

噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病有效性和安全性的Meta分析^Δ

任艳平*, 石蕊, 张睿, 王倩, 李岑, 卢丹丹, 赵可新[#](中国石油天然气集团公司中心医院, 河北廊坊 065000)

中图分类号 R546 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)21-2947-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.21.25

摘要 目的:系统评价噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的有效性和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Medline、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、万方数据库和中文科技期刊数据库,收集噻托溴铵(试验组)对比安慰剂(对照组)治疗COPD的随机对照试验(RCT),提取资料并评价质量后,采用Rev Man 5.0统计软件进行分析。结果:共纳入19项RCT,合计16 318例患者。Meta分析结果显示,试验组患者第1秒用力呼气容积(FEV₁)[MD=0.13,95%CI(0.12, 0.14),*P*<0.001]、用力肺活量(FVC)[MD=0.20,95%CI(0.20,0.25),*P*<0.001]显著高于对照组,圣乔治呼吸问卷得分(SGRQ)[MD=-2.94,95%CI(-3.38,-2.49),*P*<0.001]和COPD急性加重率[RR=0.83,95%CI(0.77,0.90),*P*<0.001]显著低于对照组,口干发生率亦显著高于对照组[RR=2.07,95%CI(1.34,3.20),*P*<0.001],差异均有统计学意义。结论:噻托溴铵治疗COPD疗效较好,但易引起口干的不良反应。受纳入研究方法学的限制,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 噻托溴铵;慢性阻塞性肺疾病;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of Efficacy and Safety of Tiotropium Bromide in the Treatment of COPD

REN Yan-ping, SHI Rui, ZHANG Rui, WANG Qian, LI Cen, LU Dan-dan, ZHAO Ke-xin (Central Hospital of China National Petroleum Corporation, Hebei Langfang 065000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of tiotropium bromide in the treatment of COPD patients and provide evidence-based reference for the clinical treatment. METHODS: PubMed, EMBase, Medline, Cochrane Library, CJFD, Wan-Fang and VIP database were retrieved to collect the randomized controlled trial (RCT) of tiotropium bromide(test group) vs. placebo(control group)in the treatment of COPD. The data was extracted and the quality was evaluated by Rev Man 5.0 software. RESULTS: A total of 19 studies were included, involving 16 318 patients. Meta-analysis shows that the FEV₁[MD=0.13, 95% CI (0.12, 0.14), *P*<0.001], FVC[MD=0.20, 95% CI(0.20, 0.25), *P*<0.001] in test group were higher than control group, SGRQ score [MD=-2.94, 95% CI(-3.38, -2.49), *P*<0.001] and COPD exacerbation rate[RR=0.83, 95% CI(0.77, 0.90), *P*<0.001] in test group were lower than those in control group, but the dry mouth rate was higher than that of control group[RR=2.07, 95%CI(1.34, 3.20), *P*<0.001], there were significant differences in 2 groups. CONCLUSIONS: Tiotropium bromide has good efficacy in the treatment of COPD. However, it may cause dry mouth. Due to the methodological limitations of included studies, it remains to be further verified by large-sample and high-quality RCT.

KEYWORDS Tiotropium bromide; COPD; Meta-analysis; Efficacy; Safety

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气道受限为特征的肺部疾病,气流受限不完全可逆,呈进行性发展,是可以预防和治疗的疾病^[1]。由于机体自身防御和免疫功能的降低以及外界各种有害因素的影响,COPD常反复发作,其患病率、病死率高,社会经济负担重,已成为重要的公共卫生问题。支气管舒张药是控制COPD症状的重要治疗药物,主要包括β₂受体激动药和抗胆碱能药^[2]。噻托溴铵是新一代长效抗胆碱药,选择性作用于M₃和M₁受体,作用长达24 h以上,因此仅需每日使用1次,患者依从性较好。本研究首次对国内外已公开发表的噻托溴铵治疗COPD的疗效和安全性的临床随机对照试验

(RCT)进行Meta分析,以为其临床治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准包括:(1)RCT;(2)研究对象为2011年修订版指南^[3]确诊的COPD患者,年龄与性别不限;(3)干预措施:试验组患者给予噻托溴铵治疗,对照组患者给予安慰剂治疗,均采用吸入给药方式。(4)结局指标:以第1秒用力呼气容积(FEV₁)为主要疗效结局指标,以用力肺活量(FVC)、圣乔治呼吸问卷(SGRQ)得分、COPD急性加重率为次要疗效结局指标,以口干发生率为安全性结局指标。

排除标准包括:(1)重复发表的文献和综述文献;(2)未提及使用随机方法以及未设立对照组的临床疗效试验。

1.2 文献检索

计算机检索Medline、EMBase、PubMed、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库,检索时限为各数据库建库起至2013年9月。英文检索词为:

Δ 基金项目:国家科技支撑计划子课题(No.2013BAI06B04Y0230 54)

* 药师,硕士。研究方向:药物管理。电话:0316-2073800。E-mail:yanfeiyanguo@126.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:药物管理。电话:0316-2073878。E-mail:2393410176@qq.com

“Tiotropium bromide”“Chronic obstructive pulmonary disease”“COPD”“RCT”“Placebo”;中文检索词为:“噻托溴铵”“慢性阻塞性肺疾病”“随机对照试验”“安慰剂”。

1.3 资料提取和质量评价

1.3.1 资料提取 由两位评价员独立进行。首先阅读文章题目和摘要,将与纳入标准明显不符合的试验排除后,对可能符合纳入标准的文献阅读全文,以确定是否最终纳入。然后两位评价员交叉核对纳入试验的结果。意见不一致时通过讨论或征求第三方意见解决。提取内容包括:①纳入研究的基本信息:文献名称、作者、来源、国家等;②文献特征:试验设计、随访时间、随机化方法、分配方案隐藏方法、盲法等;③干预措施;④结局指标:纳入研究中报道的所有的结局指标;⑤研究结果:定性结果、定量结果、不良反应事件。

1.3.2 质量评价 采用Cochrane协作网推荐的由方法学家、编辑和系统评价员共同制定的新的“偏倚风险评估”,包括6个方面内容:①随机分配方法;②分配方案隐藏;③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法;④结果数据的完整性;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。针对每一项研究结果,对上述6条作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0统计软件进行统计学分析。计量资料采用均数差(MD),计数资料采用相对危险度(RR),两者均以95%可信区间(CI)表示并进行同质性检验。如果各研究间无统计学异质性($P>0.05, I^2<50%$),采用固定效应模型对各研究进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。异质性明显时首先分析异质性来源,去除异质性大的研究后再用固定效应模型分析。对不能应用随机效应模型的试验,进行描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

根据检索策略进行文献检索,共检索出文献4 558篇,通过阅读题目和摘要进行初筛,排除文献4 540篇;对可能纳入的文献阅读全文,并由文献追溯获得1篇,最终纳入19篇(项)RCT^[4-22],合计16 318例患者。纳入研究的患者最多有3 535例,最少有83例,疗程为4~192周。

2.2 纳入研究质量评价

所有文献均对随机方法和随机分配方案的隐藏进行了描述,6项研究未报道失访人数及失访原因^[6,11,13-14,18,22]。所有纳入研究基线可比。所有的文献均有明确的疾病诊断标准,多采用中华医学会呼吸病分会制定的《COPD诊疗规范》或符合《COPD全球倡议》的诊断标准(GOLD)。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 FEV₁ 10项研究报道了FEV₁^[6-7,9,11,13-14,18,20-22],各研究间无统计学异质性($P=0.24, I^2=21%$),采用固定效应模型分析,详见图1。Meta分析结果显示,试验组患者FEV₁显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[MD=0.13,95%CI(0.12, 0.14), $P<0.001$]。

2.3.2 其他指标 各项次要疗效结局指标的Meta分析结果详见表1。

2.3.3 口干发生率 8项研究报道了口干发生率^[4-6,10,18,20-22],各

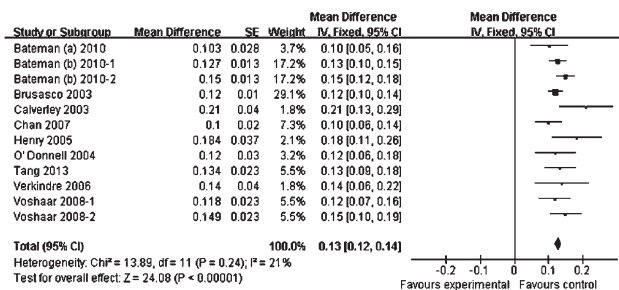


图1 两组患者FEV₁值的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of FEV₁ in 2 groups

表1 各项次要疗效结局指标的Meta分析结果

Tab 1 Results of Meta-analysis of efficacy for the other indexes

指标	纳入研究个数	统计效应模型	MD/RR(95%CI)	P
FVC	7 ^[7,9,11,14,18,21-22]	固定效应模型	0.20(0.20, 0.25)	<0.001
SGRQ得分	9 ^[5-6,13-14,16,19-22]	固定效应模型	-2.94(-3.38, -2.49)	<0.001
COPD急性加重率	10 ^[4,7,9,11,15-18,20]	固定效应模型	0.83(0.77, 0.90)	<0.001

研究间无统计学异质性($P=0.21, I^2=21%$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者口干发生率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=3.8, 95%CI(3.03, 4.76), $P<0.001$]。

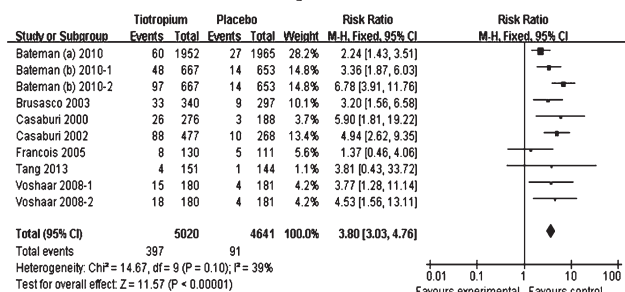


图2 两组患者口干发生率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of dry mouth in 2 group

2.4 敏感性分析

依次将各指标中大样本和结果差异较大的试验剔除后再重新进行Meta分析。结果显示,剔除前、后的分析结果差异无统计学意义,说明本研究稳定性较好。

2.5 发表偏倚分析

以FEV₁为指标,使用Rev Man 5.0软件对纳入的文献绘制倒漏斗图,详见图3。结果显示,倒漏斗图左右基本对称,提示无明显发表偏倚,结果较可靠。

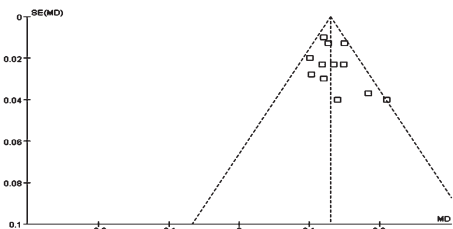


图3 FEV₁的倒漏斗图

Fig 3 Inverted funnel plot of FEV₁

3 讨论

噻托溴铵主要适用于COPD的维持治疗,包括慢性支气管炎和肺气肿、伴发性呼吸困难的维持治疗及急性发作的预防。本次Meta分析共纳入了19项RCT,结果显示,试验组患

者FEV₁、FVC、SGRQ得分和COPD急性加重率显著优于对照组。安全性方面,试验组患者口干发生率显著高于对照组,提示该药安全性有待提高。

噻托溴铵是一个长效、特异性的抗毒蕈碱药物,通过与支气管平滑肌上的毒蕈碱受体结合,可抑制由副交感神经末梢释放的乙酰胆碱所导致的胆碱能效应(支气管收缩)。作为四价铵抗胆碱能药物,噻托溴铵在吸入给药时具有局部(支气管)选择性,由此可达到局部治疗效果而不产生全身性抗胆碱能作用。尽管纳入的研究在方法学质量方面存在随机方法不明、分配隐藏不清楚、盲法实施不明确等不足之处^[1],但仍然可以为噻托溴铵的临床有效性和安全性提供参考。

本文仅分析了噻托溴铵对比安慰剂治疗COPD的疗效,而噻托溴铵与其他治疗COPD药物的比较结果尚不确定,疗效需进一步开展相关的原始研究予以证实。目前,国内外对噻托溴铵不良反应的研究并不广泛,本文只选取了口干作为不良反应结局指标。由于COPD为慢性疾病,病程长,疾病进展缓慢,多合并有情绪和心理等方面的变化,因此噻托溴铵治疗COPD的安全性更需要进一步的综合研究分析。

综上所述,噻托溴铵治疗COPD疗效较好,但易引起口干的不良反应。受纳入研究方法学的限制,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

[1] Ai Q, Zhang JY. Tiotropium versus ipratropium in the management of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review[J]. *Chin J Clinicians*, 2011, 5(21): 6363.

[2] The ministry of health department. Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis and treatment norms: 2011 revision[J]. *Chin J Med Front*, 2012, 4(1): 69.

[3] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*[EB/OL]. (2011-03)[2014-08]. <http://www.executivecommittee.cn/>.

[4] Casaburi R, Briggs D, Donohue J, et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD[J]. *Chest*, 2000, 118(5): 1294.

[5] 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(2): 217.

[6] Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD [J]. *Thorax*, 2003, 58(5): 399.

[7] Calverley PMA, Lee A, Towse L, et al. Effect of tiotropium bromide on circadian variation in airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2003, 58(10): 855.

[8] Celli B, Zuwallack R, Wang S, et al. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes [J]. *Chest*, 2003, 124(5): 1743.

[9] O'donnell DE, Gerkrn TF, Hamilton A, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise

tolerance in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2004, 23(6): 832.

[10] Francois M, Alan H, Darcy M, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD [J]. *Chest*, 2005, 128(3): 1168.

[11] Henry C, Sudipta B, Cara C, et al. Absence of electrocardiographic findings and improved function with once-daily tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pharmacoth*, 2005, 25(12): 1708.

[12] Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator[J]. *Ann Int Med*, 2005, 143(5): 317.

[13] Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B, et al. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir*, 2006, 73(4): 420.

[14] Chan C, Maltais F, Sigouin C, et al. A randomized controlled trial to assess the efficacy of tiotropium in Canadian patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Can Respir J*, 2007, 14(8): 456.

[15] Moita J, Barbara C, Cardoso J, et al. Tiotropium improves FEV₁ in patients with COPD irrespective of smoking status[J]. *Pulmon Pharmacol & Ther*, 2008, 21(1): 146.

[16] Tonnel AB, Perez T, Grosbois JM, et al. Effect of tiotropium on health-related quality of life as a primary efficacy endpoint in COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon*, 2008, 3(2): 301.

[17] Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, et al. Formoterol mono and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study[J]. *Respir Med*, 2008, 102(11): 1511.

[18] Voshaara T, Lapdus R, Maleki-yazdic R, et al. A randomized study of tiotropium Respimat Soft Mist™ Inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD [J]. *Respir Med*, 2008, 102(1): 32.

[19] 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.

[20] Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N, et al. A one-year trial of tiotropium respimat plus usual therapy in COPD patients [J]. *Respir Med*, 2010, 104(10): 1460.

[21] Bateman E, Singh D, Smith D. Efficacy and safety of tiotropium respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2010, 5: 197.

[22] Tang Y, Massey D, Zhong NS. Evaluation of the efficacy and safety of tiotropium bromide (5 µg) inhaled via Respimat in Chinese patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin Med J*, 2013, 126(19): 3603.

(收稿日期:2014-09-26 修回日期:2015-04-22)

(编辑:申琳琳)