳ بیمار با محدوده سنی ۱۸ تا ۷۵ سال با سابقه حداقل ۶ ماه علائم آسم مداوم به روش تصادفی بین دو گروه سالبوتامول (۲۷ نفر) و سالبوتامول + فوروزماید (۲۶ نفر) توزیع شدند. بیماران هر گروه بر اساس FEV1 به ۳ دسته آسم مداوم خفیف، متوسط و شدید تقسیم شدند. به بیماران سالبوتامول + فوروزماید یا سالبوتامول داده شد و ۱۵ دقیقه بعد از اتمام نوبلایزر شاخص‌های اسپیرومتری ثبت شد و میانگین و انحراف معیار شاخص‌های اسپیرومتری و تغییرات آنها قبل و پس از دریافت سالبوتامول و مخلوط سالبوتامول و فوروزماید محاسبه گردید.

نتایج: هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر میانگین درصد تغییر FEV1 در گروه سالبوتامول (۲۷/۵۰ درصد) و در گروه سالبوتامول + فوروزماید (۲۵/۸۳ درصد) پس از درمان دیده نشد ($P=0/۷۲$). همچنین، هیچ تفاوت مهمی بین دو گروه از نظر میانگین درصد تغییر سایر شاخص‌ها پس از درمان دیده نشد ($P>0/۲۵$) (FEV1/FVC, MMEF, PEF, FVC).

نتیجه‌گیری: در مجموع می‌توان گفت مصرف توام فوروزماید (۱۰ mg) و سالبوتامول نسبت به سالبوتامول در بهبود شاخص‌های اسپیرومتری آسم مداوم برتری ندارد.

واژگان کلیدی: آسم، فوروزماید، سالبوتامول، نوبلایزر، اسپیرومتری

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۲، صفحات ۱۳۱-۱۳۳

مقدمه

آسم سندرومی است با مشخصه انسداد راه‌های هوایی کوچک که این انسداد به‌طور خود به‌خودی و نیز با درمان به میزان زیادی تغییر می‌کند. افراد آسمی دچار نوع خاصی التهاب راه‌های هوایی کوچک می‌شوند که نسبت به طیف وسیعی از محرک‌ها حساس می‌گردند [۵،۴]. این التهاب موجب تنگ شدن بیش از اندازه راه‌های هوایی و در نتیجه کاهش جریان هوا، خس‌خس سینه و تنگی نفس علامت-دار می‌شود. معمولاً تنگی راه‌های هوایی برگشت پذیر است اما در برخی از آسم‌های مزمن ممکن است درجاتی از برگشت‌ناپذیری دیده شود [۳]. التهاب مزمن خاصی مخاط تنفسی تراشه تا برنشول‌های انتهایی را درگیر می‌کند و یکی از اهداف اصلی درمان کاهش این التهاب است. از سلول‌های التهابی اصلی دخیل در آسم (ماست‌سل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، ائوزینو-فیل‌ها و نوتروفیل‌ها) هیچ کدام بر سایرین برتری ندارد. ماست‌سل‌ها با رهاسازی هیستامین، لکوترین‌ها، سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد و نوروتروفین‌ها در شروع پاسخ التهابی حاد برنکوکانستر-یکتوری به آئرژن‌ها، دود و هیپرونتیلیسیون حیاط اهمیت‌اند [۶]. سیتوکین‌های رها شده از لنفوسیت‌های TH2 (IL-4, IL-5, IL-3) واسطه التهاب آلرژیک هستند [۷]. کموکین‌ها نیز سلول‌های

آسم از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن است که شیوع آن طی ۳۰ سال گذشته افزایش یافته و در حال حاضر ۳۰۰ میلیون نفر (حدود ۵ درصد جمعیت) در دنیا به آن مبتلا هستند [۲،۱]. به‌نظر می‌رسد افزایش بروز آسم در کشورهای در حال توسعه که شیوع خیلی پایینی داشتند ناشی از افزایش شهرنشینی باشد. افزایش شیوع و محدودیت بالای بیمار آسمی سبب شده تا تحقیقات گسترده‌ای در مورد مکانیسم و درمان آن صورت گیرد [۱،۳].

^۱ استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۲ مربی، گروه داخلی-جراحی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۳ دانشجوی دکتری تخصصی، گروه پرستاری، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

^۴ دستیار، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۵ مربی، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

*نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بیمارستان شهید بهشتی

تلفن: ۰۳۶۱۵۵۵۰۰۲۱ | دوتیپس: ۰۳۶۱۵۵۵۱۱۱۲

پست الکترونیک: sdkasae@hums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۱/۲۳ | تاریخ پذیرش نهایی: ۹۱/۹/۱۵

های حسی عصب واگ واقع در اپی تلیوم راه‌های هوایی اثر می‌کند و بدین وسیله سرفه و انقباض برونش را مهار می‌کند [۱۵]. حسنی و همکاران گزارش کردند که فوروزماید نبولایز شده کلیرانس موکوسیلیاری اندازه‌گیری شده با تکنیک رادیوآئروسول در افراد سالم و آسمی را تغییر نمی‌دهد [۱۹]. بیان شده است که فوروزماید استنشاقی از انقباض برونش در بیماران آسمی جلوگیری می‌کند [۱۴]. در مطالعه‌ای که توسط Bhure و همکاران جهت بررسی تاثیر فوروزماید استنشاقی بر نفوذپذیری اپی تلیوم ریه انجام شده نتایج نشان داد که فوروزماید تنها در افراد آسمی نفوذپذیری اپی تلیوم ریه را به محدوده طبیعی بر می‌گرداند [۱۶]. از این رو ما با فرض این که شاخص‌های اسپرومتری (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, MME) در بیماران آسمی‌ای که از فوروزماید توام با سالبوتامول استفاده می‌کنند، بیش از آنهایی که از سالبوتامول تنها استفاده می‌کنند اصلاح می‌شود و با هدف تعیین تاثیر مصرف فوروزماید نبولایز شده بر آسم مداوم این کار آزمایی کنترل شده را انجام دادیم، تا در صورت بهبود شاخص‌های اسپرومتری بتوان این دارو را به عنوان داروی استنشاقی جدید موثر در آسم معرفی نمود.

مواد و روش‌ها

این کار آزمایی تصادفی کنترل شده، بر روی بیماران با سابقه آسم مداوم در محدوده سنی ۱۸ تا ۷۵ سال در واحد اسپرومتری بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سال‌های ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۰ انجام شد. با توجه به مطالعه انجام شده در این زمینه ملاحظه شد میانگین و انحراف معیار PEF در بیماران با سالبوتامول و فوروزماید برابر 83 ± 61 و در بیماران با سالبوتامول برابر 35 ± 24 است [۲۰] که با در نظر گرفتن اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۹۰ درصد حداقل نمونه لازم ۲۵ نفر برای هر گروه محاسبه گردید. مبتلایان به آسم مراجعه کننده به کلینیک‌های فوق تخصصی ریه که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، در صورت نداشتن معیارهای خروج از مطالعه، پس از آن‌که نحوه انجام کار آزمایی و هدف از انجام آن برای بیماران توضیح داده شد و از آنها آگاهانه رضایت کتبی اخذ شد، وارد مطالعه گردیدند. بیماران پس از ورود به مطالعه به صورت تصادفی بر حسب نتایج جدول اعداد تصادفی در یکی از دو گروه درمانی قرار گرفتند. مبنای تشخیص آسم در این کار آزمایی سابقه حداقل ۶ ماه علائم آسم نظیر سرفه، خلط، تنگی نفس‌های متناوب و متغیر خس‌خس و احساس فشار بر قفسه صدی و همچنین داشتن معیارهای اسپرومتری زیر بود: ۱- کاهش FEV₁, PEF, FEV₁/FVC و

التهایی را به سمت راه‌های هوایی جذب می‌کنند [۳،۲]. واسطه‌های التهایی با تغییر پتانسیل استراحت سلول‌های عضله صاف راه‌های هوایی موجب تغییر آستانه تحریک‌پذیری این سلول‌ها می‌شوند. هیپرتروفی و هیپرپلازی سلول‌های عضله صاف نیز دیده می‌شود [۸،۳]. داروهای اصلی آسم، برنکودیلاتورها (برطرف‌کننده سریع علائم بواسطه شل کردن عضلات صاف) و کنترل کننده‌ها (مهار فرآیند التهایی زمینه‌ای) هستند [۹]. سردهسته برنکودیلاتورها، β_2 آگونیست‌ها هستند که هیچ اثری بر التهاب زمینه‌ای ندارند [۱۰]. موثرترین درمان تشدید حاد آسم β_2 آگونیست کوتاه اثر استنشاقی (سالبوتامول) است که به وسیله نبولایزر، اسپری و spacer داده می‌شود [۳]. در صورت عدم پاسخ رضایت‌بخش یک آنتی‌کولینرژیک استنشاقی نیز افزوده می‌شود. در موارد مقاوم ممکن است انفوزیون آمینوفیلین موثر باشد که نیاز به ارزیابی سطح خونی دارد و تداخل دارویی آن زیاد است. در نارسایی تنفسی لازم می‌شود بیمار لوله‌گذاری شده و زیر ونتیلاتور هالوتان بگیرد [۲]. از آنجایی که بسیاری از بیماران به درمان‌های استنشاقی پاسخ نمی‌دهند و به داروهای تزریقی و درمان‌های تهاجمی مثل انتوباسیون و ونتیلاتور نیاز پیدا می‌کنند، کشف داروهای استنشاقی جدید با مکانیسم اثر متفاوت ضروری به نظر می‌رسد [۱۱]. یکی از درمان‌های استنشاقی بحث برانگیز در آسم فوروزماید است. فوروزماید یک اثر محافظتی در مقابل فاکتورهای منقبض کننده برونش دارد، اما هیچ اثری بر عضلات صاف مجاری تنفسی ندارد [۱۳،۱۲]. فوروزماید استنشاقی اثر اولیه‌ای بر اپی تلیوم مجاری هوایی دارد و پاسخ پایانه‌های حسی عصبی را تحت تاثیر قرار می‌دهد یا با مهار رهایی واسطه‌ها از این سلول‌ها فعالیت سلول‌های التهایی را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۱۵،۱۴]. مکانیسم اصلی احتمالی فوروزماید در آسم طبیعی نمودن نفوذپذیری اپی تلیال راه‌های هوایی است [۱۶]. سایر مکانیسم‌های مطرح عبارتند از: ۱- القا تولید پروستاگلاندین‌های شل کننده راه‌های هوایی ۲- مهار تولید واسطه توسط سلول‌های التهایی [۱۷]. چون فوروزماید داروی گران قیمتی نیست و طی سال‌ها، عوارض و فارماکوکینتیک آن شناخته شده است، در صورت موثر بودن می‌تواند به سهولت و اطمینان خاطر در دسترس بیماران آسمی قرار گیرد. تعداد مطالعات انجام شده در بررسی تاثیر فوروزماید نبولایز شده بر آسم اندک است؛ در تحقیقی که Karpel و همکاران انجام دادند به این نتیجه رسیدند که فوروزماید استنشاقی در افراد سالم یک اثر مهاری بر سرفه دارد و مکانیسم اثر آن کامل روشن نیست [۱۸]. Barnes و Chung مطرح کردند که فوروزماید استنشاقی به طور غیرمستقیم بر پایانه-

۲- افزایش بیش از ۱۲ درصد و بیش از FEV1 ۲۰۰ ml پس از ۱۵ دقیقه از دریافت بتا ۲ آگونیست کوتاه اثر [۳]. از بین بیماران آسمی فقط آنهایی که آسم مداوم داشتند (یعنی سابقه بیش از ۲ بار در ماه حمله شبانه و یا بیش از ۲ بار در هفته حمله روزانه) وارد مطالعه شدند. بیماران زیر از مطالعه کنار گذاشته شدند: ۱- بیماران با سابقه بیماری‌های غیرتنفسی مانند نارسایی مزمن قلبی (به دلیل احتمال تداخل در تشخیص): ۲- بیماران با سابقه بیماری‌های تنفسی دیگر به جز آسم (به دلیل احتمال تداخل در پاسخ به سالبوتامول و فوروزاماید): ۳- بیماران با سابقه مصرف سیگار (به دلیل احتمال هم‌زمانی با COPD): ۴- بیماران با سابقه مصرف داروهای به جز داروی آسم (به دلیل احتمال تداخل با فوروزاماید): ۵- گرافی قفسه صدری یافته‌ای دال بر فیروز، پنومونی لوبار، برونشکتازی و توده داشته باشد. ابتدا برای بیمارانی که وارد مطالعه شدند توسط پزشک پرسشنامه‌ای تکمیل شد که در آن سن، جنس و متغیرهای اسپیرومتري (پس از انجام اسپیرومتري) ثبت شد. سپس، قبل از دریافت داروهای مورد نظر از بیماران اسپیرومتري به عمل آمد و بر اساس شاخص FEV1 با توجه به تقسیم بندی زیر بیماران به ۳ دسته آسم خفیف، متوسط و شدید تقسیم شدند: پایدار خفیف: افرادی که بیش از ۲ بار در ماه حمله شبانه و یا بیش از ۲ بار در هفته حمله روزانه دارند یا FEV1 بیش از ۸۰ درصد دارند؛ پایدار متوسط: بیمارانی بیش از ۱ بار در هفته حمله شبانه و یا هر روز حمله دارند یا FEV1 ۶۰ تا ۸۰ درصد دارند؛ و پایدار شدید: افرادی که حملات روزانه مداوم و یا حملات شبانه فراوان دارند یا FEV1 کمتر از ۶۰ درصد دارند [۲]. در مرحله بعد بیماران به طور تصادفی در یکی از گروه‌های درمانی قرار گرفته و در اتاقی آرام به مدت حدود ۳۰ دقیقه نبولایزر سالبوتامول (۲/۵ mg) یا سالبوتامول (۲/۵ mg) و فوروزاماید (۱۰ mg) توام که در یک میلی‌لیتر آب مقطر رقیق شده بود، را با ماسک واکسیژن (۸ لیتر در دقیقه) دریافت کردند. سالبوتامول استفاده شده به شکل آمپول‌های ۲/۵ میلی-گرمی تولید شرکت Asthalin کشور هند با C.N.Go/ DRUGS/536 بود و فوروزاماید استفاده شده آمپول‌های ۲۰ میلی‌گرمی ساخت شرکت کیمی دارو ایران با BN:R-8809 بود. بعد از ۱۵ دقیقه از اتمام نبولایزر مجدداً اسپیرومتري انجام شد و شاخص‌های آن (FEV1، FVC، FEV1/FVC، PEF، MME) ثبت شد [۱، ۲]. برای تمام بیماران از یک نوع ماسک و نبولایزر (Aerosol mask ساخت کشور آلمان با MME prod code: wkm81-002) و یک نوع دستگاه اسپیرومتر (مدل CHEST HI-801) استفاده شد. اسپیرومتري تمام بیماران

توسط یک پرستار آموزش دیده بین ساعت ۸-۱۲ صبح انجام می‌شد و شاخص‌های اسپیرومتري آنها پس از گزارش دستگاه مجدداً توسط پزشک به فرم جداگانه‌ای که ضمیمه پرسشنامه بود، وارد می‌گردید. داده‌های پرسشنامه توسط پزشک وارد برنامه آماری SPSS می‌شد. به منظور جلوگیری از بروز اشتباه هنگام وارد کردن داده‌ها کل آنها مجدداً توسط فرد دیگری مورد بررسی قرار گرفت. متغیرهای مورد بررسی عبارت بودند از: سن (سال)، جنسیت، شدت آسم پایدار (FEV1)، (لیتر/ثانیه) PEF، (لیتر/ثانیه) MMEF، (لیتر/ثانیه)، FEV1 (لیتر)، FVC (لیتر)، FEV1/FVC (درصد)، و گروه‌های درمانی (سالبوتامول و فوروزاماید+ سالبوتامول). لازم به ذکر است که درصد تغییر شاخص‌ها پس از درمان توسط دستگاه و پزشک با فرمول زیر برای هر فرد جداگانه محاسبه می‌شد: درصد تغییر شاخص مورد نظر = میزان شاخص مورد نظر قبل از درمان - میزان شاخص مورد نظر بعد از درمان × ۱۰۰. پس از جمع‌آوری اطلاعات ابتدا جداول فراوانی متغیرهای زمینه‌ای بر حسب نوع درمان ترسیم شده و برای مقایسه گروه‌ها بر حسب متغیرهای کیفی از آزمون آماری مجذور کای و دقیق فیشر استفاده گردید. برای مقایسه میانگین شاخص‌های اسپیرومتري قبل و پس از درمان تعیین و اثر آنها از آزمون زوجی و هم‌چنین برای مقایسه بین دو نوع درمان از آزمون آماری t مستقل استفاده شد. مجوز کمیته اخلاق این طرح در تاریخ ۸۹/۱۲/۲۷ در هفتاد و هفتمین جلسه کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان با شماره نامه ۲۹/۵/۱/۳۶۴۳ پ صادر گردید.

نتایج

از بین ۱۱۲ نفر بیمار آسمی معرفی شده پس از در نظر گرفتن موارد قابل قبول اسپیرومتري تعداد ۵۹ نفر از آنها علی‌رغم این‌که معیارهای بالینی آسم مداوم را جهت ورود به مطالعه داشتند، به دلیل این‌که معیارهای اسپیرومتري ورود به مطالعه را نداشتند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. تعداد ۵۳ بیمار وارد مطالعه شدند که از این تعداد ۲۷ نفر در گروه سالبوتامول تنها و ۲۶ نفر در گروه سالبوتامول توام با فوروزاماید قرار گرفتند. بیماران دارای میانگین سنی ۴۸ سال (با انحراف معیار ۱۳/۶۰ سال) بودند. هم‌چنین، ۳۰ درصد بیماران زیر ۳۹ سال، ۴۳/۵ درصد بین ۴۰ تا ۵۹ سال و ۲۶/۵ درصد آنها بالای ۶۰ سال سن داشتند. ۴۷ درصد بیماران مرد بودند. از ۲۷ بیمار مبتلا آسم مداوم در گروه سالبوتامول ۲۹/۷ درصد زیر ۳۹ سال، ۴۰/۷ درصد بین ۴۰ تا ۵۹ سال و ۲۹/۶ درصد بالای ۶۰ سال سن

داشتند. از ۲۶ بیمار آسم مداوم در گروه سالیوتامول و فوروزماید ۵۷/۷ درصد زن و ۴۳/۳ درصد مرد بودند. از ۲۷ بیمار آسم مداوم در گروه سالیوتامول ۷۰/۴ درصد آسم شدید داشتند و از ۲۶ بیمار آسم مداوم در گروه سالیوتامول و فوروزماید ۷۶/۹ درصد آسم شدید داشتند. از نظر سن، جنسیت و شدت آسم بین گروه‌های درمانی ارتباط آماری معنی‌داری دیده نشد ($P > 0/05$) (جدول شماره ۱).

داشتند. از ۲۶ بیمار آسم مداوم در گروه سالیوتامول و فوروزماید ۳۰/۸ درصد زیر ۳۹ سال، ۴۶/۲ درصد بین ۴۰ تا ۵۹ سال و ۲۳ درصد بالای ۶۰ سال سن داشتند. میانگین و انحراف معیار سن بیماران در گروه سالیوتامول $48/3 \pm 15/1$ و در گروه سالیوتامول توام با فوروزماید $48/6 \pm 12/2$ بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد ($P = 0/949$). از ۲۷ بیمار مبتلا در گروه سالیوتامول $48/1$ درصد زن و $51/9$ درصد مرد بودند.

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی سن، جنس و شدت آسم مداوم در گروه‌های درمانی مورد مطالعه

متغیرها	گروه درمانی وضعیت	سالیوتامول	سالیوتامول+فوروزماید	جمع	P
گروه سنی	> ۳۹	۸ (۲۹/۷)	۸ (۳۰/۸)	۱۶ (۳۰/۲۵)	۰/۸۸۴
	۴۰-۵۹	۱۱ (۴۰/۷)	۱۲ (۴۶/۲)	۲۳ (۴۳/۴۵)	
	< ۶۰	۸ (۲۹/۶)	۶ (۲۳)	۱۴ (۲۶/۳)	
	جمع	۲۷ (۱۰۰)	۲۶ (۱۰۰)	۵۳ (۱۰۰)	
	$\bar{X} \pm SD$	$48/3 \pm 15/1$	$48/6 \pm 12/2$	$48/5 \pm 13/6$	
جنسیت	مونث	۱۳ (۴۸/۱)	۱۵ (۵۷/۷)	۲۸ (۵۲/۸)	۰/۵۴
	مذکر	۱۴ (۵۱/۹)	۱۱ (۴۲/۳)	۲۵ (۴۷/۲)	
	جمع	۲۷ (۱۰۰)	۲۶ (۱۰۰)	۵۳ (۱۰۰)	
شدت آسم	خفیف (PEF>80%)	۲ (۷/۴)	۰	۲ (۳/۸)	۰/۵۴
	متوسط (PEF 60-80%)	۶ (۲۲/۲)	۶ (۲۳/۱)	۱۲ (۲۲/۶)	
	شدید (PEF<60%)	۱۹ (۷۰/۴)	۲۰ (۷۶/۹)	۳۹ (۷۳/۶)	
	جمع	۲۷ (۱۰۰)	۲۶ (۱۰۰)	۵۳ (۱۰۰)	

تفاوت آماری معنی‌داری از نظر تغییر FEV1 مشاهده شد ($P < 0/001$) (جدول شماره ۲). همچنین، در گروه دریافت‌کننده سالیوتامول و فوروزماید نیز پس از دریافت نبولایزر نسبت به قبل از دریافت نبولایزر تفاوت آماری معنی‌داری از نظر تغییر FEV1، MMEF، FEV1 و PEF مشاهده شد ($P < 0/001$) (جدول شماره ۲). میانگین مهمترین شاخص یعنی FEV1 در بیماران دریافت‌کننده سالیوتامول و فوروزماید قبل از درمان $1/41$ لیتر با انحراف معیار $0/78$ بود و پس از درمان برابر $1/74$ لیتر با انحراف معیار $0/79$ گردید. پس از دریافت سالیوتامول و فوروزماید تفاوت آماری معنی‌داری از نظر تغییر FEV1 مشاهده شد ($P < 0/001$) (جدول شماره ۲). این تغییرات آماری معنی‌دار مویید این است که بیماران مورد مطالعه به درستی انتخاب شده

مقایسه شاخص‌های اسپیرومتری دو گروه مورد مطالعه در شروع مطالعه نشان‌دهنده این بود که اگر چه میانگین FEV1، FVC، MMEF و PEF در گروه دریافت‌کننده سالیوتامول بیشتر از گروه دریافت‌کننده سالیوتامول و فوروزماید بود، اما این تفاوت بین دو گروه برای هیچ‌یک از شاخص‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0/1$) (جدول شماره ۳). پس از دریافت نبولایزر در گروه سالیوتامول تمام شاخص‌های اسپیرومتری همان‌طور که انتظار می‌رفت نسبت به قبل از دریافت نبولایزر تفاوت آماری معنی‌داری پیدا کرد ($P < 0/001$). میانگین مهمترین شاخص یعنی FEV1 در بیماران دریافت‌کننده سالیوتامول قبل از درمان $1/68$ لیتر با انحراف معیار $0/09$ بود و پس از درمان برابر $2/10$ لیتر با انحراف معیار $1/04$ گردید. پس از دریافت سالیوتامول

بودند و تایید کننده آسمی بودن آنها است. پس از دریافت نبولایزر شاخص FVC در گروه سالبوتامول و فوروزاماید نسبت به قبل از دریافت نبولایزر تفاوت آماری معنی داری پیدا نکرد ($P=0/121$) (جدول شماره ۲). اگرچه میانگین درصد تغییر شاخص FVC در گروه سالبوتامول و فوروزاماید ($18/76$ با انحراف معیار $20/28$) بیشتر از گروه سالبوتامول ($17/50$ با انحراف معیار $20/45$) بود و میانگین درصد تغییر شاخص های FEV1 ($27/50$) درصد با انحراف معیار $17/27$)، MMEF ($44/96$) درصد با انحراف معیار $24/27$)، PEF ($31/36$) درصد با انحراف معیار $31/30$) و FEV1/FVC ($9/28$) درصد با انحراف معیار $9/22$) در گروه سالبوتامول بیشتر از میانگین درصد تغییر شاخص های FEV1 ($25/83$) درصد با انحراف معیار $16/68$)، MMEF ($42/41$) درصد با انحراف معیار $37/42$)، PEF ($25/74$) درصد با انحراف معیار 3 و نمودار شماره ۱).

شماره ۲- میانگین و انحراف معیار شاخص های اسپرومتری قبل و پس از درمان در دو گروه مورد مطالعه

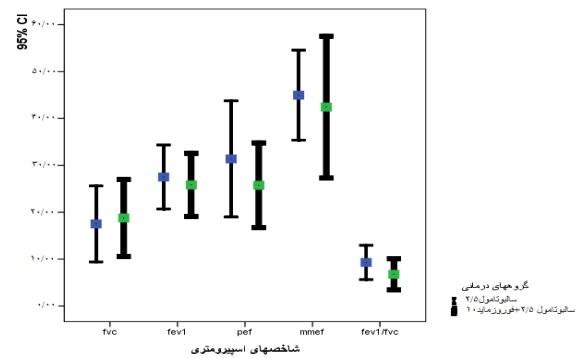
جدول شماره ۲- میانگین و انحراف معیار شاخص های اسپرومتری قبل و پس از درمان در دو گروه مورد مطالعه

شاخص های اسپرومتری	زمان بررسی	سالبوتامول		سالبوتامول و فوروزاماید	
		$\bar{X} \pm SD$	P	$\bar{X} \pm SD$	P
FVC (لیتر)	قبل از درمان	$2/51 \pm 1/18$	<0/001	$2/34 \pm 1/20$	0/121
	پس از درمان	$2/87 \pm 1/23$		$2/57 \pm 0/98$	
FEV1 (لیتر)	قبل از درمان	$1/68 \pm 0/9$	<0/001	$1/41 \pm 0/68$	<0/001
	پس از درمان	$2/11 \pm 1/04$		$1/74 \pm 0/79$	
PEF ($\frac{cm^3}{s}$)	قبل از درمان	$3/95 \pm 2/31$	<0/001	$3/48 \pm 1/67$	<0/001
	پس از درمان	$5 \pm 2/61$		$4/25 \pm 1/80$	
MMEF ($\frac{cm^3}{s}$)	قبل از درمان	$1/30 \pm 0/92$	<0/001	$0/96 \pm 0/67$	<0/001
	پس از درمان	$1/86 \pm 1/32$		$1/39 \pm 0/98$	
FEV1/FVC (درصد)	قبل از درمان	$66/67 \pm 14/58$	<0/001	$63/58 \pm 13/76$	<0/001
	پس از درمان	$72/20 \pm 13/19$		$67/75 \pm 14/88$	

جدول شماره ۳- میانگین و انحراف معیار درصد تغییرات شاخص های اسپرومتری پس از درمان در گروه های درمانی مورد مطالعه

درصد تغییر شاخص های اسپرومتری	گروه درمانی	$\bar{X} \pm SD$	P	اثر گروه های درمانی در مدل آنالیز کواریانس
FVC (لیتر)	سالبوتامول	$17/50 \pm 20/45$	0/823	0/26
	سالبوتامول+فوروزاماید	$18/76 \pm 20/28$		
FEV1 (لیتر)	سالبوتامول	$27/50 \pm 17/27$	0/721	0/544
	سالبوتامول+فوروزاماید	$25/83 \pm 16/68$		
PEF ($\frac{cm^3}{s}$)	سالبوتامول	$31/36 \pm 31/30$	0/457	0/206
	سالبوتامول+فوروزاماید	$25/74 \pm 22/34$		
MMEF ($\frac{cm^3}{s}$)	سالبوتامول	$44/96 \pm 24/27$	0/769	0/974
	سالبوتامول+فوروزاماید	$42/41 \pm 37/42$		
FEV1/FVC (درصد)	سالبوتامول	$9/28 \pm 9/22$	0/300	0/362
	سالبوتامول+فوروزاماید	$6/76 \pm 8/24$		

PEFR گردید [۲۲]. در این مطالعه اگرچه درصد تغییر PEF بعد از درمان در گروه سالیوتامول (۳۱/۳۶) درصد تغییر با انحراف معیار (۳۱/۳۰) و گروه سالیوتامول و فوروزماید (۲۵/۷۴) درصد تغییر با انحراف معیار (۲۲/۳۴) از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$). اما در مقایسه دو گروه مورد مطالعه با یکدیگر از نظر درصد تغییر PEF تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد ($P = 0/46$). در مطالعه‌ای که Pendino و همکاران روی ۴۲ بیمار آسمی حاد بین سنین ۱۸ تا ۴۵ سال انجام دادند، بیماران به‌طور تصادفی بین دو گروه درمانی سالیوتامول توام با نرمال سالین یا سالیوتامول توام با فوروزماید قرار گرفتند و داروها را به‌صورت نبولایزر دریافت نمودند. پس از ۱۵ و ۳۰ دقیقه PEFR مورد بررسی قرار گرفت که تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها دیده نشد. نقاط ضعف این مطالعه نامشخص بودن نحوه تصادفی سازی و حجم کم نمونه بود [۲۰]. در مطالعه‌ای که نائینی و همکاران روی ۲۰ بیمار آسم حاد انجام دادند، ۲۰ بیمار به‌طور تصادفی بین دو گروه دریافت کننده نبولایزر سالیوتامول توام با نرمال سالین یا سالیوتامول توام با فوروزماید قرار گرفتند و شاخص PEFR در این گروه‌ها مورد بررسی قرار گرفت که پس از درمان PEFR در گروه سالیوتامول توام با فوروزماید نسبت به گروه سالیوتامول تنها تفاوت آماری معنی‌داری دیده شد. نقاط ضعف این مطالعه نامشخص بودن نحوه تصادفی سازی، نامشخص بودن معیارهای ورود و خروج، هم‌سانی ضعیف دو گروه مورد مطالعه در شروع و حجم کم نمونه بود [۲۳]. با توجه به اینکه در مطالعه ما بین دو گروه مورد مطالعه قبل از شروع درمان از نظر توزیع فراوانی سن (سه گروه سنی)، جنسیت و شدت آسم مداوم (خفیف، متوسط، شدید) تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت و از نظر میانگین شاخص‌های اسپیرومتری (PEF، MMEF، FEV1/FVC) تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت، دو گروه مورد مطالعه به‌نحو مطلوبی هم‌سان بودند که این هم‌سانی گروه‌ها در شروع مطالعه از نقاط قوت مطالعه ما می‌باشد. در این مطالعه درصد تغییر FEV1/FVC بعد از درمان در گروه سالیوتامول (۹/۲۸) درصد تغییر با انحراف معیار ۹/۲۲، سالیوتامول و فوروزماید (۶/۷۶) درصد تغییر با انحراف معیار ۸/۲۴ ($P < 0/001$) از نظر آماری معنی‌دار بود، اما در مقایسه دو گروه مورد مطالعه با یکدیگر از نظر درصد تغییر FEV1/FVC تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد ($P = 0/30$). در این مطالعه درصد تغییر MMEF بعد از درمان



نمودار شماره ۱- میانگین و فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای درصد تغییر شاخص‌های اسپیرومتری گروه‌های درمانی سالیوتامول با و بدون فوروزماید بعد از درمان

بحث

در این مطالعه اگرچه درصد تغییر FEV1 بعد از درمان در گروه سالیوتامول (۲۷/۵۰) درصد تغییر با انحراف معیار (۱۷/۲۷، $P < 0/001$) و گروه سالیوتامول و فوروزماید (۲۵/۸۳) درصد تغییر با انحراف معیار (۱۶/۶۸، $P < 0/001$) از نظر آماری معنی‌دار بود، اما در مقایسه دو گروه مورد مطالعه با یکدیگر از نظر درصد تغییر FEV1 تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد ($P = 0/72$). در مطالعه‌ای که توسط Karpel و همکاران انجام شد، ۲۴ بیمار با آسم حاد بین سنین ۱۸ تا ۴۵ سال در سه گروه درمانی دریافت کننده متاپروترونول تنها، فوروزماید تنها و فوروزماید توام با متاپروترونول مورد مطالعه قرار گرفتند. پس از دریافت داروها با نبولایزر گروه‌ها از نظر شاخص FEV1 بررسی شدند که تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها دیده نشد [۱۸]. در مطالعه‌ی دیگری که توسط González-Sánchez و همکاران روی ۲۰ کودک آسمی انجام شد، بیماران به‌طور تصادفی به ۲ گروه دریافت کننده نبولایزر سالیوتامول تنها یا سالیوتامول توام با فوروزماید تقسیم شدند و پس از ۳۰ و ۶۰ دقیقه از دریافت نبولایزر داروهای مورد مطالعه شاخص FEV1 بررسی شد و دیده شد که افزایش FEV1 پس از ۶۰ دقیقه بین گروه‌ها تفاوت آماری معنی‌داری نداشت و ایشان نتیجه گرفتند که فوروزماید استنشاقی با سالیوتامول اثر سینرژیستی ندارند [۲۱]. در مطالعه‌ای که توسط Alshehri و همکاران در سال ۲۰۰۵ روی کودکان آسمی در عربستان انجام شد، ۲۰ کودک نبولایزر آلپوترونول، ۲۰ کودک نبولایزر فوروزماید و ۱۹ کودک نبولایزر آلپوترونول و فوروزماید دریافت نمودند و شاخص PEFR و FEV1 بررسی شد. دیده شد که ترکیب فوروزماید و آلپوترونول نسبت به سایر گروه‌ها موجب افزایش قابل توجه

در گروه سالبوتامول (۴۴/۹۶) درصد تغییر با انحراف معیار (۲۴/۲۷، $P < 0/001$) و گروه سالبوتامول و فوروزماید (۴۲/۴۱) درصد تغییر با انحراف معیار (۳۷/۴۲، $P < 0/001$) از نظر آماری معنی‌دار بود، اما در مقایسه دو گروه مورد مطالعه با یکدیگر از نظر درصد تغییر MMEF تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد ($P = 0/77$). در گروه سالبوتامول میانگین FVC قبل از درمان ۲/۵۱ لیتر و بعد از درمان ۲/۸۷ لیتر بود که به میزان ۱۷/۵۰ درصد تغییر داشت که از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$). اگرچه در گروه سالبوتامول و فوروزماید میانگین FVC قبل از درمان ۲/۳۴ و بعد از درمان ۲/۵۷ لیتر بود و به میزان ۱۸/۷۶ درصد افزایش داشت، اما این تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = 0/121$). در ضمن بین دو گروه مورد مطالعه از نظر درصد تغییر FVC تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد ($P = 0/82$). عدم تاثیر فوروزماید در آسم در این مطالعه می‌تواند ناشی از دوز ناکافی فوروزماید در مجاری تنفسی باشد که خود می‌تواند به خاطر ناکارآمدی روش ماسک و نبولایزر باشد. در این مطالعه از روش ماسک و نبولایزر استفاده شد؛ مزیت این روش سهولت استفاده و غیرتهاجمی بودن، دسترسی آسان و ارزان بودن نسبی آن است. از آنجایی که تنها ۱/۳ سیکل تنفسی صرف دم می‌شود، حین نبولیزاسیون ممتد با یک ماسک صورتی تنها ۱/۳ دوز فوروزماید نبولایز شده استنشاق می‌گردد، به علاوه، از این مقدار نیز تنها درصد کمی (۱۰ درصد) به راه‌های هوایی می‌رسد و بقیه یا با بازدم دفع می‌شود، یا خورده می‌شود. بنابراین این احتمال وجود دارد که این مقدار اندک فوروزماید استنشاق شده هیچ گونه اثری بر مجاری هوایی نداشته باشد. در اکثر مطالعات شامل مطالعه Karpel و همکاران [۱۸] و González-Sánchez و همکاران [۲۱] و Nuhoğlu و همکاران [۲۴] نیز مانند مطالعه ما از روش ماسک و نبولایزر استفاده شده بود. اگرچه مقداری از فوروزماید خورده شده طی نبولیزاسیون از دستگاه گوارش جذب می‌شود و وارد سیستم گردش خون عمومی بدن می‌شود، اما هیچ‌کدام از بیماران این مطالعه نیاز به تخلیه ادرار نداشتند که دال بر این است که ممکن است اثرات سیستمیک فوروزماید اندک باشد. به دلیل فقدان مطالعات انجام شده در مورد دوز موثر فوروزماید استنشاقی و تعداد اندک کارآزمایی‌های انجام شده با دوزهای آزمایشی فوروزماید در این مطالعه از دوز پایین این دارو استفاده شد. با توجه به مطالعه انجام شده توسط Karpel و همکاران [۱۸] که از دوز بالاتر فوروزماید (۴۰ mg) استفاده شده و در بیماران آسمی موثر واقع شد، این امکان وجود دارد که با به کار بردن دوزهای بالاتر پاسخ مناسبی حاصل شود. ممکن

است فوروزماید در آسم موثر باشد، اما به دلیل تشابه با مکانیسم اثر با بتا آگونیست‌ها در استفاده هم‌زمان با آنها بر اثر آنها نیفزاید. و یا ممکن است فوروزماید از دارونما موثرتر باشد، اما اثرش به اندازه بتا آگونیست‌ها نباشد؛ در نتیجه در صورت استفاده هم‌زمان با بتا آگونیست‌ها نتواند بیشتر از آنها موجب باز شدن برونش‌ها شود. راه حل مشخص نمودن این تاثیر در این مطالعه مقایسه اثر فوروزماید با دارونما بود؛ اما به دلیل این که پیش‌تر اثر سالبوتامول در بیماران آسمی ثابت نشده بود و هیچ مطالعه‌ای اثر سالبوتامول را با دارونما مقایسه نکرده بود، از نظر اخلاقی مقایسه اثر فوروزماید با دارونما در این مطالعه امکان‌پذیر نبود. علت بالقوه عدم تاثیر فوروزماید در این مطالعه و مطالعات پیشین نامناسب بودن فرمولاسیون فرم تزریقی دارو برای استفاده استنشاقی یا نامناسب بودن فاصله زمانی انجام اسپرومتری پس از دریافت نبولایزر و عدم هم‌خوانی آن با زمان شروع اثر فوروزماید استنشاقی می‌تواند باشد. هم‌چنین، با توجه به اینکه فوروزماید در آب محلول نیست [۱۰] و برای رقیق سازی آن در نبولایزر از آب مقطر استفاده شده است، نداشتن حامل مناسب و نرسیدن مقدار کافی آن به مجاری تنفسی می‌تواند مانع اثر بخشی آن باشد. از نظر سن، جنسیت و شدت آسم بین گروه‌های درمانی ارتباط آماری معنی‌داری دیده نشد. به جز میانگین FVC در گروه دریافت‌کننده سالبوتامول و فوروزماید سایر شاخص‌ها در دو گروه درمانی پس از درمان نسبت به قبل از درمان تفاوت آماری معنی‌داری داشت ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه از نظر میانگین درصد تغییر FEV1 و سایر شاخص‌ها (FVC، PEF، MMEF، FEV1/FVC) پس از درمان بین دو گروه درمانی تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت، می‌توان چنین نتیجه‌گیری نمود که مصرف توام فوروزماید با دوز ۱۰mg و سالبوتامول با دوز ۲/۵ mg نسبت به مصرف سالبوتامول به تنهایی با دوز ۲/۵ mg در بهبود شاخص‌های اسپرومتری بیماران آسم مداوم برتری ندارد. جهت بررسی بیشتر در مورد تاثیر فوروزماید استنشاقی در آسم توصیه می‌شود مطالعه دیگری با دوزهای بالاتر فوروزماید (۲۰ و ۴۰ mg) انجام شود تا مشخص شود که عدم پاسخ در این مطالعه به خاطر دوز پایین فوروزماید بوده یا خیر. هم‌چنین، پیشنهاد می‌شود در مورد تاثیر فوروزماید بر ایبیتلوم مجاری هوایی، مخاط و سلول‌های عضله صاف مطالعات دقیق‌تری انجام گیرد تا مشخص گردد آیا واقعا با در نظر گیری مکانیسم‌های شناخته شده پاتولوژی آسم فوروزماید می‌تواند در درمان آسم موثر باشد.

طرح تحقیقاتی تصویب شده به شماره ۸۹۵۰ توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان می‌باشد.

این مقاله برگرفته شده از پایان‌نامه دوره تخصصی داخلی و

References:

- [1] Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The Asthma Epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355(21): 2226-35.
- [2] GINA R. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Global Initiative for Asthma (GINA) 2007. Available at: <http://ginasthma.org>
- [3] Dan L. Longo, James L. Abbruzzese, Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. Washington: McGraw-Hill; 2012. p. 2102-16.
- [4] Que LG, Liu L, Yan Y, Whitehead GS, Gavett SH, Schwartz DA, et al. Protection from experimental asthma by an endogenous bronchodilator. *Science* 2005; 308 (5728): 1618-21.
- [5] Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1): 4-9.
- [6] Page S, Ammit AJ, Black JL, Armour CL. Human mast cell and airway smooth muscle cell interactions: Implications for asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281(6): L1313-23.
- [7] Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-type bronchoalveolar lavage T-lymphocyte activation in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326(5): 298-304.
- [8] Wang L, Mc Parland BE, Para PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 2003; 123 (3Suppl): 356S-62S.
- [9] NHLBI/NIH. (National Institutes of Health, National Asthma Education and Prevention Program): Managing asthma long term in children 0-4 years of age and 5-11 years of age. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/08-Sec4-It-0-11.pdf>
- [10] Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference 36th ed. Pharmaceutical Press; 1292-5.
- [11] Fedorov IA, Wilson SJ, Davies DE, Holgate ST. Epithelial stress and structural remodelling in childhood asthma. *Thorax* 2005; 60(5): 389-94.
- [12] Verdiani P, Di Stefania C, Baronti A, Bianco S. Effect of inhaled frusemide on the early response to antigen and subsequent change in airway reactivity in atopic patients. *Thorax* 1990; 45(5): 377-81.
- [13] Knox AJ, Ajao P. Effect of frusemide on airway smooth muscle contractility in vitro. *Thorax* 1990; 45(11): 856-9.
- [14] Bianco S, Pieroni MG, Refini RM, Rottoli L, Sestini P. Protective effect of inhaled furosemide on allergen-induced early and late asthmatic reactions. *N Engl J Med* 1989; 321(16): 1069-73.
- [15] Chung KF, Barnes PJ. Loop diuretics and asthma. *Pulm Pharmacol* 1992; 5(1): 1-7.
- [16] Bhure UN, Bhure SU, Bhatt BM, Mistry S, Pednekar SJ, Chari VV, et al. Lung epithelial permeability and inhaled furosemide. *Ann Nucl Med* 2009; 23(6): 549-57.
- [17] Spicuzza L, Ciancio N, Pellegrino R, Bellofiore S, Polosa R, Ricciardolo FL, et al. The effect of inhaled furosemide and acetazolamide on bronchoconstriction induced by deep inspiration in asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59(2):150-4.
- [18] Karpel JP, Dworkin F, Hager D. Inhaled furosemide is not effective in acute asthma. *Chest* 1994; 106(5): 1396-400.
- [19] Hasani A, Pavia D, Spiteri MA, Yeo CT, Agnew JE, Clarke SW, Chung KF. Inhaled frusemide does not affect lung mucociliary clearance in healthy and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1994, 7(8): 1497-500.
- [20] Pendino JC, Nannini LJ, Chapman KR, Slutsky A, Molfino NA. Effect of inhaled furosemide in acute asthma. *J Asthma* 1998; 35(1): 89-93.
- [21] González-Sánchez R, Trujillo-Hernández B, Huerta M, Vásquez C, Trujillo X. Furosemide plus albuterol compared with albuterol alone in children with acute asthma. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23(3): 181-4.
- [22] Alshehri M, Almegamesi T, Alfrayh A. Efficacy of nebulized furosemide in children with moderate attack of asthma. *West Afr J Med* 2005; 24(3): 246-51.
- [23] Nannini LJ, Pendino JC, Molfino NA. Inhaled furosemide and salbutamol in acute asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A422.
- [24] Nuhoglu C, Yaşar Kiliç M, Ceran O. Effectiveness of nebulized furosemide added to nebulized salbutamol in children with acute asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006; 34(2): 54-8.