DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.06.016

论著·临床研究

妥洛特罗贴剂和口服硫酸沙丁胺醇治疗儿童支气管轻中度哮喘急性发作期的有效性和安全性比较

林芊　刘全华　鲍一笑

（上海交通大学医学院附属新华医院儿内科，上海　200092）

［**摘　要**］ **目的**　比较妥洛特罗贴剂和口服硫酸沙丁胺醇治疗儿童轻中度支气管哮喘急性发作期的有效性和安全性。**方法**　将 92 例轻中度哮喘急性发作期患儿随机分为沙丁胺醇组和妥洛特罗组，每组各 46 例。两组均给予抗组胺药、选择性白三烯受体拮抗剂、糖皮质激素治疗。沙丁胺醇组使用硫酸沙丁胺醇缓释胶囊，妥洛特罗组使用妥洛特罗贴剂。比较两组咳嗽、喘息、呼吸频率、哮鸣音、三凹征、呼气峰流速（PEF）评分变化及不良反应的发生情况。**结果**　两组症状评分随治疗的进行均下降。与治疗前评分比较，治疗第 3 天两组喘息、呼吸频率、哮鸣音、三凹征和 PEF 评分均显著下降（均 $P<0.05$），但妥洛特罗组评分较沙丁胺醇组低，差异有统计学意义（均 $P<0.05$）。与治疗前评分比较，两组咳嗽评分到治疗第 14 天开始显著下降（均 $P<0.05$），妥洛特罗组评分较沙丁胺醇组低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。沙丁胺醇组有 1 例出现手震颤，妥洛特罗组未出现不良反应。**结论**　与口服硫酸沙丁胺醇比较，妥洛特罗贴剂治疗儿童轻中度哮喘急性发作期疗效更显著，安全性高。

［中国当代儿科杂志，2013，15（6）：462－465］

［**关　键　词**］ 妥洛特罗贴剂；硫酸沙丁胺醇；支气管哮喘；有效性；安全性；儿童

Efficacy and safety of tulobuterol patch versus oral salbutamol sulfate in children with mild or moderate acute attack of bronchial asthma: a comparative study

LIN Qian, LIU Quan-Hua, BAO Yi-Xiao. Department of Pediatrics, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, *China* (*Bao Y-X, Email: dr. smilebao@yahoo.com.cn*)

Abstract: Objective　To compare tulobuterol patch and oral salbutamol sulfate in terms of efficacy and safety in children with mild or moderate acute attack of bronchial asthma. **Methods**　A total of 92 children with mild and moderate acute asthmatic attack were randomly divided into salbutamol group ($n=46$) and tulobuterol group ($n=46$). Both groups received routine treatment with antihistamine, selective leukotriene receptor antagonist and glucocorticoid. In addition, the salbutamol group was given slow-release capsules of salbutamol sulfate, and the tulobuterol group was treated with tulobuterol patch. The two groups were compared with respect to symptom scores of cough, wheeze, respiratory rate, wheezing sound, three depression sign and peak expiratory flow, as well as adverse events. **Results**　As the treatment proceeded, symptom scores decreased in both groups; on the third day of treatment, all symptom scores except cough score showed a significant decrease in both groups ($P<0.05$), but the tulobuterol group had significantly lower symptom scores than the salbutamol group ($P<0.05$). On the fourteenth day of treatment, both groups had a significant decrease in cough score ($P<0.05$), but the tulobuterol group had a significantly lower cough score than the salbutamol group ($P<0.05$). One child developed hand trembling in the salbutamol group, while no adverse event occurred in the tulobuterol group. **Conclusions**　Compared with oral salbutamol sulfate, tulobuterol patch has a better therapeutic efficacy and a higher safety in children with mild or moderate acute asthmatic attack.

［**Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(6): 462－465**］

Key words:　Tulobuterol patch; Salbutamol sulfate; Bronchial asthma; Efficacy; Safety; Child

支气管哮喘简称哮喘，是由多种细胞（如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞及支气管上皮细胞等）和细胞组分共同参与的气道慢性炎症性疾病[1]。支气管哮喘是儿童时期最常见的

［收稿日期］2012－10－15；［修回日期］2012－11－19
［基金项目］上海市科委重大项目（编号：10DZ1951000）。
［作者简介］林芊，女，硕士研究生，主治医师。
［通信作者］鲍一笑，主任医师。

气道慢性疾病之一,其急性发作可突然出现喘息、咳嗽、气促和胸闷等症状,影响心肺功能[2-3],严重时可危及生命。急性发作期应采用糖皮质激素和支气管扩张剂进行治疗[1,4]。β 受体激动剂是目前哮喘治疗最常用的支气管扩张剂,目前我国用于临床的此类药物主要有吸入剂、口服剂和少量的静脉剂型。硫酸沙丁胺醇是一种高选择性肾上腺素 β2 受体激动剂,能稳定肥大细胞和嗜碱性粒细胞,抑制过敏介质的释放,减轻由这些介质引起的支气管痉挛和呼吸道黏膜充血水肿现象,缓解咳喘症状。硫酸沙丁胺醇(salbutamol sulfate)口服后起效快、维持时间较长,是临床上治疗哮喘的一线药物。妥洛特罗(tulobuterol)是一种中长效、高选择性的 β2 受体激动剂。妥洛特罗贴剂(tulobuterol tape)是以妥洛特罗为主要成分的透皮吸收型药物。本研究旨在比较妥洛特罗贴剂和口服硫酸沙丁胺醇治疗儿童轻中度哮喘急性发作期的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选病例为我院 2010 ~ 2011 年收治的 92 例轻中度哮喘急性发作期患儿,并将其随机分成 2 组:妥洛特罗组和沙丁胺醇组,每组各 46 例。

沙丁胺醇组中男 26 例,女 20 例,年龄 3.93 ± 0.12 岁;妥洛特罗组中,男 30 例,女 16 例,年龄 3.69 ± 0.14 岁。两组年龄、性别、身高、体重、病情分级及病程等差异均无统计学意义,见表 1。

1.2 入选标准

(1)符合 2008 年版儿童支气管哮喘诊断与防治指南制定的哮喘诊断标准,即①反复发作喘息、咳嗽、气促、胸闷,多与接触变应原、冷空气等有关;②发作时在双肺可闻及散在或弥漫性、以呼吸相为主的哮鸣音,呼气相延长;③抗哮喘药物诊断性治疗有效;④排除其他原因引起的喘息、咳嗽、气促、胸闷;⑤支气管激发试验阳性和(或)呼气峰流速(PEF)每日变异率(连续监测 1 ~ 2 周)≥20%;符合第 1 ~ 4 条或第 4、5 条者,可诊断为哮喘[1]。

(2)处于哮喘急性发作期,突然发生喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状,或原有症状急剧加重。

(3)哮喘急性发作时病情严重程度的分级为轻度或中度[1]。

(4)年龄 3 ~ 6 岁,并且在监护人的协助下能正确使用峰速仪进行检查。

1.3 排除标准

其他可能引起反复喘息、咳嗽、气促的疾病;治疗开始前 1 周内,使用过全身糖皮质激素(包括静脉注射或口服)或长效促肾上腺皮质激素制剂的患儿;接受脱敏疗法治疗;有皮肤症状的皮肤过敏症或特应性皮炎;有 β 受体激动剂过敏史;肝肾功能异常。

1.4 治疗方法

1.4.1 *治疗* 所有患儿均常规给予下例药物治疗:(1)抗组胺药物氯雷他定片(上海先灵葆雅制药有限公司),体重 > 30 kg 者,10 mg,Qd;体重 < 30 kg 者,5 mg,Qd;(2)选择性白三烯受体拮抗剂孟鲁司特钠(杭州默沙东制药有限公司),剂量为 4 mg,QN,连续给药 2 周;(3)强的松(每日 1 mg/kg,分 2 次,连续给药 3 d)。沙丁胺醇组患儿口服硫酸沙丁胺醇缓释胶囊(上海爱的发制药有限公司,4 mg,Bid),连续给药2 周。妥洛特罗组患儿外用妥洛特罗贴剂(日东电工株式会社,1 mg/贴,QN),贴于前胸、后背及上臂部均可,连续使用 2 周。

1.4.2 *合并用药和伴随疗法* 在观察期间禁止合并使用的药物,包括观察用药品以外的支气管扩张的 β 受体激动剂、白三烯拮抗剂、抗组胺药、长效 ACTH 注射剂和具有平喘作用的中药、组胺和脱敏疗法。在观察期间可以合并使用的药物包括镇咳剂、祛痰剂、无平喘作用的中药、抗感染药物。

1.5 评价标准

1.5.1 *疗效评估标准* 根据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2008 年修订)》中哮喘急性发作期医院治疗流程中所提及的一些评估指标如听诊、呼吸频率、三凹征、心率、血氧饱和度、PEF 等[1],本研究从中选择了一些易于观察且较为重要的指标,并根据症状严重程度制定了相应的评分标准(表 2)。在初诊及用药的第 1、3、7、14 天对咳嗽、喘息、呼吸频率、哮鸣音、三凹征和 PEF 进行评分。

表 1 两组病人基本资料比较

组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	男/女[例(%)]	身高($\bar{x}\pm s$,cm)	体重($\bar{x}\pm s$,kg)	轻度/中度哮喘[例(%)]	病程($\bar{x}\pm s$,d)
沙丁胺醇组	46	3.93 ± 0.12	26 (57)/20 (43)	105.9 ± 1.4	17.9 ± 0.6	11 (24)/35 (76)	4.6 ± 0.4
妥洛特罗组	46	3.69 ± 0.14	30 (65)/16 (35)	103.1 ± 1.2	17.2 ± 0.5	15 (33)/31 (67)	4.8 ± 0.5
$t(\chi^2)$值		1.314	(0.730)	1.482	0.959	(0.858)	0.228
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.5.2 药物安全性评价 分别记录描述两组的不良事件和不良反应的发生情况、后果及是否与用药相关。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计学处理。两组间受试对象性别和轻中度哮喘构成比较采用 χ^2 检验;两组间受试对象的年龄、身高、体重、病程以及症状评分比较采用独立样本 t 检验;同组间不同时间点症状评分比较采用方差分析。计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用百分率表示。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 症状严重程度评分标准

	0	1	2	3
咳嗽	无	间断性咳嗽	介于 1 ~ 3 分之间	昼夜咳嗽频繁或阵咳,影响学习或睡眠
喘息	无	轻微	间断性	持续性
呼吸频率	≤30	~ 45	~ 60	> 60
哮鸣音	无	呼气末出现	整个呼气相	双相、呼吸音降低
三凹征	无	轻度肋间凹	肋间凹明显	吸凹、鼻翼扇动
PEF	≥80% 预计值	70% ~ 79% 预计值	60% ~ 69% 预计值	≤60% 预计值

2 结果

2.1 疗效评估

两组症状评分随治疗的进行均下降。与治疗前评分比较,治疗第 3 天两组喘息、呼吸频率、哮鸣音、三凹征和 PEF 评分均显著下降(均 $P<0.05$),但妥洛特罗组评分较沙丁胺醇组低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。与治疗前评分比较,两组咳嗽评分到治疗第 14 天开始显著下降(均 $P<0.05$),妥洛特罗组评分较沙丁胺醇组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。

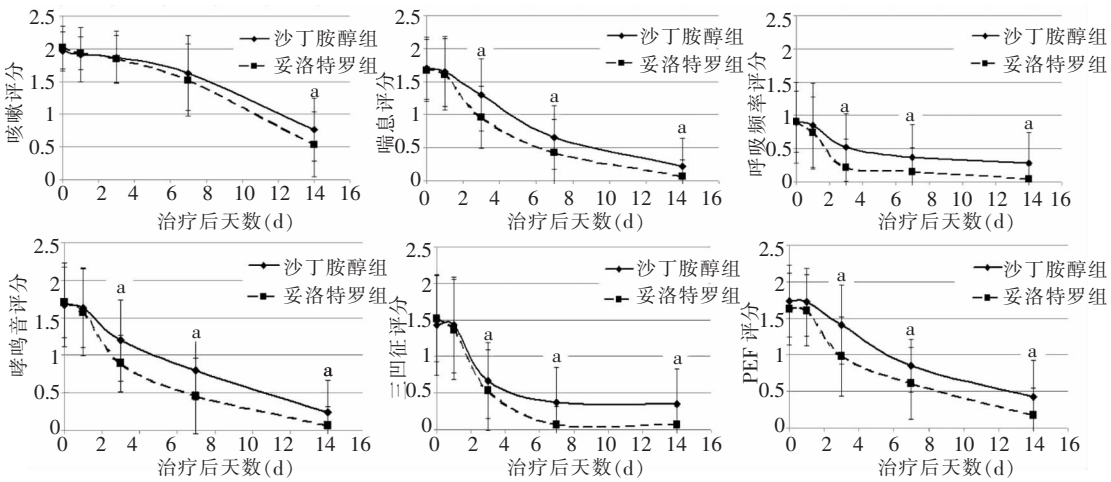

图 1 治疗后两组症状评分变化情况 a:与治疗前及沙丁胺醇组比较,$P<0.05$。

2.2 不良反应和不良事件发生的情况

硫酸沙丁胺醇组出现 1 例手震颤,妥洛特罗组未见任何不良事件发生。

3 讨论

哮喘急性发作常表现为胸闷、咳嗽、气短、呼吸困难,肺部可闻及哮鸣音,严重者还会出现胸骨上窝、肋间和剑突下部凹陷。此期治疗原则是快速缓解症状,支气管扩张剂是快速缓解哮喘急性发作最常用的药物之一。《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2008 年修订)》中提出吸入性短效 β2 受体激动剂是缓解哮喘急性症状的首选药物[1],但年幼儿童对吸入治疗常难以配合,并且支气管哮喘急性发作时因气管痉挛和分泌物潴留,药物难以达到病变部位。口服 β2 受体激动剂可避免问题,也被推荐轻中度哮喘急性发作或者无法接受雾化吸入的年幼儿使用[1]。考虑到年幼儿难以配合吸入性短效 β2 受

体激动剂,为了保证沙丁胺醇组治疗方案在研究中保持一致性,本研究选择了口服沙丁胺醇作为对照药物,比较透皮吸收型支气管扩张剂妥洛特罗治疗轻中度哮喘急性发作的有效性和安全性。

妥洛特罗(又名丁氯喘)是一种中长效、高选择性的 β2 受体激动剂,扩张支气管平滑肌作用强而持久,对心脏的兴奋作用较弱,具有一定的抗过敏,促进支气管纤毛运动和止咳祛痰的作用[5]。妥洛特罗贴剂用法简单,治疗依从性高,与口服剂相比副作用小[6]。本研究中,口服硫酸沙丁胺醇组出现 1 例手震颤,而妥洛特罗贴剂组无明显不良反应。王次林等[7]在其支气管扩张剂治疗哮喘夜间急性发作研究中亦发现 β 受体激动剂口服剂型可引起手震颤。此外,妥洛特罗贴剂具有独特的药物结晶储存系统,使药物持续均匀释放,血药浓度缓慢上升,贴敷后 9 ~ 12 h 血药浓度达到峰值,能有效避免口服制剂引起的血药浓度的波峰和波谷,从而减轻了全身不良反应。并且哮喘存在昼夜节律变化的现象,其加重多发生于清晨 4 点左右,这种变化称为哮喘的"晨降"现象[8-9]。睡前使用妥洛特罗贴剂,可有效对抗哮喘"晨降"现象,阻止哮喘急性发作和加重[10-11],且不会因长期使用妥洛特罗贴剂而导致气道平滑肌 β 受体下调[11]。

根据哮喘急性发作期症状进行咳嗽、喘息、呼吸频率、哮鸣音、三凹征和 PEF 评分,研究发现喘息、呼吸频率、哮鸣音、三凹征和 PEF 评分在治疗第 3 天后显著下降,咳嗽评分在治疗第 14 天出现显著下降。与沙丁胺醇组比较,妥洛特罗贴剂效果更明显,说明该药在治疗急性哮喘发作时更能有效控制发作症状,缓解患儿病情。

综上所述,在治疗轻中度哮喘急性发作期时,与口服硫酸沙丁胺醇比较,应用妥洛特罗贴剂不仅控制患儿症状更有效,且更简单安全,依从性更好。

[参 考 文 献]

[1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与治疗防治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(10): 745-753.
[2] 彭淑梅,孙平,曾静,邓雪梅. 支气管哮喘患儿心功能变化及其临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(5): 388-390.
[3] 马彩玲, 任小眉, 林淑金, 周淑华, 王立军, 谢黔,等. 5 岁以下哮喘儿童的肺功能研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(2): 114-116.
[4] Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, Boushey HA, Camargo CA Jr, Gern J, et al. Asthma outcomes: exacerbations[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(3 Suppl): S34-S48.
[5] Horiguchi T, Kondo R, Miyazaki J, Fukumokto K, Torigoe H. Clinical evaluation of a transdermal therapeutic system of the beta2-agonist tulobuterol in patients with mild or moderate persistent bronchial asthma[J]. Arzneimittelforschung, 2004, 54(5): 280-285.
[6] 田村弘,万献尧,毕丽岩. 激动剂(尤其是妥洛特罗)贴剂的作用[J]. 日本医学介绍,2003,24(10): 444.
[7] 王次林,罗荣华. 盐酸班布特罗治疗儿童哮喘夜间发作的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志,2003, 5(4): 376-377.
[8] 苏楠,林江涛,杨萌,陈欣,何洁,何权瀛,等. 妥洛特罗贴剂治疗轻中度持续支气管哮喘患者的有效性和安全性[J]. 中华内科杂志, 2007, 1(46): 39-42.
[9] Kallenbach JM, Panz VR, Joffe BI, Jankelow D, Anderson R, Haitas B,et al. Nocturnal events related to "morning dipping" in bronchial asthma[J]. Chest, 1988, 93(4): 751-757.
[10] Tamura G, Ichinose M, Fukuchi Y, Miyamoto T. Transdermal tulobuterol patch, a long-acting β(2)-agonist[J]. Allergol Int, 2012, 61(2): 219-229.
[11] Kume H, Kondo M, Ito Y, Suzuki R, Yamaki K, Takagi K. Effects of sustained-release tulobuterol on asthma control and beta-adrenoceptor function[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2002, 29(12): 1076-1083.

(本文编辑:钟乐)