

· 临床研究 ·

## 酮替芬联合舒利迭治疗哮喘合并变应性鼻炎的疗效观察

王东安, 孙洁民, 杨 硕

(湖北省武汉市第一医院呼吸内科 430022)

**摘要:**目的 观察酮替芬联合舒利迭治疗支气管哮喘合并变应性鼻炎的临床疗效。方法 62 例支气管哮喘合并变应性鼻炎随机分为两组, 观察组 32 例口服酮替芬 1 mg, 每天 2 次, 对照组 30 例口服孟鲁司特钠 10 mg 每天 1 次, 两组同时吸入舒利迭 50/250  $\mu\text{g}$ , 每天 2 次, 治疗时间 12 周。结果 两组治疗后与治疗前的哮喘控制测试评分(ACT)和 FEV<sub>1</sub> 和 PEF、变应性鼻炎的症状评分比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 观察组与对照组的 ACT 比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 变应性鼻炎的症状评分, 观察组与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 酮替芬联合舒利迭治疗哮喘合并变应性鼻炎时在改善 FEV<sub>1</sub> 和 PEF 方面不亚于孟鲁司特钠联合舒利迭, 在提高 ACT 和改善变应性鼻炎的症状评分方面好于孟鲁司特钠联合舒利迭。

**关键词:**哮喘; 变应性鼻炎; 酮替芬; 舒利迭; 孟鲁司特钠

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.16.010

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)16-1824-02

## The curative effect of ketotifen in combination with inhaled seretide in treating bronchial asthma and allergic rhinitis

Wang Dongan, Sun Jiemin, Yang Shuo

(Department of Respiratory Medicine, the First Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430022, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the therapeutic effect of ketotifen in combination with inhaled seretide in treating bronchial asthma and allergic rhinitis. **Methods** Divided 62 asthma and allergic rhinitis cases into 2 groups randomly. The control group was treated with seretide 1 mg twice daily via accuhaler, while the group was added montelukast sodium 10 mg everytime one daily. The observation group was treated with seretide 50/250  $\mu\text{g}$  twice daily via accuhaler, while the group was added ketotifen tablet 1mg everytime twice daily. for 12-week treatment study was conducted. **Results** The observation group was significantly higher than the control group on the score of the asthma control test(ACT) ( $P < 0.05$ ). The observation group was significantly lower than the control group on the symptomatic score of allergic rhinitis ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The treatment effect of ketotifen in combination with inhaled seretide was better than that of montelukast sodium in combination with inhaled seretide in improving the score of ACT and in reducing the symptoms score of allergic rhinitis.

**Key words:** asthma; allergic rhinitis; ketotifen; seretide; montelukast sodium

支气管哮喘(以下简称哮喘)的发病率正逐年提高, 其中 50%~80% 合并变应性鼻炎<sup>[1]</sup>, 而且相当部分哮喘合并变应性鼻炎存在鼻炎漏诊情况<sup>[2]</sup>。对鼻炎和哮喘的有效治疗将使二者相得益彰, 更好地提高疗效。目前, 治疗费用比较昂贵, 而疗效并不尽如人意。寻找价格低、疗效好的治疗方案是临床医师努力的方向。酮替芬是目前最为便宜的抗变态反应药, 作者用酮替芬联合舒利迭治疗支气管哮喘合并变应性鼻炎, 并和孟鲁司特钠(孟鲁司特钠是目前惟一推荐的可以和吸入糖皮质激素长期联合使用的哮喘的控制性口服药)联合舒利迭治疗支气管哮喘合并变应性鼻炎进行疗效比较, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2012 年 2 月到 2012 年 8 月在本院呼吸内科门诊就诊的支气管哮喘患者, 慢性持续期, 中度持续状态, 诊断符合中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的《支气管哮喘防治指南》的标准<sup>[3]</sup>, 同时合并变应性鼻炎, 变应性鼻炎的诊断符合 2009 年中华耳鼻咽喉头颈外科学分会制定的诊断标准<sup>[4]</sup>。在耳鼻咽喉科医师的协助下确诊。排除妊娠、肺结核、严重的心脏病、肝功能不全、特殊工作者。入选患者吸入沙美特罗替卡松粉剂(舒利迭)50/250  $\mu\text{g}$ (由葛兰素公司生产)每天 2 次, 用药 1 周, 建立基线值。以后将患者随机分成两组, 观察组 32 例, 其中, 男 16 例, 女 16 例, 平均(31.6±13.7)岁, 在吸入舒利迭时同时口服酮替芬片(浙江南洋药业公司生产)

1 mg, 每日 2 次。对照组 30 例, 其中, 男 15 例, 女 15 例, 平均(31.9±12.8)岁, 在吸入舒利迭时同时口服孟鲁司特钠(默沙东公司生产)10 mg, 每天 1 次。两组患者年龄、男女性别构成等方面比较差异无统计学意义, 具有可比性。入选后两组观察时间 12 周。

## 1.2 观察指标

**1.2.1 哮喘控制测试评分(ACT)** 采用 25 分制哮喘控制测试评分表<sup>[3]</sup>进行治疗前、后的评价, 25 分为完全控制, 20~24 分为部分控制, 19 分以下为未控制。

**1.2.2 肺功能测定** 测定治疗前、后第 1 秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)占预计值的百分比和呼气峰值流速(PEF)。

**1.2.3 观察变应性鼻炎的症状评分**<sup>[5]</sup> 见表 1。

表 1 鼻炎症状计分评分标准

分级计分	喷嚏*	流涕 <sup>△</sup>	鼻塞	鼻痒
1 分	3~5	≤4	有意识吸气时感觉	间断
2 分	6~10	5~9	间歇性或交互性	蚁行感, 但可忍受
3 分	≥11	≥10	几乎全天用口呼吸	蚁行感, 难忍

\*: 连续打喷嚏个数; <sup>△</sup>: 每日擤鼻次数。

**1.2.4 不良反应** 治疗前、后检查肝功能、肾功能、血脂、血 IgE、血糖、心电图、血液常规和尿液常规和观察不良反应。

1.3 统计学处理 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,用 SPSS14.0 医学统计软件包进行  $t$  检验和  $\chi^2$  分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前、后 ACT 评分比较 见表 2。

2.2 两组患者治疗前、后 FEV<sub>1</sub> 占预计值的百分比和 PEF 的变化 见表 3。

2.3 两组患者治疗前、后鼻炎症状评分比较 见表 4。

2.4 不良反应 观察组有 1 例有轻度嗜睡,改酮替芬 1 mg 口服每天 1 次后无异常。无其他不良反应,无肝功能、肾功能的影响,对血脂、血糖无影响,对心脏无不良影响。

表 2 两组患者治疗前、后 ACT 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	n	治疗前	治疗后	P
对照组	30	15.2±2.2	21.2±1.4	<0.01
观察组	32	15.5±2.0	23.4±1.6	<0.01
P		>0.05	<0.05	

表 3 两组患者治疗前、后 FEV<sub>1</sub> 占预计值的百分比和 PEF 的变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FEV <sub>1</sub> (%)		P	PEF(L/min)		P
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
对照组	30	61.5±3.5	81.3±3.4	<0.01	310.7±113.5	515.4±120.6	<0.01
观察组	32	62.0±3.2	82.5±3.6	<0.01	321.3±115.8	520.2±117.3	<0.01
P		>0.05	>0.05		>0.05	>0.05	

表 4 两组患者治疗前、后鼻炎症状评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	n	治疗前	治疗后	P
对照组	30	1.98±0.56	0.89±0.28	<0.01
观察组	32	1.96±0.54	0.54±0.21	<0.01
P		>0.05	<0.05	

3 讨 论

支气管哮喘是一个慢性气道变态反应性炎症性疾病,是由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 细胞、中性粒细胞、平滑肌细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病,以气道炎症、气道高反应性及气道重塑为主要特征<sup>[6]</sup>。经 GINA 方案的规范化管理和治疗,仍有部分患者疗效不理想,而且费用昂贵。哮喘和变应性鼻炎是同一疾病的上、下呼吸道的不同表现,在病因学、发病机制和病理学改变等方面极为相似<sup>[7]</sup>。变应性鼻炎不仅可能引发哮喘,也常使哮喘难以控制<sup>[8]</sup>,同时变应性鼻炎和哮喘患者对鼻炎的有效治疗(鼻吸入糖皮质激素或抗组胺药口服)能明显减少哮喘的发作。目前,联合使用吸入糖皮质激素和长效  $\beta_2$  受体激动剂能使大部分哮喘得到控制,在此基础上辅以其他治疗,将使哮喘的治疗效果进一步提高。

酮替芬是一个治疗支气管哮喘和变应性鼻炎的廉价药,有被遗忘的趋势。酮替芬有很长的应用历史,有较好的疗效和较高的安全性。该药可以阻止肥大细胞、嗜酸性粒细胞释放导致过敏的活性物质,特别是能高效地结合组胺,阻止其与 H<sub>1</sub> 受体的结合,从而终止过敏的启动过程<sup>[9]</sup>。酮替芬的作用主要有 3 个方面:(1) 组胺 H<sub>1</sub> 受体拮抗作用,它和组胺的结合是不可逆的,作用持久,抗过敏作用是扑尔敏的 10 倍,比色甘酸钠更强大;(2)它是细胞膜稳定剂,具有抑制炎症介质的释放作用;(3)有抑制白三烯的作用。酮替芬不仅能阻抑 I 型变态反应中肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放的组胺,慢反应物质等反应介质,在 III 型变态反应中对嗜中性粒细胞也有作用,适用于哮喘。酮替芬主要在肝脏代谢,用药 2~3 周方可显示临床效果,6~12 周作用最强<sup>[10]</sup>。有报道酮替芬能加强  $\beta$  受体激动剂的效应和提高细胞内 CAMP 水平,故而酮替芬能抑制抗原组织等诱发的支气管痉挛,从而降低气道的反应性,有利于哮喘治疗<sup>[11]</sup>。酮替芬和糖皮质激素、 $\beta_2$  受体激动剂联合应用既可以增加抗过敏,又可增加  $\beta_2$  受体的敏感性,加强支气管扩张作用<sup>[12]</sup>。酮替芬很难通过血脑屏障,对中枢神经抑制作用较弱,

可作为儿童的长期维持用药,对成人用药也非常安全<sup>[13]</sup>。本资料治疗 12 周情况看,未发现明显不良反应。酮替芬与孟鲁司特相比,治疗咳嗽变异性哮喘疗效更显著,可较好地改善日间症状、夜间症状及肺功能<sup>[14]</sup>。酮替芬联合舒利迭比孟鲁司特联合舒利迭治疗支气管哮喘疗效更好,价格更低<sup>[15]</sup>。酮替芬联合舒利迭治疗支气管哮喘合并变应性鼻炎在不增加医疗费用的情况下进一步体现了同一气道、同一疾病、同一治疗的原则。酮替芬联合舒利迭在提高哮喘控制测试评分和降低鼻炎症状评分方面好于孟鲁司特联合舒利迭,在改善肺功能 FEV<sub>1</sub> 和 PEF 方面不差于孟鲁司特联合舒利迭。非常适合在基层医院推广和应用,价廉物美。

参考文献:

- [1] 钟南山. 我国支气管哮喘的防治重点和努力方向[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(12): 809-811.
- [2] 唐华平, 郝月琴, 于小丽. 青岛市支气管哮喘合并过敏性鼻炎的现状及目前治疗中存在的问题分析[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(28): 3556-3557.
- [3] 中华医学学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.
- [4] 中华医学学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎的诊断和治疗指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44(12): 977-978.
- [5] 中华医学学会耳鼻咽喉科分会. 变应性鼻炎的治疗原则和推荐方案[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2004, 40(3): 166-167.
- [6] 梅永添, 胡克, 黄翠萍. 肥大细胞活化与支气管哮喘[J]. 国际呼吸杂志, 2011, 31(2): 206-209.
- [7] 袁媛, 孔灵芝. 支气管哮喘合并过敏性鼻炎问卷调查分析[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(12): 1139-1140.
- [8] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma[J]. Allergy Clin Immunol, 2001, 108(1): 147-149.
- [9] 颜红双, 屈继红. 孟鲁司特钠与酮替芬治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效比较[J]. 中国现代医生, 2010, 48(1): 124-125.
- [10] 陈娜. 酮替芬的临床应用[J]. 河北医药, 2009, 31(5): 580-581.

### 3 讨 论

癫痫是一种具有反复发作性的慢性脑功能障碍疾病,儿童癫痫的发病率是成人的 10~15 倍。尽管大多数患者通过合理的抗癫痫药物治疗可以使癫痫发作得到控制,但仍有 20%~30% 的患者对传统一线抗癫痫药物(AEDs)如苯妥英钠、丙戊酸、卡马西平、拉莫三嗪等疗效欠佳,寻找有效的新型的抗癫痫药物尤其是有效的单药极为重要。因为单药相对联合用药具有服药方便、避免多药之间的相互作用及更多的不良反应等优势。

LEX 为吡咯类似物,选择性地结合突触囊泡蛋白 2A (SV2A),参与囊泡的聚合与胞吐作用,从而调节神经递质释放、阻止神经元异常放电的传导而发挥抗癫痫作用<sup>[2]</sup>,其具有较理想的药代动力学特性,口服生物利用率高,药物之间作用少,无严重的不良反应,耐受性好<sup>[3]</sup>。同时 LEV 不经肝脏代谢,在体内主要经乙酰胺水解酶系水解代谢为无药理活性的代谢产物,从肾脏排泄,另有 66% 以原型从肾脏排泄。尽管 LEV 血浆半衰期为 6~8 h,但由于其与 SV2A 结合时间长,且脑脊液半衰期是血浆的 2 倍,则每天 2 次给药即可达到预期的疗效;24~48 h 可达稳态血药浓度。所以,LEV 具有较广的抗癫痫谱,其适应证和适应人群在逐渐扩大<sup>[4]</sup>。国外文献报道其用于儿童局限性发作和全面性发作的单药治疗显示出可靠疗效和良好的安全性<sup>[5-8]</sup>。本研究结果表明,LEX 组控制率为 67.27%,总有效率为 90.91%。显示出 LEV 单药治疗对局限性发作和全面性发作癫痫的有效性。

OXC 也是新一代抗癫痫药物,其本身不具有药物活性,主要是通过体内芳香酮降解酶的作用代谢为有活性的 10-单羟基衍生物而发挥其抗癫痫作用。它不但可抑制  $\text{Na}^+$  通道,而且还可抑制  $\text{Ca}^{2+}$  通道和  $\text{Cl}^-$  通道。因为其肝酶诱导作用小、生物利用率高、蛋白结合率低,所以疗效好<sup>[9-11]</sup>。本组单药治疗组控制率 66.67%,总有效率为 89.58%;与国外相关文献报道的疗效相符<sup>[12-13]</sup>。

对大多数药物而言,药物不良反应是影响长期保留率的主要原因,在选择抗癫痫药物时,除疗效外还要考虑药物的耐受性。认知不良反应是长期抗癫痫药物治疗中影响耐受性的重要因素。本组中选用的 LEV、OXC 均对儿童的认知功能影响较小。这可能是由于 LEV 具有神经中枢选择性,而 OXC 选择性抑制电压依赖性离子通道,保存突触后谷氨酸递质的传递,因此对认知功能影响较小<sup>[14]</sup>。本组中不良反应均较轻且发生率低,在治疗 2~3 个月很快消失。

本研究结果发现,LEV 单药组治疗效果及不良反应与 OXC 单药治疗组相当,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。因此,LEV 和 OXC 单药治疗均对儿童癫痫有显著疗效,临床应用安全性及耐受性良好,可选择作为儿童癫痫一线治疗的药物。

### 参考文献:

[1] 左启华. 小儿神经系统疾病[M]. 2 版. 北京:人民卫生出

(上接第 1825 页)

[11] 周晓芸,汤懿珍. 酮替芬舒喘灵治疗咳嗽变异性哮喘 40 例[J]. 安徽医科大学学报,1999,34(4):321-323.

[12] Arroll B. Antibiotics for upper respiratory tract infections;an overview of Cochrane reviews[J]. Resqir Med, 2005,99(3):255-261.

[13] 谢晓平,陈桂花,方朝敏. 酮替芬在小儿哮喘中的应用

版社,2002:407-409.

[2] Carreno M. Levetiracetam[J]. Drugs Today (Barc),2007,43(11):769-794.

[3] Crepeau AZ, Treinam DM. Levtyacetam;a comprehensive review[J]. Expert Rev Neurother,2010,10(2):155-157.

[4] Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy[J]. Neurology,2007,68(6):402-408.

[5] Sharpe DV, Patel AD, Abou-Khalil B, et al. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy[J]. Seizure, 2008,17(1):64-68.

[6] Verrotti A, Cemrinara C, Domizio S, et al. Levetiracetam in absence epilepsy[J]. Dev Med Child Neurol,2008,50(11):850-853.

[7] Verrotti A, Parisi P, Loiacono G, et al. Levetiracetam monotherapy for childhood occipital epilepsy of gastaut[J]. Acta Neurol Scand, 2009,120(5):342-346.

[8] Furwentsches A, Bussmann C, Ramantani C, et al. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures:a pilot study [J]. Seizure,2010,19(3):185-189.

[9] Serdaroglu G, Kurul S, Tutuncuoglu S, et al. Oxcarbazepine in the treatment of childhood epilepsy[J]. Pediatr Neurol,2003,28(1):37-41.

[10] Donati F, Gobbi G, Campistol J, et al. The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizure [J]. Seizure,2007,16(8):670-679.

[11] Tzitiridou M, Panou T, Ramantani G, et al. Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes;a clinical and cognitive evaluation[J]. Epilepsy Behav,2005,7(3):458-467.

[12] Kothare SV, Khurana DS, Mostofi N, et al. Oxcarbazepine monotherapy in children and adolescents;a single-center clinical experience[J]. Pediatr Neurol,2006,35(4):235-239.

[13] Schmidt D, Sachdeo R. Oxcarbazepine for treatment of partial epilepsy;a review and recommendations for clinical use[J]. Epilepsy Behav,2000,1(6):396-405.

[14] Giustizieri M, Armogida M, Berretta N, et al. Differential effect of carbamazepine and oxcarbazepine on excitatory synaptic transmission in rat hippocampus[J]. Synapse, 2008,62(10):783-789.

(收稿日期:2012-12-12 修回日期:2013-02-29)

[J]. 临床儿科杂志,2007,25(10):870-872.

[14] 张竹君. 酮替芬与孟鲁司特钠治疗咳嗽变异性哮喘的疗效比较[J]. 四川医学,2010,31(9):1321-1322.

[15] 王东安,李卫山. 酮替芬和孟鲁司特治疗支气管哮喘疗效比较[J]. 实用医学杂志,2012,28(12):2062-2064.

(收稿日期:2012-12-08 修回日期:2013-01-23)