

بررسی تأثیر تجویز متوترکسات در آسم وابسته به کورتیکواستروئید

دکتر غلامرضا درخشان دیلمی، دانشیار بخش ریه، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر سمراد محرابی، متخصص بیماریهای داخلی

Methotrexate in The Treatment of Steroid Dependent Asthma ABSTRACT

Despite the role of oral corticosteroids in management of sever asthma, use of these drugs needs careful awareness of its many side effects. There are controversies about the role of methotrexate in lowering the need for corticosteroids in these patients. In this study an attempt has been made to determine methotrexate effects in corticosteroid dependent asthma. Six patients were entered in a double-blind placebo controlled crossover trial and randomly allocated to two groups. Each group got a 12 weeks course of treatment with 15 milligrams of methotrexate or placebo wich thereafter was changed to the other regimen. In comparison with placebo, methotrexate caused a 62.5% less need for oral corticosteroid ($P < 0.01$) and a 20% increase in FEV₁ ($P < 0.05$). We concluded that the use of low doses of oral methotrexate results in less need for oral corticosteroid in treatment of corticosteroid dependent asthma.

Keywords: Corticosteroid dependent asthma, Methotrexate, Crossover trial

چکیده

دارو می شود.

مقدمه

آسم یکی از بیماریهای شایع دستگاه تنفسی است که بیش از ۵٪ بالغین را گرفتار می کند (۱). این بیماری مزمن منجر به محدودیتهای قابل ملاحظه در جنبه های فیزیکی، روانی و اجتماعی زندگی بیماران شده، و بر سیر زندگی آنان تأثیر می گذارد (۲). هنگامی که علائم بیمار به نحو مناسبی کنترل نشود اهمیت عوامل روانی در زندگی اجتماعی فرد بیشتر می گردد. متأسفانه علیرغم ارائه و استفاده از روشهای تشخیصی و درمانی جدید هنوز مرگ و میر ناشی از این بیماری رو به افزایش است (۳). در طول ۲۰ سال گذشته داروهای جدیدی برای درمان آسم عرضه شده اند که شامل آگونیستهای بتا-۲، متیل گزانتینها و آنتی کلپتروزیک های انتخابی برای گیرنده های M3 می باشند. در حال حاضر آسم به عنوان یک بیماری مجاری هوایی با نوع ویژه ای از التهاب (۵،۴) شناخته شده که با حضور ماست سل های فعال شده، ائوزینوفیلها و لنفوسیت های T مشخص می شود. با توجه به این، امروزه نگرش درمانی ما نیز نسبت به آسم تغییر کرده و بر استفاده زودرس تر و گسترده تر از داروهای ضدالتهابی

علی رغم استفاده از کورتیکواستروئید خوراکی در اغلب موارد آسم شدید، مصرف این دارو همواره با ترس از عوارض جانبی فراوان آن همراه است. گزارشات متناقضی در مورد نقش متوترکسات به عنوان یک کاهنده نیاز به استروئید در این بیماران وجود دارد. این مطالعه در صدد است که نقش متوترکسات را در آسم وابسته به گلوکوکورتیکوئید ارزیابی کند. شش بیمار مبتلا به آسم وابسته به گلوکوکورتیکوئید در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی با طرح متقاطع و کنترل دارونما وارد شدند. بیماران در دو دوره ۱۲ هفته ای متوترکسات هفتگی با دوز ۱۵ میلی گرم یا دارونما دریافت کردند. زمانی که بیماران با متوترکسات درمان شدند، ۶۲/۵۵٪ کاهش در میزان نیاز به گلوکوکورتیکوئید خوراکی در مقایسه با مصرف دارونما مشاهده گردید ($P < 0.01$). ضمناً در دوره درمان با متوترکسات نیز FEV₁ به میزان ۲۰٪ نسبت به دوره درمان با دارونما افزایش نشان داد ($P < 0.05$). این مطالعه نشان می دهد که در بیماران مبتلا به آسم وابسته به گلوکوکورتیکوئید مصرف متوترکسات خوراکی با دوز کم منجر به کاهش نیاز به این

استنشاقی بویژه استروئیدهای استنشاقی تأکید بیشتری می‌شود (۵). برخی از بیماران با وجود استفاده از داروهای یاد شده نیاز به مصرف کورتیکواستروئیدهای خوراکی دارند که قطع و یا کاهش مقدار این دارو در بعضی از آنان موجب تشدید علائم بیماری می‌شود. در چنین شرایطی لازم است مدت استفاده از آن طولانی شود و متأسفانه در مواردی علی‌رغم این درمان نیز علائم بیماری فروکش نمی‌کند. البته عوارض جانبی کورتیکواستروئیدهای خوراکی مثل هیپرگلیسمی، چاقی، پرفشاری خون و استئوپنی (۷،۶) موارد تجویز آن را محدود به بیمارانی می‌کند که به سایر روشهای درمانی پاسخ نداده‌اند.

با توجه به عوارض جانبی کورتیکواستروئیدها در بیماران مبتلا به آسم وابسته به گلوکوکورتیکوئید پژوهشگران در صدد یافتن جانشین‌هایی برای این داروها بوده‌اند و در این زمینه متوترکسات و املاح طلا بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند. متوترکسات یک آنتاگونیست دی‌هیدروفولات ردوکتاز است که وقتی با دوز کم (۷/۵-۱۵ mg/awk) مصرف شود به صورت یک داروی ضدالتهای عمل می‌کند (۸). متوترکسات با دوز کم بطور گسترده‌ای در پسوریازیس (۹) و آرتریت روماتوئید (۱۰، ۱۱، ۱۲) مورد استفاده قرار می‌گیرد. به علاوه مصرف آن در سندرم رایتز و بیماریهای التهابی روده (۱۳) نیز با موفقیت‌هایی همراه بوده است.

برای نخستین بار استفاده از آن در آسم در بیماری که آرتریت پسوریاتیک و آسم همزمان داشت شناخته شد (۸).

بعضی بررسیهای موجود نشان می‌دهند نیاز به کورتیکواستروئید در بیماران مبتلا به آسم وابسته به کورتیکواستروئید در جریان درمان با متوترکسات هفتگی با دوز کم کاهش یافته است (۸، ۱۵، ۲۱، ۲۶)، گرچه برخی مطالعات دیگر چنین تأثیری را نشان نداده‌اند (۲۲، ۲۳). لذا ما بر آن شدیم تا مطالعه‌ای در مورد بیماران آسمی وابسته به گلوکوکورتیکوئید انجام دهیم.

مواد و روش

بیماران

هشت بیمار مبتلا به آسم که نیاز به کورتیکواستروئید خوراکی داشتند وارد مطالعه شدند. FEV1 بیماران باید در پاسخ به برونکودیلاتور استنشاقی ۱۵٪ افزایش می‌یافت و خصوصیات تعریف آسم بر اساس تعریف انجمن ریه آمریکا در مورد آنان صدق

می‌نمود (۲۴).

وابسته به گلوکوکورتیکوئید به کسی گفته شد که علاوه بر استروئیدهای استنشاقی، بتا ۲ آدرنرژیک استنشاقی و تنوفیلین خوراکی، حداقل ۷/۵ میلی‌گرم پردنیزولون نیز به مدت یک سال مصرف کرده یا عوارض مصرف استروئید در وی بروز نموده باشد. جدول ۱- ویژگی‌های شش بیمار مبتلا به آسم در هنگام ورود به مطالعه

شماره بیمار	سن	جنس	FEV ₁ (L/S)	تعداد ماههای دوز پردنیزولون مصرف استروئید	مصرف صرفی
۱	۲۰	مذکر	۱/۱۲	۴۸	۱۵
۲	۳۹	مؤنث	۰/۸۰	۲۵	۱۰
۳	۵۰	مؤنث	۱/۲۴	۱۲۰	۱۵
۴	۶۵	مذکر	۰/۹۴	۱۴۰	۱۰
۵	۳۰	مؤنث	۱/۵۶	۱۲	۱۰
۶	۵۹	مؤنث	۱/۲۸	۷۴	۱۰
متوسط	۴۴	---	۱/۱۶	۷۰	۱۱/۷

از ورود بیمارانی که واجد هر یک از شرایط ذیل بودند به مطالعه خودداری شد: بیمارانی که قبل از شروع درمان با استروئید، دیابت قندی نیازمند درمان دارویی داشتند، morbid obesity (وزن ۳۰٪ بیش از IBW)، الکلیسم، اختلالات روانی، کراتینین بیش از ۱ mg/dl، هموگلوبین زیر ۱۰ g/dl، پلاکت زیر ۱۵۰۰۰/mm^۳ WBC، کمتر از ۳۵۰۰/mm^۳، آنزیمهای کبدی بیش از ۲ برابر مقدار طبیعی یا هپاتومگالی یا هپاتیت اخیر یا فعال، اولسریپیتیک فعال، IBD فعال، عفونت باکتریال محتاج درمان آنتی‌بیوتیکی در زمان ورود به مطالعه، آلبومین زیر ۳/۵ g/dl، سابقه مصرف سیگار بیش از ۱۰ pack/yr و مصرف سیگار در عرض پنج سال اخیر، بیماری نسج بینابینی ریه در عکس سینه (CXR)، diffusing capacity کمتر از ۵۰٪ طبیعی، ABPA، حاملگی، شیردهی و یا مصرف استروئید بعلت بیماری‌های دیگر.

زنان مورد بررسی یا باردار نمی‌شدند یا حداقل ۸ هفته قبل از شرکت در مطالعه OCP مصرف کردند و تا ۱۲ هفته پس از اتمام مطالعه نیز آن را ادامه دادند. زنان مردانی که در مطالعه شرکت کردند نیز از این روش استفاده نمودند. قبل از ورود به مطالعه از همه بیماران یک رضایت‌نامه آگاهانه گرفته می‌شد.

طرح مطالعه

پژوهش حاضر یک کار آزمائی بالینی دوسو کور تصادفی با طرح متقاطع و کنترل دارونما است. در شروع مطالعه برای هر بیمار آزمایشات زیر صورت گرفت:

CBC with diff & PLT, BUN, Cr, AST, ALT, ALP, LDH, Bil (T,D), albumin, P'T, Pregnancy test (females),

U/A

Theophylline level

CXR, DLCO, flow-volume curve

قبل از ورود به مطالعه به مدت ۱۰-۴ هفته بیماران تحت بررسی قرار گرفتند. در این زمان مقدار سایر داروهای مصرفی بیمار به میزان مناسب رسیده و سعی شد تا حدی که عملکرد ریه آنان تحت تأثیر قرار نگیرد، مقدار استروئید به تدریج کاهش یابد. دو بیمار در این مدت از ادامه شرکت در بررسی سرباز زدند و از مطالعه خارج شدند. مطالعه با شش بیمار دیگر ادامه یافت.

بعد از این مرحله بیماران به طور تصادفی در دو گروه تحت درمان با دارونما یا متوترکسات قرار گرفتند. بیماران در هفته اول ۳ قرص ۲/۵ میلی‌گرم متوترکسات یا ۳ عدد دارونما را در یک روز به صورت یک دوز منفرد و در هفته‌های بعد ۶ عدد قرص متوترکسات یا ۶ عدد دارونما را در یک روز به صورت دوز منفرد مصرف کردند و این روش تا انتهای مطالعه ادامه یافت. بعد از ۱۲ هفته بیمارانی که تا آن زمان متوترکسات دریافت کرده بودند، دارویشان به دارونما تغییر داده شد و بالعکس. با گذشت ۱۲ هفته دیگر کل مدت مطالعه به ۲۴ هفته بالغ شد.

در طول مطالعه بیماران از مصرف الکل، آنتی‌بیوتیک‌های حاوی سولفا (سولفادیاژین، سولفاستامید، سولفاسالازین، سولفی‌سوکسازول، داپسون، فنسیداز، آسپیرین، NSAIDs، دیورتیکها، کوتریموکسازول، باریتورانتها، فنی‌توئین، پروبنسید و استروئیدهای تزریقی و طولانی اثر منع شدند. سایر داروها مثل پرونکودیلاتورها، آدرنرژیک، تئوفیلین، موکولیتیکها، اکسیکورتونها، استروئیدهای استنشاقی و دکونژستانهای موضعی و خوراکی ادامه یافت.

به بیماران یک diary card داده شده بود که در آن روزانه علائم سرفه، خس‌خس سینه، تنگی نفس را بر اساس score تعریف شده از صفر تا پنج، فشار بر قفسه صدری، بیدار شدن از خواب در شب به علت آسم و سایر علائم را ثبت کردند. در ضمن PEFr را در دو نوبت صبح و عصر هر نوبت ۳ مرتبه اندازه گرفته و بهترین آنها را ثبت نمودند. مقادیر مصرف بتا-۲ آدرنرژیک استنشاقی، استروئید استنشاقی، استروئید خوراکی و تئوفیلین خوراکی نیز روزانه ثبت گردید.

پس از هر ۴ هفته بیمار با diary card پر شده مراجعه نموده و آزمایشات شامل اسپرومتری، سطح سرمی تئوفیلین، کراتینین سرم، ترانس‌آمینازهای کبدی و شمارش کامل سلولهای خونی و شمارش پلاکتی انجام گرفت. اگر نتایج اسپرومتری و diary card criteria تغییر نکرده یا بهبود یافته بود، مقدار پردنیزولون ۲/۵ میلی‌گرم کاهش می‌یافت، و نتایج آزمایشات و تستهای عملکرد ریه ثبت می‌شد. در انتهای مطالعه نیز DLCO و CXR انجام گردید.

با افزایش بیش از ۳ برابر مقدار AST در حین مطالعه، بیماران از بررسی خارج شدند. اگر شمارش پلاکت در حین درمان به کمتر از

$150000/mm^3$ یا تعداد نوتروفیلها به کمتر از $2000/mm^3$ می‌رسید درمان را قطع می‌کردیم.

تجزیه و تحلیل آماری

نقطه پایانی (end point) اصلی مطالعه ما مقدار پردنیزولون بود. علاوه بر آن FEV₁ (L/S)، FVC(L) و علائمی چون سرفه، خس‌خس سینه، تنگی نفس و بیدار شدن از خواب در شب به علت آسم در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفتند.

به منظور از بین بردن carry over effect احتمالی تنها ۸ هفته آخر دوره در هر گروه در تحلیل نهایی منظور و این نتایج با ۴ هفته آخر فاز اولیه مطالعه که در آن بیمار متوترکسات یا دارونما دریافت نمی‌کرد مقایسه شد.

در آسالیز نتایج از روش Friedman Two-way ANOVA استفاده گردید.

نتایج

سن، جنس و میزان مصرف قبلی پردنیزولون در شش بیماری که مطالعه بطور کامل در مورد آنها انجام شد در جدول ۱ آمده است. مقدار پردنیزولون ذکر شده قبل از کاهش تدریجی اولیه بوده است. نتایج بیمارانی که مطالعه به طور کامل در مورد آنها انجام گردید در جدول ۲ آمده است.

جدول ۲- مقادیر بالینی و آزمایشگاهی بیماران در ۸ هفته آخر دوره ۱۲ هفته‌ای بر حسب داروی دریافتی

نام متغیر	آغازین*	دارونما	متوترکسات	Pvalue
دوز پردنیزولون (mg/d)	۱۰/۸۲	۷/۲۹	۲/۷۳	S۰/۰۰۹۸
FEV ₁ (L/S)	۱/۱۷	۱/۱۱	۱/۳۳	S۰/۰۴۷۸
FVC(L)	۲/۱۷	۲/۱۹	۲/۳۱	NS۰/۵۱۳۴
سرفه	۰/۹۸	۱/۳۵	۲/۹۳	NS۰/۸۴۶۵
خس‌خس	۱/۱۷	۱/۰۶	۰/۷۰	NS۰/۲۲۳۱
تنگی نفس	۱/۶۲	۱/۶۴	۲/۲۸	NS۰/۸۴۶۵
بیدار شدن شبانه	۱/۴۴	۱/۴۸	۱/۰۸	NS۰/۵۱۳۴

S- از لحاظ آماری معنی دار است، NS- از لحاظ آماری معنی دار نیست
* مقدار متوسط ۲ هفته اول شروع مطالعه را نشان می‌دهد.

این مطالعه نشان می‌دهد که متوترکسات با مقدار کم می‌تواند نیاز به پردنیزولون را در بیماران آسمی وابسته به گلوکوکورتیکوئید کاهش دهد. مقدار متوسط پردنیزولون ۷/۲۹ mg/d در دوره درمان با دارونما و ۲/۷۳ mg/d در دوره درمان با متوترکسات بود که کاهش معادل ۶۲/۵۵٪ را نشان می‌دهد ($P < ۰/۰۱$).

میزان FEV₁ نیز در دوره درمان با متوترکسات نسبت به دوره درمان با دارونما افزایشی به میزان ۲۰٪ را نشان داد ($P < ۰/۰۵$).

یا تزریق عضلانی نباید باعث تفاوت قابل ملاحظه بین یافته‌ها در مطالعات مختلف گردد، چون متوترکسات معمولاً از راه خوراکی نیز به خوبی جذب می‌شود (۱۴).

دو مطالعه‌ای (۱۷، ۲۶) که در مورد مصرف متوترکسات در آسم به نتایج مثبت دست یافتند، به صورت parallel بوده‌اند. اما هیچیک از مطالعات با نتیجه مثبت از تزریق عضلانی متوترکسات استفاده نکرده‌اند. مشخص نیست که آیا این اختلافات می‌تواند در نتیجه نهایی مطالعه مؤثر باشند یا خیر.

بر اساس مطالعه‌ای که ما انجام دادیم به این نتیجه رسیدیم که متوترکسات با دوز کم به صورت pluse منجر به کاهش میزان نیاز به گلوکوکورتیکوئیدها می‌شود (جدول ۲) و این کاهش در همه شش بیمار مورد مطالعه ما دیده شد.

بعلاوه در این بررسی مشاهده گردید که متوترکسات با مقدار کم نسبت به دارونما منجر به بهبود در FEV1 بیماران می‌شود که از نظر آماری نیز معنی‌دار می‌باشد ($P < 0/05$). بهبود در FEV1 در همه مطالعات قبلی بجز مطالعه Dyer و همکاران (۱۹) مشاهده شده است.

در مطالعه ما بین علائم بالینی در گروه دریافت‌کننده متوترکسات با گروه دارونما تفاوت معنی‌داری از نظر آماری مشاهده نشد. در مطالعه Mullarkey و همکاران (۱۶) تفاوت قابل ملاحظه‌ای در علایم بالینی ۲۵ بیمار مبتلا به آسم وابسته به گلوکوکورتیکوئید که به مدت ۲۸-۱۸ ماه با متوترکسات با مقدار کم

یکی از بیماران در جریان مطالعه دچار وخامت آسم شد که در بیمارستان بستری گردید و تحت درمان با استروئید وریدی قرار گرفت. بعداً مشخص شد که این حادثه در دوره درمان با دارونما در فرد مزبور روی داده است. یکی از بیماران دچار استوماتیت شد که با مصرف قرص اسید فولیک ۱ mg/d بهبود یافت. بیمار مزبور در این زمان تحت درمان با متوترکسات بود.

یکی از بیماران دچار اسهال شد که بررسیهای بالینی و آزمایشگاهی علت خاصی را نشان نداد. بیمار تحت نظر قرار گرفت و بعد از یک هفته اسهال وی برطرف شد. بعداً مشخص شد که این حادثه در جریان درمان با دارونما روی داده است.

بحث

اغلب مطالعات در مورد مصرف متوترکسات در آسم کاهش متوسط تا زیاد (۷۶-۳۳٪) میزان نیاز به استروئیدها را به همراه بهبود در علائم بالینی نشان داده‌اند (جدول ۳). دو مطالعه کاهش قابل ملاحظه در میزان نیاز به گلوکوکورتیکوئیدها را در هر دو گروه متوترکسات و دارونما بدون تفاوت قابل توجه بین دو گروه ذکر کرده‌اند (۲۳، ۲۲). در یکی از این دو مطالعه بیماران هر هفته ویزیت می‌شدند که احتمالاً Compliance آنها را بالا می‌برد و می‌توانست توجیهی برای کاهش قابل توجه نیاز به استروئید در هر دو گروه متوترکسات و دارونما باشد. در یکی از این دو مطالعه (۲۲) نحوه انجام مطالعه به صورت parallel و نحوه تجویز متوترکسات نیز به صورت تزریق عضلانی بود. نحوه مصرف دارو به صورت خوراکی

جدول ۲- خلاصه مطالعات انجام شده در مورد مصرف متوترکسات در آسم و مقایسه نتایج آنها

شماره مآخذ (سال)	تعداد بیماران	طرح مطالعه	مدت مطالعه	دوز متوترکسات (mg/wk)	تغییر دوز استروئید در گروه دارونما	تغییر دوز استروئید در گروه متوترکسات	توضیح
۱۳ (۱۹۸۶)	۶	CR	۱۹-۶ ماه	۷/۵-۱۵	۳/۲۳٪ کمتر	N/A	---
۲۷ (۱۹۸۶)	۱۴	DB, Pl, C	۲۴ هفته	۱۵	۵/۳۶٪ کمتر	۵/۵ بیشتر	$P < 0/01$
۲۸ (۱۹۹۰)	۲۵	Pes	۲۴-۱۸ ماه	۱۵-۵۰	۲/۷۶٪ کمتر	N/A	$P < 0/0001$
۲۹ (۱۹۹۰)	۶۹	DB, Pl, R	۲۴ هفته	۱۵	۵۰٪ کمتر	۱۴٪ کمتر	$P < 0/01$
۳۴ (۱۹۹۱)	۱۷	DB, Pl, P, R	۱۳ هفته	۱۵	۶/۳۹٪ کمتر	۲/۴۰٪ کمتر	---
۳۱ (۱۹۹۱)	۱۰	DB, Pl, P, R	۱۲ هفته	۱۵	۳۶٪ کمتر	۹٪ کمتر	$P < 0/01$
۳۰ (۱۹۹۱)	۵	CR	۱-۳ سال	۱۵-۲۵	>۷۵٪ کمتر	N/A	سن ۱۰-۱۶ سال
۳۷ (۱۹۹۱)	۲۵	Pes	< ۲۴ ماه	۱۰-۱۵	۴۴-۳۹٪ کمتر	N/A	---
۳۲ (۱۹۹۲)	۷	Pes	۱۷-۴ ماه	۷/۵-۱۷/۵	۶/۶۶٪ کمتر	N/A	---
۳۵ (۱۹۹۴)	۱۱	DB, Pl, C, R	۲۴ هفته	۱۵	۷/۳۴٪ کمتر	۴/۲۰٪ کمتر	$P < 0/01$
۳۳ (۱۹۹۴)	۲۱	DB, Pl, C, R	۳۳ هفته	۱۵	۲/۱۴٪ کمتر	۱/۹ بیشتر	$P < 0/05$
۳۸ (۱۹۹۵)	۲۴	DB, Pl, P, R	۱۶ هفته	۱۵	۲۴٪ کمتر	۵٪ کمتر	$P < 0/01$
مطالعه ما (۱۹۹۷)	۶	DB, Pl, C, R	۱۲ هفته	۱۵	۷/۷۴٪ کمتر	۶/۳۲٪ کمتر	$P < 0/01$

تحت بررسی قرار دادیم تا مصرف استروئید آنها در حالی که تستهای عملکرد ریوی در حد مطلوب باقی مانده به حداقل برسد و بیماری آنها در یک وضعیت پایدار باشد. با این وجود مشاهده شد که میزان نیاز به پردنیزولون در بیماران تحت درمان با دارونما نیز ۳۲/۶۲٪ کمتر از فاز اولیه مطالعه بوده است. این امر نشان می‌دهد که مطالعات کنترل شده‌ای لازم است تا نقش داروها را در تغییر سیر بیماریهای مزمن بررسی کند.

ورود در یک مطالعه تحقیقاتی، Compliance بیمار نسبت به داروهای معمول را افزایش داده و آنها اطمینان بیشتری به نتایج درمانی پیدا می‌کنند (۲۷).

با وجود نتایج گرفته شده از مطالعه ما و سایر مطالعات به نظر می‌رسد که هنوز زود است تا متوترکسات با دوز کم را برای همه بیماران مبتلا به آسم وابسته به گلوکوکورتیکوئید توصیه کنیم. مطالعه ما نشانگر شواهدی مقدماتی در تأثیر کوتاه‌مدت متوترکسات به عنوان یک عامل کاهش‌دهنده مقدار استروئید در بیماران مبتلا به آسم وابسته به گلوکوکورتیکوئید است. اما مطالعات بیشتری نیاز است تا اثرات طولانی مدت و کم خطر بودن درمان با مقادیر کم متوترکسات و نحوه انتخاب بیمار برای استفاده از این درمان را مشخص کند.

به صورت pulse هفتگی تحت درمان قرار گرفته بودند مشاهده شده، اما در مطالعات Dyer و همکاران (۱۹) و shiner و همکاران (۱۷) تفاوتی در علائم بالینی بیماران تحت درمان با متوترکسات نسبت به دارونما مشاهده نگردیده است.

سطح سرمی تئوفیلین از این نظر اندازه‌گیری شد که در مطالعه Glynn-Barnhart و همکاران (۲۸) نشان داده شده که متوترکسات خوراکی با مقدار کم منجر به ۱۹٪ کاهش در کلیترانس تئوفیلین می‌شود. لذا مهم است که در بیمارانی که همزمان تحت درمان با متوترکسات خوراکی با مقدار کم و تئوفیلین هستند سطح سرمی تئوفیلین اندازه‌گیری شود.

در مطالعه ما متوترکسات به خوبی توسط بیماران تحمل شد، بجز یک بیمار که زخمهای دهانی پیدا کرد که با مصرف اسید فولیک خوراکی بهبود یافت. در سایر بیماران عوارض متوترکسات بروز نکرد. هیچ بیماری به علت عدم تحمل دارو یا عوارض دارویی از مطالعه خارج نشد. البته این مسأله می‌تواند ناشی از تعداد کم بیماران و زمان کوتاه مطالعه باشد.

همانگونه که ذکر گردید برای جلوگیری از carry over effect احتمالی یک دارو در فاز بعدی، تنها ۸ هفته آخر در هر دوره درمان با دارونما یا متوترکسات در تجزیه و تحلیل نهایی آماری وارد شد و در واقع یک washout period ۴ هفته‌ای وجود داشت. در ضمن قبل از ورود به مطالعه، ما هر یک از بیماران را به مدت ۱۰-۴ هفته

منابع

- 1- McFadden ERJR. Pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 413-24.
- 2- National Institutes of Health. Global initiative of asthma. Chapter 2. *Epidemiology*. 1995; 9-24.
- 3- Barnes PJ. New drugs for asthma. *Eur Respir J* 1992; 5: 112-36.
- 4- Baenes PJ, Lee TH. Recent advances in asthma. *Postgrad Med J* 1992; 68: 942-53.
- 5- Kay AB. Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 893-910.
- 6- Siegel SC. Overview of corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 312-20.
- 7- Kehrl JH, Fauci AS. The clinical use of glucocorticoids 1983; 50: 2-8.
- 8- Mullarkey MF, Webb DR, Pardee NE. Methotrexate in the treatment of steroid dependent asthma. *Ann Allergy* 1986; 56: 347-50.
- 9- Ternowitz T, Bjerring P, Anderson PH, Schroder JM, Kraghalla K. Methotrexate inhibits the human C5a - induced skin response in patients with psoriasis. *J Invest. Dermatol* 1987; 89: 192-6.
- 10- Tugwell P, Bennett K, Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1989; 107: 358-60.
- 11- Health and Public Policy Committee, American College of Physicians. methotrexate in rheumatoid arthritis *Ann Intern Med* 1987; 107: 418-19.
- 12- Schnabel A, Gross WL. Low dose Methotrexate in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*, 1994; 23: 310-27.
- 13- Kozarek RA, Patterson DJ, Erelfand MD, Botoman YA, Terrence JB, Kenneth RW. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 353-6.
- 14- First DF. Clinical pharmacology of very lowdose methotrexate for use in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985; (suppl 12) 12: 11-14.
- 15- Mullarkey MF, Blumenstein BA, Andrade WP, Bailey GA, Olason J, Wetzel CE. Methotrexate in the treatment of corticosteroid - dependent asthma. A double blind crossover study. *N Engl J Med* 1988; 318: 603-7.
- 16- Mullarkey MF, Lammert JK, Blumenstein BA. Long-term Methotrexate treatment in corticosteroid - dependent asthma. *Ann Intern Med* 1990; 112: 577-81.

- 17- Shiner RJ, Nunn AJ, Chung KF, Geddes DM. Randomized, double - blind, placebo controlled trial of Methotrexate in steroid - dependent asthma. *Lancet* 1990; 336: 137-40.
- 18- Stempel DA, Lammert J, Mullarkey MF. Use of Methotrexate in the treatment of steroid, dependent adolescent asthmatics. *Ann Allergy* 1991; 67: 346-8.
- 19- Dyer PD, Vaughan TR, Weber RW. Methotrexate in the treatment of steroid dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 205-12.
- 20- Guss S, Portnoy J. Methotrexate treatment of server asthma in children 1992; 89: 635-9.
- 21- Stewart II GE, Diaz JD, Locky RF, Seleznick MJ, Trudeau WL, Ledford DK, Comparison of oral puls Methotrexate with placebo in the treatment of severe glucocorticosteroid - dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 482-9.
- 22- Erzurum SC, Leff JA, Cochran JF, Ackerson LM, Szeffler, SJ, Martin RJ, Cott GR. Lack of benefit of Methotrexate in server steroid - dependent astha. A double - blind placebo - controlled study. *Ann Inern Med* 1994; 114: 354-60.
- 23- Coffey MF, Sanders G, E schenbacher WL, Tsien A, Ramesh S, Weber RW, Toews GB, McGune WJ. The Role of Methotrexate in the management of steroid - dependent asthma. *Chest* 1994; 105: 117-21.
- 24- Medical Sectionof the American Lung Association. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-43.
- 25- Sorkness CA, Busse WW, Bush RK. Use of Methotrexate in corticosteroid - dependent adult asthma. a twenty four month analysis. [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 298.
- 26- Kanzow G, Nowak D, Magnussen H. Short term effect of Methotrexate in severe steroid - dependent asthma. *Lung* 1995; 173(4): 223-31.
- 27- Woods J, Williams J, Tavel M. The two - period crossover designin medican ?? *Ann Intern Med* 1989; 110: 560-6.
- 28- Glynn - Barnhart AM, Erzurum SC, Leff JA, Martin RJ, Cochran JE, Cott GR, Szeffler SJ. Effect of low-dose Methotrexate on the disposition of glucocorti coids and theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 180-6.