

噻托溴铵治疗老年稳定期 COPD 临床观察

张永辉¹ 熊建琼^{1△} 唐红鹰² 张 强³

(1 第三军医大学西南医院急救部重症医学科 重庆 400038; 2 重庆市格林医院 重庆 400000;

3 甘肃省肿瘤医院 甘肃 兰州 721000)

摘要 目的 探讨噻托溴铵吸入剂对老年吸烟稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)的临床疗效。方法:入选稳定期 COPD 老年患者 92 例,随机分为 2 组各 46 例,观察组予噻托溴铵吸入剂 18 微克每日一次,对照组予缓释茶碱 0.1 克每 12 小时口服,两组均按需使用沙丁胺醇气雾剂,随访 2 月,比较两组治疗前后的肺功能与生活质量改善情况。结果:观察组治疗后 St George 评分明显下降($P<0.01$),显著低于对照组($P<0.01$),FEV1/FVC、FEV1/Pred、FEV1 均较治疗前明显升高($P<0.01$),而对照组治疗前后无显著差异($P>0.05$)。结论 吸入噻托溴铵能显著改善老年吸烟 COPD 稳定期患者的肺功能与生活质量。

关键词 噻托溴铵; COPD; 老年; 吸烟

中图分类号 R563 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)05-889-03

Clinical Observation on Tiotropium Treatment of Elderly Patients with Stable COPD

ZHANG Yong-hui¹, XIONG Jian-qiong^{1△}, TANG Hong-ying², ZHANG Qiang³

(1 Severe medicine department of southwest hospital emergency department in southwest hospital Chongqing, 400038;

2 GeLin hospital Chongqing, 400000;

3 GanSu cancer hospital Lanzhou, 721000)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy of tiotropium inhaler in elderly smokers with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** 92 elderly patients with stable COPD were randomly divided into 2 groups with each of 46 cases. The observation group were treated with inhaled tiotropium 18 micrograms once daily, and the control group were treated with sustained-release theophylline 0.1 g orally every 12 hours. All patients might use salbutamol aerosol if needed, and followed up for 2 months. Lung function and quality of life improvement were compared before and after treatment. **Results:** In the observation group, St George score decreased significantly after treatment ($P<0.01$), significantly lower than the control group ($P<0.01$). FEV1/FVC, FEV1/Pred, FEV1 was significantly higher than those before treatment ($P<0.01$). However, the control group showed no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** Inhaled tiotropium can significantly improve lung function and life quality of elderly smokers with stable COPD.

Key words: Tiotropium; COPD; Elderly; Smoking

Chinese Library Classification(CLC): R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)05-889-03

慢性阻塞性肺病(COPD)是一种以气流受限为主要表现的老年常见病,其发病率与死亡率较高,已经成为目前人类死亡的第四大病因。得病患者生活质量差,社会经济负担重,是我国重要的公共卫生问题。噻托溴铵是一种新型长效 M₂-受体拮抗剂,具有较强的抗胆碱作用,每日使用一次即可产生持久的支气管扩张作用,因此其被推荐为有持续症状的肺气肿患者长期治疗的首选药物之一, COPD 全球防治倡议和美国胸科协会 / 欧洲呼吸学会 (ATS/ERS) 指南均推荐噻托溴铵等长效支气管扩张剂作为 II 期以上稳定期 COPD 患者治疗的主要药物^[1],该药自 2007 年在我国上市以来,作为唯一的长效 M₂-受体拮抗剂,因临床疗效确切、使用方便受到广泛关注^[2]。COPD 在老年

吸烟患者中发病率异常之高,临床症状也重,本文即探讨吸入噻托溴铵在此人群中的疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

入选 2009 年 1 月至 2011 年 5 月我院呼吸科门诊就诊的稳定期 COPD 患者 92 例,均为老年男性,年龄 60-82 岁,病程 2-21 年。诊断参照中华医学会呼吸病学分会制定的诊断标准^[3]。入选标准:①年龄 ≥ 60 岁;②吸烟史 ≥ 10 年,每天超过 10 支;③符合稳定期 COPD 的诊断标准;④入选前 2 周内未使用抗胆碱类药物或糖皮质激素类药物。排除标准:①有支气管哮喘或过敏性鼻炎;②入选前 2 月内有心肌梗塞、心力衰竭住院史,有严重心律失常发作史;③有肺部恶性肿瘤、活动性肺结核病史;④有严重肝、肾功能障碍者;⑤ 6 周内严重下呼吸道感染者;⑥ 6 周内口服不定量糖皮质激素或每日 10mg 泼尼松当量史;⑦有窄角型青光眼、前列腺增生等抗胆碱类药物禁忌症。入选患者随机分为观察组与对照组各 46 例,2 组患者在年龄、

作者简介 张永辉(1978),男,本科,主治医师,研究方向:各种急危重内科疾病

△通讯作者 熊建琼(1972-),女,博士,副主任医师,研究方向:各种急危重内科疾病

(收稿日期:2011-06-08 接受日期:2011-06-31)

吸烟史、病程等方面无统计学差异。

1.2 治疗方法

观察组予每日吸入噻托溴铵,患者于每日晨 8 时-9 时,平静状态下通过单剂量干粉吸入器(德国勃林格殷格翰制药公司生产)吸入噻托溴铵干粉胶囊(德国勃林格殷格翰制药公司生产,规格 18μg/粒)1 粒。对照组口服茶碱缓释片,0.1g/次,每 12 小时 1 次。所有不能控制症状者予沙丁胺醇喷雾剂(100μg,每次 2 喷)按需使用。随访 2 月。

1.3 观察指标

生活质量改善情况 通过 St George' 呼吸问卷(SGRQ),对呼吸症状(咳嗽、咳痰、喘鸣、呼吸困难)、活动受限(爬坡、穿衣、游戏、家务等)、疾病影响(焦虑、痛苦、不安全感、失眠等)进行评分,分值低表明健康状况较好。肺功能指标 在治疗前及治疗 2 月后检查,检测前 4h 内未用任何支气管扩张剂,连测 3 次取高值。检测为同一指定人员在同一台机器进行。

1.4 统计学方法

所有数据通过 SPSS 13.0 软件包进行处理,计量资料以均

数± 标准差表示,采用双侧 t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者生活质量改善情况

两组患者治疗前 SGRQ 评分无统计学差异,观察组治疗后该评分明显下降(P<0.01),观察组治疗后 SGRQ 评分无统计学差异(P>0.05)。两组患者治疗后,观察组 SGRQ 评分也显著低于对照组(P<0.01)。见表 1、2。提示每日吸入噻托溴铵可显著改善患者生活质量。

2.2 两组患者治疗后肺功能指标比较

观察组治疗后 FEV1/FVC、FEV1/Pred、FEV1 均较治疗前明显升高 (P<0.01),而对照组治疗前后上述指标无明显差异 (P>0.05)。两组患者治疗后,观察组肺功能指标均明显高于对照组(P<0.01 或 P<0.05),见表 1、2。提示噻托溴铵吸入治疗可明显改善稳定期 COPD 患者的肺功能指标。

表 1 两组患者治疗前后肺功能与 St George 评分情况

Table 1 Pulmonary Function and St George score condition of pre and post treatment between two group patients

		FEV1/FVC	FEV1/Pred(%)	FEV1(L)	St George
Observation	Pre-treatment	51.3± 10.7	47.2± 9.8	50.4± 13.7	60.3± 13.6
	Post-treatment	58.2± 13.6	55.9± 12.6	1.82± 0.54	48.6± 9.7
Control	Pre-treatment	52.6± 12.9	50.1± 11.5	1.50± 0.39	57.4± 11.2
	Post-treatment	52.9± 11.8	50.4± 13.7	1.52± 0.42	54.6± 11.7

表 2 两组患者治疗前后肺功能与 St George 评分比较

Table 2 Pulmonary Function and St George score condition of pre and post treatment between two group patients

		FEV1/FVC	FEV1/Pred(%)	FEV1(L)	St George
Observation Intra-group	t value	2.7044	3.6966	3.4700	4.7503
Comparison	P value	0.0082	0.0004	0.0008	0.0000
Control Intra-group	t value	0.1164	0.1138	0.2367	1.1725
Comparison	P value	0.9076	0.9097	0.8135	0.2441
Post-treatment comparison	t value	1.9964	2.0041	2.9742	2.6776
Between groups	P value	0.0489	0.0481	0.0038	0.0088

3 讨论

COPD 是老年患者的常见病,严重影响患者的生活质量与生命健康。患者因气道狭窄,气流通过受阻,易导致低氧血症与高碳酸血症,甚至诱发呼吸衰竭。通过药物扩张狭窄的支气管是目前 COPD 最主要的治疗方法。胆碱能神经张力过高是 COPD 气道狭窄的重要发病机制之一。气道胆碱能神经激活可收缩支气管平滑肌,促进气道黏液分泌与纤毛运动。这主要是通过调节大、中气道平滑肌的 M1 与 M3 受体实现的。M2 受体则位于副交感神经节后纤维,抑制乙酰胆碱释放^[4]。因此理想的抗胆碱药应选择性地拮抗 M1 与 M3 受体,而不影响 M2 受体。

研究表明,和异丙托溴铵对比,其衍生物噻托溴铵与 3 种受体均有结合,但具有独特 M 受体选择性,主要与 M1 和 M3 受体结合长达 35h,解离半衰期较异丙托溴铵长了 100 倍,能更好得降低平滑肌张力,扩张支气管,改善通气功能,同时也改善 COPD 患者气道重塑,阻止了气道炎症的发生,而与 M2 受体易于分离,因此其抗胆碱作用强大而持久,明显改善了肺通气、降低静态肺容积,减轻呼吸困难,改善运动耐量,且副交感神经不良反应少,目前仅有少数患者出现口干、便秘等不良反应^[5-12]。

本组资料中,观察组患者使用噻托溴铵干粉吸入剂 2 月后,FEV1/FVC 升高 13.5%,FEV1/Pred 升高 18.4%,FEV1(L)升高 23.8%,显著高于治疗前水平(P<0.01)。而对照组治疗前后无明

显变化。观察组 St George 评分则较治疗前降低 19.4%,也较治疗前明显降低($P<0.01$)。表明噻托溴铵粉吸入剂可明显升高老年稳定期 COPD 患者的肺功能,延缓和减少急性发作,明显改善患者的生活质量。一项有 5993 例 COPD 患者参与的为期 4 年的迄今最大规模的临床研究表明^[13-15],噻托溴铵粉吸入剂能显著推迟 COPD 急性加重发生时间,减少急性发作次数,降低急性加重的住院风险与治疗期的死亡率,并显著改善患者的生活质量。同时降低呼吸与心血管并发症的发生率,且不良反应发生少。国内赵春柳等报道^[16],噻托溴铵粉吸入剂治疗老年 COPD 患者 2 月,FEV1/FVC 值升高 8.95%,FEV1 占预计值的百分比值升高 12.42%,FEV1 的绝对值升高 12.75%,与本研究结果相似。本研究观察时间较短,对该药长期应用的疗效与不良反应还需在临床中进一步观察。

参考文献(References)

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD).Global strategy for the diagnosis,management and prevention of COPD. GOLD workshop report,updated 2006.Bethesda,M D,USA :GOLD 2006, www.goldcopd.com/Accessed Apr, 2007
- [2] 冯玉麟,邱婷,唐永江.噻托溴铵治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病的疗效评价[J].世界临床药物,2009,30(1):15-20
Feng Yu-ling,Qiu Ting,Tang Yong-jiang.Effect of tiotropium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease[J].World Clinical Drugs,2009,30(1):15-20
- [3] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. COPD 诊治指南(2007 年修订版)[J].继续医学教育,2007,21(2):31-42
China Medical Association respiratory diseases science chapter Chronic Obstructive Pulmonary Disease group. COPD guide on diagnosis and treatment[J].Continuing Medical Education,2007,21(2):31-42
- [4] 苏伊新. 噻托溴铵的药理作用和临床研究[J].中国药房,2009,20(29):2307-2309
Su Yi-xin.Pharmacological Action and clinical research of tiotropium [J].China Pharmacy,2009,20(29):2307-2309
- [5] Disse B,Speck GA,Rominger KL,et al.Tiotropium(Spiriva):mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease[J].Life Sci,1999,64(6-7):457-464
- [6] Littner MR,Ilowite JS,Tashkin DP,et al.Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium(Spiriva)in stable chronic obstructive pulmonary disease[J].Am J Respir Crit Care Med,2000,161(4Pt 1):1136-1142
- [7] Celli B, Zu Wallack R, Wang S.Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes [J].Chest,2003,124(5):1743-1748
- [8] Kounis T,Samuel S.Tiotropium bromide: a new long-acting bronchodilator for the treatment of the chronic obstructive pulmonary disease[J].Chin Ther,2005,27(8):377-392
- [9] Gosens R,Zaagsma J,Meurs H,et al.Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD[J].Respir Res,2006,7(2):73
- [10] Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eur Respir J, 2002, 19: 217-224
- [11] Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month placebo-control study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol [J]. Chest, 2002, 122: 47-55
- [12] Mahais F,Hamilton A,Mareniuk D,et al.Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD Chest,2005,128:1168-1178
- [13] 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):1543-1549
- [14] Reilly JJ.COPD and declining FEV1-time to divide and conquer[J]?N Engl J Med,2008,359(15):1616-1618
- [15] Decramer M,Celli B,Tashkin DP,et al.Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD:the UPLIFT trial[J].COPD,2004,1(2):303-312
- [16] 赵春柳,张柏膺,严峻海.吸入噻托溴铵对老年吸烟慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的疗效观察[J].临床肺科杂志,2010,15(12):1815-1817
Zhao Chun-ca,Zhang Bo-ying,Yan Jun-hai. The Clinical Observation of Tiotropium Bromide Inhalation for Patients with aged smoking COPD at Stable Stage [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2010,15(12):1815-1817
- [20] Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease[J]. Diabetes, 1988,37:1595-1607
- [21] Després JP, Brewer HB. Metabolic syndrome: the dysmetabolic state of dysfunctional adipose tissue and insulin resistance [J]. Eur Heart J,2008,10(Suppl. B):B1-3
- [22] Gonzalez AS, Guerrero DB, Soto MB, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin[J]. Eur J Clin Nutr, 2006,60:802-809
- [23] Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004,24(5):816-823
- [24] Antonini-Canterin F, Carej S, Di Bello V, et al. Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view [J]. Eur J Echocardiogr, 2009,10(1):36-43
- [25] Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise[J].J Appl Physiol, 2008,105(4):1342-51
- [26] Ryan SM, Waack BJ, Weno BL, et al. Increases in pulse pressure impair acetylcholine-induced vascular relaxation [J]. Am J Physiol, 1995,268(1 Pt 2):H359-363

(上接第 884 页)