

长效 β_2 激动剂/吸入糖皮质激素加用噻托溴铵 Respimat[®] 治疗高龄慢性阻塞性肺疾病

华中科技大学同济医学院附属同济医院 肖幸 余维巍 杨艳 张存泰 刘建*, 武汉 430030

摘要 目的:研究在长效 β_2 激动剂/吸入糖皮质激素(ICS/LABA)基础上加用噻托溴铵 Respimat[®](LAMA)治疗高龄慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的疗效和安全性。方法:54 例肺功能 GOLD 3 级或 4 级、并使用 ICS/LABA 的高龄 COPD 患者随机分为 2 组,1 组加用噻托溴铵 Respimat[®],另 1 组继续原治疗方案,比较用药 12 个月时 2 组的肺功能变化、COPD 评估测试评分变化、年急性加重人数和次数、药物相关不良事件。结果:用药 12 个月时 LAMA + ICS/LABA 组的第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)年下降值低于 ICS/LABA 组,COPD 评估测试评分改善值高于 ICS/LABA 组(均 $P < 0.05$);LAMA + ICS/LABA 组急性加重的入院总次数低于 ICS/LABA 组($P < 0.05$);2 组均未发生严重心血管事件,药物相关不良事件无统计学差异。结论:在 ICS/LABA 基础上加用噻托溴铵 Respimat[®] 可改善老年 COPD 患者的肺功能和临床症状,安全性和依从性好。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;噻托溴铵;老年;肺功能

中图分类号 R563 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180105

Effectiveness of Tiotropium Respimat combined with inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist in elderly patients with COPD XIAO Xing, YU Wei-wei, YANG Yan, ZHANG Cun-tai, LIU Jian*. Department of Geriatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To investigate the efficacy and safety of Tiotropium Respimat combined with inhaled corticosteroid (ICS)/long-acting β_2 -agonist (LABA) in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Methods: Fifty-four elderly COPD patients, who were classified as GOLD 3 or 4 and received ICS/LABA treatment, were randomized into LAMA + ICS/LABA group and ICS/LABA group. Patients in LAMA + ICS/LABA group were treated with Tiotropium Respimat plus ICS/LABA, and those in ICS/LABA group were given ICS/LABA. The annual declines of FEV_1 and FVC, the improvements in COPD Assessment Test (CAT) score, the number of COPD exacerbations leading to hospitalization, and the incidence of major adverse cardiovascular events and drug-related adverse reactions were compared between the two groups after 12 months. Results: After 12 months, LAMA + ICS/LABA significantly reduced the declines of FEV_1 and FVC versus ICS/LABA. There were significant improvements in CAT score in LAMA + ICS/LABA group versus ICS/LABA group. Fewer COPD exacerbations leading to hospitalization were observed in the LAMA + ICS/LABA group than in ICS/LABA group. There was no significant difference in the incidence of drug-related adverse reactions between the two groups and no major adverse cardiovascular events were observed. Conclusion: In elderly COPD patients, addition of Tiotropium Respimat to ICS/LABA demonstrated significant improvements in lung function and health status compared to ICS/LABA.

Key words Chronic obstructive pulmonary disease; Tiotropium; Elderly; Respiratory function

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是中国慢性病患病和病死的主要原因之一^[1],并随人口老龄化趋势,防控形势愈加严峻。2017 年 COPD 全球倡议(Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)更新了 COPD 的定义,突出了“持续的呼吸症状和气流受限”的临床特征,更加强调支气管舒张剂的重要作用^[2]。噻托溴铵喷雾剂型通过新型的 Respimat[®]装置推送释放药物^[3],更利于肺功能差、协调性欠佳

的人群使用。本文研究在长效 β_2 激动剂/吸入糖皮质激素(ICS/LABA)基础上加用噻托溴铵 Respimat[®]治疗高龄重度 COPD 患者的疗效和安全性。

资料与方法

一般资料 选取华中科技大学同济医学院附属同济医院 2015 年 5 月~2016 年 4 月老年呼吸内科就诊的 COPD 患者 54 例,诊断标准符合 2013 年《COPD 全球倡议》^[3]。纳入标准:①年龄 ≥ 80 岁,男女均可,均签署知情同意书;②吸烟指数 ≥ 200 包年;③气流受限严重程度为 GOLD 3 级或 4 级,即第

* 通信作者:刘建, E-mail: liujian@tjh. tmmu. edu. cn

1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)/用力肺活量(forced vital capacity, FVC) <0.70 且 FEV₁ <50% 预测值;④当前使用沙美特罗替卡松粉吸入剂(葛兰素史克药业)且治疗时间≥1年,从未使用过长效抗胆碱能药(LAMA)。排除标准:①合并支气管哮喘、过敏性鼻炎或过敏性疾病;②外周血嗜酸性粒细胞计数>0.6×10⁹/L;③合并心肌缺血、严重心律失常或心力衰竭;④合并严重肝肾功能不全;⑤合并青光眼。本研究已通过医院伦理委员会审核。

方法 将入组患者采用随机数字表法分为2组,每组27例:①LAMA + ICS/LABA组,在沙美特罗替卡松粉吸入剂(50/500μg, 2次/d)基础上加用噻托溴铵 Respimat®(2.5μg/喷, 2喷/d;勃林格殷格翰药业);②ICS/LABA组,继续使用沙美特罗替卡松粉吸入剂(用法同上)。除非出现严重不良反应,用药均持续12个月至随访结束。

观察指标 ①基线资料的差异性;②入组时和12个月后肺功能 FEV₁、FVC 值及其变化;③12个月后 COPD 评估测试(COPD assessment test, CAT)评分的变化,及12个月内因急性加重入院的患者数和次数;④药物相关不良事件和严重心血管事件的发生率。

统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料用百分数表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一般资料 2组在年龄、性别、COPD 病程、吸烟指数、肺功能、ICS/LABA 治疗时间、合并用药上均无统计学差异(均 $P > 0.05$),见表1。

肺功能 FEV₁、FVC 值变化 LAMA + ICS/LABA 组的 FEV₁、FVC 年下降值均低于 ICS/LABA 组(均 $P < 0.05$),见表2。

表1 2组一般资料的比较

组别	例	年龄 (岁)	男性 [例(%)]	COPD 病程 (年)	吸烟指数 (包年)	肺功能分级[例(%)]	
						GOLD 3	GOLD 4
LAMA + ICS/LABA 组	27	84.9 ± 4.2	23(85.2)	18.6 ± 9.6	459 ± 177	22(81.5)	5(18.5)
ICS/LABA 组	27	85.2 ± 4.3	24(88.9)	19.5 ± 10.4	472 ± 186	23(85.2)	4(14.8)

组别	例	FEV ₁ (L)	FEV ₁ /预计值 (%)	FVC (L)	FEV ₁ /FVC (%)	用 ICS/LABA 时间(年)	合并用药[例(%)]	
							茶碱类	N 乙酰半胱氨酸
LAMA + ICS/LABA 组	27	1.0 ± 0.1	36.5 ± 7.0	2.6 ± 0.5	38.9 ± 8.0	4.9 ± 3.0	9(33.3)	5(18.5)
ICS/LABA 组	27	1.0 ± 0.2	35.1 ± 7.8	2.6 ± 0.5	38.2 ± 9.0	5.4 ± 3.4	7(25.9)	6(22.2)

表2 2组肺功能 FEV₁、FVC 值变化的比较

(L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	FEV ₁			FVC		
		入组时	12个月后	年下降值	入组时	12个月后	年下降值
LAMA + ICS/LABA 组	27	1.010 ± 0.170	0.972 ± 0.171	0.038 ± 0.009*	2.610 ± 0.470	2.566 ± 0.516	0.044 ± 0.010*
ICS/LABA 组	27	0.980 ± 0.190	0.935 ± 0.181	0.045 ± 0.010	2.550 ± 0.510	2.501 ± 0.487	0.049 ± 0.012

注:与 ICS/LABA 组比较, * $P < 0.05$

CAT 评分和急性加重入院的患者数和次数 LAMA + ICS/LABA 组的年 CAT 评分改善值高于 ICS/LABA 组($P < 0.05$);年急性加重入院的患者数和次数均低于 ICS/LABA 组,其中入院总次数的差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3、4。

药物相关不良事件和严重心血管事件 治疗12个月内,LAMA + ICS/LABA 组、ICS/LABA 组分别有3例和1例出现口干,可耐受;2组各有1例发生肺炎,治疗后好转;2组均无尿潴留和严重心血管事件发生,见表5。

表3 2组 CAT 评分变化的比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	入组时	12个月后	改善值
LAMA + ICS/LABA 组	27	21.2 ± 7.4	19.3 ± 6.8	2.0 ± 1.7*
ICS/LABA 组	27	20.4 ± 6.4	19.9 ± 6.0	0.5 ± 0.9

注:与 ICS/LABA 组比较, * $P < 0.05$

表4 2组12个月内急性加重入院的人数、次数的比较

组别	例	入院总人数(例)		入院次数(次)
		1次	2次	
LAMA + ICS/LABA 组	27	5	1	7*
ICS/LABA 组	27	8	2	12

注:与 ICS/LABA 组比较, * $P < 0.05$

表 5 2 组药物相关不良事件和严重心血管事件的比较 [例(%)]

组别	例	口干	肺炎	尿潴留	严重心血管事件
LAMA + ICS/LABA 组	27	3(11.1)	1(3.7)	0	0
ICS/LABA 组	27	1(3.7)	1(3.7)	0	0

讨论

随着我国人口老龄化趋势和工业化所致的大气污染,老年 COPD 的防控任务日益加重,其中高龄、重度 COPD 患者的患病率和病死率尤高,亟待规范治疗^[4]。最新 2017 年 GOLD 对 COPD 定义做出重大更新,明确了其主要特征是“持续存在的呼吸道症状和气流受限”,去除了 2016 年版中的“慢性炎症反应”的机制^[2]。这意味着 COPD 的治疗更加强调支气管舒张剂 LAMA 和/或 LABA 的长期使用。

噻托溴铵是 LAMA 的代表药物,通过抑制气道平滑肌 M 受体产生支气管舒张作用^[5],其喷雾剂型是通过新型的 Respimat[®]装置推送释放药物,缓慢形成直径 2.0~5.8 μm 微细雾化颗粒的“软雾”,持续时间可达 1.5 s,肺沉积率高^[6],利于肺功能差、协调性欠佳的患者使用。COPD 患者随年龄增长 FEV₁、FVC 逐渐下降^[7],本研究选择 GOLD 3 级或 4 级的高龄老人,并已规范使用 ICS/LABA 数年,发现在加用噻托溴铵 Respimat[®] 1 年后,可延缓 FEV₁、FVC 的年下降速率。提示在 ICS/LABA 基础上加用 LAMA,可起到进一步改善肺功能的作用。

相较于肺功能,GOLD 2017 更加重视临床症状的改善。本研究显示噻托溴铵 Respimat[®]进一步降低了已使用 ICS/LABA 老年患者的 CAT 评分,并减少急性加重入院的患者数和次数,与国外最新的 GLISTEN 研究^[8]和 TRILOGY 研究^[9]结果相似。本文研究人群在 GOLD 2017 中多为 D 组分级(即 CAT ≥ 10 分,过去 1 年急性加重 ≥ 1 次且导致住院),指南中首选推荐治疗为 LAMA + LABA(加或不加 ICS)^[2],因此我们认为,对于老年重度 COPD 患者,LAMA 应成为稳定期的一项基础治疗。

老年人群用药应时刻关注安全性和依从性,本研究显示 LAMA + ICS/LABA 治疗方案的药物不良反应发生率低、耐受性好。口干与噻托溴铵抑制腺体分泌的作用有关^[10];肺炎可能与 ICS 的长期使用有关^[11];老年男性多存在前列腺增生,研究中未发现噻托溴铵引起的尿潴留。国外 UPLIFT 研究^[12]和 TIOSPIR 研究^[13]也显示噻托溴铵不增加心血管

事件风险和全因死亡率。本研究还发现高龄老人使用噻托溴铵 Respimat[®] 依从性好,无错误使用装置的情况发生,也未观察到干粉剂型时可能出现的过敏反应,提示喷雾剂型可能较干粉剂型更适合于老年患者。

近年有研究表明长期使用 ICS 增加了肺炎的发生风险^[11];Wisdom 研究显示在 LAMA + ICS/LABA 基础上逐步停用 ICS,不增加中重度 COPD 急性加重的风险^[14]。未来 LAMA + LABA 双联支气管舒张剂在国内上市后,我们将对此进行更深入的探索。

参考文献

- 1 谢俊刚. AECOPD 在临床诊治中存在的核心问题[J]. 内科急危重症杂志,2016,22(5):329-331.
- 2 Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD Executive Summary[J]. Respirology, 2017, 22(3):575-601.
- 3 Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4):347-365.
- 4 吴昕, 黄翔, 吴华容, 等. 慢性阻塞性肺疾病与动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(6):452-453.
- 5 常春, 姚婉贞. 噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病十年回顾与展望[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(3):217-220.
- 6 简文华, 郑劲平. 能倍乐吸入装置的特性及其噻托溴铵喷雾剂的临床应用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(6):474-477.
- 7 Siler TM, Kerwin E, Singletary K, et al. Efficacy and Safety of umeclidinium added to fluticasone propionate/salmeterol in patients with COPD: results of two randomized, double-blind studies[J]. COPD, 2016, 13(1):1-10.
- 8 Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomized controlled trial[J]. Thorax, 2015, 70(6):519-527.
- 9 Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial[J]. Lancet, 2016, 388(10048):963-973.
- 10 Singh D, Brooks J, Hagan G, et al. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD[J]. Thorax, 2008, 63(7):592-598.
- 11 Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(1):27-34.
- 12 Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2008, 359(15):1543-1554.
- 13 Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium respimat inhaler and the risk of death in COPD[J]. N Engl J Med, 2013, 369(16):1491-501.
- 14 Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD[J]. N Engl J Med, 2014, 371(14):1285-1294.

(2017-7-02 收稿 2017-12-11 修回)