

噻托溴铵联合沙美特罗替卡松治疗支气管哮喘的临床观察

徐 宁*, 陈丽娜, 黄小萍(宁波市第一医院呼吸科, 浙江 宁波 315010)

中图分类号 R974⁺.3;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0913-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.18

摘要 目的:观察噻托溴铵联合中剂量沙美特罗替卡松吸入治疗支气管哮喘的临床效果。方法:研究组18例原使用中剂量沙美特罗替卡松未控制,联合噻托溴铵吸入剂18 μg, qd;对照组18例原使用中剂量沙美特罗替卡松未控制,加用泼尼松片5 mg, tid,病情控制后逐渐减量至5 mg/d,治疗3个月。观察治疗前后肺功能、哮喘控制测试(ACT)评分、3个月内按需吸入沙丁胺醇气雾剂次数及不良反应。结果:治疗后第1秒用力呼气量(FEV₁)占预计值百分比、呼气峰流速(PEF)、ACT评分两组患者较治疗前均有明显提高($P<0.01$),治疗后两组间FEV₁占预计值百分比($t=1.382, P>0.10$)、PEF($t=0.253, P>0.50$)、ACT评分($t=0.693, P>0.40$)差异均无统计学意义;3个月内按需吸入沙丁胺醇气雾剂的人均次数,研究组较对照组少,差异有统计学意义($t=2.274, P<0.05$)。研究组有3例口干、5例声音嘶哑;对照组有1例口干、4例声音嘶哑、2例口腔霉斑、4例胃部不适及反酸、3例向心性肥胖。结论:噻托溴铵联合中剂量沙美特罗替卡松用于治疗支气管哮喘,与中剂量沙美特罗替卡松加用泼尼松同样能促进症状的缓解和肺功能的改善,在吸入沙丁胺醇气雾剂的次数上甚至优于后者,副作用也较轻。
关键词 支气管哮喘;噻托溴铵;沙美特罗替卡松

Clinical Observation of Tiotropium Bromide Combined with Salmeterol Fluticasone in the Treatment of Bronchial Asthma

XU Ning, CHEN Li-na, HUANG Xiao-ping (Dept. of Respiration, Ningbo Municipal First Hospital, Zhejiang Ningbo 315010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy of tiotropium bromide combined with salmeterol fluticasone in the treatment of bronchial asthma. METHODS: Study group ($n=18$) was additional treated with Tiotropium bromide inhalant 18 μg once a day when the effects of medium dose of salmeterol fluticasone were unsatisfactory. Control group ($n=18$) was additionally given prednisone 5 mg 3 times a day when the effects of medium dose of salmeterol fluticasone were unsatisfactory; the patients received prednisone 5 mg/d for 3 months once the disease had been controlled. The lung function, ACT score, the times of inhaling additional salbutamol according to needs within 3 months, ADR were observed before and after treatment. RESULTS: After treatment, FEV₁%, PEF and ACT score of 2 groups were significantly improved ($P<0.01$); there was no statistical significance in FEV₁% ($t=1.382, P>0.10$), PEF ($t=0.253, P>0.50$) and ACT score ($t=0.693, P>0.40$) between 2 groups. The times of inhaling additional salbutamol according to needs within 3 months in study group were less than in control group; there was statistical significance ($t=2.274, P<0.05$). There were 3 cases of dry mouth and 5 cases of hoarse in study group; there were 1 case of dry mouth, 4 cases of hoarseness, 2 cases of oral mildew spot, 4 cases of stomach discomfort and acid reflux and 3 cases of centripetal obesity in control group. CONCLUSIONS: Tiotropium bromide combined with medium dosage of salmeterol fluticasone in the treatment of bronchial asthma could alleviate symptoms and promote lung function, like the medium dosage of salmeterol fluticasone combined with prednisone. According to the time of inhaling additional salbutamol, the former is even better than the latter with slighter side effects.

KEYWORDS Bronchial asthma; Tiotropium bromide; Salmeterol fluticasone

支气管哮喘治疗的目标是取得并维持哮喘的控制,一般按照分级管理的治疗原则进行治疗,哮喘未控制时往往需要升级治疗。如果原方案为中剂量吸入激素(ICS)联合长效 β_2 受体激动药(LABA)未控制的患者,治疗常需升级为高剂量ICS+LABA或加用口服皮质激素。我国在2008年重新修订支气管哮喘防治指南(以下简称指南)提到:长期高剂量ICS或者口服激素可能出现全身不良反应,包括皮肤瘀斑、肾上腺功能抑制和骨密度降低、向心性肥胖等^[1]。有患者因此而畏惧使用。吸入性抗胆碱能药物作为缓解药物的地位也在指南中被

提及,其中特别提到长效抗胆碱能药溴化泰乌托品即噻托溴铵,认为其与 β_2 受体激动药联合应用具有协同、互补作用^[1]。噻托溴铵过去一直被广泛用于慢性阻塞性肺病的治疗,但因其说明书中未提及哮喘适应证,而较少用于哮喘的控制。近年来,有关噻托溴铵用于支气管哮喘治疗在国外也有所报道^[2-3],在国内也有零星报道^[4]。本院自2011年3月开展哮喘专病门诊以来对哮喘进行专病管理,本文对自己使用中剂量沙美特罗替卡松吸入剂未控制而拒绝加用口服激素的部分患者联用噻托溴铵吸入剂,并评价其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究组:2011年6月—2013年6月本院哮喘专病门诊中使

*副主任医师。研究方向:呼吸科常见疾病的诊治规范,特别是气道疾病如哮喘、慢性阻塞性肺病等的诊治,呼吸道感染、肺血管病等。电话:0574-87089878

用沙美特罗替卡松治疗1个月未控制的部分患者加用噻托溴铵粉吸入剂18例,年龄19~62岁(中位年龄36岁),其中男性6例,女性12例。对照组:通过查随机表随机抽取同期哮喘门诊中使用沙美特罗替卡松治疗1个月未控制加用泼尼松片患者18例,其性别比及年龄结构与研究组对照匹配。所有患者排除吸烟、妊娠、心功能不全、上气道阻塞性疾病、慢性阻塞性肺病、青光眼、前列腺肥大、糖尿病及其他肺部疾病。

1.2 方法

研究组:18例患者原使用沙美特罗替卡松吸入剂(50 μg沙美特罗和250 μg丙酸氟替卡松)1吸,bid,治疗1个月未控制,拒绝加用泼尼松片;予加用噻托溴铵粉吸入剂18 μg,qd。对照组:18例患者原使用沙美特罗替卡松吸入剂(50 μg沙美特罗和250 μg丙酸氟替卡松)1吸,bid,治疗1个月未控制;加用泼尼松片5 mg,tid,病情控制后,在医师指导下逐渐减量至5 mg/d。两组均可按需吸入沙丁胺醇气雾剂。治疗方案经医院医学伦理委员会批准,用药前患者均签署知情同意书。

1.3 观察指标

每月随访1次,为期3个月。观察治疗前后肺功能、哮喘控制测试(ACT)评分^[5]、3个月内按需吸入沙丁胺醇气雾剂次数及不良反应。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)占预计值百分比和呼气峰流速(PEF)。ACT评分^[6]要求患者回忆近4周的情况并回答5个简单问题,包括呼吸困难次数、急救药物的使用、哮喘对日常生活和工作的影响、因哮喘夜间觉醒、患者对哮喘控制的自我评估等,每一项问题均采用5分尺度法评估,总分25分。

1.4 统计学方法

采用两样本均数比较的*t*检验。

2 结果

2.1 肺功能指标

治疗前FEV₁占预计值百分比、PEF两组间差异无统计学意义,治疗后FEV₁占预计值百分比、PEF两组患者较治疗前均有明显提高($P < 0.01$),治疗后两组间FEV₁占预计值百分比($t = 1.382, P > 0.10$)、PEF($t = 0.253, P > 0.50$)差异均无统计学意义,见表1。

表1 两组患者治疗前后肺功能指标水平比较($\bar{x} \pm s, n = 18$)

Tab 1 Comparison of lung function between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 18$)

组别	阶段	FEV ₁ 占预计值百分比,%	PEF, L/min
研究组	治疗前	35.49 ± 12.24	171.70 ± 21.50
	治疗后	76.58 ± 4.32	380.76 ± 55.45
对照组	治疗前	36.15 ± 13.19	169.25 ± 19.96
	治疗后	78.79 ± 5.23	385.75 ± 62.64

2.2 ACT评分及3个月内按需吸入沙丁胺醇气雾剂的次数

治疗前ACT评分两组间差异无统计学意义,治疗后两组患者较治疗前均明显升高($P < 0.01$),治疗后两组差异无统计学意义($t = 0.693, P > 0.40$)。3个月内两组均没有因严重急性发作急诊就诊或住院;3个月内按需吸入沙丁胺醇气雾剂的人均次数,研究组较对照组少,差异有统计学意义($t = 2.274, P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后ACT评分、3个月内按需吸入沙丁胺醇气雾剂的次数比较($\bar{x} \pm s, n = 18$)

Tab 2 Comparison of ACT score and the time of inhaling additional salbutamol between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 18$)

组别	阶段	ACT评分	按需吸入沙丁胺醇气雾剂的次数
研究组	治疗前	14.96 ± 2.85	27.8 ± 8.7
	治疗后	23.57 ± 2.40	
对照组	治疗前	15.23 ± 2.94	35.4 ± 11.2
	治疗后	22.97 ± 2.71	

2.3 不良反应

研究组有3例口干、5例声音嘶哑,均能耐受,无尿潴留、视物模糊、心悸、震颤等副作用;对照组有1例口干、4例声音嘶哑、2例口腔霉斑、4例胃部不适及反酸、3例向心性肥胖。副作用均不严重,相应对症治疗后好转,未影响继续治疗。

3 讨论

支气管哮喘是常见的慢性呼吸道疾病之一,世界卫生组织多次制定全球哮喘防治倡议(GINA),我国也在2008年重新修订支气管哮喘防治指南^[1]。ICS+LABA被认为是最有效的控制药物,沙美特罗替卡松粉吸入剂即为ICS+LABA。沙丁胺醇气雾剂起效快,故可以在哮喘症状出现时按需使用。吸入短效抗胆碱药如溴化异丙托品具有松弛支气管平滑肌、抗炎、减少黏液分泌作用^[6],用于治疗哮喘已有多年历史^[7]。有哮喘的动物实验模型表明,噻托溴铵有抗炎作用^[8]。也有研究发现,乙酰胆碱作用于M受体通过调节离子或在体气道平滑肌的肥大或分化的病理生理改变参与气道重塑的改变^[9]。噻托溴铵可能通过阻断该病理生理过程而产生抗炎作用。指南^[1]也提到吸入性抗胆碱能药作为缓解药物的地位,认为其舒张支气管的作用比β₂受体激动药弱,起效也较慢,但长期应用不易产生耐药。噻托溴铵是特异选择性的长效抗胆碱能药,通过和支气管平滑肌上的胆碱能M₃受体结合,可抑制副交感神经末端胆碱能作用,引起支气管平滑肌松弛,减少气道黏液分泌,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,治疗剂量时不至于产生全身的抗胆碱能作用,在临床上成为慢性阻塞性肺病患者的有效支气管扩张药。2010年Peters SP等^[2]报道,在已使用小剂量ICS而控制不佳的支气管哮喘患者加用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。本研究显示经过3个月治疗,中剂量沙美特罗替卡松联合噻托溴铵组与中剂量沙美特罗替卡松加用泼尼松组对于肺功能的改善差异无统计学意义。这可能与Peters SP等报道的研究对象初始治疗和后续治疗均未使用支气管扩张药LABA,而本研究治疗中已经加用LABA有关。新近也有研究表明,对于虽然使用了ICS+LABA但哮喘仍控制不良的部分成年患者,在标准联合治疗的基础上加用噻托溴铵可显著延长至首次重度急性加重的时间,并达到中等程度的持续性支气管扩张,可能有助于减少哮喘的发作次数^[10]。

ACT评分为评价哮喘症状控制及生活质量的简易指标,总分25分提示完全控制,20~24分提示部分控制,<20分提示未控制,可以间接反映哮喘的控制水平^[5]。严重急性发作次数和按需吸入沙丁胺醇气雾剂的次数也是反映哮喘控制水平的指标。两组治疗后ACT评分均明显升高,治疗后两组间

ACT评分对比差异无统计学意义,两组均无重度急性发作,均提示中剂量沙美特罗替卡松联合噻托溴铵与中剂量沙美特罗替卡松加用泼尼松对哮喘症状控制及生活质量提高有相似作用。但研究组3个月内按需吸入沙丁胺醇气雾剂的人均次数减少,表明中剂量沙美特罗替卡松联合噻托溴铵组比中剂量沙美特罗替卡松加用泼尼松组似乎控制更好,这可能与噻托溴铵的支气管扩张作用有关。

综上所述,中剂量沙美特罗替卡松联合噻托溴铵用于治疗支气管哮喘,与中剂量沙美特罗替卡松加用泼尼松同样能促进症状的缓解和肺功能的改善,但前者副作用较轻,在按需吸入沙丁胺醇气雾剂的人均次数方面较后者更好。由于本研究入选标准较为苛刻,且需要排除吸烟及相关合并症患者,故样本数量较少;噻托溴铵说明书未提及哮喘适应证,需要患者知情同意,而未进行盲法对照;哮喘治疗如果3个月控制良好,一般选择降阶梯治疗,故本试验选择3个月后评价,控制良好后停用噻托溴铵或泼尼松,故治疗持续时间不长,因此对长期安全性和哮喘严重急性加重发生率评价存在局限性。需要进一步进行更大规模、更长期的临床试验来评价噻托溴铵作为哮喘控制治疗药物的安全性和有效性。

参考文献

[1] 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.

[2] Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18):1 715.

[3] Sposato B, Barzan R, Calabrese A, et al. Comparison of the protective effect amongst anticholinergic drugs on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma[J]. *J Asthma*, 2008, 45(5):397.

[4] 赵兰兰.吸入噻托溴铵(思力华)治疗支哮15例临床观察[J].职业卫生与病伤,2011,26(5):322.

[5] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(1):143.

[6] Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, et al. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD[J]. *Respir Res*, 2006, 7(1):73.

[7] 马彦丽,庞春强.沙丁胺醇/溴化异丙托品氧驱动雾化吸入在支气管哮喘治疗中的应用[J].中华临床医学杂志,2008,9(4):69.

[8] Gosens R, Bos IS, Zaagsma J, et al. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(10):1 096.

[9] Gosens R, Zaagsma J, Grootte Bromhaar M, et al. Acetylcholine: a novel regulator of airway smooth muscle remodelling? [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 500(1/2/3):193.

[10] Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(13):1 198.

(收稿日期:2013-10-09 修回日期:2013-11-10)

从卫生计生事业战略全局高度做好城乡医院对口支援4项重点工作

本刊讯 2月11日,国家卫生和计划生育委员会召开2014年城乡医院对口支援工作会议。会议通报了我国2005年—2013年城乡医院对口支援工作情况,部署了深化城乡医院对口支援工作的主要任务。国家卫生和计划生育委员会主任、党组书记李斌出席会议并讲话,副主任马晓伟代表国家卫生和计划生育委员会与各省(区、市)签订了工作责任书,9对东西部对口支援的省份也签订了工作责任书。

根据会议通报,截至2013年,全国1 266家三级医院与2 771家县级医院建立了对口支援关系,受援乡镇卫生院3 644所;累计常驻县级医院的城市三级医院医务人员超过15万人次,诊疗患者近6 000万人次,派驻乡镇卫生院的技术人员9.2万人次;2.4万名县级医院骨干医师到对口城市三级医院接受为期1年的培训;受援县医院医疗服务能力和管理水平显著提升,医务人员队伍得到了锻炼,也更好地服务了广大农村患者,赢得了广泛赞誉。

李斌主任指出,要从战略全局的高度充分认识做好城乡医院对口支援工作的重要意义,做到全覆盖、抓重点、建机制、重实效。近期重点做好4项工作。

(1)认真落实城乡医院对口支援3年工作方案。一是实现对口支援县(市)行政区划全覆盖。城市三级医院获得国家临床重点专科建设项目的科室,至少要帮助1所受援县级医院建

设相应的临床重点专科。二是加强二级以上医疗卫生机构对口支援乡镇卫生院,“抓两头、带中间”。三是从国家县级公立医院综合改革试点县医院中遴选500家县医院,开展综合能力提升试点工作。

(2)建立城市医师下基层新机制。一是城市三级医院医师在晋升中级职称和高级职称前,要到县级医院连续服务满半年,作为职称评定的必要条件。二是县级医院青年医师在晋升中级职称前,要到乡镇卫生院累计服务满1年。三是建立城市医师下基层激励机制。四是强化县级医院骨干医师培训。五是与全科医生特设岗位计划试点工作相结合。

(3)加大对中西部和贫困地区的支持力度。东部地区的医院要承担一定的支援西部地区医院的任务。逐步将国家卫生和计划生育委员会属(管)医院、国家卫生应急队伍全部纳入国家医疗队,开展定期的巡回医疗。

(4)利用远程医疗服务开展对口支援。积极推动远程医疗服务的发展,将远程医疗服务体系建设纳入区域卫生规划和医疗机构设置规划,充分发挥远程医疗服务在对口支援中的作用。

会上,浙江省卫生和计划生育委员会等8个单位作了典型发言,同时发布了《关于进一步深化城乡医院对口支援工作的意见》。