维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253－3626(2004)02－0205－03

国产地洛他定治疗变应性鼻炎有效性及安全性的临床研究

杨玉成，洪苏玲，黄江菊

(重庆医科大学临床学院耳鼻咽喉科，重庆 400016)

【摘 要】目的:评估国产地洛他定治疗变应性鼻炎的有效性和安全性。方法:采用随机双盲、多中心、氯雷他定平行对照的临床研究，190 例完成本研究。结果:地洛他定组总有效率和显效率分别为 88.30%、73.40%，氯雷他定组为 85.42%、65.63%，差别无统计意义($P>0.05$)。不良反应发生率地洛他定组和氯雷他定组分别为 8.5% 和 17.7%($P>0.05$)，主要为轻度和短暂的嗜睡、口干和头痛。结论:两种药物治疗变应性鼻炎疗效相似，但地洛他定的不良反应少于氯雷他定。国产地洛他定片治疗变应性鼻炎疗效可靠、安全性好。

【关键词】地洛他定;变应性鼻炎;氯雷地定;有效性;安全性

【中国图书分类法分类号】R756.21 【文献标识码】A 【收稿日期】2003－04－29

Study on efficacy and safety of Desloratadine in the treatment of allergic rhinitis

YANG Yucheng, et al

(Department of Otolaryngology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the efficacy and safety of Desloratadine in treating allergic rhinitis(AR). *Methods*: A double－blind, multicenter, randomized, comparative study versus Loratadine was carried out. A total of 190 subjects were involved in the trial. *Results*: The efficacy of Desloratadine was 88.30%, and the excellent rate was 73.40%, while the efficacy of Loratadine was 85.42%, and the excellent rate was 65.63%. The incidences of adverse reaction assessment (ADR) of Desloratadine and Loratadine were 8.5% and 17.7% respectively. Adverse reactions mainly included mild or moderate drowsiness, dry mouth, and headache. *Conclusion*: The efficacy of Desloratadine and Loratadine is similar in the treatment of AR. The incidences of ADR in Desloratadine group are less than that in Loratadine group. National Desloratadine is effective and safe for allergic rhinitis.

【Key words】Desloratadine; Allergic rhinitis; Loratadine; Efficacy; Safety

地洛他定(Desloratadine)为新型组胺 H_1 受体拮抗剂，它通过选择性地阻断外周组胺 H_1 受体，抑制活化的肥大细胞释放组胺和抑制炎性细胞的趋化作用，从而发挥其抗组胺作用和抗炎性介质的双重作用。与已上市的同类药物相比，本品具有起效快、疗效更强、作用持久等特点，具有常用剂量下无明显镇静作用和毒蕈碱样胆碱作用，为一高效、长效、安全的抗组胺药物。目前国外已采用该药治疗变应性鼻炎、急慢性荨麻疹等，并取得良好疗效。本研究目的是评价国产地洛他定片治疗变应性鼻炎的有效性和安全性。

1 材料与方法

作者介绍:杨玉成(1974－)，男，住院医师，

主要研究方向:耳鼻咽喉变态反应性疾病。

按照国家药品监督管理局 2001XL0494 批准文号，2001 年 10 月至 2002 年 1 月我们作为负责单位，组织了广西医科大学第一附属医院、第三军医大学大坪医院、四川省人民医院，对成都明日制药有限公司与成都欣捷高新技术开发有限公司联合开发研制的地洛他定片进行了Ⅱ期临床研究。

本研究为随机、双盲、氯雷他定片平行对照的多中心临床研究。患者为年龄 18～65 岁的住院病人或可随访的门诊病人;病程 2 年以上;经临床检查确诊的季节性和常年性变应性鼻炎患者(采用默克公司生产阿罗格变应原皮试液:花粉，真菌，螨行皮肤敏感试验，至少一种变应原皮试阳性者);1 周内未用抗组胺药物，1 月内未用皮质类固醇及免疫抑制剂;并签署知情同意书。共有 200 例(100 对)受试者进入本研究，按 1:1 随机分配至地洛他定组和氯雷他定组。试验药品:地洛他定片，2.5mg/片;对照药品:氯雷他定片(上海先灵葆雅制药有限公司生产，商品名为开瑞坦)，10mg/片。两组药物外观、服法完全一致，病人每日 1 次，每次 3 粒(其中试验组含安慰剂 1 粒、对照组含 2 粒)，疗程 14 天。

有效性观察:变应性鼻炎的症状评分标准参照北京张氏

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 1 症状评分标准

记分项	0 分	1 分	2 分	3 分
喷嚏	无	偶尔(3～5 个/日)	较多(10± 个/日)	频繁(数+ 个/日)
鼻涕	无	量少	不自主流涕	流涕不止
鼻痒	无	蚁走感	较重	甚痒
鼻塞	无	间断性	持续通气不畅或单侧鼻堵	严重鼻堵,需张口呼吸
眼、耳、咽症状(痒、流泪等)	无	轻度	中度	重度

标准[1],见表 1。研究者教会患者正确填写日记卡,要求患者每晚填写病情日记,将当天的症状以记分的形式记录在日记中,服药期间,每周复诊 1 次,由专职医师详细询问及记录并检查日记的填写正确与否,并予以指导。病情日记是研究者重要的参考资料。

疗效评价标准:症状积分下降指数(symptom score reducing index,SSRI)是根据每个患者治疗前和治疗后的症状总积分计算即:

症状积分下降指数(SSRI)=(治疗前症状积分－治疗后症状积分)/治疗前症状积分

显效:SSRI≥0.9;有效:0.6≤SSRI<0.9;好转:0.2≤SSRI<0.6;无效:SSRI<0.2;临床总有效率=显效+有效。

安全性观察:通过对患者的询问(避免诱导式提问)、体检、血压、心率和实验室检查(血尿常规、肝肾功能),来发现不良反应;若出现严重不良反应则按我国 GCP 规定立即停药,详细记录及紧急处理。

采用 SAS6.12 统计软件进行数据计算和统计分析。

2 结 果

2.1 一般资料及可比性分析

200 例变应性鼻炎病人,剔除因不符合标准的 1 例,失访者 9 例,可供疗效和安全性评价者 190 例,分别为试验组(地洛他定组)94 例,对照组(氯雷他定组)96 例。两组病例一般情况、病情严重程度(轻度:1～5 分,中度:6～10 分,重度 11～15 分)、变应原皮试差异无统计学意义,入组前的各症状积分(秩和检验)差别无统计学意义。见表 2。

表 2 两组一般资料的比较($P>0.05$)

	地洛他定	氯雷他定
总例数	94	96
性别(男/女)	34/60	28/68
年龄($\bar{x}\pm s$)	34.5±13.5	35.2±11.0
病程(月,$\bar{x}\pm s$)	60.37±56.33	58.24±58.80
用药前积分($\bar{x}\pm s$)	9.41±2.49	9.17±2.58
病情分度(轻/中/重)(例数)	5/55/34	8/58/30
变应原皮试(花粉/真菌/尘螨阳性例数)	79/59/81	87/54/85

表 3 两组疗效指数、起效时间、疗效的比较

	地洛他定 ($n=94$)	氯雷他定 ($n=96$)
疗效指数(SSRI)*(%)	0.65±0.20	0.58±0.22
起效时间(天)	2.17±0.88	2.29±0.58
疗效(显效/有效/好转/无效)(例数)	69/14/7/4	63/19/9/5
疗效构成比(显效/有效/好转/无效)(%)	73.40/14.89/7.45/4.26	65.63/19.79/9.38/5.20

*两组疗效指数的比较差异有统计学意义(t 检验,$P<0.05$)。

表 4 两组常见不良反应比较

不良反应	地洛他定($n=94$)		氯雷他定($n=96$)	
	例数	%	例数	%
嗜睡	7	7.4	3	3.1
口干*	2	2.1	10	10.4
头痛	0	0	4	4.2

*口干比较差别有统计学意义(χ^2 检验,$P<0.05$)。

2.2 疗效评估

两组病人经 14 天治疗后,变应性鼻炎的主要临床症状均得到满意控制,治疗后的症状积分均明显下降,显示两药对控制变应性鼻炎的主要临床症状均有良效(组内 t 检验,$P<0.05$)。但地洛他定组在控制喷嚏方面优于氯雷他定,在控制流涕方面弱于氯雷他定(组间 t 检验,$P<0.05$),对其它症状(如鼻痒、鼻塞、眼耳咽症状)两组无显著差异($P>0.05$)。两组疗效指数的比较差异有统计学意义(t 检验,$P<0.05$)。两组起效时间的差别无统计学意义(t 检验,$P>0.05$)。试验组地洛他定总有效率为 88.30%,对照组氯雷他定为 85.42%,两组无显著差异(卡方检验 $\chi^2=0.347$,$P>0.05$)。两组显效率无显著差异($\chi^2=1.365$,$P>0.05$)。见表 3。

2.3 安全性结果

两组均未发现严重不良反应的病例;两组发生一般不良反应见表 4,不良反应发生率的差别无统计学意义($\chi^2=2.536$,$P>0.05$)。常见不良反应为中轻度口干、嗜睡、头痛等,可继续用药,不影响治疗。其中口干比较差别有统计学意义($\chi^2=5.515$,$P<0.05$)。

试验组和对照组治疗前后的血尿常规均无异常

维普资讯 http://www.cqvip.com

发现，血压、心率、心电图(PR，QT_S，QTc)、肝肾功前后比较无显著性差异($P>0.05$)。

3 讨 论

变应性鼻炎是一种常见病，大约有 5000 万美国人和 30%欧洲人患有该病[2]。它属于Ⅰ型变态反应，其发病机制为变应原进入体内与细胞表面 IgE 结合，使细胞释放大量组胺等，通过作用于各组织器官 H_1 和 H_2 受体引起一系列变应性症状。控制过敏性鼻炎的症状(喷嚏、鼻阻、流涕、鼻痒)及伴随疾病(结膜炎、中耳炎、鼻窦炎、哮喘等)，提高生活质量，恰当的治疗尤为重要。抗组胺药(H_1 受体拮抗剂)是治疗变应性鼻炎的第一线药。尽管目前有多种抗组胺药以供选择，但由于副作用的影响限制了许多抗组胺药的使用，如苯海拉明、仙特敏的镇静作用，特非拉定、阿斯咪唑的心脏毒性作用等。

地洛他定是一种新型抗组胺药，它是第二代抗组胺药氯雷他定的生物活性代谢产物，其药效学活性与其母药氯雷他定相当，但口服的作用强度是母药的 2.5～4 倍[3]。同时地洛他定的半衰期(约 27h)比氯雷他定(开瑞坦约 18～24h)长[4]。地洛他定通过抑制多种炎症介质的产生和释放，抑制鼻粘膜上皮细胞产生细胞间粘附分子 1；减少超氧化物的产生等[4,5]，发挥其抗过敏和抗炎症的双重作用

本研究结果表明国产地洛他定在治疗变应性鼻炎的鼻塞、鼻痒方面与氯雷他定(开瑞坦)同样有效，但在喷嚏方面优于氯雷他定($P<0.05$)，在流涕方面弱于氯雷他定。5mg/d 地洛他定治疗变应性鼻炎(总有效率为 88.30%)与 10mg/d 氯雷他定(85.42%)疗效相当($P>0.05$)，即强度约为 2 倍，与国外报道相似[3]，但地洛他定的显效率略比氯雷他定高($P>0.05$)。两药治疗变应性鼻炎的起效时间相近，分别为 2.27d 和 2.29d($P>0.05$)。地落他定的不良反应发生率为 9.5%，氯雷他定为 17.7%($P>0.05$)，其中地洛他定的不良反应包括嗜睡(7.4%)和口干(2.1%)，但口干发生明显比氯雷他定少($P<0.05$)。两组均没有严重不良反应发生，无血尿常规、心电图、肝肾功能损害。

地洛他定是一种高选择性的组胺 H_1 受体拮抗剂，多种研究表明对 H2 受体和毒蕈碱受体的亲合力比对 H1 受体的亲合力低 15 至 50 倍[3]，它对胃肠道、肝肾功能无损害作用。地洛他定在纳摩尔浓度时同 M 胆碱受体的亲活力与组胺 H_1 受体相似，提示地洛他定有一定的抗胆碱作用，因而可出现口干等症状[4]。所有抗组胺药均能透过血脑屏障，但第二代抗组胺药脂溶性小，因而产生中枢性不良反应程度轻，频率低，表现为嗜睡、镇静、头昏、头痛等[4]。本试验证实第二代抗组胺药地洛他定和氯雷他定均有轻微的中枢作用。地洛他定的主要代谢产物为 3－OH 地洛他定，再经葡萄糖醛酸化而代谢，其它三种羟基化产物在排泄物中均少于 6%，并且地洛他定的代谢产物比氯雷他定少 6 种，这可解释心脏毒性低、不良反应少的特点[4～6]。

本研究表明，国产地洛他定治疗变应性鼻炎与氯雷他定(开瑞坦)疗效相当，不良反应较少。国产地洛他定片对治疗变应性鼻炎疗效可靠、安全性好，是治疗变应性鼻炎的一种新的选择，值得临床推广使用。

参 考 文 献

[1] 张宏誉，李 宏，尹 佳，等. 咪唑斯汀治疗过敏性鼻炎的多中心随机平行组对照的临床试验报告[J]. 中华微生物学和免疫学杂志，2001；21(S:S)：52－55.

[2] schoenwetter WF. Allergic rhinitis: epidemiology and natural history[J]. Allergy Asthma Proc, 2000; 21(1): 1－6.

[3] Kreutner W, Hey JA, Anthes J, et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a slective and nonsedating histamine H_1 receptor antagonist: 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and antiallergenic effects[J]. Arzneimittelforschung, 2000; 50(4): 345－352.

[4] Geha RS, Meltzer EO. Desloratadine: A new, nonsedating, oral antihistamine[J]. J Allergy Clin Immunol, 2001; 107(4): 751－762.

[5] Agrawal DK. Pharmacology and clinic efficacy of desloratadine as an anti－allergic and anti－inflammatory drug[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2001; 10(3): 547－560.

[6] Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine: a review[J]. Allergy, 2001; V56(suppl 65): 7－13.