

## مقارنة فعالية تأثير مركب (سالبوتامول - الابراتروبيوم بروميد) مع فعالية السالبوتامول لوحده في معالجة الداء الرئوي الانسدادي المزمن

الدكتور مالك حجازية\*  
مصطفى البرغوث\*\*

(تاريخ الإيداع 16 / 1 / 2017. قُبِلَ للنشر في 27 / 3 / 2017)

### □ ملخص □

يشكل COPD مشكلة مهمة من مشاكل الصحة العامة، و ينجم عن هذا المرض أعباء اجتماعية و اقتصادية كبيرة سواء على المريض وعائلته من جهة أو على الجهات الصحية المسؤولة عن العلاج من جهة أخرى. على الرغم من التطور الكبير في تدبير مرضى COPD، إلا أن إيجاد العلاج الأمثل من بين الخيارات العلاجية المطروحة ما يزال مدار بحث ويجب أن يتمتع بفوائد أكبر من الناحية السريرية و الاقتصادية سواء على المريض أو المؤسسات المسؤولة عن المريض .

أجريت هذه الدراسة لمقارنة تأثير مشاركة (سالبوتامول مع الابراتروبيوم بروميد) مع تأثير السالبوتامول لوحده في علاج مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن المستقر، من خلال مقارنة التحسن في قيمة كل من الحجم الزفيري الأقصى في الثانية الأولى (FEV1) و الحجم الزفيري الأقصى الكلي (السعة الحيوية القسرية) (FVC) بعد شهر من استخدام العلاج .

اشتملت الدراسة على 80 مريض ( 53 ذكراً و 27 أنثى )، و تراوحت أعمارهم بين (45 - 81) سنة، من بينهم (63) مريض مدخن و (17) مريض غير مدخن .

أظهرت الدراسة أنه لدى المرضى الموضوعين لمدة شهر على مشاركة (سالبوتامول + إبراتروبيوم بروميد) كان التحسن الحاصل في قيمة FEV1 (بمقدار 0.35 لتر) و في قيمة FVC (بمقدار 0.61 لتر) أعلى من التحسن الحاصل في قيمة FEV1 (بمقدار 0.28 لتر) و في قيمة FVC (بمقدار 0.48 لتر) لدى المرضى الموضوعين لمدة شهر على العلاج بالسالبوتامول لوحده .

**الكلمات المفتاحية:** الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD)، سالبوتامول، إبراتروبيوم بروميد، الحجم الزفيري الأقصى في الثانية الأولى (FEV1)، السعة الحيوية القسرية (FVC).

\* أستاذ - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز التنفسي) - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.  
\*\* طالب دراسات عليا (ماجستير) - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

## Compare of the effect of (salbutamol-ipratropium bromide) with the effect of salbutamol alone in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Dr. Malek Hejazia \*  
Moustafa AL-Barouth \*\*

(Received 16 / 1 / 2017. Accepted 27 / 3 / 2017)

### □ ABSTRACT □

COPD is a major public health problem , and it results with an extensive social and economical burden on both the patient and his family on one hand and the healthcare system on the other . Despite the great advances in the management of patients with COPD , the use of the optimal treatment of the proposed treatment options is still being discussed , and Must achieve greater benefit for both patients and the healthcare system .

This research is designed to study and compare the effect of the combination (salbutamol and ipratropium bromide) with the effect of salbutamol alone in the treatment of patients with stable COPD , by studying and comparing the improvement in the forced expiratory volume in the first second (FEV1) and in forced vital capacity ( FVC) after a month of a treatment .

The study included 80 patients (53 males and 27 females), the patients were between 45-81 years of age , 63 patients were smokers and 17 were nonsmokers.

The study showed that after a month on therapy , for patients treated with the combination (salbutamol + ipratropium bromide) the increasing in FEV1 was 0.35 liters and in FVC was 0.61-liter , while , for the patients treated with salbutamol alone , the increasing in FEV1 was 0.28 liters and FVC was 0.48-liter .

We concluded that a combination of ipratropium bromide and salbutamol is more effective at improving pulmonary function than salbutamol alone.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), salbutamol, ipratropium bromide, forced expiratory volume in the first second (FEV1) forced vital capacity (FVC)

---

\*Professor, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

\*\*Postgraduate Student, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria

**مقدمة:****تعريف الداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD :**

التعريف الحالي المُعتمد للمرض هو تعريف المبادرة العالمية للأمراض الرئوية الانسدادية المزمنة

: (1) (GOLD) (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)

" COPD هو مرض قابل للوقاية و العلاج ، ويتوافق بتأثيرات خارج رئوية هامة - قد تزيد حدة المرض عند

بعض الأفراد - و تأثيرات رئوية تتمثل في تحدد التدفق (الجريان) الهوائي بشكل غير قابل للعكس بصورة كاملة .

يكون تحدد الجريان الهوائي مترقياً و مترافقاً مع استجابة التهابية غير طبيعية في الرئة تجاه بعض الجزيئات الضارة و

الغازات السامة و خاصة دخان التبغ " .

**الوبائيات**

COPD هو مرض رئوي شائع و مشكلة صحية عامة كبرى . وهو بحسب منظمة الصحة العالمية WHO

السبب الرابع للوفاة في العالم ، و من المتوقع أن يصبح السبب الثالث للوفاة بحلول عام 2020 . فهو مسؤول عن

أكثر من 2,75 مليون حالة وفاة سنوياً ، أي ما يعادل 4.8% من الوفيات العالمية (2) . ازداد انتشار المرض منذ

عدة عقود بسبب زيادة انتشار التدخين في القرن العشرين . معدل الانتشار أعلى بقليل عند الذكور ولكن معدل

الانتشار بين النساء في ارتفاع و حالياً تتقارب النسبة بين النساء و الرجال . يحدث المرض و يتظاهر بشكل رئيسي عند

الأفراد بعمر أكبر من 40 سنة.

**عوامل الخطر**

○تدخين السجائر وكذلك التدخين السلبي

○التعرض المهني و البيئي

○الاستعداد الوراثي

○تلوث الهواء داخل المنزل وخاصة من وقود الكتلة الحيوية.

○الربو و فرط الحساسية القصبية يعد حامل خطورة خاصة عند النساء

○الحالة الاقتصادية الاجتماعية

**الآلية المرضية و التشريح المرضي**

**1- المرض على مستوى الطرق الهوائية**

**القصبات**

فرط تصنع وضخامة في الغدد تحت المخاطية وضخامة ، و ازداد عدد خلايا غوبلت . تُستبدل الظهارة

الطبيعية بمناطق بقعية من حوّل شائك و خلل تنسج (3). يزداد عدد العضلات الملساء في الطرق الهوائية . ويحدث

إعادة بناء (remodeling) . ارتشاج جدران القصبات بخلايا التهابية تكون السيطرة فيها للوحيدات و اللمفاويات خاصة

للمفاويات التائية CD8<sup>+</sup>.

**القصبات**

حوّل خلايا غوبلت مع سدادات مخاطية ، التهاب ، فرط تصنع عضلات ملساء و تليّف . يقود تخرب

البرانشيم الرئوي إلى فقد الارتباطات السنخية مؤهباً بذلك لانخماص الطرق الهوائية الصغيرة خاصة في الزفير .

## 2- المرض على مستوى البرانشيم الرئوي - النفاخ

يعرف النفاخ بأنه تخرب و تضخم في المسافات الهوائية ما بعد القصبيات الانتهائية يصنف النفاخ (4) إلى :

**النفاخ المركزي (centriacinar) :** هو أكثر أشكال النفاخ ترافقاً مع التدخين المطول للسجائر . تكون الإصابة فيه فيما بعد القصبيات الانتهائية أي تصاب القصبيات النزفية وكذلك الأقبية والأسناخ وتبقى الأوعية الشعرية في الجدار السنخي طبيعية في النفاخ المركزي على مستوى القصبيات التنفسية ضمن العنبة والأسناخ والقنوات السنخية - تُصيب الآفة المناطق العلوية والخلفية من الرئتين أكثر من المناطق السفلية .

**النفاخ الشامل (Panacinar) :** توسع المسافات الهوائية التنفسية للفصيص الرئوي الثانوي (أي القصبيات التنفسية والقنوات السنخية والأسناخ) وكذلك الأوعية الشعرية في الجدار السنخي يحدث النفاخ الشامل بشكل شائع في قاعدة الرئة عند المدخنين بالتوافق مع نفاخ مركزي في قمة الرئة .

### الفيزيولوجيا المرضية (5)

#### • تحدد الجريان الهوائي في الداء الرئوي الانسدادي المزمن

تضيّق الطرق الهوائية الناجم عن تقلص العضلات الملساء ، و عن التليف حول القصبي و تخرب جدر الأسناخ الذي يؤهب لحدوث انخماص في الطرق الهوائية الصغيرة أثناء الزفير . يتواجد النفاخ و التهاب القصبيات معاً بشكل شائع في COPD المتوسط و الشديد .

#### مطاوعة و حجوم الرئة في النفاخ

حتى في حالات النفاخ الخفيف ، تتناقص ضغوط الارتداد المرن . هنالك ازدياداً في قدرة الرئة على التمدد بالتوافق مع ازدياد في كل من السعة الرئوية الكلية TLC ، السعة الوظيفية المتبقية FRC ، و الحجم المتبقي RV ، و تناقص في السعة الحيوية VC .

#### التظاهرات السريرية للداء الرئوي الانسدادي المزمن

**القصة المرضية:** الأعراض الأكثر شيوعاً عند مرضى COPD هي السعال المنتج و الزلة التنفسية .  
**الفحص السريري:** يكون الغطيط (Rhonchi) أكثر شيوعاً عند المرضى الذين يشكون من زلة تنفسية وتسمع عادةً خلال الشهيق والزفير . لايعتبر الوزيز موجوداً ثابتاً ولا يتعلّق بشدة الانسداد . حيث أن أكثر الموجودات ثباتاً عند مرضى COPD العرضيين هو تطاول زمن الزفير .

#### التشخيص

#### وظائف الرئة : قياس التنفس (Spirometry)

يعتبر النقص في نسبة FEV1/FVC (علاقة تيفنو) إلى أقل من 70 % مُشخصاً لانسداد الطرق الهوائية.

#### المعالجة

#### 1- التقليل من عوامل الخطر :

الإقلاع عن التدخين

الإقلال من التعرض لعوامل الخطر الأخرى

#### 2- العلاج الدوائي للمرض المستقر :

**الموسعات القصبية (6):** مقلدات بيتا ، مضادات الكولين ، الميتيل كزانثين

الستيروئيدات القشرية : الإنشاقية ، الجهازية، (السورات)

اللقاحات: لقاح الانفلونزا ولقاح المكورات الرئوية

المقشعات : في حالات خاصة

### 3- العلاج غير الدوائي للمرض المستقر

-العلاج طويل الأمد بالأكسجين

-إعادة التأهيل الرئوي (التدريب على تحمل الجهد، التغذية، الدعم النفسي للمريض).

-العلاج الجراحي

### 4- الوقاية و العلاج للسورات .

#### مقلدات - بيتا ( $\beta_2$ -Agonists)

يُشير هذا المصطلح إلى مجموعة من الأدوية التي ترتبط بمستقبلات بيتا الأدرينرجية في العضلات الملساء للطرق الهوائية ، و ينتج عنها توسيع قصبي و تحسن في الجريان الهوائي عند بعض مرضى COPD (7). يمكن تقسيم مقلدات بيتا المتوافرة حالياً إلى :

مقلدات بيتا قصيرة الأمد ( SABA ) : تتميز بأن تأثيرها سريع البدء (بعد استنشاقها ب 5-15 دقيقة ) و يستمر لمدة 2 - 4 ساعات . هناك العديد من مركبات (SABA) وأكثرها استخداماً هو albuterol (salbutamol) .

مقلدات بيتا طويلة الأمد ( LABA ) : تحتاج زمناً أطول ليبدأ تأثيرها و لكنها تُعطي توسيعاً قصبياً لما يقارب 12 ساعة أو أكثر . يتوفر حالياً دواعين من LABA هما formoterol الذي يتميز بأن تأثيره يبدأ بسرعة مشابهة ل SABA ، و salmeterol الذي هو أبطأ نوعاً ما من ناحية البدء بالتأثير .

#### مضادات الكولين (Anticholinergics)

تعمل مضادات الكولين كموسعاتٍ قصبيةٍ من خلال حصارها لتأثير الأستيل كولين على المستقبلات

الموسكارينية M3 ، التي تُحدثُ تقلصاً في العضلات الملساء للطرق الهوائية (8).

مضادات الكولين قصيرة الأمد (SAMA) : أهمها ipratropium و يُحدث توسيعاً قصبياً في غضون 10 -

15 دقيقة من بدء استخدامه و يدوم لمدة 4 - 6 ساعات .

يتوفر ipratropium بعدة أشكالٍ دوائيةٍ بما فيها الشكل المحلول المستخدم في جهاز الإرداذ .

مضادات الكولين طويلة الأمد (LAMA) : أهمها Tiotropium و تأثيره بطيء البدء ولكن مدة تأثيره مُطوّلة

تصل إلى 24 ساعة لأنه ينزاح عن المستقبلات ببطءٍ شديدٍ، يصل إلى ذروة التوسيع القصبي بعد 1 - 2 ساعة .

يتوفر tiotropium فقط على شكل بخاخ بودرة جافة DPI .

#### أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث :

الدراسة العملية

COPD هو مشكلة مهمة من مشاكل الصحة العامة . ينجم عنه أعباء اجتماعية و اقتصادية كبيرة سواءً على

المريض و عائلته أو على الجهات الصحية المسؤولة عن العلاج . على الرغم من التطور الكبير في العلاج المستخدم

عند مرضى COPD ، إلا أنّ العلاج الأمثل من بين الخيارات العلاجية المطروحة ما يزال مدار بحثٍ للتوصل إلى علاج يتمتع بفوائد أكبر من الناحية السريرية و الاقتصادية سواءً على المريض أو المؤسسات المسؤولة عن المريض . وانطلاقاً من قاعدة أن العلاج بالموسعات القصبية هو حجر الأساس في علاج مرضى COPD ، كانت دراستنا هذه محاولةً لتحديد العلاج الأمثل من بينها ، حيث تم تصميم هذه الدراسة لمقارنة التأثير الموسّع للقصبات للسالبوتامول الإنشافي مع التأثير الموسّع للقصبات لمركب السالبوتامول مع إبراتروبيوم بروميد على وظائف الرئة عند المرضى المستقرين .

#### هدف البحث :

1. دراسة شذوذات وظائف الرئة عند مرضى COPD .
2. تقييم التحسن في انسداد الجريان الهوائي من خلال spirometry بعد استخدام سالبوتامول لوحده و استخدام المشاركة (سالبوتامول مع إبراتروبيوم بروميد) عند هؤلاء المرضى .
3. المقارنة بين تأثير سالبوتامول لوحده و تأثير المشاركة (سالبوتامول -إبراتروبيوم بروميد) على تحسين انسداد الجريان الهوائي من خلال spirometry عند مرضى COPD .

#### عينة البحث :

تمّت دراسة عينة من مرضى COPD الذين راجعوا مشفى الأسد الجامعي و مشفى تشرين الجامعي في الفترة الممتدة ما بين تموز 2015 و تموز 2016 .

حيث تم وضع تشخيص COPD بحة لكل المرضى وفقاً للقصة المرضية و المعايير السريرية والشعاعية ووظائف الرئة المُشخّصة بعد إعطاء أربع بخات من الهالبوتامول أو جلسة إرزاز بالهالبوتامول (نسبة FEV1/FVC أقل من 70%) .

تم استبعاد المرضى الراضين لإجراء وظائف الرئة ، ومرضى السورة الحادة ل COPD و مرضى الرجفان الأذيني واحتشاء العضلة القلبية الحديث . كذلك تم استبعاد مرضى الربو و التهاب الأنف التحسسي والتأتب . نظراً لأن البحث يدرس دور المركب (سالبوتامول -إبراتروبيوم) و الذي بدوره يتطلب استخدام جهاز الإرداذ في المنزل ، فقد كان لزاماً عند اختيار عينة الدراسة أن تشمل 40 مريض على الأقل قادرين على اقتناء جهاز الإرداذ في المنزل لمدة شهر على الأقل . فكانت عينة البحث مؤلفة من 80 مريض (53 ذكر و 27 أنثى) .

#### طرائق البحث ومواده:

##### • تصميم الدراسة و المرضى :

تم إجراء البحث بطريقة دراسة مستقبلية . شملت الدراسة 80 مريضاً من مراجعي قسم الصدرية في مشفى الأسد و تشرين الجامعيين ، المشخص لهم COPD . تمّ إعطاء معلومات عن طبيعة الدراسة للمرضى و توزيع "استمارة البحث" عليهم بشكل شخصي و تم تسجيل البيانات و المتابعة من قبل الباحث .

#### المرحلة الأولى :

تم إجراء اختبار وظائف رئة باستخدام جهاز Spirometry ماركة Vilodograph model 6300 لجميع المرضى المشمولين بالدراسة و اعتبارها وظائف الرئة الأساسية .

### المرحلة الثانية :

انطلاقاً من قاعدة أن جرعة 180 مكغ سالبوتامول عبر بخاخ MDI ماثلة لجرعة 2.5 مغ سالبوتامول المحلول الذي يعطى إرذاذاً ، تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين :

- (المجموعة 1) : 40 مريض : تم إعطاء 25 مريض منهم سالبوتامول بخاخ MDI بجرعة 180مكغ/6ساعات يومياً لمدة شهر (أي بختين 4 مرات يومياً) و تم إعطاء 15 مريض سالبوتامول على شكل جلسات إرذاذ منزلية بجرعة 2.5 مغ + 2مل محلول سالين / 6 ساعات يومياً لمدة شهر. والسماح لجميع المرضى بأخذ جرعة أو جرعتين إضافيتين عند اللزوم . مع المتابعة على بقية أدوية COPD .

- (المجموعة 2) : 40 مريض تم وضعهم على جلسات إرذاذ منزلياً :

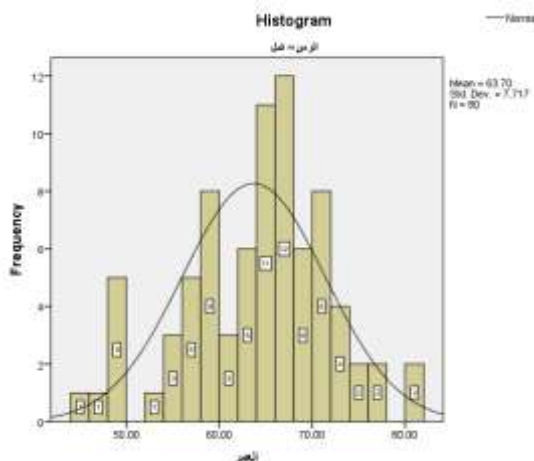
[ سالبوتامول 2.5 مغ + إيراتروبيوم برومايد 500 مكغ + 2 مل محلول سالين ] / 6 ساعات يومياً لمدة شهر والسماح لهم بأخذ جرعة أو جرعتين إضافيتين عند اللزوم . مع المتابعة على بقية أدوية COPD الأدوية المتبعة هي حسب كل درجة لمرضى COPD أي ليس علاج واحد لكل مرضى الدراسة (أي أن مرضى COPD ) المشمولين بالدراسة هم ليسو بنفس الدرجة ولكن بعد حساب المتوسط ظهر أن غالبية المرضى من الدرجة الثانية.

### المرحلة الثالثة :

-إعادة تقييم جميع المرضى بعد شهر من العلاج بالموسعات القصبية عن طريق إعادة إجراء وظائف رئة (spirometry) . و ذلك بعد توصية المرضى بإيقاف الموسعات القصبية قصيرة الأمد لمدة < 8 ساعات ، الموسعات القصبية طويلة الأمد لمدة < 12 ساعة ، مركبات التيوفيللين قصيرة الأمد و طويلة الأمد (لمدة < 24 ساعة ، < 48 ساعة على الترتيب ) و مضادات اللوكترين لمدة < 48 ساعة قبل إجراء وظائف الرئة.

### النتائج و المناقشة :

اشتملت الدراسة على 80 مريضاً حققوا معايير القبول في البحث المذكورة سابقاً . تراوحت أعمار المرضى ما بين 45 و 81 عاماً ، أي بمجال 36 عاماً . بلغ متوسط عمر المرضى 63.7 سنة ، كما هو موضح في الشكل رقم (1) :



الشكل رقم 1 : مخطط يظهر توزع مرضى الدراسة حسب العمر

نلاحظ أن ( 8.75 % ) من المرضى كانوا في العقد الخامس ، ( 21.25 % ) من المرضى كانوا في العقد السادس ، ( 47.5 % ) من المرضى كانوا في العقد السابع ، ( 20 % ) من المرضى كانوا في العقد الثامن ، ( 2.5 % ) من المرضى كانوا في العقد التاسع .

### 1 - توزيع المرضى حسب الجنس :

يبين الشكل رقم (2) توزيع المرضى حسب الجنس في دراستنا .



الشكل رقم (2) : مخطط يظهر توزيع المرضى في الدراسة حسب الجنس

حيث بلغ عدد المرضى الذكور 53 مريضاً بنسبة 66.25%، وبلغ عدد المرضى الإناث 27 مريضة بنسبة 33.75% .

### 2 - توزيع المرضى حسب التدخين :

يبين الشكل رقم (3) توزيع المرضى حسب التدخين في دراستنا .



الشكل رقم (3) : مخطط يظهر توزيع المرضى في الدراسة حسب التدخين

بلغ عدد المرضى المدخنين 63 مريضاً بنسبة 78.75%، وبلغ عدد المرضى غير المدخنين 17 مريضاً بنسبة 21.25% .

### 3 توزيع المرضى المدخنين حسب الجنس :

يظهر الجدول رقم (1) توزيع المرضى المدخنين حسب الجنس في دراستنا .

بلغ عدد الذكور المدخنين 42 مريض من أصل 53 مريض ذكر بنسبة 79.24 % ، بينما بلغ عدد الإناث المدخنات 21 مريضة من أصل 27 مريضة بنسبة 77.78% :

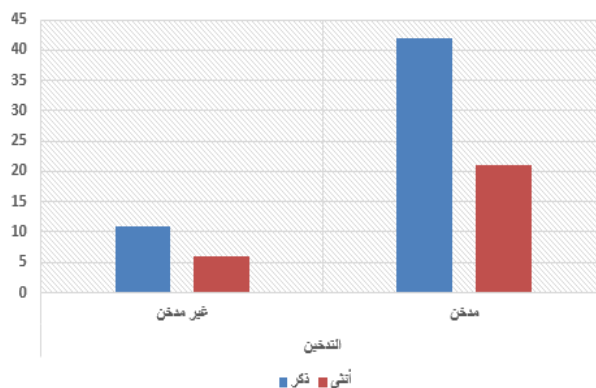
الجدول رقم (1) : توزيع المرضى المدخنين حسب الجنس

العدد الكلي	التدخين		الجنس
	غير مدخن	مدخن	
53	11	42	ذكر



				الجنس
27	6	21	أنثى	
80	17	63	العدد الكلي	

يوضح الشكل رقم (4) توزيع المرضى المدخنين حسب الجنس



الشكل رقم (4) : توزيع المرضى المدخنين حسب الجنس

نلاحظ أن نسبة المدخنين عند مرضى COPD سواء الذكور أو الإناث متقاربة. وهذا يؤكد ما أشرنا إليه في المقدمة النظرية لهذا البحث من ارتفاع نسبة التدخين عند الإناث و ارتفاع معدلات حدوث المرض عند الإناث .

#### 4 وظائف الرئة الأساسية عند مرضى الدراسة

قمنا في بحثنا بدراسة وظائف الرئة الأساسية عند مرضى الدراسة من خلال حساب متوسط قيمة FEV1 الأساسية والنسبة من FEV1 المتوقعة وذلك بهدف تحديد مرحلة المرض حسب تصنيف GOLD فكانت النتائج كما يلي :

بلغت القيمة الوسطية لـ FEV1 الأساسية عند مرضى الدراسة - الشكل رقم ( 5 ) - قبل تطبيق العلاج

كما يلي:

- في مجموعة السالبوتامول (40 مريض) : 1.87 لتر
- في مجموعة المركب (السالبوتامول - ابراتروبيوم برومايد) (40 مريض) : 1.85 لتر



الشكل رقم (5) : مخطط يظهر القيمة الوسطية لـ FEV1 الأساسية عند مرضى الدراسة

ولأن تحديد مرحلة المرض (شدة المرض) حسب تصنيف GOLD لا يتحدد من خلال النسبة FEV1/FVC و لا من خلال القيمة المطلقة ل FEV1 ، إنما من خلال النسبة من FEV1 المتوقعة فقد قمنا بحساب متوسط النسبة من FEV1 المتوقعة لجميع مرضى البحث و كانت النتائج كمايلي - الشكل رقم (6) - :

- في مجموعة السالبوتامول 51.38 % من القيمة المتوقعة
- في مجموعة المركب (السالبوتامول -إبراتروبوم برومايد) 52.10 % من القيمة المتوقعة



الشكل رقم (6) : مخطط يظهر متوسط النسبة من FEV1 المتوقعة عند مرضى الدراسة

أي أن كل من مرضى مجموعة السالبوتامول و مجموعة المركب (السالبوتامول - الإبراتروبوم برومايد) هم بمرحلة (COPD II) (أي المرض المتوسط) حسب تصنيف GOLD .

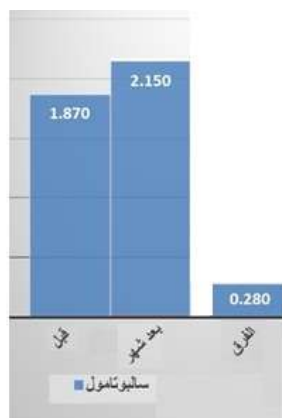
5 - مقدار التحسن في وظائف الرئة بعد شهر من استخدام سالبوتامول لوحده :

- حسب FEV1 : ليس كل المرضى بنفس الدرجة ولكن غالبيتهم حسب القيمة الوسطية لل FEV1 كانوا من الدرجة الثانية كانت القيمة الوسطية ل FEV1 الأساسية (قبل البدء بالدراسة) عند مرضى مجموعة السالبوتامول 1.87 لتر، وأصبحت القيمة الوسطية ل FEV1 عند نفس المجموعة بعد شهر من العلاج بالسالبوتامول 2.15 لتر كما هو موضح في الجدول رقم (2) .

جدول رقم (2) : مقارنة التحسن في FEV1 بعد شهر من استخدام سالبوتامول

القيمة الوسطية ل FEV1	القيمة الأساسية	بعد شهر من استخدام سالبوتامول
1.87 لتر		
		2.15 لتر

وجد تحسن في متوسط FEV1 من 1.87 لتر إلى 2.15 لتر بمقدار متوسط زيادة 0.28 لتر كما هو موضح في الشكل رقم (7) أي بلغت نسبة التحسن 15% . في إحدى الدراسات العالمية التي أجريت لدراسة تأثير الموسعات القصبية على وظائف الرئة عند مرضى COPD بلغت نسبة التحسن في FEV1 بعد أسبوعين من استخدام سالبوتامول 20% (9).



الشكل رقم (7) : متوسط قيمة FEV1 الأساسية و متوسط قيمتها بعد شهر من العلاج بالسالبوتامول

وعند دراسة الفروق باستخدام اختبار ت- ستودنت لعينتين كانت النتائج على الشكل التالي :

	t-test for Equality of Means			الدلالة
	t	Df	Sig. (2-tailed)	
FEV1	-6.460	78	.000	توجد دلالة

نجد أنه توجد فروق في متوسط FEV1 خلال فترة العلاج التي دامت شهر ذلك أن احتمال الدلالة P-value

0.000 = (أصغر من 0.05) بالتالي يمكن أن نرفض الفرض العدم ونقول:

" توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط FEV1 لدى مجموعة المرضى الذين أعطيناهم السالبوتامول

فقط خلال فترة العلاج التي دامت شهر "

#### • حسب FVC :

كانت القيمة الوسطية ل FVC الأساسية (قبل البدء بالدراسة) عند مرضى مجموعة السالبوتامول 2.91 لتر ،

و أصبحت القيمة الوسطية ل FVC عند نفس المجموعة بعد شهر من العلاج بالسالبوتامول 3.39 لتر كما هو

موضح في الجدول رقم (3) .

جدول رقم (3) : مقارنة التحسن في FVC بعد شهر من استخدام السالبوتامول

2.91 لتر	القيمة الأساسية	القيمة الوسطية ل FVC
3.39 لتر	بعد شهر من استخدام السالبوتامول	

نجد تحسناً في متوسط FVC من 2.91 لتر إلى 3.39 لتر بمقدار متوسط زيادة 0.48 لتر وعند دراسة

الفروق باستخدام اختبار ت- ستودنت لعينتين كانت النتائج على الشكل التالي:

	t-test for Equality of Means			الدلالة
	T	Df	Sig. (2-tailed)	
FVC	-7.329	78	.000	توجد دلالة

نجد أنه توجد فروق في متوسط FVC خلال فترة العلاج التي دامت شهر ذلك أن احتمال الدلالة  $P=0.000$  (أصغر من 0.05) بالتالي يمكن أن نرفض الفرض العدم ونقول :  
 " توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط FVC لدى مجموعة المرضى الذين أعطيناهم السالبوتامول فقط خلال فترة العلاج التي دامت شهر " .  
 6 مقدار التحسن في وظائف الرئة بعد شهر من استخدام مركب (سالبوتامول -إبراتروبيوم ):

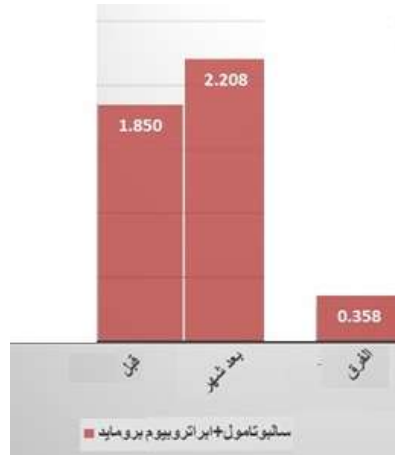
• حسب FEV1 :

كانت القيمة الوسطية ل FEV1 الأساسية عند مرضى مجموعة المركب (السالبوتامول -الابراتروبيوم ) 1.85 لتر وأصبحت القيمة الوسطية ل FEV1 عند نفس المجموعة بعد شهر من العلاج بالمركب (السالبوتامول -الابراتروبيوم ) 2.208 لتر كما هو موضح في الجدول رقم (4) .

جدول رقم (4): مقارنة التحسن في FEV1 بعد شهر من استخدام سالبوتامول+ ابراتروبيوم برومايد

القيمة الأساسية	القيمة الوسطية ل FEV1
1.85 لتر	بعد شهر من استخدام : سالبوتامول + ابراتروبيوم برومايد
2.208 لتر	

نجد تحسناً في متوسط FEV1 من 1.85 لتر إلى 2.208 لتر بمقدار متوسط زيادة 0.358 لتر كما هو موضح في الشكل رقم ( 8) أي بلغت نسبة التحسن في FEV1 19% . في إحدى الدراسات العالمية التي أجريت لدراسة تأثير الموسعات القصبية على وظائف الرئة عند مرضى COPD بلغت نسبة التحسن في FEV1 بعد أسبوعين من استخدام مشاركة سالبوتامول مع إبراتروبيوم برومايد 23% (10) .



الشكل رقم (8) : متوسط قيمة FEV1 الأساسية ومتوسط قيمتها بعد شهر من العلاج بالمشاركة (سالبوتامول + ابراتروبيوم برومايد )

وعند دراسة الفروق باستخدام اختبار ت- ستودنت لعينتين كانت النتائج على الشكل التالي:

	t-test for Equality of Means			الدلالة
	T	Df	Sig. (2-tailed)	
FEV1	-7.310	78	.000	توجد دلالة

P- نجد أنه توجد فروق في متوسط FEV1 خلال فترة العلاج التي دامت شهر ذلك أن احتمال الدلالة value=0.000 أصغر من 0.05 بالتالي يمكن أن نرفض الفرض العدم ونقول :  
" توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الـ FEV1 لدى مجموعة المرضى الذين أعطيناهم السالبوتامول مع الإبراتروبينوم برومايد خلال فترة العلاج التي دامت شهر ".  
• حسب FVC :

كانت القيمة الوسطية لـ FVC الأساسية (قبل البدء بالدراسة) عند مرضى مجموعة السالبوتامول مع الإبراتروبينوم 2.89 لتر ، و أصبحت القيمة الوسطية لـ FVC عند نفس المجموعة بعد شهر من العلاج 3.54 لتر كما هو موضح في الجدول رقم (5) .

جدول رقم (5) : مقارنة التحسن في FVC بعد شهر من استخدام سالبوتامول+ إبراتروبينوم برومايد

2.89 لتر	القيمة الأساسية	القيمة الوسطية لـ FVC
3.54 لتر	بعد شهر من استخدام : سالبوتامول + إبراتروبينوم برومايد	

نجد تحسن في متوسط FVC من 2.89 لتر إلى 3.54 لتر بمقدار متوسط زيادة 0.65 لتر وعند دراسة الفروق باستخدام اختبار ت- ستودنت لعينتين كانت النتائج على الشكل التالي:

	t-test for Equality of Means			الدلالة
	T	Df	Sig. (2-tailed)	
FVC	-8.168	78	.000	توجد دلالة

P- نجد أنه توجد فروق في متوسط الـ FVC خلال فترة العلاج التي دامت شهر ذلك أن احتمال الدلالة value=0.000 أصغر من 0.05 بالتالي يمكن أن نرفض الفرض العدم ونقول :  
" توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسط الـ FVC لدى مجموعة المرضى الذين أعطيناهم السالبوتامول مع الإبراتروبينوم برومايد خلال فترة العلاج التي دامت شهر ".  
7 مقارنة التحسن في وظائف الرئة بين السالبوتامول لوحده و بين مركب سالبوتامول مع إبراتروبينوم برومايد :



الشكل رقم (9) : مقارنة بين القيمة الوسطية ل FEV1 قبل و بعد شهر من العلاج بكلتي المجموعتين

الجدول رقم (6) مقارنة التحسن في وظائف الرئة بين المجموعتين بعد شهر

مجموعة المشاركة	مجموعة السالبوتامول	
مقدار التحسن في FEV1	0.28 لتر	0.358 لتر
مقدار التحسن في FVC	0.48 لتر	0.65 لتر

يُظهر الشكل رقم 9 و الجدول رقم 6 مقارنة بين مقدار التحسن الحاصل في قيم FEV1 و FVC بعد شهر من العلاج لدى مجموعتي مرضى الدراسة :

بلغ التحسن في FEV1 لدى مجموعة المركب (سالبوتامول+إبراتروبيوم برومايد) بعد شهر من العلاج 0.358 لتر و بنسبة تحسن 19% ، و كان أكبر من التحسن لدى مجموعة السالبوتامول لوحده و الذي بلغ 0.28 لتر و بنسبة تحسن 15% .

و بلغ التحسن في FVC لدى مجموعة المركب (سالبوتامول+إبراتروبيوم برومايد) بعد شهر من العلاج 0.65 لتر و كان أكبر من التحسن لدى مجموعة السالبوتامول لوحده و الذي بلغ 0.48 لتر .  
المقارنة بالدراسات العالمية والدراسات الأمريكية موجودة في المراجع :

جدول رقم 9 : مقارنة نتائج دراستنا بنتائج الدراسات العالمية

الدراسة الهندية	دراسة أمريكية	دراسة أمريكية	دراسة كامبل	دراسة	
الدراسة الهندية 2015 (14)	دراسة أمريكية COMBIVENT 1997 (13)	دراسة أمريكية COMBIVENT 1994 (12)	دراسة كامبل أمريكية Campbell 2000 (11)	دراسة	
مدة الدراسة	85 يوم	85 يوم	29 يوم	شهر (30 يوم)	
عدد الكلي للمرضى	652 مريض	543 مريض	357 مريض	80 مريض	
عدد الذكور	424	348	251	53	

عدد الإناث	27	106	186	228	33
عدد المرضى الموضوعين على سالبوتامول لوحده	40 مريض	180 مريض	173 مريض	216 مريض	50 مريض
عدد المرضى الموضوعين على المشاركة	40 مريض	176 مريض	182 مريض	222 مريض	50 مريض
المقدار الوسطي للتحسن الأعظمي في قيمة FEV1 بعد شهر من العلاج بالمعالجة المشاركة	0.358 لتر	0.34 لتر	0.37 لتر	0.34 لتر	0.33 لتر
المقدار الوسطي للتحسن الأعظمي في قيمة FEV1 بعد شهر من العلاج بالسالبوتامول لوحده قيمة P : P val	0.28 لتر (p = 0.00)	0.27 لتر (p < 0.05)	0.30 لتر (p = 0.003)	0.29 لتر (p = 0.013)	0.25 لتر
المقدار الوسطي للتحسن الأعظمي في قيمة FVC بعد شهر من العلاج بالمعالجة المشاركة	0.65 لتر	0.71 لتر	لم يدرس	لم يدرس	0.5 لتر
المقدار الوسطي للتحسن الأعظمي في قيمة FVC بعد شهر من العلاج بالسالبوتامول لوحده قيمة P : P val	0.48 لتر (p = 0.00)	0.61 لتر (p < 0.05)	لم يدرس	لم يدرس	0.4 لتر

يُظهر الجدول السابق مقارنةً بين نتائج دراستنا و نتائج الدراسات العالمية :  
أظهرت دراستنا أن كلاً من السالبوتامول و مركب السالبوتامول مع الابراتروبينوم بروماید قد حققت تحسناً في وظائف الرئة (مقاساً ب FEV1 و FVC) .  
○تأثير السالبوتامول :

في دراستنا، عند استخدام السالبوتامول لوحده لمدة 30 يوم سواء على شكل بخاخ أو على شكل إريذاذ على 40 مريض من مرضى الدراسة كان مقدار التحسن في FEV1 (0.28 لتر)، ومقدار التحسن في FVC (0.48 لتر) إن مقدار التحسن في قيمة FEV1 بعد شهر من العلاج بالسالبوتامول لوحده متقارب بين دراستنا والدراسات العالمية بالرغم من الاختلاف في حجم العينات المدروسة .  
أظهرت كل من دراسة COMBIVENT 1994 ، و COMBIVENT 1997 أن مقدار التحسن في FEV1 لم يزداد بطول فترة الاستخدام ، حيث كان مقدار الزيادة في FEV1 بعد 85 يوم مماثل لمقدار الزيادة بعد 30 يوم .

وأظهرت الدراسة الهندية أن التأثير المباشر للسالبوتامول هو أقل بقليل من تأثيره عند استخدامه على مدى شهر كامل .

○تأثير المركب (سالبوتامول + إبراتروبيوم) :

في دراستنا ، عند استخدام المشاركة لمدة 30 يوم على 40 مريض من مرضى الدراسة كان مقدار التحسن في FEV1 (0.358 لتر) ، و مقدار التحسن في FVC (0.65 لتر) .  
إن مقدار التحسن في قيمة FEV1 بعد شهر من العلاج بالمشاركة متقارب بين دراستنا و الدراسات العالمية بالرغم من الاختلاف في حجم العينات المدروسة .  
أظهرت كل من دراسة COMBIVENT 1994 ، و COMBIVENT 1997 أن مقدار التحسن في FEV1 لم يزداد بطول فترة الاستخدام ، حيث كان مقدار الزيادة في FEV1 بعد 85 يوم مماثل لمقدار الزيادة بعد 30 يوم .

وأظهرت الدراسة الهندية أن التأثير المباشر للمشاركة على وظائف الرئة هو أقل من التأثير عند استخدامها على مدى شهر كامل .

## الاستنتاجات و التوصيات:

### الاستنتاجات:

شملت الدراسة 80 مريض COPD (53 ذكر و 27 أنثى) تراوحت أعمارهم ما بين 45 - 81 عاماً ، بلغ عدد الذكور المدخنين 42 مريض من أصل 53 مريض ذكر بنسبة 79.24% ، بينما بلغ عدد الإناث المدخنات 21 مريضة من أصل 27 مريضة بنسبة 77.78% .

معظم المرضى كانوا بمرحلة COPD المتوسط (درجة II)

أظهرت دراستنا أن كلاً من السالبوتامول و مشاركة السالبوتامول مع الابراتروبيوم برومايد لمدة شهر قد حققت تحسناً في وظائف الرئة (مقاساً ب FEV1 و FVC) ، و أن مشاركة السالبوتامول مع الابراتروبيوم برومايد أكثر فعالية من السالبوتامول لوحده - و ذلك عند استخدام جرعات متكافئة - في علاج الداء الرئوي الانسدادي المزمن المتوسط (درجة II) من ناحية التحسن في وظائف الرئة (FEV1 ، FVC) .

### التوصيات:

بناءً على ما كل ما سبق يمكن أن نقترح :

1. استخدام مشاركة سالبوتامول مع إبراتروبيوم برومايد كموسع قصبي سريع التأثير عند العلاج طويل الأمد لمرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن المستقر متوسط الدرجة (COPD II) أي ( $FEV1 \geq 50\%$  و  $FEV1 > 80\%$ ) من المتوقع .
2. إن كانت دراستنا قد اقتصرت على المقارنة في خصوص وظائف الرئة ، فإننا و من منطلق البحث العلمي نوصي بأن تجرى دراسات مستقبلية تدرس و تقارن الفعالية من ناحية تحسن أعراض المريض و نوعية حياته و من ناحية التأثيرات الجانبية للأدوية لتقييم سلامتها في العلاج .
3. كما نوصي بإجراء دراسات مستقبلية تدرس تأثير الموسعات القصبية قصيرة الأمد على مرضى COPD بمختلف مراحلهم حسب تصنيف GPOLD و تحديد المرحلة الأكثر استجابةً لهذه الموسعات .



4. والأهم إجراء دراسات مستقبلية تدرس تأثير الموسعات القصية المديدة على مرضى COPD بمختلف مراحلهم حيث من المعروف أن المرضى في حالة الاستقرار يوصفون على العلاج بالموسعات المديدة وليس القصيرة الأمد.

#### المراجع:

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. www.goldcopd.org
2. *Epidemiology of COPD* , European Respiratory Review, C. Raheison, P-O Girodet 2009 18: 213-221;
3. *ACCP Pulmonary Medicine Board Review: 26th Edition* .2012 . COPD . Pathology of Chronic Bronchitis p90-95.
4. *Oxford Handbook of Respiratory Medicine* . Third Edition .2014.COPD. Pathology. P193
5. PRINCIPLES OF PULMONARY MEDICINE / Steven E. Weinberger, Barbara A. Cockrill, Jess Mandel.—6th ed. COPD. PATHOPHYSIOLOGY P106-110.
6. O'Donnell DE: *Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD: Is spirometry useful?*. Chest 2000; 117:42S-47S.
7. RAM FS, SESTINI P. *Regular inhaled short acting beta2 agonists for the management of stable COPD: Cochrane systematic review and meta-analysis*. Thorax 2003; 58:580.
8. WADBO M, LÖFDAHL CG, LARSSON K, et al. *Effects of formoterol and ipratropium bromide in COPD: a 3-month placebo-controlled study*. Eur Respir J 2002; 20:1138.
9. D.P. TASHKIN, B. CELLI, M. DECRAMER, D. LIU, D. BURKHART, C. CASSINO AND S. *Kesten Bronchodilator responsiveness in patients with COPD* . Eur Respir J 2008; 31: 742–750
10. P M A CALVERLEY, P S BURGE, S SPENCER, J A ANDERSON, P W JONES, *for the ISOLDE Study Investigators* . Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease . Thorax 2003;58:659–664
11. SAMMY CAMPBELL, *For COPD a Combination of Ipratropium Bromide and Albuterol Sulfate Is More Effective Than Albuterol Base FREE*. Arch Intern Med. 2000;159(2):156-160
12. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. *American College of Chest Physicians* . Chest 1994;105:1411-1419
13. COMBIVENT. *Inhalation Aerosol Study Group*. American College of Chest Physicians . CHEST 1997; 112:1514-21
14. DR. ANJALI P.GHARE . *Comparative Study of Inhaled Salbutamol and Ipratropium Bromide Combined With Salbutamol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease* . Journal of Medical and Dental Science Research Volume 2~ Issue 5 (2015) pp:01-03