

沙美特罗氟替卡松联合噻托溴铵吸入对难治性哮喘的疗效观察

宋娟^{1,2},姚欣¹,吴丹丹¹,高炜¹,毕辉¹

(¹南京医科大学第一附属医院呼吸内科,江苏 南京 210029;²江阴第515医院呼吸内科,江苏 江阴 214431)

[摘要] 目的:探讨长期联合吸入噻托溴铵(思力华)与沙美特罗氟替卡松(舒利迭)对难治性哮喘的临床疗效。方法:选取呼吸科门诊就诊的难治性哮喘患者17例,给予噻托溴铵与沙美特罗氟替卡松粉/舒利迭联合吸入,观察期12周。采取自身对照,观察患者治疗后疗效、治疗前后肺功能比较,ACT评分,记录疗程中急性加重的次数。结果:患者经治疗后总有效率为88.2%,治疗后肺功能较治疗前均有改善、临床症状有所控制,急性发作次数减少,差异有统计学意义。结论:在难治性哮喘的治疗中,采用噻托溴铵与沙美特罗氟替卡松联合吸入有助于对其进一步控制,改善患者生活质量,减少其哮喘急性发作与加重的次数。

[关键词] 难治性哮喘;噻托溴铵;沙美特罗氟替卡松;联合用药

[中图分类号] R562.25

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)08-1108-03

doi:10.7655/NYDXBNS20140822

目前,临床上对支气管哮喘患者多采用联合吸入糖皮质激素和长效 β_2 受体激动剂的规范化治疗方案,大部分患者(尤其是轻、中度者)对此治疗反应较好。但仍有部分患者经上述规范化治疗后症状仍然难以完全控制,这些患者属于难治性哮喘(difficult asthma, DA)^[1]。在规范化的联合应用吸入激素和长效 β_2 受体激动剂2种或以上的药物治疗达6个月或以上仍不能达到良好控制的哮喘为难治性哮喘^[2]。其在支气管哮喘中约占5%,比例并不高,但因其控制不佳,往往导致患者病情反复发作,常需要多次急诊救治或住院治疗,降低患者生活质量的同时也给予及其家属带来沉重的经济及思想负担。

全球哮喘防治倡议(global initiative for asthma, GINA)对难治性哮喘推荐的治疗方案是在第4步治疗的基础上加用口服糖皮质激素和抗IgE单抗治疗^[3]。但是长期口服激素(或长期口服前述诸多添加了大量激素的偏方灵药等)可带来如骨质疏松、肥胖、合并真菌感染等多种不良反应,而抗IgE治疗临床应用时间较短,远期疗效及安全性缺乏研究,同时价格昂贵,不易为患者及家属接受。本研究通过对17例难治性哮喘病例用噻托溴铵联合沙美特罗氟替卡松吸入治疗观察性研究,并进行自身对照、疗效对比,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

所有17例患者均来源于2012年6月~2013年

3月南京医科大学第一附属医院呼吸科门诊,符合美国胸科学会的DA诊断标准,且入组前至少在专科医院对于哮喘进行规范化治疗已达3个月。本实验取得患者本人及医学伦理委员会同意。排除标准:①患有其他肺部疾病如结核、阻塞性肺病等或有肺切除术病史;②有严重心血管疾病或肝肾疾病史;③患有窄角型青光眼者;④对抗胆碱能药物或其他吸入药物成分过敏者;⑤进入本研究筛选时还在上一个研究药物的6个半衰期内或者在筛选前1个月内已经参加了其他临床研究。共17例患者纳入本研究,男6例,女11例,年龄24~74岁,平均(44.4±5.6)岁,病程5.2~57.4年,平均(11.6±3.5)年。

1.2 方法

所有患者均给予噻托溴铵(思力华,德国勃林格殷翰公司)与沙美特罗/氟替卡松(舒利迭,葛兰素史克公司)联合吸入,其中噻托溴铵为每晚睡前吸入1次,每次1粒(18 μ g);舒利迭每日2次,每次1吸(50/500 μ g);观察期12周。试验期间患者可继续使用茶碱、祛痰药,病情加重时可按需使用短效 β_2 受体激动剂沙丁胺醇(万托林,葛兰素史克公司,100 μ g/喷)。治疗期间禁止使用其他的 β_2 受体激动剂和抗胆碱能药物。

肺功能检测采用德国Jaeger HP40型肺功能检测仪,分别测定治疗前和治疗后4周及12周后的第1秒用力呼气量(FEV₁)、FEV₁占预计值的百分比(FEV₁%)、用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气量与用力肺活量比值(FEV₁/FVC)及呼气峰流速值

(PEF)。其中 PEF 早、晚各自测 3 次,分别记录最大和最小测量值,计算出 PEF 的昼夜波动率 (%)即 Δ PEF。

生活质量评价采用圣·乔治(St Georges)呼吸疾病问卷(SGRQ)对患者治疗前后临床症状作问卷调查及评分,分值为 0~100 分,分值越低,表示生活质量越高。

以哮喘控制测试(ACT 评分)为标准测定临床症状评分。按中华医学会呼吸病分会 2008 年制订的哮喘控制水平分级方法标准将临床疗效分为完全控制、部分控制和未控制。

观察不良反应并记录治疗期间的所有不良事件。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计处理软件进行统计学处理。

对呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间计量数据比较采用 *t* 检验,组间计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗后总有效率 88.2%(15/17),完全控制 11 例,部分控制 4 例,未控制 2 例。在控制率、发作次数及 ACT 评分方面均较治疗前好转,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。治疗后患者的生活质量有所提高,SGRQ 总分较治疗前减低,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。治疗后各项肺功能指标(FEV_1 、 $FEV_1\%$ 和 FEV_1/FVC 及 Δ PEF)均较治疗前有显著改善,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。治疗组不良反应有声音嘶哑 1 例,尿潴留 1 例、停药后缓解。

表 1 SGRQ 评分、ACT 评分及急性加重的次数对比

($n=17, \bar{x} \pm s$)

组别	SGRQ 评分(分)	ACT 评分(分)	急性加重的次数(4 周内)
治疗前	73.46 \pm 11.78	11 \pm 2	6 \pm 2
治疗后 4 周	51.23 \pm 15.67*	20 \pm 2*	2 \pm 1*
治疗后 12 周	48.97 \pm 13.26*	21 \pm 2*	2 \pm 1*

与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 治疗前后肺功能比较

($n=17, \bar{x} \pm s$)

检测时间	$FEV_1(L)$	$FEV_1(\%)$	FVC(L)	Δ PEF(%)	FEV_1/FVC
治疗前	1.26 \pm 0.32	47.2 \pm 7.54	2.21 \pm 0.36	36 \pm 4	57.6 \pm 7.31
治疗 4 周	1.67 \pm 0.38*	65.3 \pm 6.52*	2.67 \pm 0.41	19 \pm 3*	70.6 \pm 6.76*
治疗 12 周	1.79 \pm 0.35*	70.2 \pm 6.31*	2.79 \pm 0.38	19 \pm 3*	72.2 \pm 6.58*

与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

2006 年版的 GINA 达成的共识是:哮喘是一种由多种细胞(嗜酸粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞)和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。这种慢性炎症可以导致气道高反应性增加以及气道可逆性气流受限。目前,临床上支气管哮喘的长期控制性药物主要有糖皮质激素、长效的 β 受体激动药(LABA)、白三烯调节剂、茶碱类药物以及抗组胺类药物等。其中糖皮质激素有强大而广泛的抗炎作用,作为目前控制哮喘气道炎症最有效的药物,吸入型糖皮质激素(ICS)在减轻哮喘症状、改善肺通气功能、控制气道炎症及高反应性,减少哮喘发作的频率和严重程度方面疗效显著,可以有效提高患者的生命质量,降低病死率,同时还没有使用全身性皮质激素的不良反应,但高剂量基础上的进一步增加吸入并不能带来疗效的继续提高。而 LABA 的稳定性好,作用持续时间长,可以使气道平

滑肌松弛、加强纤毛运动、抑制肥大细胞和嗜碱性粒细胞的介质释放,从而达到控制哮喘的目的,但因其无确切的抗炎活性、且长期单独使用可能增加哮喘病死率、故不推荐单独使用 LABA 来治疗哮喘。GINA 等哮喘防治指南推荐 ICS 与 LABA 的联用为中度以上哮喘的长期控制首选治疗方式。舒利迭(沙美特罗/氟替卡松)是氟替卡松与沙美特罗的复方制剂。沙美特罗舒张支气管的作用可长达 12 h,与激素合用在抗炎和平喘方面具有协同作用,并可增加患者的依从性,是中重度哮喘的首选治疗药物。

抗胆碱药物是胆碱受体的拮抗剂,胆碱受体中的 M 受体与支气管哮喘发病有关,特别是 M3 受体广泛分布于气道平滑肌、黏膜下腺体等处,兴奋时能使气道平滑肌收缩、黏液分泌增加、血管扩张,而支气管哮喘患者气道平滑肌上的 M3 受体比正常人要多。故抗胆碱能药物可以通过阻断气道平滑肌上的 M3 受体,降低迷走神经张力使气道扩张、黏液分泌减少,同时亦可抑制肥大细胞上的 M3 受体,提高

cAMP/cGMP 的比值,减少肥大细胞介质的释放,出现平喘疗效。噻托溴铵是一种新型的特异性抗胆碱能药物,对气道 M1、M3 受体有较高的选择性,可以通过抑制胆碱能神经对气道平滑肌的作用使气道舒张、减少腺体过度分泌,改善慢性呼吸道疾病患者的肺功能并减少其急性发作。其作用时间>24 h,适合每日一次给药,患者的依从性较高,同时作为选择性的受体拮抗剂,噻托溴铵不会出现如唾液腺分泌唾液减少、瞳孔括约肌麻痹导致瞳孔散大等的 M2 受体拮抗现象,不良反应较少,故目前已广泛应用于阻塞性肺病的治疗,在其对哮喘的长期管理方面临床应用尚未普及。

最近一项用噻托溴铵治疗对吸入低剂量激素仍控制不佳的轻、中度哮喘患者的临床试验表明:对单纯用低剂量激素控制不佳的哮喘患者,联合应用噻托溴铵或 LABA 同样有效^[4]。另有试验证明,对于已经吸入大剂量长效 β 受体激动剂还没有达到控制的哮喘患者,在分别接受噻托溴铵 5 μg 和 10 μg 及安慰剂治疗后(随机、双盲、交叉),前两者的肺功能改善和症状控制显著优于安慰剂,但两剂量水平之间无统计学意义^[5]。临床试验中,有人研究了 17 例哮喘患者,在每天吸入 800~1 600 μg 布地奈德、口服 5~20 mg 激素及长效 β 受体激动剂(LABA)的基础上,每天吸入 18 μg 噻托溴铵,共 4 周,结果发现总体上吸入噻托溴铵后 FEV₁ 明显增加,且哮喘患者痰中的中性粒细胞比例越大,对噻托溴铵治疗的反应越好^[6]。Kerstjens 等^[7]进行的一项为期 3 年、针对 15 个国家 912 例哮喘患者的大型研究提示,加用噻托溴铵吸入对于规律吸入高剂量的糖皮质激素和 LABA 后仍未能有效控制的哮喘患者是有益的,其哮喘急性发作的间期可以进一步延长并有效舒张支气管。这提示对难治性哮喘患者,噻托溴铵可以减少其口服或吸入激素用量;联合激素及长效 β_2 受体

激动药应用时有一定的效果,在难治性哮喘治疗中的前景值得关注。

在本次的难治性哮喘治疗的观察性研究中,治疗 12 周后,噻托溴铵联合舒利迭(50/500)治疗组的各项观察指标改善明显,临床症状的评分(ACT)、FEV₁% 预计值等进一步提高, Δ PEF 进一步下降,而无显著不良反应,说明噻托溴铵联合舒利迭(50/500)吸入有一定的疗效。提示对难治性哮喘治疗中加用噻托溴铵与舒利迭联合吸入可能有一定作用。本实验的缺点是临床病例数较少,缺乏组间对照,结果有待大样本量的对照研究试验进一步证实。

[参考文献]

- [1] Strek ME. Difficult asthma [J]. Proc Am Thorac Soc, 2006,3(1):116-123
- [2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 难治性哮喘诊断与处理专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志,2010,33(8):572-577
- [3] 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):143-178
- [4] 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):1715-1726
- [5] Saito Y, Azuma A, Morimoto T, et al. Tiotropium improves lung function in patients with chronic airway mucus hypersecretion which is resistant to macrolide therapy [J]. Inter Med,2008,47(7):585-591
- [6] Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype[J]. J Eur Respir J,2008,31(6):1379-1380
- [7] 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):1198-1207

[收稿日期] 2014-02-17