

多索茶碱和茶碱缓释片对支气管哮喘的疗效和安全性比较

祝建芳¹, 刘小如^{2*}

1. 汉中市中心医院药剂科, 陕西 汉中 723000

2. 陕西省康复医院药剂科, 陕西 西安 710065

摘要: **目的** 比较多索茶碱和茶碱缓释片对稳定期哮喘患者的疗效和安全性, 为临床用药提供依据。**方法** 前瞻性入组汉中市中心医院收治的稳定期哮喘患者100例, 随机分为观察组($n=50$)和对照组($n=50$)。观察组给予多索茶碱400 mg, 2次/d; 对照组给予300 mg茶碱缓释片, 2次/d。两组疗程均为6周。观察记录两组患者治疗前后的肺功能指标-1秒用力呼气量(FEV1), 用力肺活量(FVC), FEV1/FVC(%), 最大呼气流量(PEFR)及不良反应。**结果** 治疗前, 两组患者肺功能指标(FEV1、FVC、FEV1/FVC、PEFR)均无统计学差异; 治疗6周后, 与治疗前比较, 两组患者肺功能FEV1、FEV1/FVC、PEFR均显著提高, 但观察组和对照组患者肺功能比较没有统计学差异。对照组患者总不良反应事件发生率显著高于观察组($P<0.05$)。**结论** 茶碱缓释片和多索茶碱均能改善轻度支气管哮喘患者肺功能, 但多索茶碱安全性好于茶碱缓释片。

关键词: 多索茶碱; 茶碱; 中度哮喘; 肺功能

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)12-2319-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.038

Efficacy and safety of doxophylline and theophylline in bronchial asthma

ZHU Jianfang¹, LIU Xiaoru^{2*}

1. Department of Pharmacy, Central Hospital of Hanzhong City, Hanzhong 723000, China

2. Department of Pharmacy, Rehabilitation Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710065, China

Abstract: **Objective** To compare the efficacy and safety of theophylline and doxofylline in treatment of stable asthma, and provide the basis for clinical medication. **Methods** A total of 100 patients with stable asthma in our hospital were enrolled, and they were randomly divided into observation group ($n=50$) and control group ($n=50$). The observation group was administered doxofylline 400 mg, twice a day; the control group was administered 300mg Theophylline, 2 /d. The course of treatment in the two groups was six weeks. We recorded the pulmonary function indexes-forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC and peak expiratory flow rate (PEFR), as well as side effects before and after treatment between two groups. **Results** Before treatment, there were no statistically significant in pulmonary function index (FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEFR) between two groups. After six weeks treatment, both pulmonary function (FEV1, FEV1 /FVC, PEFR) of patients in the two groups were significantly increased, but there was no statistically significant difference between two groups. The incidence of adverse events in the control group was significantly higher than in the observation group ($P<0.05$). **Conclusions** Both theophylline and doxofylline can improve lung function in patients with mild bronchial asthma, but doxofylline has a better profile in terms of safety

Key words: Lung function tests; Doxophylline; Theophylline; Moderate asthma

支气管哮喘(哮喘)是常见的慢性呼吸道疾病。我国哮喘患者约3 000万,且呈逐年上升之势,已成为严重的健康问题^[1-2]。哮喘主要由遗传和环境等因素导致,若不及时治疗,可进展为肺气肿、肺源性心脏病,对患者的生命安全造成威胁^[3-4]。治疗哮喘

最有效的方法是评估触发因素,如吸烟、宠物或阿司匹林等,药物治疗取决于疾病的严重程度和症状发作的频率^[5]。茶碱5~20 $\mu\text{g/mL}$ 有一定的抗炎作用,且能舒张支气管平滑肌、兴奋呼吸肌等,现多用于哮喘的治疗,然而,当剂量大于20 $\mu\text{g/mL}$,患者则

收稿日期: 2018-05-22

第一作者: 祝建芳(1972—),女,陕西洋县人,本科,副主任药师,研究方向为临床药学。E-mail: zhujianfang_1972@papmedline.top

*通信作者: 刘小如(1968—),女,陕西户县人,本科,副主任药师,研究方向为医院药学。E-mail: liuxiaoru_1968@papmedline.top

出现各种副作用;多索茶碱与茶碱疗效相似,副作用较少。本研究比较哮喘患者应用茶碱和多索茶碱的疗效,为临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例资料

前瞻性纳入2015年6月—2017年2月汉中市中心医院收治的稳定期哮喘患者100例,均符合支气管哮喘防治指南(2016版)的诊治标准^[6],并排除患有心脏病、肝病、肾病和代谢性疾病的患者。按随机数字表法平均分为观察组和对照组。本研究由汉中市中心医院伦理委员会批准实施,所有入组的患者均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者入院后,均完成心电图,血糖等临床检查,观察组给予多索茶碱片400 mg(福安药业集团宁波天衡制药有限公司,国药准字H20000076,规格0.2 g,生产批号:140604C05、160404C05、170205C05);对照组给予茶碱缓释片300 mg(广州迈特兴华制药厂有限公司,国药准字H44023791,规格0.2g,生产批号:20150507、20170108)。两组疗程均为6周。

1.3 观察指标

比较两组患者治疗前后肺功能指标(FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PEFR);观察记录患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表

示,组间比较采用 t 检验;计数资料用率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者肺功能改善情况比较

治疗前,观察组和对照组两组患者肺功能指标(FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PEFR)无统计学差异;治疗6周后,与治疗前比较,两组患者肺功能FEV₁、FEV₁/FVC、PEFR均显著提高($P < 0.05$),但观察组和对照组患者肺功能比较没有统计学差异。见表1。

2.2 两组患者不良反应比较

本研究最常见的副作用是上腹部不适,其中观察组2例,对照组4例,其次是头痛、恶心呕吐和焦虑,对照组患者总不良反应事件发生率显著高于观察组($P < 0.05$)。见表2。

3 讨论

哮喘是一种慢性炎症性疾病,以气道高反应性,可逆性气流受限,嗜酸粒细胞炎症浸润为特征^[7-8]。临床表现为喘息反复发作、气短、胸闷或咳嗽。目前哮喘治疗药物分为控制和缓解两大类,甲基黄嘌呤广泛用于哮喘的治疗,多索茶碱作为其中一种药物,已有文献表明其对儿童成人和的气道阻塞疾病安全有效^[9-10],与茶碱疗效相似。本研究比较多索茶碱和茶碱对支气管哮喘患者的疗效和安全性,为临床用药提供依据。

本研究中,与治疗前相比,两组患者肺功能FEV₁、FEV₁/FVC、PEFR均显著提高,且没有统计

表1 两组患者肺功能改善情况比较

Table 1 Comparison on pulmonary function improvement between two groups

组别	n/例	时间	FEV ₁ /L	FVC/L	FEV ₁ /FVC/%	PEFR/(L·s ⁻¹)
对照	50	治疗前	1.76±0.57	2.87±0.83	61.54±7.77	3.51±1.49
		治疗后	2.05±0.76*	3.02±0.92	68.37±9.83*	4.27±1.88*
观察	50	治疗前	1.75±0.62	2.77±0.78	63.62±8.69	3.81±2.04
		治疗后	2.08±0.70*	2.91±0.98	70.3±10.57*	4.93±2.81*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

表2 两组患者不良反应比较

Table 2 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	上腹不适/例	头痛/例	恶心呕吐/例	焦虑/例	总发生率/%
对照	50	4	3	3	2	24
观察	50	2	1	1	2	8*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

学差异,这与Akram、Lal、Santra等的研究结果一致^[11-13],多索茶碱和茶碱均能显著改善肺功能参数,但两者差异无统计学意义。表明多索茶碱与茶碱的疗效近似。此外,还考察了多索茶碱和茶碱的安全性,结果发现两组患者耐受性好,均无因治疗退出本研究的病例。然而,对照组患者的不良反应事件发生率显著高于观察组($P<0.05$)。其主要机制有:多索茶碱特异性强,对心肌细胞该通道影响较小;多索茶碱不影响睡眠节律,胃分泌物,心率和中枢神经系统功能^[14-15]。

综上所述,本研究证实了茶碱缓释片和多索茶碱均能改善轻度支气管哮喘患者肺功能,两者疗效近似,但多索茶碱安全性好于茶碱。

参考文献

- [1] Bateman E D, Hurd S S, Barnes P J, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary [J]. Eur Respir J, 2008, 31(1): 143-178.
- [2] 贺娟梅, 李小荣, 李复红. 支气管哮喘流行病学观察以及危险因素分析 [J]. 山西医科大学学报, 2015, 56(12): 1224-1227.
- [3] Lee J U, Kim J D, Park C S. Gene-environment interactions in asthma: genetic and epigenetic effects [J]. Yonsei Med J, 2015, 56(4): 877-886.
- [4] 刘琳琳, 杨巧玉, 何青, 等. 完全控制支气管哮喘患者用药情况及其对哮喘急性发作的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(31): 3818-3821.
- [5] Celedon J C, Litonjua A A, Ryan L, et al. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life [J]. Lancet, 2002, 360(9335): 781-782.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.
- [7] Custovic A, Marinho S, Simpson A. Gene-environment interactions in the development of asthma and atopy [J]. Expert Rev Respir Med, 2012, 6(3): 301-308.
- [8] 孙文豹, 米英红, 张娟娟. 动态肺功能测定在支气管炎与支气管哮喘中的诊断作用 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(3): 401-404.
- [9] Bagnato G F. Tolerability of doxofylline in the maintenance therapy of pediatric patients with bronchial asthma [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 1999, 3(6): 255-260.
- [10] Akram M F, Nasiruddin M, Ahmad Z, et al. Comparative evaluation of doxofylline and theophylline in patients of mild bronchial asthma [J]. Int J Basic Clin Pharmacol, 2013, 2(4): 386.
- [11] Akram M F, Nasiruddin M, Ahmad Z, et al. Doxofylline and theophylline: a comparative clinical study [J]. J Clin Diagn Res, 2012, 6(10): 1681-1684.
- [12] Lal D, Manocha S, Ray A, et al. Comparative study of the efficacy and safety of theophylline and doxofylline in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2015, 26(5): 443-451.
- [13] Santra C K. Treatment of moderate chronic obstructive pulmonary disease (stable) with doxofylline compared with slow release theophylline--a multicentre trial [J]. J Indian Med Assoc, 2008, 106(12): 791.
- [14] Cirillo R, Grossi E, Franzone J S. Doxofylline, an adenosine-nonblocking xanthine, does not induce cardiostimulant effects [J]. Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 1989, 65(1): 21-34.
- [15] Matera M G, Calzetta L, Segreti A, et al. Emerging drugs for chronic obstructive pulmonary disease [J]. Exp Opin Emerging Drugs, 2012, 17(1): 61.