

· 临床经验 ·

布地奈德/福莫特罗干粉吸入剂治疗儿童哮喘的有效性和安全性

何敏琦¹, 朱红光²

(1. 南京同仁医院儿科, 江苏 南京 211100; 2. 泗洪县中心医院儿科, 江苏 泗洪 223900)

[中图分类号] R562.2⁺5 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2009)09-0767-02

支气管哮喘临床表现为反复发作的喘息、咳嗽、气促和胸闷,其本质是由多种炎症细胞和细胞因子参加的气道慢性炎症^[1],抗炎、解痉、对症治疗为控制哮喘的基本方法。有报道,在中、小剂量吸入型糖皮质激素(ICS)基础上联合长效 β_2 受体激动剂(LABA),比单纯提高ICS剂量能更好地控制哮喘^[2]。但由于同时使用两种吸入剂和两个吸入装置,往往易使患儿混淆用药,依从性下降。因此ICS联合LABA的复方制剂合装于一个装置成为必要。笔者自2006年3月以来对42例急性发作期哮喘患儿应用布地奈德/福莫特罗干粉吸入剂(阿斯利康公司生产的新型吸入型干粉剂-信必可-都保)治疗进行了12周的临床观察,评价其依从性、有效性及安全性,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

- 1.1.1 入选标准 ①于2006年3月开始,纳入我院儿科门诊哮喘患儿42例,其中,男31例,女11例;②年龄6~12岁;平均7.7岁;③病程最短3个月,最长4年,平均1.2年;④诊断均符合儿童支气管哮喘的诊断标准^[3];哮喘严重程度为轻度持续17例,中度持续25例;⑤支气管舒张试验为吸入速效 β_2 受体激动剂(SABA)15 min后患儿的峰呼气流速(PEF)改善率>15%;⑥入选前从未用过吸入型ICS;⑦家长督导下能够填写日记(晨咳、活动受限、夜咳、憋醒和喘息),并能使用峰流速仪进行检测和记录的患儿;⑧患儿/家长自愿参加,并知情同意。
- 1.1.2 排除标准 ①正在使用其他吸入型或口服ICS/LABA的患儿;②正在使用吸入型或口服长效 β_2 激动剂的患儿;③正在口服白三烯调节剂、吸入型抗胆碱能药物的患儿。

1.2 方法

- 1.2.1 给药方法 患儿吸入布地奈德/福莫特罗干粉吸入剂(80 μ g/4.5 μ g),每次1吸,早晚各一次。
- 1.2.2 在治疗后1,4,8,12周随访,查看记录的哮喘症状评分、PEF变异率、按需使用SABA的次数,检测PEF值、EOS值,观察并记录患儿心率、肺部哮鸣音、血、尿常规等。
- 1.2.3 哮喘症状评分 日间症状评分:0分:无咳嗽、胸闷、气喘及呼吸困难等;1分:症状轻或间歇出现,仅轻微不适;2分:症状中度或频繁出现,表现为不适或影响正常活动至少1次;3分:症状持续,影响活动。夜间症状评分:0分:夜间无症状;1分:憋醒1次或早醒的症状;2分:憋醒2次以上(包括早醒的症状);3分:夜间经常憋醒,但可间断入睡;4分:失眠,端坐呼吸,不能平卧。
- 1.2.4 安全性评价 记录不良反应发生情况。

1.3 统计学方法

治疗前后比较采用自身配对 t 检验,所有数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2 结果

2.1 治疗前后哮喘症状评分的变化

42例患儿吸入布地奈德/福莫特罗后哮喘症状评分均有显著降低,在1,4,8,12周日间症状评分分别降低47.8%,76.1%,88.7%,89.6%,夜间症状评分分别降低50%,78.3%,90.4%,91.3%,与治疗前相比差异有显著性($P<0.01$),见表1。

2.2 治疗前后PEF的变化

42例患儿吸入布地奈德/福莫特罗后PEF均有显著增加,在第1,4,8,12周分别增加6.5%,12%,15.5%,21%,与治疗前相比差异有非常显著性($P<0.01$),见表1。

[收稿日期]2008-12-24;[修回日期]2009-02-17
[作者简介]何敏琦,女,大学,副主任医师。主攻方向:儿童哮喘病。

表 1 治疗前后哮喘症状评分 PEF 和 EOS 的变化

	哮喘症状评分		PEF	EOS
	白天	夜晚		
用药前	2.30±0.46	2.4±0.62	164±55	683±254
用药后				
1 周	1.20±0.40	1.20±0.40	175±62	507±163
4 周	0.55±0.50	0.52±0.51	184±61	324±68
8 周	0.26±0.45	0.23±0.43	189±66	217±69
12 周	0.24±0.43	0.21±0.42	198±71	213±61

注:症状评分、PEF 和 EOS 各项指标与用药前比较,均 $P<0.01$

42 例患儿吸入布地奈德/福莫特罗后有 15 例观察记录了晨间 PEF 和夜间 PEF,其 PEF 变异率 $>20\%$ 者明显减少,第 1 和第 4 周 PEF 变异率 $>20\%$ 者分别降低至 6 例(40%)和 1 例(6.7%),第 8 周和第 12 周无 PEF $>20\%$ 的病例,与治疗前相比差异有非常显著性($P<0.01$)。

2.3 治疗前后嗜酸粒细胞计数(EOS)的变化

42 例患儿吸入布地奈德/福莫特罗后 EOS 逐次下降,第 1,4,8,12 周后分别下降 25.8%,52.6%,68.2%,68.9%,与治疗前相比差异有非常显著性($P<0.01$),见表 1。

2.4 治疗中使用 SABA 的次数

42 例患儿吸入布地奈德/福莫特罗后,由于症状很快控制,均未再使用 SABA,也没有加吸布地奈德/福莫特罗。

2.5 安全性评估

使用吸入布地奈德/福莫特罗治疗 12 周后,由患儿自己报告的不良反应共有 3 例(7%),其中咽部轻度不适/声嘶者 2 例(4.8%),嘱其注意吸药后立即漱口吐掉,上述情况 3 d 左右很快消失;有 1 例(2.4%)出现写字时手有抖动,症状轻微,未中止治疗继续吸药,也未做特殊处理症状很快消失。患儿肺部呼吸音、心率、血、尿常规均无异常变化。

3 讨论

2006 年版的《全球哮喘防治指南》中哮喘治疗的主要进展是 ICS 与 LABA 联合使用^[1]。

布地奈德是一种局部抗炎的 ICS,既有一定的水溶性,又有相当的脂溶性,因此在黏液中浓度高,通过黏膜上皮进入细胞浆与受体结合多,而且它具有独特的酯化作用,可与长链脂肪酸结合形成布地奈德-脂肪酸复合物,延长其抗炎作用^[4]。临床上常以 EOS 作为炎症指标,本组 42 例患儿使用吸入布地奈德/福莫特罗后 EOS 逐次下降,显示布地奈德具有明显抗炎的作用。

福莫特罗吸入给药起效迅速($<3\text{ min}$),作用持

续时间长($>12\text{ h}$),既可按需使用,又可用于维持治疗,用药后可剩余较多的空闲受体,长期使用不会产生减敏现象^[5]。本组 42 例患儿使用吸入布地奈德/福莫特罗后哮喘症状评分均有显著降低,PEF 均有显著增加,PEF 变异率明显减少,无一例需要使用救急用的 SABA。显示福莫特罗是快速起效的 LABA,快速缓解哮喘症状,避免和减少 SABA 的使用,并能良好地维持控制哮喘。

吸入布地奈德/福莫特罗干粉剂联合使用可全面控制哮喘发病各个环节,两药具有协同作用。ICS 可增加 β_2 受体的表达,上调细胞膜上 β_2 受体,使 β_2 受体保持活性^[6]; β_2 受体激动剂可加速 ICS 与受体结合后,转移到细胞核内进行转录,从而增强 ICS 的抗炎作用^[7]。两药联合使用,既可抑制多种炎症细胞释放炎症介质,又能抑制平滑肌的增生和肥大,从而解决哮喘气道炎症和平滑肌的功能异常。

42 例患儿临床观察结果表明,吸入型布地奈德/福莫特罗干粉剂,既能抗炎又可解痉,起效快而持久,两药相互增效,治疗效果良好;单一装置使用简易方便,依从性好^[2],长期使用患儿乐于接受,不良反应少,安全性良好^[8]。

[参 考 文 献]

[1] Global Strateg for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) [EB/OL]. [2008-12-24]. <http://www.ginasthma.org>.
[2] Bateman ED, Bantje TA, Joao Gomes M, Toumbis MG, Huber RM, Naya I, et al. Combination therapy with single inhaler budesonide/formaterol compared with high dose of fluticasone propionate alone in patients with moderate persistent asthma [J]. Am J Respir Med, 2003, 2(3):275-281.
[3] 陈育智. 儿童支气管哮喘的诊断与治疗[M]. 北京:人民卫生出版社,2004, 101-106.
[4] Brattsand R, Miller-Larsson A. The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity [J]. Clin Ther, 2003, 25(Suppl C):C28-C41.
[5] Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Budesonide/formoterol in a single inhaler is as effective and well tolerated as salbutamol in relieving acute asthma in adults and adolescents [J]. Eur Respir J, 2003, 22(Suppl 45):445s.
[6] Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids [J]. Eur Respir J, 2002, 19(1):182-191.
[7] Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma [J]. Curr Med Res Opin, 2004, 20(9):1403-1418.
[8] Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control [J]. Eur Respir J, 2007, 29(3):587-595.

(本文编辑:吉耕中)