

## مقایسه درمان دارویی تیوتروپیوم و $\beta_2$ آگونیست در افراد مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریه: مرور سیستماتیک و متآنالیز

حمیدرضا دهقان<sup>۱</sup>، ندا یزدانی شورمستی\*<sup>۲</sup>، نیما رضایی<sup>۳</sup>

### چکیده

مقدمه: تیوتروپیوم آنتی کولینرژیک طولانی اثر است که در درمان افراد مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریه بکار می‌رود. آمار موجود از مبتلایان به بیماری مزمن انسدادی ریوی در کشور و روند رو به افزایش قدرت شناسایی این بیماران بیانگر ضرورت اعمال روش‌های درمانی مطلوب در جهت بهبود کیفیت زندگی این دسته از بیماران است لذا پژوهش حاضر از نوع مرور نظام‌مند به بررسی مطالعات مرتبط با اثربخشی و ایمنی درمان دارویی تیوتروپیوم و  $\beta_2$  آگونیست در افراد مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریه می‌پردازد.

روش بررسی: در این مطالعه مقالات RCT (randomized control trial) و CCT (Controlled Clinical Trial) جستجو شده از پایگاه‌های Pubmed، SCOPUS، Ovid medline و Cochran (در مجموع ۸ مقاله) بدون در نظر گرفتن محدودیت زمانی و صرفاً محدود به دو زبان انگلیسی و فارسی مورد بررسی قرار گرفت. متآنالیز با استفاده از نرم‌افزار STATA انجام گرفت و برخی پیامدها به دلیل محدودیت‌های موجود آنالیز کیفی شد.

نتایج: در بین پیامدهای اثربخشی، FEV1 (Forced expiratory volume in 1 second (FEV1)) و FEV1/FVC، اثربخشی کمتری نشان داده است و در مورد FVC (Forced vital capacity) اثربخشی در حد، کمی بالاتر بوده است. در بین پیامدهای اثربخشی، مصرف تیوتروپیوم موجب بهبود در FVC شده، حال آنکه این دارو بر روی پیامدهای FEV1 (Forced expiratory volume in 1 second (FEV1)) و FEV1/FVC اثر کمتری نشان داده است. علاوه بر این استفاده از تیوتروپیوم در مقابل سالمترول، منجر به پیشگیری از تشدید حملات در بیماران بیماری مزمن انسدادی ریوی می‌گردد. به لحاظ ایمنی شیوع کلی عوارض جانبی در طول هر دو درمان، یکسان بوده و اغلب عوارض جانبی جدی، بیشتر تحت عنوان تشدید حملات بوده است. در هر دو روش درمانی تعداد محدودی مرگ مشاهده شد که غالب موارد، مرتبط با درمان‌های اعمال شده نبود.

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان می‌دهد که روش درمان تیوتروپیوم در مقایسه با  $\beta_2$  آگونیست‌ها از نظر ایمنی برتری دارد، از طرف دیگر در بین پیامدهای اثربخشی مورد بررسی در این مطالعه دو مورد از آن (FEV1/FVC و FEV1) اثربخشی کمتری نشان داده است و در مورد دیگر نیز (FVC) اثربخشی در حد کمی بالاتر بوده است.

واژه‌های کلیدی: تیوتروپیوم، آنتی کولینرژیک، برونکودیلاتور،  $\beta_2$  آگونیست، بیماری مزمن انسدادی ریه، اثربخشی، ایمنی

۱- استادیار، مدیر گروه ارزیابی فناوری سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد  
۲- کارشناس ارشد، گروه ارزیابی فن آوری سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد  
۳- استادیار، گروه ایمنولوژی و بیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۲۰۶۱۰۴۷۶، پست الکترونیکی: yazdani.shormasti@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۹/۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۶/۲۰

## مقدمه

بیماری مزمن انسدادی ریوی (Chronic obstructive pulmonary disease) به عنوان چالش بزرگ جهانی و یکی از علل منجر به مرگ در سراسر دنیا است (۱). این بیماری به عنوان بیماری قابل درمان و قابل پیشگیری تعریف می‌شود که با محدود شدن مداوم جریان هوایی که معمولاً پیش‌رونده بوده و با افزایش پاسخ التهابی مزمن راه‌های تنفسی و ریه‌ها در مقابل ذرات سمی یا گازها تعریف می‌شود (۲). این بیماری که معمولاً پیش‌رونده است توأم با محدود شدن جریان هوا در ریه‌ها است و با یک واکنش التهابی غیرطبیعی ریه‌ها به ذرات سمی و یا گازها که در درجه اول سیگار کشیدن باعث آن می‌باشد، همراه است (۳). تشخیص بیماری مزمن انسدادی ریوی باید در هر بیماری که علائم زیر را در بر داشته در نظر گرفته شود: سرفه، تولید خلط، تنگی نفس و یا سابقه مواجهه با عوامل خطر از فاکتورهای این بیماری است (۴).

اطلاعات موجود نشان از آن دارد که بیماری مزمن انسدادی ریوی در دهه‌های پیشین، قبل از بروز بیماری، علائمی را نشان نمی‌دهد (۵). اختلال در رشد عملکرد ریه در دوران کودکی و نوجوانی ناشی از عفونت‌های مکرر و یا کشیدن سیگار، توتون و تنباکو، ممکن است به عملکرد ضعیف در اوایل بزرگسالی منجر شود که این رشد غیرطبیعی اغلب در ترکیب با یک مرحله پایای کوتاه‌مدت در افراد سیگاری نوجوان، خطر ابتلا به بیماری مزمن انسدادی ریوی را افزایش دهد (۶،۷).

بیماری مزمن انسدادی ریوی یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان است که در نتیجه آن، بار اقتصادی و اجتماعی به طور قابل توجهی افزایش یافته است (۸). داده‌های شیوع بیماری، بار نهایی بیماری مزمن انسدادی ریوی را تا حد زیادی پایین‌تر تخمین زده‌اند چرا که این بیماری معمولاً تشخیص داده نمی‌شود مگر زمانی که از نظر بالینی آشکار گردد که تا آن زمان نیز این بیماری نسبتاً پیشرفته شده است (۹). بیماری مزمن انسدادی ریوی چهارمین علت-مرگ‌ومیر در ایالات متحده آمریکا و اروپا است (۱۰، ۱۱). این در حالی است که مرگ‌ومیر در زنان مبتلا به

بیماری مزمن انسدادی ریوی بیش از ۲ برابر در طی ۲۰ سال گذشته می‌باشد (۱۲).

داروهایی که در حال حاضر برای بیماری مزمن انسدادی ریوی موجود است باعث کاهش یا حذف علائم، کاهش تعداد و شدت حملات و بهبود وضعیت سلامت می‌شود. در حال حاضر، هیچ درمانی قطعی که مانع کاهش میزان عملکرد ریه باشد، یافت نشده است. با این وجود در این میان، داروهای استنشاقی ترجیح داده می‌شوند (۴). سنگ بنای درمان دارویی برای بیماری مزمن انسدادی ریوی گشاد کننده‌های (Bronchodilator) برونش است (۱۳). برای افرادی که به صورت دوره‌ای دچار حملات شدید می‌شوند، ممکن است نیاز به استفاده از داروهای متعدد و بستری شدن در بیمارستان وجود داشته باشد (۱۳). برونکودیلاتورهای استنشاقی (Inhaled bronchodilators) از درمان‌های اولیه مورد استفاده در درمان بیماری مزمن انسدادی ریوی هستند و درکل تأثیر اندکی دارند (۱۰، ۱۴). در این میان دو نوع اصلی وجود دارد:  $\beta_2$  آگونیست و آنتی‌کولینرژیک که هر دو به صورت طولانی اثر و کوتاه اثر موجود می‌باشند (۱۵). آن‌ها باعث کاهش تنگی نفس، خس خس سینه و محدودیت فعالیت می‌شوند و بهبود کیفیت زندگی را به همراه دارند (۱۶).

پیرامون عوارض جانبی ناشی از درمان نتایج برخی مطالعات حاکی از آن است که شیوع کلی عوارض جانبی در هر دو گروه تحت درمان مشابه است. لذا می‌توان گفت که شیوع کلی عوارض جانبی در طول هر دو درمان یکسان بوده و بر طبق نتایج به دست آمده عمدتاً بین متوسط تا شدید گزارش شده است. (۱۹-۱۷) علاوه بر این در مقایسه‌ای دیگر داروی تیوتروپیوم در مقایسه با داروی سالمترول، به میزان ۱۴٪ میزان خطر حملات خفیف و نیز در حدود ۲۸٪ تشدید حملات شدید را کاهش می‌دهد (۱۷).

در خصوص پیامد اثربخشی نتایج حاکی از آن است که پاسخ اولیه FVC هنگام صبح در داروی تیوتروپیوم به طور معنی‌داری بیشتر از داروی سالمترول است. ۲۰۰۴ علاوه بر این تحلیل نتیجه

بررسی با توجه به دستورالعمل PRISMA (Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses) و بر اساس یک پروتکل از پیش تعیین شده انجام گرفته است. روش جستجو:

اثربخشی فرآیند مذکور در پی انجام مرور نظام‌مند به دست آمده است. برای این منظور جستجوی مناسب‌ترین و مهم‌ترین بانک‌های اطلاعاتی منابع پزشکی به شکل نظام‌مند از جمله Cochrane Library, PUBMED, Ovid MEDLINE, SCOPUS CRD انجام گرفته است و علاوه بر مراجعه به مقالات یافت شده از جستجوی الکترونیکی (پایان اسفند ۹۴) و بررسی منابع آن‌ها، جستجوی دستی نیز انجام شده است و نهایتاً در صورت لزوم از تماس با افراد خبره در این زمینه استفاده شده است. برای جستجو از کلید واژه‌های مناسب (free text, Mesh) استفاده شده است.

معیارهای ورود و خروج: تمام مطالعات RCT و CCT وارد مطالعه شد و مطالعات کوهورت (COHORT) و نیز مطالعاتی که بر روی نمونه‌های حیوانی و یا افراد سالم انجام شده از لیست ما حذف شده است. در ضمن با توجه به محدودیت منابع و زمان فقط مقالات به زبان انگلیسی و فارسی مورد استفاده قرار گرفته است. بعد از ورود مطالعات، بر اساس معیارهای ورود و خروج تعیین شده، فرم استخراج داده برای هر مطالعه تکمیل و ضمن اینکه کیفیت هر یک از مقالات با استفاده از ابزار ارزیابی کیفیت (JADAD) بررسی شده است.

انتخاب مطالعات: عناوین و خلاصه مقالات که در نتیجه جستجو به دست آمده، بر اساس معیارهای از پیش تعیین شده توسط یک مرورگر بررسی شده و در صورت وجود ابهام از نظرات مرورگر دوم استفاده شده است. متن کامل مقالاتی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند به دست آمده و فرم استخراج داده بر اساس چک‌لیست CRD (Centre for Reviews and Dissemination checklist) برای هر یک از مطالعات وارد شده به پژوهش، توسط مرورگر اول تکمیل شد و در صورت وجود ابهام از نظرات مرورگر دوم استفاده شد و نهایتاً تعداد بیمارانی که پیامد را تجربه کرده‌اند و تعداد کل بیمارانی ارزیابی شده برای پیامدهای

به دست آمده، نشان از اثربخشی کمتر روش درمانی تیوتروپیوم نسبت به بتادواگون‌نیست در افزایش سطح FEV1 دارد.

برای افرادی که در سطح ملایم بیماری (Mild Disease) هستند، توصیه می‌شود برونکودیلاتورهای کوتاه اثر (Short-Acting Bronchodilators) به هنگام نیاز استفاده شود ولی برای افرادی که دچار بیماری در سطح پیشرفته بیماری هستند، برونکودیلاتورهای طولانی اثر توصیه می‌شود (۲۰) و در صورتی که برونکودیلاتور طولانی اثر کافی نباشد، کورتیکواستروئید استنشاقی (Inhaled Corticosteroids) به طرح درمانی این بیماران افزوده می‌شود (۲۱). در مجموع هر دو نوع این برونکودیلاتورها، خطر وخیم‌تر شدن بیماری را ۲۵-۱۵٪ کاهش می‌دهند (۲۲).

آمار موجود از مبتلایان به بیماری مزمن انسدادی ریوی در کشور و روند رو به افزایش قدرت شناسایی این بیماران بیانگر ضرورت اعمال روش‌های درمانی مطلوب در جهت بهبود کیفیت زندگی این دسته از بیماران است. لذا پژوهش حاضر با هدف بررسی و معرفی روش‌های درمانی نوین برای این گروه از بیماران شکل گرفته است. بر اساس نتایج پژوهش‌های مختلف پیرامون مقایسه اثربخشی و ایمنی دو روش درمانی مذکور از طریق بررسی پیامدهای کارایی و کیفیت زندگی در کشورهای مختلف تلاش بر آن است تا بتوان ضمن بیان مزایا و منافع هر دو روش برای سیستم مراقبت سلامت و رسیدن به راهکاری مطلوب، فرآیند تصمیم‌گیری و تخصیص بهینه منابع برای درمان این دسته از بیماران را تسهیل نمود. هدف مطالعه حاضر انجام یک مرور نظام‌مند جهت مقایسه ایمنی و اثربخشی دو درمان دارویی تیوتروپیوم و  $\beta_2$  آگون‌نیست، مزایا، مضرات و پیامد آن‌ها برای افراد مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریه است.

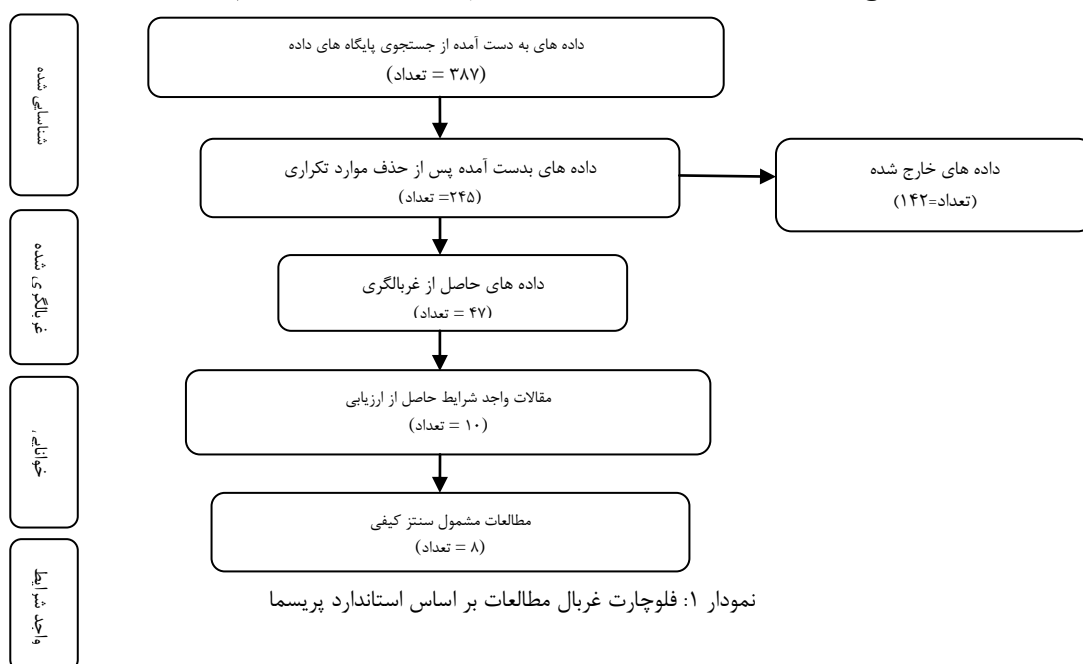
### روش بررسی

نوع مطالعه: مرور نظام‌مند که شامل تمامی مطالعات کارآزمایی بالینی (RCT, CCT)، بوده که ضمن در نظر گرفتن پیامدهای FEV1، FEV1/FVC، میزان تشدید حملات، عوارض جانبی و میزان مرگ‌ومیر، به مقایسه دو درمان دارویی تیوتروپیوم و  $\beta_2$  آگون‌نیست در بیماران انسدادی مزمن ریوی، پرداخته است. این

اساس مطالعات کارآزمایی بالینی، پیامدهای مداخلات در نرم‌افزار STATA 11.0 تحت آنالیز قرار گرفت. متاآنالیز با استفاده از random effect model و روش آماری Mantel-Haenszel برای ترکیب نتایج مطالعات دارای شاخص کارایی (از طریق پیامدهای مورد نظر پژوهش) انجام شد. علاوه بر این برای تحلیل پیامدهای ایمنی به دلیل وجود محدودیت‌های مطالعات از نظر معیارهای اندازه‌گیری، از تحلیل کیفی استفاده شده است.

### نتایج

نتیجه انتخاب مطالعات: ضمن جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های داده بر اساس معیارهای ورود و خروج تعیین شده، به ۳۸۷ مطالعه رسیدیم. به دنبال آن، ضمن بررسی عناوین مقالات یافت شده، مقالات نامرتب و تکراری حذف گردید. خلاصه مقالات باقیمانده مجدداً بررسی گردید که در این مرحله تعداد ۱۹۸ مقاله حذف شد و نهایتاً ۴۷ مقاله باقی ماند. پس از این مرحله متن کامل این مقالات توسط مرورگر اول جهت مطابقت مطالعات به دست آمده تا این مرحله با معیارهای ورود و خروج تعیین شده، بررسی شد و در صورت وجود ابهام از نظرات مرورگر دوم بهره گرفته شده است. در نهایت ۸ مقاله وارد فاز نهایی پژوهش گردید. داده‌های این مطالعات حاصل کارآزمایی‌های بالینی بوده است. فرآیند انتخاب مطالعات بر اساس استاندارد پریسما در شکل ۱ ترسیم شده است.



dichotomous و میانگین و انحراف معیار برای پیامدهای continuous به دست آمد.

ارزیابی کیفیت: کیفیت مطالعات وارد شده بر اساس چک‌لیست‌های ارزیابی کیفیت سنجیده شد که برای این منظور از چک‌لیست Jadad برای ارزیابی کیفیت مطالعات کارآزمایی بالینی استفاده شده است. این چک‌لیست بر اساس معیارهای تعیین شده نمره‌ای به هر مطالعه تخصیص می‌دهد که بیانگر کیفیت مطالعه است. (جهت ارزش‌گذاری کیفیت مطالعات بر حسب نمره به دست آمده از چک‌لیست Jadad استفاده شده است به این صورت که مطالعات دارای نمره بالای ۳ در دسته کیفیت بالا، نمره ۳ کیفیت متوسط و نمره بین یک تا سه در سطح کیفیت پایین قرار گرفته‌اند).

اندازه‌گیری پیامد: پیامدهای کارایی: میزان تشدید حملات، میزان افت FEV1، میزان افت FVC، میزان FEV1/FVC در مبتلایان به بیماری مزمن انسدادی ریوی

پیامد ایمنی: تمام انواع عوارض جانبی و موارد مرگ‌ومیر که نتایج به صورت تعداد عوارض جانبی و مرگ‌ومیر گزارش شده است.

تجزیه و تحلیل آماری: ارزیابی اثربخشی و ایمنی مداخلات از طریق بررسی پیامدهایی نظیر میزان تشدید حملات، میزان افت FEV1، میزان افت FVC، میزان FEV1/FVC، کاهش مرگ‌ومیر که با توجه به جدیدترین مرور نظام‌مند انجام گرفته به دست آمده است و با استفاده از استخراج میانگین و انحراف استاندارد بر

وارد فاز بررسی کارایی از طریق سنجش FEV1، 463 از طریق بررسی FVC و ۵۸۸ بیمار از طریق سنجش FEV1/FVC و 1509 بیمار وارد فاز بررسی ایمنی از طریق سنجش شاخص عوارض جانبی و مرگ‌ومیر شدند. تشخیص تمامی بیماران بیماری مزمن انسدادی ریوی بوده است و گروه‌های سنی مختلف در مطالعات بررسی شده است. ویژگی‌های هر مطالعه به صورت مجزا در جدول یک نشان داده شده است.

ویژگی‌های مطالعات وارد شده: مطالعات وارد شده در این پژوهش دارای دوره‌های بررسی کارایی و ایمنی برای پیامدهای مورد نظر شامل تشدید حملات، میزان بستری شدن، میزان مرگ‌ومیر، حجم بازدم پرفشار در ثانیه اول، ظرفیت حیاتی اجباری، نسبت حجم بازدم پرفشار در ثانیه اول بر ظرفیت حیاتی اجباری و عوارض جانبی تیوتروپیوم بودند. در این میان تعداد ۱۷۰۲ بیمار وارد این مطالعه شدند و از این بین تعداد ۶۶۱ بیمار

جدول ۱: داده‌های ۸ مقاله وارد شده در مرور سیستماتیک

مرجع	نویسنده	سال	نوع مطالعه	نتایج	بیماران مورد مقایسه	سن	نوع بیماری	امتیاز مطالعه
(۱۸)	Maleki Yazdi	۲۰۱۴	کارآزمایی بالینی	FEV1, میزان FEV1 ۶ ساعت پس از مصرف دارو	مجموع: ۱۱۴۱ اومکلیدینوم/ویلاترول : ۴۵۴ تیوتروپیوم: ۴۵۱	بالای ۴۰ سال	بیماری مزمن انسدادی ریوی	عالی
(۲۳)	Claus Vogel Meier	۲۰۱۱	کارآزمایی بالینی	نخستین زمان تشدید, عوارض جانبی, حملات تعداد موارد مرگ	مجموع: ۷۳۷۶ تیوتروپیوم: ۳۷۰۷ سالمتروپول: ۳۶۶۹	میانگین سنی ۶۲ سال	بیماری مزمن انسدادی ریوی	متوسط
(۱۹)	R. Buhl	۲۰۱۱	کارآزمایی بالینی	TDI, FEV1, SGRQ, عوارض جانبی	تیوتروپیوم: ۷۹۹ اینداکتروپول: ۷۹۴	بالای ۴۰ سال	بیماری مزمن انسدادی ریوی	عالی
(۱۷)	Claus Vogelmeier	۲۰۱۰	کارآزمایی بالینی	FEV1, عوارض جانبی	۱۵۳	میانگین سنی ۶۵ سال	بیماری مزمن انسدادی ریوی	متوسط
(۲۴)	M. Cazzolaa	۲۰۰۴	کارآزمایی بالینی	FEV1, Pulse rate and oxygen saturation	۲۰	میانگین سنی ۷۲/۴ سال	بیماری مزمن انسدادی ریوی	متوسط
(۲۵)	Briggs	۲۰۰۴	کارآزمایی بالینی	FEV1, FVC	مجموع: ۶۵۳ تیوتروپیوم: ۳۲۸ سالمتروپول: ۳۲۵	میانگین سنی ۶۴ سال	بیماری مزمن انسدادی ریوی	عالی
(۲۶)	V Brusasco	۲۰۰۳	کارآزمایی بالینی	تشدید حملات, میزان بستری شدن, فعالیت‌های روزانه TDI, FEV1	تیوتروپیوم: ۴۰۲ سالمتروپول: ۴۰۵	بالای ۴۰ سال	بیماری مزمن انسدادی ریوی	عالی
(۲۷)	James F. Donohue	۲۰۰۲	کارآزمایی بالینی	FEV1, TDI SGRQ, PEFrs	مجموع: ۶۲۳ تیوتروپیوم: ۲۰۹ سالمتروپول: ۲۱۳	میانگین سنی ۶۵ سال	بیماری مزمن انسدادی ریوی	متوسط

ورود و خروج مطابق با تعاریف اولیه است. برای بررسی کیفیت مطالعات کارآزمایی بالینی از معیار JADAD استفاده گردید. (چک‌لیست ذکر شده در قسمت پیوست آورده شده است).

کیفیت مطالعات وارد شده: مقالات وارد شده در پژوهش توسط مرورگر اول ارزیابی شد و در صورت وجود ابهام از نظرات مرورگر دوم بهره گرفته شد. هدف از این ارزیابی اطمینان از رعایت کامل معیارهای

نتایج ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده و نحوه ارزش گذاری چک لیست تکمیل شده برای هر مطالعه در قسمت پیوستها بیان داده شده است. انواع تورش (انتخاب (Selection)، ارزیابی (Detetion)، عملکرد (Performance)، ریزش نمونه

(Attrition)) در مطالعات مورد بررسی قرار گرفت و از آنجا که در مطالعات کارآزمایی بالینی از کورسازی صحبتی به میان نیامده و اینکه غالب مطالعات تصادفی نبوده اند می توان گفت که احتمال تورش در مطالعات وارد شده وجود داشته است.

جدول ۲: ارزیابی کیفیت مطالعات کارآزمایی بالینی

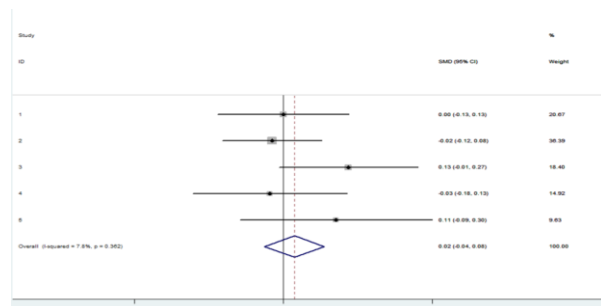
امتیاز مطالعه	مجموع امتیاز $\Sigma$	مشارکت تمام (۱) بیماران	(۲) کورسازی	(۲) تصادفی سازی	سال	نویسنده
عالی	۴	۱	۱	۲	۲۰۱۴	Maleki Yazdi
متوسط	۳	۱	۱	۱	۲۰۱۱	Claus Vogelmeier
عالی	۵	۱	۲	۲	۲۰۱۱	R. Buhl
متوسط	۳	۱	۱	۱	۲۰۱۰	Claus Vogel Meier
متوسط	۳	۱	۱	۱	۲۰۰۴	M. Cazzolaa
عالی	۴	۱	۱	۲	۲۰۰۴	Briggs
عالی	۴	۱	۱	۲	۲۰۰۳	V Brusasco
متوسط	۳	۱	۱	۱	۲۰۰۲	James F. Donohue

شاخص های اثربخشی:  
پیامد FEV1 (forced expiratory volume in 1 second) بیش از نیمی از مطالعات وارد شده در این پژوهش (۵ مطالعه از ۸ مطالعه با تعداد ۳۷۰۵ بیمار) سطح FEV1 را در دو نوع درمان اندازه گیری و مقایسه نموده اند. داده های به دست آمده حاصل از متاآنالیز انجام گرفته درخصوص جایگزینی درمان تیوتروپیوم با روش بتادواگونیست از نظر تغییرات سطح FEV1

در شکل ۴.۱۰ نشان داده شده است. به دلیل استفاده از میانگین ها در انجام متاآنالیز، نتیجه نهایی به صورت تفاوت میانگین استاندارد (SMD) بیان شده است که معادل با (۰/۰۸)، (۰/۰۳ -) SMD=۰/۰۲ شده است و تحلیل نتیجه به دست آمده، نشان از اثربخشی کمتر روش درمانی تیوتروپیوم نسبت به بتادواگونیست در افزایش سطح FEV1 دارد.

```

.metan N_TIO MEAN_TIO1 SD_TIO1 N_B1 MEAN_B1 SD_B1, fixed cohen
-----+-----
study | SMD [95% Conf. Interval] | % weight
-----+-----
1 | 0.000 | -0.130 0.130 | 20.67
2 | -0.022 | -0.120 0.076 | 36.39
3 | 0.130 | -0.008 0.268 | 18.40
4 | -0.026 | -0.180 0.127 | 14.92
5 | 0.105 | -0.086 0.296 | 9.63
-----+-----
I-V pooled SMD | 0.022 | -0.037 0.081 | 100.00
-----+-----
Heterogeneity: chi-squared = 4.34 (d.f. = 4) p = 0.362
I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 7.8%
Test of SMD=0: z = 0.73 p = 0.465
    
```



شکل ۲: نمودار ۲: متاآنالیز و forest plot شاخص اثربخشی سطح FEV1 (میانگین و انحراف معیار گزارش شده در ۵ مطالعه)

علاوه بر این در مطالعات دیگری که امکان ورود به متاآنالیز را نداشتند چنین بیان شده است که:

نتایج مطالعه سال ۲۰۱۴ توسط ملکی یزدی و همکاران، تحت عنوان "ایمنی و اثربخشی اومکلیدینوم / ویلانترول و

میانگین FEV1، بیشتر از ۱۲ ساعت و پیک FEV1 در پایان دوره ۱۲ هفته‌ای اندازه‌گیری شده است.

میانگین متوسط FEV1 بیشتر از ۱۲ ساعت، به طور مشخصی در گروه تیوتروپیوم بیشتر از گروه سالمترول است (۱۶۷ در مقابل ۱۳۰ ml،  $p=0.03$ ) و پیک FEV1 (۲۶۲ در مقابل ۲۱۶ ml،  $p=0.01$ ). این اختلاف در دوره آزمایشی ۱۲ ساعته کامل برقرار بوده و باعث اثبات برتری میانگین FEV1 در پاسخ داروی تیوتروپیوم در آزمایش بیش از ۶ ساعت اول گردیده است ( $p<0.05$ ). با مشاهده میانگین مقادیر FEV1 در خلال ۱۲ ساعته آزمایش در گروه تیوتروپیوم با اختلاف آماری معنی‌داری در ساعات مشخص ۲، ۳، ۸، ۱۰ و ۱۲ بیشتر از سالمترول بوده است ( $p<0.05$ ). در نهایت عنوان شده است که مقدار عددی پاسخ اولیه در FEV1 هنگام صبح بیشتر بوده اما به لحاظ آماری این دو دارو تفاوت معنی‌داری ندارند (۲۵).  
پیامد FVC:

از بین مطالعات وارد شده در این پژوهش ۴ مطالعه از ۸ مطالعه مورد بررسی با تعداد ۹۲۵۸ بیمار شرایط تحلیل کمی از طریق متآنالیز داده‌ها را در خصوص پیامد سطح FVC داشتند. نتایج به دست آمده از متآنالیز داده‌های پیرامون پیامد مورد نظر در شکل ۴.۱۱ نشان داده شده است. به دلیل استفاده از میانگین‌ها در انجام متآنالیز، نتیجه نهایی به صورت تفاوت میانگین استاندارد (SMD) بیان شده است که معادل با  $(-0.01, -0.083, -0.04)$  SMD= شده است که نشان از اثربخشی بیشتر روش درمانی تیوتروپیوم نسبت به بتادواگون‌یست‌ها در افزایش سطح FVC دارد.

تیوتروپیوم در درمان افراد مبتلا به بیماری مزمن ریوی، انجام شده و بدین گونه بیان شده است که بهبودی معنی‌داری به لحاظ بالینی و نیز آماری به میزان ۰/۱۱۲ لیتر (با دامنه اطمینان ۰/۰۸۱: ۰/۰۱۴۴) در روز ۱۶۹ ام در FEV1 برای اومکلیدینیوم/ ویلانترول ۶۲.۵/۲۵ میکروگرم در مقابل تیوتروپیوم ۱۸ میکروگرم، مشاهده گردید.

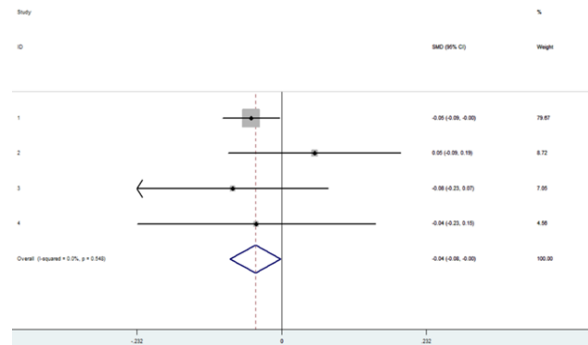
همچنین، بهبودی معنی‌داری به لحاظ بالینی و نیز آماری به میزان ۰/۱۰۵ لیتر (با دامنه اطمینان ۰/۱۴۰: ۰/۰۷۱) در روز ۱۶۸ ام، در طول مدت صفر تا شش ساعت، میانگین وزنی FEV1 (WM FEV1) برای اومکلیدینیوم/ ویلانترول ۶۲.۵/۲۵ میکروگرم در مقابل تیوتروپیوم ۱۸ میکروگرم، مشاهده گردید. لذا می‌توان گفت به لحاظ آماری بهبودی قابل‌ملاحظه‌ای برای اومکلیدینیوم/ ویلانترول ۶۲.۵/۲۵ میکروگرم در مقابل تیوتروپیوم ۱۸ میکروگرم، در خصوص FEV1 و WM FEV1 مشاهده گردید.

در مجموع مصرف اومکلیدینیوم / ویلانترول نسبت به تیوتروپیوم به گونه مشهودی دارای معنی‌داری بالینی و آماری است. همچنین FEV1 در اومکلیدینیوم بطور معناداری به تیوتروپیوم برتری دارد (۱۸).

در مطالعه بریج با عنوان "مقایسه بهبودی روزانه اثربخشی اسپرومتریک استفاده از دو داروی تیوتروپیوم و سالمترول در بیماران مبتلا به بیماری مزمن ریوی" در سال ۲۰۰۴ چنین عنوان شده است که: مصرف تیوتروپیوم اثرات بارزی بر بهبود پارامترهای اسپرومتریک به نسبت داروی سالمترول دارد. درمان با تیوتروپیوم در مقایسه با سالمترون به طور مشخصی منجر به اتساع بیشتر برونش شده است که این میزان از طریق

```

.metan N_TIO MEAN_TIO SD_TIO N_B MEAN_B SD_B, fixed cohen
-----
Study | SMD [95% Conf. Interval] | % weight
-----+-----
1 | -0.049 | -0.095 | -0.003 | 79.67
2 | 0.053 | -0.085 | 0.191 | 8.72
3 | -0.079 | -0.232 | 0.075 | 7.05
4 | -0.041 | -0.232 | 0.150 | 4.56
-----+-----
I-V pooled SMD | -0.042 | -0.083 | -0.001 | 100.00
-----+-----
Heterogeneity: chi-squared = 2.12 (d.f. = 3) p = 0.548
I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 0.0%
Test of SMD=0: z = 2.02 p = 0.044
    
```



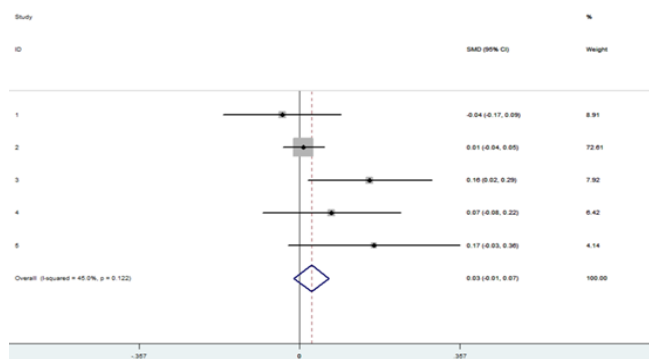
شکل ۳: نمودار ۳: متآنالیز و forest plot شاخص اثربخشی سطح FVC (میانگین و انحراف معیار گزارش شده در ۴ مطالعه)

### پیامد FEV1/FVC:

از بین مطالعات وارد شده در این پژوهش ۵ مطالعه از ۸ مطالعه مورد بررسی با تعداد ۱۰۸۵۱ بیمار شرایط تحلیل کمی از طریق متآنالیز داده‌ها را در خصوص پیامد سطح FEV/FVC داشتند. نتایج به دست آمده از متآنالیز داده‌ها در شکل ۳ نشان داده شده است. به دلیل استفاده از میانگین‌ها در انجام متآنالیز، نتیجه نهایی به صورت تفاوت میانگین استاندارد (SMD) بیان شده است که معادل با (۰/۰۶۶، -۰/۰۱۲) SMD=۰/۰۲ شده است که نشان از اثربخشی کمتر روش درمانی تیوتروپیوم نسبت به B در افزایش سطح FEV/FVC دارد.

```

.metan N_TIO1 MEAN_TIO1 SD_TIO1 N_B1 MEAN_B1 SD_B1, fixed cohen
-----
Study | SMD [95% Conf. Interval] | % weight
-----+-----
1 | -0.039 | -0.169 | 0.092 | 8.91
2 | 0.009 | -0.037 | 0.055 | 72.61
3 | 0.156 | 0.018 | 0.294 | 7.92
4 | 0.071 | -0.082 | 0.225 | 6.42
5 | 0.166 | -0.025 | 0.357 | 4.14
-----+-----
I-V pooled SMD | 0.027 | -0.012 | 0.066 | 100.00
-----+-----
Heterogeneity: chi-squared = 7.27 (d.f. = 4) p = 0.122
I-squared (variation in SMD attributable to heterogeneity) = 45.0%
Test of SMD=0: z = 1.36 p = 0.174
    
```



شکل ۴: نمودار ۴: متآنالیز و forest plot شاخص اثربخشی سطح FEV/FVC (میانگین و انحراف معیار گزارش شده در ۵ مطالعه)

در هر دو گروه (اومکلیدینیوم/ ویلانتروپول، تیوتروپیوم) گزارش شده است.

پیامد مرتبط با تشدید حملات تیوتروپیوم (exacerbation): در مطالعات مورد بررسی، تشدید حملات بیماری مزمن انسدادی ریوی در خصوص نسبت کمی از بیماران تحت درمان



دارویی تیوتروپیوم کمتر از گروه سالمترول بوده است (۹) در مقابل (۱۱) ضمن اینکه فراوانی، روزها، ساعات و زمان نخستین حملات بیماری مزمزمن انسدادی ریوی، در هر دو گروه یکسان گزارش شده است.

شاخص‌های ایمنی:

عوارض جانبی: نتایج کارآزمایی بالینی سال ۲۰۱۴ نشان داده است که شیوع کلی عوارض جانبی در هر دو گروه تحت درمان مشابه گزارش شده است. علاوه بر این شیوع عوارض جانبی شدید بسیار کم (۰/۴٪) در هر دو گروه تحت درمان گزارش شده است. در این بین شیوع عارضه جانبی قلبی عروقی در هر دو گروه تحت درمان، اومکلیدینیوم/ویلانتروپول (۶۲/۵/۲۵ میکروگرم) و تیوتروپیوم (۱۸ میکروگرم)، یکسان گزارش شده است. (۰/۲٪) شیوع پنومونی و عفونت‌های تحتانی دستگاه تنفسی نیز به طور مشابه در هر دو گروه ۱٪ مطرح گردیده است (۱۸). نتایج مطالعه ۲۰۱۱ والمیر نشان داده است که در بین گروه بیمارانی که تیوتروپیوم استفاده کردند ۵۴۵ نفر (۱۴/۷٪) و گروهی که سالمترول دریافت نمودند ۶۰۶ نفر (۱۶/۵٪) در طول بازه زمانی این مطالعه دچار عارضه جدی شدند. اغلب عوارض جانبی جدی، در افراد مبتلا به بیماری انسدادی مزمز ریوی با فراوانی ۰/۵٪ و یا بیشتر تحت عنوان تشدید حملات، در افراد تحت درمان با داروی تیوتروپیوم ۲۷۰ نفر (۷/۳٪) و در گروهی که سالمترول دریافت نمودند ۳۳۵ نفر (۹/۱٪) گزارش شده است.

۱۸۰ مورد پنومونی مطرح گردید که ۷۰ مورد آن مربوط به گروه مصرف‌کننده داروی تیوتروپیوم و ۸۸ مورد آن مربوط به گروهی بوده است که سالمترول دریافت نمودند.

مطالعه‌ای که بل و همکاران در سال ۲۰۱۱ به آن پرداختند به این نتیجه رسیدند که هر دوی این داروها به لحاظ اسپیرومتريک دارای سودمندی می‌باشند. این در حالی است که هر دو دارو به یک میزان دارای اثرات جانبی می‌باشند. علاوه بر اینکه که اینداکتروپول در مقایسه با تیوتروپیوم به لحاظ بالینی دارای اثرات بارزتری است (۱۹).

مطالعه ۲۰۱۱ والمیر و همکاران (۲۸) خاطرنشان می‌نماید که استفاده از تیوتروپیوم در مقابل سالمترول منجر به پیشگیری از تشدید حملات در بیماران مبتلا به بیماری مزمز ریوی می‌گردد. تعداد ۴۴۱۱ دوره تشدید حملات، در خصوص ۲۶۹۱ نفر از بیماران در این مطالعه مطرح گردید. زمان نخستین حملات در حدود ۴۲ روز در مصرف تیوتروپیوم به نسبت سالمترول افزایش دارد (۱۸۷ روز در مقابل ۱۴۵ روز، نشان دهنده زمانی است که حدوداً ۲۵٪ بیماران دچار نخستین حملات خود می‌شوند) که این میزان برابر با کاهش ۱۷٪ ریسک با مصرف داروی تیوتروپیوم است (نسبت خطر ۰/۸۳٪، با اطمینان ۹۵٪، در بازه ۰/۷۷ تا ۰/۹۰،  $P < ۰/۰۰۱$ ).

داروی تیوتروپیوم در مقایسه با داروی سالمترول، به میزان ۱۴٪ میزان خطر حملات خفیف و نیز در حدود ۲۸٪ تشدید حملات شدید را کاهش می‌دهد. به علاوه مصرف داروی تیوتروپیوم در حدود ۲۳٪ منجر به کاهش خطر تشدید حملاتی می‌شود که نیاز به درمان با داروهای گلیکوکورتیکواستروئید سیستمیک دارد. به همین ترتیب ۱۵٪ کاهش تشدید حملاتی که نیاز به درمان آنتی‌بیوتیکی دارند و ۲۴٪ کاهش تشدید حملاتی که نیازمند هر دو درمان دارویی گلیکوکورتیکواستروئید سیستمیک و آنتی‌بیوتیکی باشند.

میزان سالانه تشدید حملات در گروه مصرف‌کننده داروی تیوتروپیوم ۰/۶۴ و در گروه مصرف‌کننده داروی سالمترول ۰/۷۲ است که این میزان مطابق با کاهش هفت درصدی حملات خفیف سالانه در گروه مصرف‌کننده تیوتروپیوم است و نیز حملات شدید سالانه را تا ۲۷٪ کاهش می‌دهد.

همچنین مصرف داروی تیوتروپیوم منجر به کاهش ۱۸ درصدی تشدید حملاتی می‌شود که نیاز به درمان با گلیکوکورتیکواستروئید سیستمیک دارد و کاهش ۱۰٪ ای درمان با آنتی‌بیوتیک و نهایتاً کاهش ۲۰٪ ای هر دو درمان دارویی گلیکوکورتیکواستروئید سیستمیک و آنتی‌بیوتیک را در بر دارد. در مطالعه بریج (۲۵) در سال ۲۰۰۴ شیوع کلی تشدید حملات کم بوده است. نسبت افرادی که در نهایت یک بار دچار این حملات شده‌اند، در طول ۱۲ هفته دوره درمان، در گروه

همچنین در این مطالعه عوارض جانبی به نسبت مشابهی در هر دو گروه تحت درمان گزارش شده است که اغلب این عوارض انعکاس‌دهنده بیماری‌های خاصی می‌باشند که شاخصه بیماری انسدادی مزمن ریوی است. میزان شیوع مربوط به وخیم شدن بیماری مزمن انسدادی ریوی در گروه بیماران دریافت‌کننده اینداکترول ۱۰/۷٪ و در گروهی که داروی تیوتروپیوم را دریافت کرده‌اند ۸/۳٪ است.

شدت عوارض جانبی در گروه دارویی اینداکترول ۲/۸٪ و در گروه دارویی تیوتروپیوم ۳/۸٪ است. اغلب ارگان‌های درگیر در این عوارض شامل سیستم تنفسی، قفسه سینه و مדיاستن می‌باشد که آنچه در این رابطه گزارش داده شده است ۱٪ موارد مربوط به داروی اینداکترول و ۳٪ آن مربوط به داروی تیوتروپیوم می‌باشد.

در سال ۲۰۱۰ مطالعه گلاس والمیر نشان داد که شیوع کلی عوارض جانبی در طول هر دو درمان یکسان بوده و عمدتاً بین متوسط تا شدید گزارش شده است. هیچ‌یک از این عوارض جانبی منجر به قطع داروها نشدند چرا که به نظر نمی‌رسید عوارض فوق ناشی از داروهای تحت مطالعه باشد (۱۷).

در مطالعه بریج در سال ۲۰۰۴ شیوع کلی عوارض جانبی در هر دو گروه مقایسه شد: ۴۱/۵٪ از بیمارانی که تحت درمان با داروی تیوتروپیوم و ۴۶/۵٪ از بیمارانی که داروی سالمترول را استفاده نمودند دچار عارضه‌های جانبی شدند. همان‌طور که انتظار می‌رفت در این بیماران، اختلالات مربوط به قسمت تحتانی دستگاه تنفسی به عنوان شایع‌ترین عارضه جانبی گزارش شده است. تعداد کمتری از بیماران دریافت‌کننده داروی تیوتروپیوم در مقایسه با گروه سالمترول این مورد را تجربه نموده‌اند (۱۲/۵٪ در مقابل ۱۷/۵٪). ملاحظه می‌شود که درصد بیماران مبتلا به حملات بیماری مزمن انسدادی ریوی که به عارضه‌های شدید مبتلا می‌شوند (به‌عنوان مثال طولانی شدن مدت اقامت در بیمارستان، دریافت خدمات اورژانسی و یا ناتوانایی‌های جدی) در گروه تیوتروپیوم کمتر از گروه سالمترول بوده است (۰/۹ در مقابل ۳/۱٪) (۲۵).

مرگ‌ومیر: مطالعه بل و همکاران در سال ۲۰۱۱ در طول این مطالعه دو بیمار که هر دو به گروه‌درمانی تیوتروپیوم تعلق داشتند، به مرگ دچار می‌شوند که هیچ‌یک از این دو مرگ مربوط به نوع درمان اعمال شده در بیماران نبوده است (۱۹).

در خصوص تعداد مرگ، نتایج کارآزمایی بالینی سال ۲۰۱۴ نشان داده است که در طول این مطالعه ۷ مرگ به وقوع پیوست از این میان دو مورد مربوط به گروه‌درمانی اومکلیدینیوم/ویلانترول بوده است که ناشی از نارسایی قلبی و یا دلایل ناشناخته بوده است. پنج مورد دیگر مربوط به گروه‌درمانی تیوتروپیوم بوده است که دلایل آن شامل مرگ ناگهانی، سرطان پانکراس، نارسایی تنفسی، آمبولی ریوی و نارسایی قلبی حاد می‌باشد و هیچ‌یک از این موارد مرگ‌ها، مرتبط با داروهای تحت مطالعه نبوده‌اند.

مطالعه ۲۰۱۱ والمیر نیز در خصوص تعداد مرگ نشان داده است در طول برنامه‌ریزی ۳۶۰ روزه انجام شده برای این مطالعه، ۱۴۲ مورد مرگ گزارش شده است که شامل ۶۴ مورد در گروه مصرف‌کننده داروی تیوتروپیوم و ۷۸ مورد آن مربوط به گروهی بوده است که سالمترول دریافت نمودند (۱۸).

گلاس والمیر در سال ۲۰۱۰ نیز بیان می‌کند که یک مورد مرگ در اثر سکت قلبی و عفونت به وقوع می‌پیوندد و به نظر نمی‌رسد که این مورد ارتباطی با مصرف داروی مورد نظر داشته باشد (۱۷).

در طول مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۴ توسط بریج نیز یک مورد مرگ در گروه تیوتروپیوم با تشخیص آدنوکارسینومای کبد گزارش شده است (۲۵).

#### بحث

پژوهش حاضر بخشی از ارزیابی فناوری سلامت با هدف بررسی اثربخشی و ایمنی استفاده از روش‌های درمانی تیوتروپیوم و بتادواگونیست در درمان افراد مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریوی بوده است. جهت مقایسه اثربخشی و ایمنی روش‌های درمانی تیوتروپیوم و بتادواگونیست شاخص‌های SGRQ، FEV1، Death، Exacerbation، FVC و FEV1/FVC به عنوان معیار سنجش در نظر گرفته شد.

نتایج حاصل از مطالعه بل تفاوت معنی‌داری را در خصوص شاخص‌های مورد بررسی در دو گروه درمانی مطرح نمی‌کند. بریج در سال ۲۰۰۵ بیان نمود که مصرف داروی تیوتروپیوم به نسبت سالمترول تأثیر بیشتری بر روی FEV1 دارد. همچنین وی به این نتیجه رسیده است که پیک و میانگین FVC در مصرف‌کنندگان داروی تیوتروپیوم از برتری بیشتری برخوردار بوده است (۲۹).

مطالعه کازولا و همکاران در سال ۲۰۰۴ ترکیب دو داروی تیوتروپیوم و سالمترول را در درمان بیماران مزمن انسدادی ریه دارای اثربخشی بیشتری می‌داند. این در حالی است که مصرف سالمترول به‌تنهایی در مقایسه با داروی تیوتروپیوم، تأثیر بیشتری بر FEV1 دارد (۲۴). پس با توجه به موارد فوق بریج نهایتاً اعلام می‌دارد که مصرف تیوتروپیوم به لحاظ عوامل اسپیرومتريک نسبت به داروی سالمترول تأثیرات بیشتری دارد. بروسکو تنها عارضه جانبی مطرح‌شده در داروی تیوتروپیوم که نسبت به سایر عوارض سالمترول دارای میزان بیشتری می‌باشد را خشکی دهان مطرح نموده است. آنچه که به‌روشنی از این مطالعه به دست آمده است تأثیرات مثبتی است که مصرف داروی تیوتروپیوم بر روی کیفیت زندگی مرتبط با سلامت، تنگی نفس و عملکرد ریه‌ها گذاشته است. (۲۶) علاوه بر این نتایج مطالعه دونوچه نیز مؤید مطالعه بروسکو می‌باشد (۳۰).

نتایج مرور نظام‌مند و متاآنالیز انجام گرفته جهت مقایسه روش‌های درمانی تیوتروپیوم و بتادواگونیسیت در درمان افراد مبتلا به بیماری مزمن انسدادی ریوی از بعد شاخص‌های ایمنی و اثربخش (FEV1، SGRQ، FEV1، death, exacerbation، FVC) و FEV1/FVC بیانگر آن است که روش درمانی تیوتروپیوم از نظر پیامد اثربخشی (FVC) دارای اثربخشی بیشتری است و باعث افزایش سطح FVC می‌شود ولی ۳ پیامد دیگر مرتبط با شاخص اثربخشی (FEV1، FEV1/FVC، SGRQ) نتایج بهتری را در خصوص استفاده از مداخله درمانی جدید نشان نداده است و پیرامون عوارض جانبی نیز می‌توان گفت که شیوع کلی عوارض جانبی در طول هر دو درمان یکسان بوده است.

در کارآزمایی بالینی که در سال ۲۰۱۴ انجام رسیده است ملکی یزدی اذعان داشته است که نسبت ویلانترول/اومکلیدینیوم در برابر تیوتروپیوم به لحاظ اتساع برونش‌ها، دارای اثربخشی بیشتری می‌باشد. علاوه بر برتری فوق می‌توان ذکر نمود که این دو دارو در خصوص SGRQ نیز در قیاس با تیوتروپیوم مستندات موفق‌تری را به خود اختصاص داده است. این در حالی است که مطالعه فوق درمان هم‌زمان دو برونکودیلاتور را در مقابل مونوتراپی جهت کاهش علائم بیماری مزمن ریوی دارای مستندات قوی‌تری می‌داند. شیوع عوارض جانبی داروهای فوق در مطالعه حاضر در دو گروه درمانی یکسان گزارش شده است (۱۸). لذا مطالعه فوق تنها به لحاظ شیوع عوارض جانبی مؤید نتایج بوده است.

کلاس والمیر در کارآزمایی بالینی انجام شده در سال ۲۰۱۱ اولین زمان تشدید حملات را در بیماران مصرف‌کننده داروی تیوتروپیوم بیش از گروه مصرف‌کننده سالمترول مطرح نموده است که این میزان کاهش حملات شدید سالانه را نیز دربر داشته است. علاوه بر این مورد والمیر بیان می‌دارد که شیوع عوارض جانبی نیز در هر دو گروه تحت درمان یکسان بوده است. نهایتاً به این نتیجه رسیده است که داروی تیوتروپیوم نسبت به داروی سالمترول، دارای اثربخشی بیشتری در خصوص پیشگیری از تشدید حملات در مبتلایان به بیماری مزمن انسدادی ریه می‌باشد (۱۷). مطالعه والمیر از جهت کاهش تشدید حملات و کاهش شیوع عوارض جانبی در بیمارانی که داروی تیوتروپیوم را دریافت نموده‌اند با یافته‌های پژوهش حاضر همخوانی دارد و داروی تیوتروپیوم را اثربخش‌تر می‌داند.

در سال ۲۰۱۱ بل و همکاران در مطالعه کارآزمایی بالینی نشان دادند که دو داروی تیوتروپیوم و اینداکترول دارای اثرات مشابهی بر روی بیماران انسدادی ریوی مزمن دارند و در خصوص تفاوت بسیار اندک مطرح‌شده در مطالعه‌شان این توضیح را بیان می‌دارند که این اختلاف ممکن است به اثرات متفاوت برونکودیلاتورها بر روی گروه‌بندی‌های متفاوت این بیماری و یا اثرات زودگذر بر روی FEV1 مربوط باشد (۱۹).

همچنین در خصوص میزان مرگ نیز بر اساس تحلیل کیفی انجام گرفته بر مبنای نتایج مطالعات می‌توان گفت که در هر دو روش درمانی تعداد محدودی مرگ مشاهده است علاوه بر این مرگ‌های مشاهده‌شده نیز در غالب موارد مرتبط با درمان‌های اعمال‌شده نبوده است.

### نتیجه‌گیری

نتایج به دست آمده حاصل متاآنالیز انجام شده بر روی یافته‌های ۸ مقاله می‌باشد. تحلیل نتیجه به دست آمده، نشان از اثربخشی کمتر روش درمانی تیوتروپیوم نسبت به بتادواگونیست در افزایش سطح FEV1 و افزایش سطح FEV/FVC دارد. لیکن از نظر پیامد سطح FVC اثربخشی بیشتر روش درمانی تیوتروپیوم نسبت به بتادواگونیست مشاهده شده است.

در خصوص پیامدهایی که امکان انجام متاآنالیز بر روی یافته‌های مطالعات نبوده است تحلیل کیفی نشان از آن دارد که استفاده از تیوتروپیوم در مقابل سالمترول، منجر به پیشگیری از تشدید حملات در بیماران بیماری مزمن انسدادی ریوی می‌گردد؛ که این میزان برابر با کاهش ۱۷٪ ریسک با مصرف داروی تیوتروپیوم می‌باشد. علاوه بر این در مقایسه‌ای دیگر داروی تیوتروپیوم در مقایسه با داروی سالمترول، به میزان ۱۴٪ میزان خطر حملات خفیف و نیز در حدود ۲۸٪ تشدید حملات شدید را کاهش می‌دهد.

پیرامون عوارض جانبی ناشی از درمان نتایج برخی مطالعات حاکی از آن است که شیوع کلی عوارض جانبی در هر دو گروه تحت درمان مشابه می‌باشد. لذا می‌توان گفت که شیوع کلی عوارض جانبی در طول هر دو درمان یکسان بوده و بر طبق نتایج به دست آمده عمدتاً بین متوسط تا شدید گزارش شده است (۱۷، ۱۸).

از طرفی مطالعات دیگر نیز نشان داده است که اغلب عوارض

جانبی جدی، در افراد مبتلا به بیماری انسدادی مزمن ریوی بیشتر تحت عنوان تشدید حملات بوده است و افراد تحت درمان با داروی تیوتروپیوم نسبت به گروهی که سالمترول دریافت نمودند عوارض کمتری گزارش شده است. لذا می‌توان گفت تعداد کمتری از بیمارانی که در گروه تیوتروپیوم بوده‌اند دچار عارضه‌های شدید شده‌اند که اغلب این عوارض، عارضه‌های شدید دستگاه تنفسی تحتانی بوده است. در کل ملاحظه می‌شود که درصد بیماران مبتلا به حملات بیماری مزمن انسدادی ریوی که به عارضه‌های شدید مبتلا می‌شوند در گروه تیوتروپیوم کمتر از گروه سالمترول بوده است. در خصوص تعداد مرگ‌ومیر نیز می‌توان گفت که در هر دو روش درمانی تعداد محدودی مرگ مشاهده است علاوه بر این مرگ‌های مشاهده‌شده نیز در غالب موارد مرتبط با درمان‌های اعمال‌شده نبوده است.

در مجموع نتایج نشان داد که روش درمان تیوتروپیوم در مقایسه با بتا دوآگونیست‌ها از نظر ایمنی برتری بیشتری داشته لیکن با توجه به محدود بودن تعداد مطالعات انجام گرفته در این زمینه و عدم امکان تحلیل کمی مطالعات موجود به دلیل معیارهای اندازه‌گیری متفاوت نمی‌توان نظر قطعی در این خصوص ارائه نمود.

از طرف دیگر در بین پیامدهای اثربخشی مورد بررسی در این مطالعه دو مورد از آن (FEV1 و FEV1/FVC) اثربخشی کمتری نشان داده است و در مورد دیگر نیز (FVC) اثربخشی در حد کمی بالاتر بوده است لیکن در این خصوص نیز با توجه به محدودیت‌های موجود ضرورت انجام مطالعات اولیه بیشتر در این رابطه احساس می‌شود تا بتوان نتیجه قطعی‌تری درباره اثربخشی روش درمانی تیوتروپیوم نسبت به بتا دوآگونیست‌ها ارائه نمود.

**References:**

- 1- Osthoff M, Jenkins C, Leuppi JD. *Chronic obstructive pulmonary disease—a treatable disease*. Swiss medical weekly 2013;143:1-8.
- 2- Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary*. American j respiratory and critical care medicine 2013; 187(4): 347-65.
- 3- Tashkin DP, Ferguson GT. *Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease*. Respiratory research 2013; 14: 49.
- 4- Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al. *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper*. European Respiratory J 2004; 23(6): 932-46.
- 5- Anto J, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. *Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*. European Respiratory J 2001; 17(5): 982-94.
- 6- Fletcher C, Peto R, Tinker C, Speizer FE. *The natural history of chronic bronchitis and emphysema. An eight-year study of early chronic obstructive lung disease in working men in London: Oxford University Press, 37 Dover Street, London. W1X 4AH; 1976*.
- 7- Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. *Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls*. New England J Med 1996; 335(13): 931-7.
- 8- Venkat Narayan KM, Ali MK, Koplan JP. *Global noncommunicable diseases—where worlds meet*. New England J Med 2010; 363: 1196-98.
- 9- Vlahos R, Bozinovski S. *Preclinical murine models of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. European j pharmacology 2015; 759: 265-71.
- 10- Diaz-Guzman E, Mannino DM. *Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease*. Clinics in chest medicine 2014; 35(1): 7-16.
- 11- Jaganath D, Miranda JJ, Gilman RH, Wise RA, Diette GB, Miele CH, et al. *Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and variation in risk factors across four geographically diverse resource-limited settings in Peru*. Respiratory res 2015; 16(1): 40.
- 12- Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. *Chronic obstructive pulmonary disease surveillance---United States, 1971--2000*. Respiratory care 2002; 47(10):1184-99.
- 13- Prakash A, Babu KS, Morjaria JB. *Profile of inhaled glycopyrronium bromide as monotherapy and in fixed-dose combination with indacaterol maleate for the treatment of COPD*. International J chronic obstructive pulmonary disease 2015; 10: 111-123.

- 14- van Dijk WD, van den Bemt L, Van Weel C. *Megatrials for bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treatment: time to reflect*. The J the American Board of Family Medicine 2013; 26(2): 221-4.
- 15- Cheyne L, Irvin-Sellers MJ, White J. *Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease*. Cheyne, Leanne Cochrane Database of Systematic Rev 2015; 9(9).
- 16- Liesker JJ, Wijkstra PJ, Ten Hacken NH, Koëter GH, Postma DS, Kerstjens HA. *A systematic review of the effects of bronchodilators on exercise capacity in patients with COPD*. CHEST J 2002; 121(2): 597-608.
- 17- Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, et al. *Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium*. Respiratory res 2010; 11(1): 135.
- 18- Maleki-Yazdi MR, Kaelin T, Richard N, Zvarich M, Church A. *Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial*. Respiratory medicine 2014; 108(12): 1752-60. [Persian]
- 19- Buhl R, Dunn LJ, Disdier C, Lassen C, Amos C, Henley M, et al. *Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD*. European Respiratory J 2011; 38(4): 797-803.
- 20- Chong J, Karner C, Poole P. *Tiotropium versus long-acting beta-agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease*. The Cochrane database of systematic rev 2012; 9: CD009157.
- 21- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. *A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease*. New England J Med 2008; 359(15): 1543-54.
- 22- Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*. New England J Med 2007; 356(8): 775-89.
- 23- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mülken MP, Beeh KM, et al. *Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD*. New England J Med 2011; 364(12): 1093-103.
- 24- Cazzola M, Centanni S, Santus P, Verga M, Mondoni M, Di Marco F, et al. *The functional impact of adding salmeterol and tiotropium in patients with stable COPD*. Respiratory medicine 2004; 98(12): 1214-21.
- 25- Briggs DD, Jr., Doherty DE. *Long-term pharmacologic management of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Clinical cornerstone 2004; 6(2): 17-28.
- 26- Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. *Health outcomes following treatment for 6 months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD*. Thorax. 2006; 58(5): 399-404.

- 27- Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ, et al. *A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol*. CHEST J 2002; 122(1): 47-55.
- 28- Spencer S, Karner C, Cates Christopher J, Evans David J. *Inhaled corticosteroids versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; (12). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007033.pub3/abstract>.
- 29- Briggs D, Covelli H, Lapidus R, Bhattacharya S, Kesten S, Cassino C. *Improved daytime spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol in patients with COPD*. Pulmonary pharmacology & therapeutics 2005; 18(6): 397-404.
- 30- Donohue JF. *Therapeutic responses in asthma and COPD*. Bronchodilators. Chest. 2004 Aug;126(2 Suppl):125S-37S; discussion 59S-61S. PubMed PMID: 15302773. Epub 2004. eng.

# Comparison of Tiotropium and $\beta 2$ Agonist Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-Analysis

Hamidreza Dehghan<sup>1</sup>, Neda Yazdani Shormasti<sup>\*2</sup>, Nima Rezaei<sup>3</sup>

<sup>1,2</sup> Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>3</sup> Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 10 Sep 2016

Accepted: 24 Nov 2016

## Abstract

**Introduction:** The long-acting anticholinergic Tiotropium, which used in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease, prescribed once a day, unlike other bronchodilators that used several times a day for patients. The study was a systematic review that examined the effectiveness and safety of  $\beta 2$  Agonists and Tiotropium in the patients with chronic obstructive pulmonary disease.

**Methods:** RCT (randomized controlled trials) and CCT (controlled clinical trials) studies that compared Tiotropium and  $\beta 2$  agonists extracted from PubMed, SCOPUS, Ovid Medline and Cochran databases regardless of the time limitation were studied. Only studies were reviewed that were in English. In total, eight articles have been evaluated. Meta-analysis was performed using STATA software

**Conclusions:** The results showed less efficacy based on two outcomes include FEV1 (Forced expiratory volume in 1 second) and FEV1 / FVC, and a little higher efficacy based on other outcomes such as (FVC). In terms of safety it can be said, the overall incidence of adverse events in both treatments was the same and it has been reported from moderate to severe according to the findings. Mostly, serious side effects were in form of intensifying attacks. The percentage of patients with severe complications in the Tiotropium group were less than Salmeterol group (0.9 vs. 3.1%,  $p = 0.04$ ). In addition, a limited number of deaths observed in both treatment which were often unrelated to the applied treatment.

**Conclusion:** The results showed that Tiotropium treatment compared to  $\beta 2$  agonists was superior to safety. On the other hand, it showed less efficacy in the efficacy outcomes (FEV1 and FEV1 / FVC), and in the case of (FVC) effectiveness at a higher rate.

**Keywords:** Tiotropium, Anticholinergics, Bronchodilators,  $\beta 2$  agonists, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Efficacy, Safety

### This paper should be cited as:

Dehghan HR, Yazdani Shormasti N, Rezaei N. Comparison of Tiotropium and  $\beta 2$  Agonist Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2017; 25(6): 485-500.