文章编号:1000-5404(2011)21-2325-02

经验交流

噻托溴铵联合沙美特罗氟替卡松治疗重度支气管哮喘疗效观察

朱 珊, 陶兆武, 赵 苏 (430014 武汉, 武汉市中心医院呼吸科)

[关键词] 支气管哮喘; 噻托溴铵; 沙美特罗氟替卡松
[中图法分类号] R562.210.53 [文献标志码] B

目前重度支气管哮喘的治疗指南推荐大剂量吸入激素或者加用长效β受体激动剂(long acting beta agonist, LABA)。但是吸入糖皮质激素有一个相对平坦的剂量-反应曲线,所以加倍剂量吸入糖皮质激素可能对个体患者而言改善不大[1]。而LABA存在一些不常见但致命的副作用,且长期使用可产生耐药性。噻托溴铵是长效抗胆碱能药物,通过对抗胆碱能迷走神经张力增强引起的支气管收缩而改善慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者的肺功能[2],但用于支气管哮喘治疗的报道尚不多见。本试验拟通过对比噻托溴铵联合中等量沙美特罗氟替卡松及大剂量沙美特罗氟替卡松对重度支气管哮喘患者的治疗效果,评价噻托溴铵的治疗作用,寻找更好的治疗方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料

连续性纳入56例2010年1月至2010年12月期间武汉市中心医院呼吸科收治的重度支气管哮喘患者,收集所有患者临床资料,根据2008年版《支气管哮喘防治指南》[3]确定患者诊断及分期。所有患者排除心血管疾患,及其他肺部疾病。

1.2 方法

1.2.1 分组 56例患者随机分为对照组26例和治疗组30例,其中对照组和治疗组分别有2例和3例因病情加重使用机械通气而剔除。所有患者均予常规抗炎,平喘,吸氧等治疗,对照组(n=24)给予大剂量沙美特罗氟替卡松粉吸入剂(舒利迭50/500 μg,葛兰素史克公司提供)2吸/d,治疗组(n=27)给予吸入噻托溴铵粉吸入剂(思力华,勃林格殷格翰公司提供)18 μg,1次/d,联合中等剂量沙美特罗氟替卡松粉吸入剂(舒利迭50/250 μg,葛兰素史克公司提供)2吸/d。

1.2.2 观察指标 每月随访1次,为期半年。治疗前后肺功能,支气管激发试验,哮喘控制测试ACT评分,发作次数对比,记录各项指标。所有患者入选时和治疗后均进行肺功能评价,使用德国Jaeger肺功能仪测定第1秒用力呼气量(FEV1)、FEV1占预计值百分比(FEV1%)和用力肺活量(FVC)、呼气峰流速(PEF)以及第1秒用力呼气量与用力肺活量的比值(FEV1/FVC)。并于急性发作缓解后行支气管激发试验,用醋甲胆碱作为激发剂吸入,逐渐递增,每一剂量吸入后1 min行肺功能测定3次,取最佳值。FEV1下降≥20%或吸入最高剂量时试验停止,随后吸入沙丁胺醇气雾剂100~400 μg,15 min后测肺功能。保证患者FEV1基本恢复到激发前80%以上。记录FEV1下降20%所需的最低累积剂量即PD20值。ACT评分是一个包含5项内容的调查问卷,包括:活动受限、喘息症状、夜间症状、急救药物的使用频率和患者对哮喘控制的评估,治疗前后均以评价。

1.3 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件,计量资料比较用t检验,计数资料比较用χ^2检验。

2 结果

2.1 肺功能

治疗前患者FEV1,FEV1%,PEF,FVC,FEV1/FVC两组间差异无明显统计学差异,治疗后患者FEV1,FEV1%,PEF,FVC值两组均有明显提高($P<0.05$),治疗组上升更显著($P<0.05$),而FEV1/FVC比值差异不大($P>0.05$),见表1。

表1 两组治疗前后肺功能对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FEV1(L)	呼气峰流速(L/min)	FEV1占预计值百分比(%)	FVC(L)	FEV1/FVC
治疗组	27					
治疗前		1.31±0.29	169.70±17.50	27.50±8.24	1.97±0.27	0.67±0.13
治疗后		1.70±0.28^{ab}	385.85±56.95^{ab}	85.80±6.50^{ab}	2.21±0.27^{ab}	0.77±0.09
对照组	24					
治疗前		1.30±0.30	171.25±18.96	28.44±7.75	1.90±0.38	0.69±0.10
治疗后		1.52±0.31^{b}	351.75±61.65^{b}	82.26±4.91^{b}	2.01±0.40^{b}	0.76±0.09

a: $P<0.05$, 与对照组比较; b: $P<0.05$,与治疗前比较

2.2 支气管激发试验

治疗后治疗组、对照组PD20值均明显升高($P<0.05$)。两组间差异不显著($P>0.05$),见表2。

表2 两组治疗前后支气管激发试验及ACT评分,发作次数对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PD20值(μmol)	ACT评分	半年发作次数
治疗组	27			
治疗前		0.79±0.89	15.96±1.85	—
治疗后		3.93±4.37^{a}	23.52±1.48^{ab}	3.9±2.0
对照组	24			
治疗前		0.85±0.91	15.92±1.86	—
治疗后		3.68±4.12^{a}	22.29±1.81^{a}	4.1±2.2

a: $P<0.05$, 与治疗前比较; b:$P<0.05$,与对照组比较

2.3 ACT评分及发作次数

治疗后两组患者ACT评分均明显升高($P<0.05$),半年平均发作次数两组差异不显著($P>0.05$),见表2。

[通信作者] 赵 苏,电话:(027)82211466,E-mail:drzhaosu@sina.com

3 讨论

支气管哮喘是以气道慢性炎症及气道高反应性为特点的变态反应性疾病,是危害人民身体健康的呼吸道系统常见病与多发病。重度哮喘使患者肺功能严重下降,影响患者的劳动力与生活质量[4]。重度发作时治疗的原则是控制支气管痉挛,改善肺通气功能,必要时控制感染。糖皮质激素加β受体激动剂被认为是最有效的药物。噻托溴铵是特异选择性的长效抗胆碱能药物,通过和支气管平滑肌上的毒蕈碱受体结合,可抑制副交感神经末端所释放的乙酰胆碱的胆碱能作用而抑制支气管收缩。在呼吸道中吸入时,噻托溴铵竞争性的抑制M3受体,可引起平滑肌松弛,此作用呈剂量依赖性,可持续24 h以上,由于其选择性高,且支气管扩张作用局部起效,治疗剂量时不致产生全身的抗胆碱能作用,在临床上成为COPD患者的有效支气管扩张药[5]。国外有研究[6-7]报道,在已使用小剂量吸入激素而控制不佳的支气管哮喘患者的处方中添加噻托溴铵比加倍吸入激素能使PEF和FEV1提高更显著,更好地控制症状,且抗胆碱能受体拮抗剂和β受体激动剂联合使用可有协同作用,疗效叠加,可适当减少β受体激动剂的剂量,减少不良反应。

肺功能是评价哮喘严重程度和控制的重要指标,本研究显示,经过半年时间的治疗,治疗组患者FEV1、FEV1%、PEF及FVC的改善较对照组升高,提示治疗后气道阻塞改善更显著,肺功能改善更明显,因FEV1,FVC同步升高,故FEV1/FVC两组间差异不大。ACT评分[8]为评价哮喘症状控制及生活质量的简易指标[9],治疗组ACT的改善较对照组明显,说明治疗组较对照组更明显缓解患者症状,提高生活质量。有文献报道,气道高反应性可作为评价支气管哮喘慢性炎症的重要指标,气道反应性升高提示治疗需升级,反之则降级[10],两组患者支气管激发试验PD20值均能明显升高,提示均能降低气道反应性,改善肺功能。平均发作次数无明显差异,提示噻托溴铵粉治疗对支气管哮喘发作次数无不良影响。两组患者仅偶有轻微不良反应,临床使用上均较安全。

综上所述,噻托溴铵联合沙美特罗氟替卡松是治疗重度支气管哮喘的有效药物。但国外有学者提出,噻托溴铵的气道扩张作用,同LABA一样,会在一定程度上掩盖哮喘患者潜在的慢性气道炎症,这是否会给激素的治疗带来不利影响,有待进一步研究证实。目前尚需要更多更长时间的研究证明噻托溴铵对于重度哮喘的长期治疗是否有效及安全。

参考文献:

[1] Bousquet J, Ben-Joseph R, Messonnier M, *et al*. A meta-analysis of the dose-response relationship of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with mild to moderate persistent asthma[J]. Clin Ther, 2002, 24(1): 1-20.

[2] 卞如濂. 噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病独特的作用[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(1): 1-4.

[3] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.

[4] 朱元珏, 陈文彬. 呼吸病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 877-891.

[5] 郑劲平, 康健, 蔡柏蔷, 等. 吸入噻托溴铵干粉与异丙托溴铵定量气雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效与安全性比较[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(6): 363-367.

[6] Smith L J. Anticholinergics for patients with asthma? [J]. N Engl J Med, 2010, 363(18): 1764-1765.

[7] Peters S P, Kunselman S J, Icitovic N, *et al*. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma[J]. N Engl J Med, 2010, 363(18): 1715-1726.

[8] Nathan R A, Sorkness C A, Kosinski M, *et al*. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(1): 59-65.

[9] Bateman E D, Hurd S S, Barnes P J, *et al*. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary[J]. Eur Respir J, 2008, 31(1): 143-178.

[10] 于化鹏, 刘兰平, 邓火金, 等. 咳嗽变异型哮喘与神经源性气道炎症的关系[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23(4): 220.

(**收稿**:2011-06-30;**修回**:2011-08-23)

(编辑 邓强庭)

关于数字的用法

在各种出版物上数字的用法总的原则是:凡是可以使用阿拉伯数字,而且又很得体的地方均应使用阿拉伯数字。以下两种情况必须使用阿拉伯数字:

1 公历世纪、年代、年、月、日和时刻 例如:公元前5世纪、20世纪90年代、1995年6月8日14时30分。表示年份要写全称,1995年不能写成95年或95年;1953-1958年不能写成1953-58年。年月日可以写成1995-06-08。时刻用":"分隔的形式。如:13时45分8秒可以写成13:45:08。

2 计数和计量(整数、小数、分数、百分数、均数)包括序数、编号 4位和4位以上的数字采用三位分节法,不用"千分撇",节与节之间留半个阿拉伯数字的空隙(如2,431改为2 431)。年份、部分代号、仪器型号等非计量数字不用分节,也不加千分撇。尾数"0"多,5位以上的数字,可以用"万""亿"表示,但不得以十、百、千、百万、十亿等汉字表示,例如3 579 000可写成357.9万但不能写成3百57万千或357万9千。

本刊编辑部