

噻托溴铵联合用药治疗老年支气管哮喘的临床疗效观察

高焕焕¹, 王彪², 孙耕耘³

(1. 苏州科技城医院呼吸内科, 江苏 苏州 215153; 2. 宁国市人民医院呼吸内科, 安徽 宁国 242300;
3. 安徽医科大学第一附属医院呼吸内科, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 探讨老年支气管哮喘病人行噻托溴铵联合孟鲁司特药物治疗的疗效。方法 2012年10月—2015年11月就诊的103例60岁以上中度支气管哮喘病人被分为两组, 对照组($n=52$)病人接受辅舒酮(早晚各1次, 1次125 μg)和孟鲁司特咀嚼片(每天1次, 1次10 mg)治疗; 观察组($n=51$)病人接受辅舒酮(早晚各1次, 1次125 μg)、孟鲁司特咀嚼片(每天1次, 1次10 mg)和噻托溴铵(每天1次, 1次18 μg)治疗, 比较治疗前及治疗后4周病人症状评分及肺功能状况。结果 在各时间点, 治疗前和治疗后比较对照组和观察组病人的肺功能指标第1秒用力呼气容积(FEV_1)和呼气峰流速(PEF)均得到了显著提高($P<0.05$), 且观察组提高幅度明显高于对照组; 在治疗后, 观察组和对照组日间和夜间的症状评分得到了显著改善($P<0.05$), 且观察组夜间临床症状改善优于对照组($P<0.05$)。结论 噻托溴铵、孟鲁司特联合用药可使中度老年支气管哮喘病人的临床症状、肺功能状态得到改善, 值得临床推广使用。

关键词: 噻托溴铵; 孟鲁司特; 中度支气管哮喘; 老年

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.040

Efficacy of tiotropium combined with montelukast on the elderly bronchial asthma

GAO Huanhuan¹, WANG Pang², SUN Gengyun³

(1. Department of Respiratory Medicine, Suzhou Science and Technology Town Hospital, Suzhou, Jiangsu 215153, China;
2. Department of Respiratory Medicine, People's Hospital of Ningguo, Ningguo, Anhui 242300, China; 3. Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of tiotropium combined with montelukast for elderly people with moderate bronchial asthma. **Methods** 103 elderly patients over 60 years old with moderate bronchial asthma selected from October 2012 to November 2015 were randomly divided into two groups. The control group (52 cases) received flutide (125 μg , bid) + montelukast (10 mg $\cdot$ d⁻¹). The observation group (51 cases) was given flutide (125 μg , bid) + montelukast (10 mg $\cdot$ d⁻¹) + tiotropium (18 μg $\cdot$ d⁻¹). Clinical symptoms and lung function of the patients were determined for four weeks. **Results** At second week and fourth week, FEV_1 and PEF of two groups were significantly improved to compare with pre-treatment ($P<0.05$), and the improvement rate of observation group was higher than control group ($P<0.05$); Compared with pre-treatment, symptoms scores of two groups were significantly improved in the daytime or at night ($P<0.05$). At night, the symptoms score of treatment group was obviously lower than control group ($P<0.05$). **Conclusions** Combination of tiotropium with montelukast in to treat moderate bronchial asthma in elderly were more effective, which should be promoted in clinical.

Key words: Tiotropium; Montelukast; Moderate bronchial asthma; Elderly

哮喘是一种常见慢性病, 严重威胁着人类健康, 胸闷、咳嗽等是其主要临床症状, 据统计, 我国哮喘病人高达3 000万左右^[1-2]。近年来, 环境污染的加剧、饮食结构的不合理等因素导致哮喘发病率和病死率仍呈逐年上升趋势, 因此开发有效的治疗手段用于支气管哮喘的治疗迫在眉睫。目前临床用于治疗支气管哮喘的药物主要包括糖皮质激素、

β_2 受体激动剂、抗胆碱药物、茶碱类药物和白三烯类药物等, 对于单药治疗不良的病人, 全球哮喘防治倡议方案推荐使用联合用药, 对整体提高哮喘控制水平发挥了巨大的作用^[3-5]。噻托溴铵为抗胆碱类治疗慢性阻塞性肺疾病药物, 孟鲁司特为白三烯类治疗哮喘药物, 目前在临床均被广泛使用^[6-8]。本研究103例中度支气管哮喘病人在糖皮质激素治疗的基础上, 分别采用孟鲁司特、噻托溴铵联合孟鲁司特进行治疗, 现将治疗效果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 10 月—2015 年 11 月于宁国市人民医院治疗的 103 例 60 岁以上中度支气管哮喘病人作为研究对象,本研究获宁国市人民医院医学伦理委员会批准,所有病人知情同意后纳入本研究,且在指导下均能正确使用噻托溴铵吸入装置和雾化吸入器。疾病诊断均符合《支气管哮喘防治指南(基层版)》,排除标准:(1)严重肝功能不全;(2)意识存在障碍;(3)上气道阻塞;(4)非慢性支气管哮喘的其他支气管炎。对照组男 27 例,女 25 例(2 例合并高血压病人,1 例合并骨质疏松病人),年龄 61~84 岁,平均年龄(75.8±12.7)岁;观察组男 26 例,女 25 例(1 例合并高血压病人,1 例合并糖尿病病人,1 例合并骨质疏松病人),年龄 60~81 岁,平均年龄(73.2±11.4)岁。两组病人在年龄、性别、肺功能[第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)、呼气峰流速(PEF)]方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组病人一般资料比较

组别	例数	性别/例		平均年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	PEF/ (%, $\bar{x}\pm s$)	FEV ₁ / (%, $\bar{x}\pm s$)
		男	女			
对照组	52	27	25	75.8±12.7	62.31±4.10	60.19±4.06
观察组	51	26	25	73.2±11.4	61.93±4.17	61.28±4.13

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 对照组给予低剂量辅舒酮气雾剂(早晚各 1 次,1 次 125 μg;葛兰素史克制药有限公司)和孟鲁司特咀嚼片(每晚睡前 1 次,1 次 10 mg;山东鲁南贝特制药有限公司);观察组在对照组的基础上给予噻托溴铵吸入剂(每天 1 次,1 次 18 μg;正大天晴药业集团股份有限公司),观察治疗 2、

4 周后症状评分、不良反应,并记录。显效:症状完全消失或明显改善;有效:症状基本改善;无效:症状无缓解甚至加重。

1.2.2 肺功能测定 在治疗前和治疗 2、4 周后使用肺功能仪检测病人肺功能,并记录。

1.2.3 病人症状评分标准 日间和夜间具体评分见表 2。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 15.0 软件,治疗前后及组间临床症状评分及肺功能指标比较采用重复测量的方差分析,单组前后比较可近似区组方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病人治疗后临床症状评分及肺功能指标变化情况 治疗 4 周后,观察组 31 例病人显效、17 例病人有效,总有效率为 94.1%;对照组 25 例病人显效、17 例病人有效,总有效率为 80.8%,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。在治疗 2、4 周后,日间和夜间症状评分与治疗前相比均有显著性差异($P<0.05$),观察组日间症状评分均低于对照组,差异无统计学意义($P>0.05$),但观察组夜间症状改善更加显著($P<0.05$)。在治疗 2、4 周后,两组 FEV₁、PEF 较治疗前均有明显提高,差异具有统计学意义($P<0.05$),且观察组升高幅度明显大于对照组($P<0.05$)。详见表 3、4。

2.2 不良反应 两组病人均未出现血压升高、糖尿病加重、皮疹等病例。观察组出现 2 例口干,用药后漱口,多饮水缓解,1 例轻微头痛,未用药自然缓解,1 例严重哮喘;对照组出现 2 例口干,多饮水缓解,1 例发热,给予物理治疗缓解。对照组不良反应发生率(5.8%)虽低于观察组(7.8%),但差异无统计学意义($\chi^2=0.17,P=0.68$)。

表 2 哮喘病人日间和夜间症状评分

时间	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分	5 分
日间	无症状	发生 1 次短暂症状	发生≥2 次短暂症状	大部分发生症状,不影响日常生活	大部分发生症状,影响到日常生活	发生严重症状,几乎不能进行日常生活
夜间	无症状	有咳嗽、喘息症状;被憋醒 1 次(含早晨)	咳嗽;被憋醒≥2 次	常喘息或咳嗽;常被憋醒,入睡困难	症状严重,无法入睡	症状严重,无法入睡

表 3 治疗前后症状评分比较/(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	日间症状			夜间症状		
		治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
对照组	52	3.75±1.24	1.97±1.17	0.82±0.88	5.67±2.17	3.23±1.26	2.04±1.09
观察组	51	3.81±1.25	1.65±1.09	0.59±0.43	5.72±2.08	2.61±1.12	0.65±0.38
组间			$F=1.867,P=0.173$			$F=14.96,P=0.000$	
时间			$F=226.3,P=0.000$			$F=226.6,P=0.000$	
交互作用			$F=0.920,P=0.400$			$F=6.064,P=0.003$	

表 4 治疗前后病人肺功能状况/(%, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FEV ₁			PEF		
		治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
对照组	52	60.19±4.06	70.91±6.56	79.18±12.31	62.31±4.10	71.15±5.76	80.71±14.92
观察组	51	61.28±4.13	78.74±11.32	89.76±16.55	61.93±4.17	78.34±10.87	88.05±17.14
组间		$F=31.18,P=0.000$			$F=14.72,P=0.000$		
时间		$F=140.2,P=0.000$			$F=110.0,P=0.000$		
交互作用		$F=5.864,P=0.003$			$F=4.299,P=0.014$		

3 讨论

支气管哮喘是一种气道慢性变态反应性疾病,遇冷或春秋季节易发作。研究表明,支气管哮喘的发病机制除与气道黏液栓形成、气道壁增厚、炎性细胞浸润还与气道神经异常及缺陷密切相关^[9-10]。支气管哮喘发病时的症状常与其他疾病发病症状一起存在,因此为诊治带来了一定的困难,进而延长了哮喘的病程。哮喘病程的延长导致气道阻塞的可逆性变小、气道重塑性变差、肺泡弹性降低,从而形成肺气肿,甚至心脏病^[11]。加之,老年病人常伴有骨质疏松、糖尿病等。因此,老年支气管哮喘的诊治是医务工作者面临的一大难题。

糖皮质激素是目前临床治疗支气管哮喘的主要药物,但高剂量的激素治疗可加重糖尿病、高血压、骨质疏松病人的病情。孟鲁司特钠咀嚼片为选择性白三烯受体拮抗剂,其通过与受体结合,阻断了白三烯多肽的产生,提高了气道通透性、增加了黏液的分泌、抑制了嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞的浸润,从而气道炎症、高反应性、重塑性得到降低,从而有效改善肺功能、减轻哮喘症状^[12]。噻托溴铵为长效抗胆碱能药物,临床常被用于治疗慢性阻塞性肺疾病。近年来,联合用药的发展使支气管哮喘病人的病情得到了极大的改善^[13]。黄娟等^[14]研究发现,辅舒酮联合噻托溴铵可改善病人肺功能,减少夜间憋醒的次数。黄剑飞等^[15]研究表明,噻托溴铵干粉吸入剂联合舒利迭吸入剂可显著改善患儿肺功能、气道炎症指标和气脉血气指标。

基于以上理论,本研究笔者探究了在低剂量激素治疗的基础上给予病人噻托溴铵联合用药的疗效。两组在治疗 4 周后 FEV₁ 和 PEF 较治疗前均有显著提高,差异有统计学意义($P<0.05$);在各时间点观察组 FEV₁ 和 PEF 提高幅度显著高于对照组($P<0.05$),表明观察组肺功能改善更加显著,与黄剑飞等^[15]研究一致。本研究显示,在各时间点日间或夜间的咳嗽、觉醒等综合症状较治疗前均有显著改善($P<0.05$),且观察组夜间症状显著优于对照组($P<$

0.05)。Turner^[16]研究发现 39% 的病人每晚夜间都发生哮喘,74% 的病人 1 周至少 1 次夜间发生哮喘,夜间睡眠阶段是病人死亡的高发阶段,因此夜间哮喘觉醒严重影响着老年病人的生活质量。研究表明^[17],夜间哮喘主要是由于夜间胆碱能神经张力增高,黏液分泌增加,纤毛运动能力下降,导致气道阻力增高。噻托溴铵的半衰期长达 30 多个小时,可在 1 d 内有效,因此每天用药 1 次就可阻断胆碱能神经张力,减少夜间黏液的分泌,提高纤毛运动能力,减少夜间哮喘的发生,与本研究一致。观察组出现 2 例口干、1 例轻微头痛、1 例严重哮喘;对照组出现 2 例口干、1 例发热。对照组和观察组的不良反应发生率分别为 5.8% 和 7.8%,差异无统计学意义,因此不能说明加用噻托溴铵能显著提高不良反应的发生率。造成观察组不良反应发生率高的原因可能为观察组病人不小心接触了过敏原、病人存在呼吸道或肺部感染或本研究案例偏少,数据具有一定偏差。两组合并高血压、糖尿病、骨质疏松病人病情均未加重,可能是由于本研究采用低剂量的糖皮质激素。

综上所述,我们认为在低剂量激素治疗的基础上,噻托溴铵联合孟鲁司特能有效改善老年病人肺功能,对夜间症状改善较为突出,不良反应较少,在老年支气管哮喘治疗中具有良好的前景。

参考文献

[1] AUSTEN KF,ORANGE RP. Bronchial asthma;the possible role of the chemical mediators of immediate hypersensitivity in the pathogenesis of subacute chronic disease [J]. Am Rev Respir Dis, 1975,112(3):423-436.

[2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J]. 中国实用内科杂志,2013,36(8):331-336.

[3] 李瑶. 孟鲁司特钠联合吸入型糖皮质激素治疗支气管哮喘的临床观察[J]. 云南医药,2014,35(3):354-356.

[4] 赵洪. 噻托溴铵联合大剂量舒利迭治疗重度支气管哮喘合并慢性阻塞性肺疾病的疗效及安全性[J]. 安徽医药,2015,19(8):1593-1595.

[5] 李光才. 罗氟司特治疗糖皮质激素抵抗型支气管哮喘 42 例疗效评价[J]. 中国药业,2014,23(17):22-23.