نقش سن در پاسخ به درمان مبتلایان به حمله حاد آسم

دکتر ابراهیم رضی [*] ، سید غلامعباس موسوی [**] ، دکتر سید علی مسعود [*]

خلاصه

سابقه و هدف: با توجه به شیوع بیماری آسم و کاهش پاسخ سیستم آدرنرژیک در قلب با افزایش سن و تناقض‌های موجود در مورد نقش سن در پاسخ به درمان در سیستم آدرنرژیک ریه و به منظور پاسخ به این فرضیه علمی که آیا سن در پاسخ به درمان مبتلایان به آسم نقش دارد یا خیر ، این تحقیق در مراجعین با حمله حاد آسم طی سال ۱۳۷۶ انجام گرفت.

مواد و روشها: این مطالعه به روش هم گروهی (Cohort) بر روی ۶۲ بیمار در دو گروه سنی افراد کمتر از ۳۵ سال (به تعداد ۲۲ نفر) به عنوان گروه شاهد و افراد بالای ۳۵ سال سن به تعداد ۴۰ نفر به عنوان گروه مورد صورت پذیرفت. تشخیص بیماری براساس شاخص‌های ATS مشخص و کلیه بیماران به مدت یک هفته تحت درمان با سه داروی اسپری سالبوتومول ، کپسول کرومولین سدیم و پردنیزون خوراکی قرار گرفتند. پاسخ به درمان به آزمایش‌های عملکرد ریوی قبل از شروع و یک هفته بعد از درمان به عمل آمد.

یافته‌ها: FEV_1 از ۱/۵±۰/۵ و ۱/۱±۰/۳ لیتر قبل از درمان به ترتیب به ۲/۴±0/5 و ۱/۷±۰/۴ لیتر بعد از درمان (P< ۰/۰۰۱) تغییر پیدا کرد. در ۷۷ درصد از بیماران آسمی جوان ، ۸۰ درصد بیماران مسن ، میزان افزایش FEV_1 بیشتر از ۱۵ درصد بود. خطر نسبی و منتسب به ترتیب ۰/۹۶ و ۰/۰۳-۱، میانگین میزان تغییر FEV_1 از مقدار پایه در بیماران جوان و مسن به ترتیب ۷۸/۲±۵۶/۱ و ۷۱/۶±۴۶/۸ درصد (P =۰/۶۲) و در مردان و زنان آسمی جوان و مسن به تفکیک برابر ۶۹/۸±۴۳ و ۶۵/۴±۴۵/۸ درصد (P=۰/۷۸) و ۹۶/۳±۷۸/۴ و ۷۸/۳±۴۸ درصد بود (P =۰/۴۴) . میانگین حداکثر میزان بهبودی FEV_1 در بیماران آسمی جوان و مسن به ترتیب ۵۷/۳±۲۵/۶ و ۴۶/۳±۲۲ درصد (P =۰/۰۸) و در مردان و زنان آسمی جوان و مسن به تفکیک برابر ۵۶/۴±۲۸ و ۳۷/۱±۱۵/۸ درصد (P<۰/۰۵) و ۵۹/۳±۲۱/۵ و ۵۴/۶±۲۳/۹ درصد می‌باشد (P =۰/۶۵) .

نتیجه‌گیری: پاسخ به درمان در هر دو گروه سنی جوان و مسن بیماران باحمله حاد آسم قابل ملاحظه بوده و به جز در مردان آسمی جوان که حداکثر میزان بهبودی FEV_1 به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به بیماران مسن افزایش دارد ، حداکثر میزان بهبودی FEV_1 در سایر بیماران و هم چنین میزان تغییر FEV_1 متعاقب درمان بین دو گروه از بیماران تغییر قابل ملاحظه‌ای ندارد و سن نقش قابل توجهی در ارزیابی پاسخ به درمان در حمله حاد بازی نمی‌کند.

واژگان کلیدی: آسم حاد ، اثر سن ، پاسخ برنکودیلاتوری

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان ، گروه داخلی

** دانشگاه علوم پزشکی وخدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان ، دانشکده بهداشت

مقدمه

آسم بیماری شایعی است به طوری که در بعضی از مطالعات شیوعی تا ۲۳/۵ درصد برای آن ذکر کرده‌اند (۱). افزایش حساسیت‌پذیری تراشه و برونش‌ها به محرک‌ها را آسم می‌گویند (۲). خوشبختانه در اکثریت موارد از حمله حاد ، بیماری خفیف بوده و بیشتر حملات حاد با تجویز شکل استنشاقی آگونیست‌های گیرنده بتا بهبود می‌یابند (۳،۴). در صورتی که بیماری به درمان جواب نداد می‌توان سایر اشکال دارویی از قبیل کورتیکوستروییدها را نیز تجویز کرد، شکی نیست که پاسخ به درمان در مبتلایان به حمله حاد آسم تفاوت دارد، هر چند در رابطه با تاثیر عامل سن بر روی پاسخ برنکودیلاتوری داروها در آسم مطالعات اندکی به عمل آمده است. با توجه به مطالعات گوناگون ، مشخص گردید که فعالیت سیستم آدرنرژیک با افزایش سن کاهش می‌یابد (۳،۴،۵،۶،۷). به عنوان مثال پاسخ به ایزوپروترنول و پروپرانولول در افراد مسن کاهش می‌یابد. در صورتی که کاهش تاثیرپذیری سیستم آدرنرژیک در ریه افراد مسن مشابه سیستم قلبی باشد، در افراد مسن مبتلا به آسم جهت حصول پاسخ مناسب به برنکودیلاتورها، باید سمپاتومیمتیک بیشتری تجویز شود.

داروهای برنکودیلاتور در هر دو گروه سنی جوان و مسن موثر بوده ، هر چند در افراد جوان دامنه پاسخ به درمان با بتادوآگونیست‌ها بیشتر است و سن نقشی در پیش‌گویی و ارزیابی پاسخ به درمان دارد (۸). در مطالعه دیگری نیز ثابت گردیده که در مبتلایان به حمله حاد آسم عامل سن تاثیری بر پاسخ به درمان به بتاآگونیست‌ها ندارد(۹). از طرفی مشخص شده که اثر برنکودیلاتاسیون ناشی از داروهای مشابه آتروپین با پیشرفت سن ثابت باقی مانده و براین اساس است که در افراد مسن داروی ایپراتروپیوم بروماید اثر بیشتری از آلبوترول دارد(۱۰).

هدف از این مطالعه ارزیابی نقش سن بر روی پاسخ به درمان با داروهای گشاد کننده برنش در بیماران مبتلا به اشکال حاد آسم مراجعه کننده به درمانگاه و بخش خصوصی طی سال ۱۳۷۶ می‌باشد.

مواد و روشها

این پژوهش به صورت تحلیلی از نوع هم گروهی (Cohort) بر روی تمام بیمارانی انجام گرفت که مطابق با معیارهای عملی ATS (American Thoracic Society) تشخیص آسم در آنها مسجل شده بود به طوری که حداقل ۱۵ درصد برگشت‌پذیری در FEV1 را بعد از درمان با سالبوتامول استنشاقی نشان بدهند (۲). تحقیق بر روی بیمارانی صورت پذیرفت که دچار حمله حاد بیماری بودند به طوری که از نظر شدت بیماری در مرحله ۴ بیماری و FEV1 آنها کمتر از ۶۰ درصد مورد انتظار باشد (۱۱) . بیماران به دو گروه سنی کمتر از ۳۵ سال و بیشتر از ۳۵ سال تقسیم شدند. علت این انتخاب در بدو امر به خاطر همگونی با مطالعه‌های قبلی و سپس بدین دلیل می‌باشد که مرز ۳۵ اصولاً میانگین سنی است که افراد مبتلا به حمله حاد آسم به واحد فوریتها مراجعه می‌کنند (۱۶، ۱۵، ۱۴، ۱۳، ۱۲) . بیماران با شرح حال ابتلای به برنشیت ، آمفیزم و سایر اختلالات ریوی حاد یا مزمن ، افزایش فشار خون ، آریتمی‌های قلبی ، آنژین ناپایدار و سایر بیماریهای قلبی عروقی مهم و هم چنین بیماران با سابقه ممتد و استفاده طولانی از سیگار و شرح حال تماس با گازهای مضرّ و سمی از بررسی خارج شدند . تمامی افراد تحت این مطالعه ، کسانی بودند که حد اعلای همکاری را در انجام طرح داشتند. از تمام بیمارانی که حداقل تا ۲۴ ساعت قبل از مراجعه هیچ دارویی را

مصرف نکرده بودند اسپیرومتری به عمل آمد. کلیه بیماران به مدت یک هفته تحت درمان با mg ۳۰ پردنیزون روزانه به طور منقسم و اسپری سالبوتامول دوپف هر ۶ ساعت (هر پف معادل mg ۱۰۰) قرار گرفتند و جهت جلوگیری از عود حملات روزی ۳ عدد کپسول کرومولین سدیم (Intal) با دستگاه Spmhaler (هر کپسول معادل mg ۲۰ کرومولین سدیم ساخت کارخانه Fisons, Plc انگلستان) یک روز بعد از رفع حمله حاد بیماری تجویز می‌گردید. طرز مصرف صحیح دارو به کلیه بیماران آموزش داده شد . اسپیرومتر مدل ۷۲۲ ساخت شرکت فرافن برای سنجش مقادیر پایه آزمایش‌های عملی ریه (FEF25,75%,FEV1 ,FVC) به کار رفت. از بین مانورهایی که بیمار جهت انجام اسپیرومتری انجام می‌داد ، مانوری انتخاب می‌گردید که در آن بیمار بیشترین مقدار حجم را مطابق با ATS داشته باشد (۱۷).

چنانچه بیمار همکاری لازم را در انجام آزمایش مبذول می‌داشت و اختلاف FVC در سه مانور به عمل آمده کمتر از ۵ درصد بود، اسپیرومتری یک هفته بعد از تکمیل دوره درمان تکرار می‌گردید و نتایج آن همراه با خصوصیات بیمار از نظر جنس و سن در فرم اطلاعاتی ثبت می‌گردید.

علاوه بر توجه به مقادیر کمی و مقدار قابل انتظار آزمایش‌های عملی ریه، درصد تغییر شاخص‌های عملکرد ریوی نسبت به مقدار پایه خود (قبل از شروع درمان) با محاسبه معادله زیر انجام می‌گرفت:

$FEV1$ اولیه / (مقدار $FEV1$ اولیه - مقدار $FEV1$ بعد از درمان - میزان تغییر $FEV1$ ×۱۰۰

جهت حذف و کاهش تورش (bias) ناشی از اثر سن و قد، مقادیر FEV1 به صورت درصد مورد انتظار (predicted) طبیعی بیان شده و از طرفی به خاطر حذف تورش ناشی از اختلاف میزان انسداد مجاری هوایی ، بهبودی واقعی به صورت ماکسیمم درصد بهبودی FEV1 بیان می‌شد.

$FEV1$ اولیه با پایه - مقدار $FEV1$ قابل انتظار / مقدار $FEV1$ اولیه با پایه - مقدار $FEV1$ بعد از درمان = حداکثر میزان بهبودی $FEV1$ ×۱۰۰

از طرفی خطر نسبی (Relative Risk) و خطر منتسب (Atributable Risk) نیز محاسبه گردید.

یافته ها

از ۶۲ بیماری که تحت مطالعه قرار گرفتند ، ۲۲ نفر آنها جوان در سنین ۷/۴±۲۱/۲ سال (۱۵ نفر مرد و ۷ نفر زن) بودند و ۴۰ نفر آنها مسن در سنین ۹/۸±۵۲/۸ سال (۱۹ نفر مرد و ۲۱ نفر زن) بودند. در جدول (۱) مشخصات پایه آزمایش‌های عملکرد ریوی بیماران ذکر شده است.

جدول ۱- میانگین و انحراف استاندارد مشخصات پایه آزمایش‌های عملکرد ریوی بیماران جوان و مسن آسمی درمان شده شهر کاشان طی سال ۱۳۷۶

شاخص / گروه	بیماران آسمی جوان (n =۲۲)	بیماران آسمی مسن (n =۴۰)	نتیجه T-test
FEV1 پایه (لیتر)	۱/۵±۰/۵	۱/۱±۰/۳	۰/۰۰۳
FEV1 پایه (درصد)	۴۵/۸±۱۱/۸	۴۲±۱۱/۴	۰/۲۱
FEV1 پایه (لیتر)	۳/۲±۰/۸	۲/۶±۰/۶	۰/۰۰۱

همان طوری که در جدول (۱) ملاحظه می‌شود بین درصد FEV1 پایه در هر دو گروه سنی با هم قبل از درمان تفاوتی وجود ندارد ولی بین مقادیر کمی و درصد قابل انتظار FEV1 با یکدیگر اختلاف معنی‌داری وجود دارد (P =۰/۰۰۳) . در جدول (۲) مقادیر آزمایش‌های عملکرد ریوی بعد از درمان هر کدام از گروهها خلاصه شده است.

جدول ۲ـ میانگین و انحراف استاندارد آزمایش‌های عملکرد ریوی انجام شده در بیماران درمان شده آسمی جوان و مسن

گروهها / شاخص	بیماران آسمی جوان (n =۲۲)	بیماران آسمی مسن (n=۴۰)	نتیجه T-test
FEV_1 (لیتر)	۲/۴±۰/۵	۱/۷±۰/۴	۰/۰۰۱
FEV_1 (درصد قابل انتظار)	۷۶/۷±۱۵	۶۸/۲±۱۵/۲	۰/۰۴
ماکسیمم درصد بهبودی FEV_1	۵۷/۳±۲۵/۶	۴۶/۳±۲۲	۰/۰۸
ماکسیمم درصد بهبودی FEV_1 در مردان	۵۶/۴±۲۸	۳۷/۱±۱۵/۸	۰/۰۲
ماکسیمم درصد بهبودی FEV_1 در زنان	۵۹/۳±۲۱/۵	۵۴/۶±۲۳/۹	N.S
درصد تغییر FEV_1	۷۸/۲±۵۶/۱	۷۱/۶±۴۶/۸	N.S
درصد تغییر FEV_1 در مردان	۶۹/۸±۴۳	۶۵/۴±۴۵/۸	N.S
درصد تغییر FEV_1 در زنان	۹۶/۳±۷۸/۴	۷۸/۳±۴۸	N.S

NS= Not Significance

میانگین FEV_1 در هر دو گروه سنی نسبت به مقدار پایه به طور قابل توجهی بعد از درمان افزایش دارد (در هر دو گروه سنی جوان و مسن $P<۰/۰۰۱$) . همان طوری که از جدول (۲) برمی‌آید از نظر تغییر میزان FEV_1 بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود ندارد. از طرفی، هر چند بین میانگین حداکثر میزان بهبودی FEV_1 در دو گروه سنی جوان ومسن اختلاف دارد ولی این اختلاف تنها در مردان معنی‌دار است ($P=۰/۰۲$) . مقدار میانگین FEV_1 پایه در افراد جوان نسبت به افراد مسن بیشتر است (به طور متوسط به ترتیب ۱/۵±۰/۵ و ۱/۱±۰/۳ لیتر می‌باشد $P=۰/۰۰۳$).

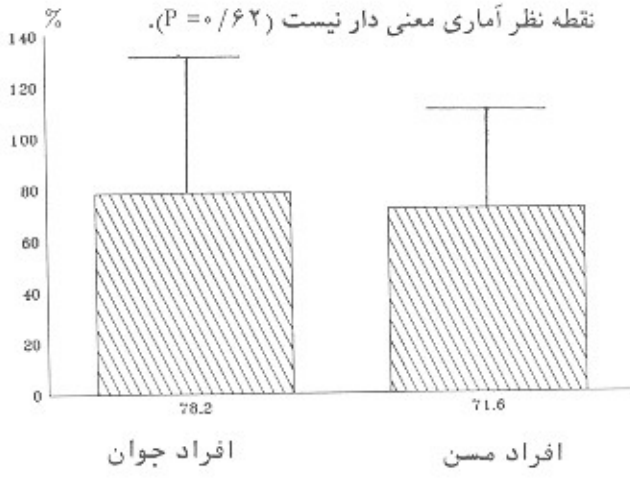
میزان بهبودی بیشتر از ۱۵ درصد در ۱۷ نفر از افراد گروه جوان (۷۷ درصد) و در ۳۲ نفر از افراد مسن (۸۰ درصد) مشاهده می‌شود (جدول ۳).

جدول ۳ـ توزیع فراوانی درصد بهبودی در بیماران درمان شده مبتلا به حمله حاد آسم بر حسب سن در سال ۱۳۷۶

بهبودی / گروهها	بیشتر از ۱۵ درصد	کمتراز ۱۵ درصد	جمع
آسمی‌های جوان	۱۷ (۷۷/۳)	۵ (۲۲/۷)	۲۲ (۱۰۰)
آسمی‌های مسن	۳۲ (۸۰)	۸ (۲۰)	۴۰ (۱۰۰)

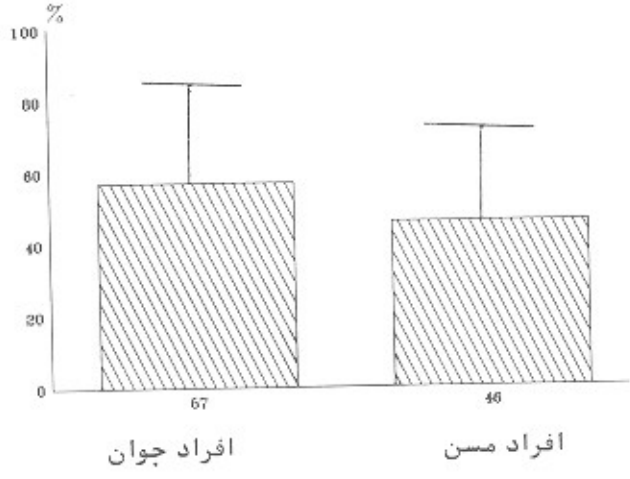
با مراجعه به جدول (۳) و با توجه به محاسبه خطر نسبی و منتسب که به ترتیب برابر با ۰/۹۶ و ۰/۰۳-۱ است مشخص می‌شود که سن نقشی در پاسخ به درمان ندارد و یا به عبارتی ارتباطی بین سن و پاسخ به درمان مشاهده نمی‌گردد و در نمودار (۱) میانگین درصد تغییر FEV_1 در هر کدام از گروههای سنی بیماران آسمی درمان شده ملاحظه می‌شود. هر چند میزان تغییر FEV_1 در

بیماران جوان نسبت به بیماران مسن بیشتر است ولی از نقطه نظر آماری معنی دار نیست (P =۰/۶۲).



نمودار ۱- توزیع میزان تغییر FEV1 پس از درمان در بیماران آسمی جوان و مسن شهر کاشان طی سال ۱۳۷۶

ارزیابی پاسخ به درمان براساس میزان تغییر مقدار پایه در جمعیت‌هایی که اختلاف قابل توجهی در مقادیر پایه خودداشته باشند گمراه کننده است، بنابراین در این گونه موارد باید به حداکثر میزان بهبودی در طول درمان توجه کرد (نمودار ۲) . با این محاسبه ، اختلاف بین گروههای سنی به واسطه تغییری که بعد از درمان ایجاد می‌شود از بین می‌رود.



نمودار ۲- توزیع حداکثر میزان بهبودی FEV1 پس از درمان در بیماران آسمی جوان و مسن شهر کاشان طی سال ۱۳۷۶

بحث

تحقیق نشان داد که در بیماران آسمی مراجعه کننده با حمله حاد ، سن نقش چندانی در ارزیابی پاسخ به درمان بازی نمی‌کند و تنها در مردان جوان مبتلا به آسم باعث معنی‌دار شدن حداکثر میزان بهبودی می‌گردد. به عبارت دیگر ، افراد مسن مبتلا به آسم نسبت به افراد جوان پاسخ‌دهی کمتری ندارند. میزان بهبودی آزمایش‌های عملکرد ریوی در هر دو گروه سنی یکسان بود. در این مطالعه جهت حذف تورش ناشی از میزان انسداد مجاری هوایی و به خاطر ارایه مقدار واقعی بهبودی با فرمول «حداکثر میزان بهبودی» این مقدار محاسبه گردید ولی علیرغم کاربرد فرمول اصلاحی مذکور، اختلاف معنی‌داری در پاسخ به درمان بین دو گروه سنی دیده نشد.

بیماران آسمی مراجعه کننده با حمله حاد آسم بیشتر در سنین ۳۵-۳۰ سال بوده ومیانگین FEV1 آنها هنگام حمله حدود ۳۰ درصد قابل انتظار است (۱۶). البته در مطالعه حاضر میزان FEV1 پایه قابل انتظار هنگام حمله در حد بالاتری قرار دارد (به ترتیب در گروه سنی جوان و مسن ۴۵/۸ و ۴۲ درصد). این اختلاف ناشی از نحوه انتخاب بیماران بوده چون بیشتر بیماران مراجعه کننده با حمله حاد به کلینیک خصوصی تحت مطالعه قرار گرفتند.

در حمله حاد آسم علت پیدایش انسداد مجاری هوایی ناشی از انقباض عضلات صاف تراشه‌ای - برونشی و التهاب مجاری هوایی است و هفت روز جهت رفع انسداد و حصول بهبودی آزمایش‌های عملی ریه کافی می‌باشد. هر چند در بعضی از مطالعات، این بررسی را طی سه ساعت بعد از حمله حاد انجام داده‌اند (۸،۹).

البته این زمان جهت کاهش ادم کافی نیست ولی با توجه به فاصله هفت روز درمطالعه حاضر ، دخالت تاثیر

عامل التهاب مخاطی نیز برطرف شده است. چون التهاب مخاطی مانع از تاثیر داروهای بتاآگونیست در ایجاد اتساع مجاری هوایی می‌شود.

در بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسداد ریه پاسخ به درمان با ایپراتروپیوم و سالبوتامول با سن ارتباط داشته و در افراد بالاتر از ۴۰ سال پاسخ به درمان با ایپراتروپیوم بیشتر بوده و در افراد کمتر از ۴۰ سال پاسخ به سالبوتامول بیشتر است (۱۵) . سالبوتامول در بیماران آسمی و ایپراتروپیوم در بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسداد ریه اثر بیشتری دارند (۱۸،۱۹)، این اختلاف احتمالاً به خاطر جوان‌تر بودن بیماران آسمی و مسن‌تر بودن بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریه می‌باشد.

در این مطالعه هر چند میزان تغییر FEV1 نسبت به مقدار پایه در آسمی‌های جوان در مقایسه با افراد مسن بیشتر است (۷۸ درصد در مقابل ۷۲ درصد) که از نظر آماری قابل توجیه نیست ولی باید به این موضوع نیز توجه کرد که در افراد مسن مقادیر پایه معمولاً نسبت به افراد جوان کمتر است. مطالعات گوناگون حاکی از این می‌باشند که بهبودی در آزمایش‌های عملکرد ریوی ارتباط زیادی به میزان انسداد جریان هوا دارد (۲۱ ، ۲۰). بر همین اساس در روش ما مبنای ارزیابی براساس محاسبه حداکثر میزان بهبودی FEV1 قرار گرفت. مشابه این حالت در پژوهش‌های دیگر نیز وجود دارد (۸،۹) که این امر باعث اصلاح تغییرات موجود در آزمایش‌های عملکرد ریوی پایه بیماران می‌شود. با این اصلاح هیچ گونه تغییر قابل ملاحظه‌ای بین گروه بیماران مطالعه شده نسبت به سن مشاهده نگردید.

در بعضی از مطالعات در رابطه با تغییر FEF25-75% نسبت به سن ، اختلاف قابل توجهی دیده نشد (۸).

در سیستم قلبی - عروقی با افزایش سن پاسخ آدرنرژیک دچار وقفه شده و در افراد مسن در مقایسه با افراد جوان نیاز به مقدار بیشتری ایزوپروترنول یا پروپرانولول جهت ایجاد میزان تغییر مشابه در ضربان قلبی می‌باشد (۴). سالبوتامول در بیماران آسمی از نظر زمانی و از نظر مقدار دارویی که جهت وصول حداکثر اثر برنکودیلاتوری لازم است بهتر از ایپراتروپیوم است و حداکثر پاسخ حاصل در FEV1 با سالبوتامول در مقایسه با ایپراتروپیوم در هر دو گروه سنی بیماران آسمی جوان و مسن بیشتر می‌باشد. اصولاً حداکثر اثر ایپراتروپیوم جهت افزایش آزمایش‌های عملکرد ریوی با ۸۰-۴۰ میکروگرم و در مورد سالبوتامول با ۸۰۰ میکروگرم آن حاصل می‌شود (۱۸). وقفه سیستم بتاآدرنرژیک با افزایش سن مشاهده نمی‌گردد (۱۸). با بالا رفتن سن ، کاهش تعداد و کاهش پاسخ دهی گیرنده‌های بتا در ریه روی نمی‌دهد. داروهای آنتی کولینرژیک و بتاآگونیست در هر دو گروه از افراد جوان و مسن آسمی موثر بوده و اصولاً سن معیار مناسبی جهت ارزیابی پاسخ به درمان نیست (۸).

هیچ کدام از بیماران حاضر تحت درمان با ترکیبات متیل گزانیتن قرار نگرفتند چون درمان تصادفی بتاآگونیست‌ها همراه با تئوفیلین در آسم حاد اثر سودمند اضافی ندارد (۲۲،۲۳). تئوفیلین نه تنها اثر استنشاقی سالبوتامول را افزایش نمی‌دهد بلکه باعث تشدید اثر سمیت آن نیز می‌گردد و تجویز آن با عوارض جانبی زیادی از قبیل تهوع ، سردرد ، لرزش ، تاکی کاردی و آریتمی‌های قلبی همراه است (۲۴،۲۵). در بعضی از تحقیقات بین سطح سرمی تئوفیلین با FEV1 همبستگی دیده نشده است (۹).

در بیماران جوان و مسن مراجعه کننده با حمله حاد آسم که تحت درمان با داروهای ضد آسم به طور

مشابه قرار می‌گیرند پس از طی یک هفته عامل سن نقشی در ارزیابی پاسخ به درمان بازی نمی‌کند و تنها حداکثر میزان بهبودی در مردان مبتلا به حمله حاد آسم در مقایسه با افراد مسن جلب توجه می‌کند و این می‌رساند که در افراد مسن آسمی پاسخ به درمان با داروهای ضد آسم نسبت به افراد جوان کاهش نیافته است و یا به عبارتی در درمان موارد حاد حمله آسم سن معیار مناسبی جهت ارزیابی پاسخ به درمان نیست.

References:

1. Woolcock AJ., Asthma. In: Murray N (Ed). Textbook of Respiratory Medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994: 1288-1330.
2. American Thoracic Society. A statement by the committee on diagnostic standards for non-tuberculous disease, Am Rev Respir Dis. 1962; 85: 762-768.
3. Vestal RF. Wood AJ. Shand DG., Reduced beta adrenoreceptor sensitivity in the elderly, Clin Pharmacol Ther. 1979; 26: 181-186.
4. Barnes R. Raskind M. Gumbercht G. Halter J., The effects of age on the plasma catecholamine response to mental stress in man, J Clin Endocrinol Metab. 1982; 54: 64-69.
5. Gross N., Ipratropium bromide, N Engl J Med. 1988; 319: 486-494.
6. Rowe J. Troen B., Sympathetic nervous system and aging in man, Endocrinol Rev. 1989; 1: 167-178.
7. Buehler F. Kiowski W. Van Brummelen P., Plasma catecholamines and cardiac renal and peripheral vascular adrenoreceptor mediated in different age groups of normal and hypertensive men, Clin Exp Hypertens. 1980; 2: 409-426.
8. Kradjan WA. Driesner NK. Abuan TH., Effect of age on bronchodilator response, Chest. 1992; 101: 15545-15551.
9. Rodrigo G. Rodrigo C., Effect of age on bronchodilator response in acute severe asthma treatment, Chest. 1997 ; 112: 19-23.
10. Ullah M. Newman GB. Saunders KB., Influence of age on response to ipratropium and salbutamol in asthma, Thorax. 1981; 36: 523-529.
11. Hargreave FE. Dolovich J. Newhouse MT., The assessment and treatment of asthma: a conference report, J Allergy Clin Immunol. 1990; 85: 1098-1111.

12. Colacone A. Afilalo M. Wolkove N. A comparison of albuterol administered by metered dose inhaler (and holding chamber) or wet nebulizer in acute asthma. Chest. 1993; 104: 835-841.

13. Rodrigo G. Rodrigo C., Comparison of salbutamol delivered by nebulizer or metered-dose inhaler with a pear-shaped spacer in acute asthma, Curr Ther Res. 1993; 54: 797-808.

14. Rodrigo G. Rodrigo C., Assessment of the patient with acute asthma in the emergency department: a factor analytic study, Chest. 1993; 104: 1325-1328.

15. Rodrigo G. Rodrigo C., A new index for early prediction of hospitalization in patients with acute asthma, Am J Emerg Med. 1997; 15: 8-13.

16. Fanta CH. Isreal E. Sheffer AL., Managing and preventing severe asthma attacks, J Respir Dis. 1993; 13: 94-108.

17. American Thoracic Society ATS standardization of spirometry- 1994 Update. AM J Respir Crit Care Med. 1995; 152: 1107-1136.

18. Easton P. Jaude C. Dhingra S., A comparison of the bronchodilating effects of a beta- 2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide) given by aerosol alone or in sequence, New Engl J Med. 1986; 315: 735-739.

19. Tashkin DP. Ashutish K. Bleecker ER., Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipatropium bromide with metaprotranol in chronic obstructive pulmonary disease, Am J Med. 1986; 81: 81-90.

20. Rebuck SR. Chapman K. Abboud R., Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airway disease in the emergency room, Am J Med. 1987; 82: 59-64.

21. Braun SR. McKenzie WN. Copeland C., A comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease, Arch Intern Med. 1989; 149: 544-547.

22. Rodrigo C. Rodrigo G., Treatment of acute asthma: lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophulline given in addition to high dose of salbutamol delivered by metered dose inhale with a spacer, Chest. 1994; 106: 1071-1076.

23. Siegel D. Sheppard D. Gelb A., Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma, Am

Rev Respir Dis. 1985; 132: 283-286.

24. Seeler CN. Theophylline toxicity clinical features of 116 consecutive cases. Am J Med. 1990; 83: 567-576.

25. Bittar G. Friedman HS., The arrhythmogenicity of theophylline: a multivariate analysis of clinical determinants, Chest. 1991; 99: 1415-1420.