

沙美特罗替卡松联合噻托溴铵不同吸入装置给药治疗慢性阻塞性肺疾病的临床观察

朱惠兰*, 向秀梅, 周莉梅, 石璐, 王飞飞(成飞医院呼吸内科, 成都 610092)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1084-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.21

摘要 目的:观察沙美特罗替卡松联合噻托溴铵不同吸入装置给药治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的临床疗效和安全性。方法:选择2014年1月—2015年1月我院COPD患者80例,按照随机数字表法分为试验组和对照组,各40例。两组患者均给予沙美特罗替卡松粉吸入剂500 μg, bid+噻托溴铵粉吸入剂18 μg, qd, 对照组患者使用药品自带吸入装置给药, 试验组患者使用气体压缩式超声雾化吸入器给药。两组患者均治疗1年。观察两组患者给药0.5 h后的血药浓度, 给药后第3、6、9个月的呼吸困难指数(mMRC)评分和COPD评估测试(CAT)评分, 治疗期内急性加重次数, 治疗前后1秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%), 并记录不良反应发生情况。结果:试验组患者脱落4例, 对照组患者脱落1例。给药0.5 h后, 两组患者替卡松、沙美特罗和噻托溴铵的血药浓度比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。给药后, 试验组患者mMRC评分略低于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$); CAT评分明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。试验组患者治疗期间急性加重次数明显少于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。试验组患者的FEV1%下降值略低于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组患者不良反应发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:沙美特罗替卡松联合噻托溴铵使用气体压缩式超声雾化吸入器给药治疗COPD患者的临床疗效和安全性均优于药品自带吸入装置给药。

关键词 沙美特罗替卡松; 噻托溴铵; 吸入装置; 慢性阻塞性肺疾病; 疗效; 安全性

Clinical Observation of Salmeterol Fluticasone Combined with Tiotropium Bromide in the Treatment of COPD via Different Inhalation Devices

ZHU Huilan, XIANG Xiumei, ZHOU Limei, SHI Lu, WANG Feifei (Dept. of Respiratory Medicine, Chengfei Hospital, Chengdu 610092, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe clinical efficacy and safety of salmeterol fluticasone combined with tiotropium bromide in the treatment of COPD via different inhalation devices. **METHODS:** Eighty COPD patients were selected from our hospital during Jan. 2014 to Jan. 2015, and then divided into trial group and control group according to random number table, with 40 cases in each group. Both groups were given Salmeterol fluticasone inhalant 500 μg, bid+Tiotropium bromide inhalant 18 μg, qd. Control group was given medicine via inhalation device coming with medicine, while trial group was given medicine via gas compression type ultrasonic spray inhalator. Both groups were treated for 1 year. Blood concentration of medicine 0.5 h after medication, mMRC score and COPD assessment test (CAT) score 3, 6, 9 months after treatment, the times of acute exacerbation during treatment, FEV1% before and after treatment were all observed in 2 groups. The occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** Four cases withdrew from trial group and 1 case from control group. After medication, there was no statistical significance in blood concentration of fluticasone, salmeterol and tiotropium bromide between 2 groups ($P>0.05$). 0.5 h after medication, mMRC score of trial group was slightly lower than that of control group, without statistical significance ($P>0.05$); CAT score of it was significantly lower than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). The times of acute exacerbation in trial group during treatment was significantly less than control group, with statistical significance ($P<0.05$). The decrease of FEV1% in trial group was slightly lower than control group, without statistical significance ($P>0.05$). The incidence of ADR in trial group was significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** For COPD patients, salmeterol fluticasone combined with tiotropium bromide via gas compression type ultrasonic spray inhalator is better than inhalation device coming with medicine in clinical efficacy and safety.

KEYWORDS Salmeterol fluticasone; Tiotropium bromide; Inhalation device; COPD; Therapeutic efficacy; Safety

26(8):70-71.

[16] 司天梅, 舒良, 田成华, 等. 个体和社会功能量表中文版在精神分裂症患者中的信效度[J]. 中国心理卫生杂志, 2009, 23(11):790-794.

[17] 乔颖, 何燕玲, 赵靖平, 等. 个体和社会功能量表信效度研究[J]. 中国医药导报, 2012, 9(26):11-14.

[18] 王琦, 张忠东, 于海燕. 帕利哌酮与利培酮治疗精神分裂症近期疗效和安全性比较[J]. 中国药房, 2013, 24(28):2632-2634.

* 主治医师, 硕士。研究方向:呼吸内科。电话:028-87455362。
E-mail:5827167@qq.com

(收稿日期:2016-07-24 修回日期:2016-09-13)

(编辑:胡晓霖)

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种具有气流阻塞特征的慢性支气管炎和(或)肺气肿,可进展为肺心病和呼吸衰竭的常见慢性疾病。COPD与有害气体和颗粒的异常炎症反应有关,致残率和病死率很高,全球40岁以上人群的COPD发病率高达9%~10%^[1]。COPD为不完全可逆性气体受限疾病^[1],随着疾病的进展,肺功能持续下降,尚无有效的方法逆转肺功能的下降。吸入型支气管扩张药的使用,使COPD患者症状略有缓解,生活质量略有提高。常用的支气管扩张药包括长效 β 受体激动剂(LABA)和长效M受体阻滞药(LAMA)。临床给予急性加重期COPD(AECOPD)患者长效吸入用激素(ICS),可降低患者急性加重的风险^[2]。目前,ICS、LABA、LAMA是治疗COPD的主要药物,配合吸氧及其他辅助治疗,能够让患者获益,虽然不能减缓肺功能下降,但能有效改善患者生活质量,降低住院率^[3]。经典的ICS、LABA、LAMA均采用药品自带吸入装置用药,其用药方法为含住装置深吸气,屏住呼吸5~10 s,以保证药物深入支气管末梢^[4]。然而,重度、极重度和伴有呼吸衰竭的COPD患者并不能完成该吸入过程^[5]。鉴于此,本研究观察了沙美特罗替卡松联合噻托溴铵不同吸入装置给药治疗COPD患者的临床疗效和安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与脱落标准

纳入标准:(1)符合COPD诊断标准^[6]者;(2)一秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%) $<50\%$;(3)年龄50~70岁。

排除标准:(1)合并肺结核、支气管扩张症、哮喘、肺癌和间质性肺疾病等疾病者;(2)合并心源性心衰、冠心病、心瓣膜疾病和心肌病等慢性疾病者;(3)合并糖尿病、肾病等慢性疾病且需要长期服药者。

脱落标准:(1)因个人原因未坚持治疗方案,终止或更改治疗方案者;(2)治疗过程失联患者;(3)死亡患者。

1.2 研究对象

选择2014年1月—2015年1月于我院诊治的COPD患者80例,按照随机数字表法分为试验组和对照组,各40例。其中,试验组患者男性26例,女性14例;年龄51~76岁,平均年龄(65.2 \pm 17.3)岁。对照组患者男性27例,女性13例;年龄49~77岁,平均年龄(63.4 \pm 16.2)岁。两组患者的性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均给予沙美特罗替卡松粉吸入剂(法国Laboratoire GlaxoSmithKline,注册证号:H20150325,规格:50 μ g/500 μ g/泡)500 μ g,bid+噻托溴铵粉吸入剂(德国Boehringer Ingelheim International GmbH,注册证号:H20140933,规格:18 μ g(按噻托溴铵计,相当于噻托溴铵一水合物22.5 μ g)]18 μ g,qd。对照组患者使用药品自带

吸入装置给药,试验组患者使用气体压缩式超声雾化吸入器(成都维信电子科大新技术有限公司,型号QW2605C1)给药。两组患者均治疗1年。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者给药0.5 h后(早晨、空腹)的药物血药浓度。采集患者静脉血液4 mL,置于离心机(型号H1650-W/H1650W)以2 000 r/min(离心半径为20 cm)离心5 min,取上清液于-80 $^{\circ}$ C贮存,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定替卡松、沙美特罗和噻托溴铵的血药浓度。(2)观察两组患者呼吸困难指数(mMRC)评分和COPD评估测试(CAT)评分。在给药后第3、6、9个月分别对患者进行随访评分,取3次评分均值作为患者的最终评分。其中,mMRC评分根据患者出现气短时的活动程度分为0~4个等级,4级表示患者在最轻微的活动时即出现呼吸困难症状;CAT评分包括8个项目,每项1~5分,1分表示几乎没有症状,5分表示症状严重。(3)观察两组患者治疗期(1年)内急性加重次数。(4)观察两组患者治疗前后FEV1%。(5)记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脱落情况

试验组患者脱落4例,对照组患者脱落1例,总体脱落率为6.25%(5/80)。最终纳入统计的合格病例数为75例,其中试验组36例、对照组39例。

2.2 两组患者药物血药浓度比较

给药0.5 h后,两组患者替卡松、沙美特罗和噻托溴铵的血药浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

表1 两组患者药物血药浓度比较($\bar{x}\pm s$,pg/L)

Tab 1 Comparison of blood concentration between 2 groups($\bar{x}\pm s$,pg/L)

组别	<i>n</i>	替卡松	沙美特罗	噻托溴铵
试验组	36	304.50 \pm 234.93	95.14 \pm 46.18	42.57 \pm 23.92
对照组	39	235.54 \pm 179.25	76.54 \pm 46.37	34.78 \pm 17.93
<i>t</i>		0.160	6.318	3.590
<i>P</i>		0.155	0.087	0.113

2.3 两组患者mMRC及CAT评分比较

给药后,试验组患者mMRC评分略低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$);CAT评分明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者mMRC及CAT评分比较见表2。

2.4 两组患者急性加重次数比较

试验组患者治疗期间急性加重次数为(2.06 \pm 1.27)次,对照组为(2.96 \pm 1.94)次,差异有统计学意义($t=10.641$, $P=0.022$)。

2.5 两组患者治疗前后FEV1%水平比较

治疗后, 试验组患者的FEV1%下降值略低于对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后FEV1%水平比较见表3。

表2 两组患者mMRC及CAT评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Tab 2 Comparison of mMRC score and CAT score between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	mMRC	CAT
试验组	36	3.22 ± 0.68	20.24 ± 6.98
对照组	39	3.46 ± 0.61	25.84 ± 6.98
t		0.018	3.968
P		0.110	0.001

表3 两组患者治疗前后FEV1%水平比较($\bar{x} \pm s$, %)

Tab 3 Comparison of FEV1% level between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	n	治疗前	治疗后	FEV1%下降值
试验组	36	47.56 ± 10.24	42.13 ± 9.11	5.10 ± 3.45
对照组	39	46.43 ± 11.45	42.22 ± 8.95	5.88 ± 3.76
t				0.243
P				0.351

2.6 不良反应

试验组患者治疗过程中有2例(占5.6%)出现剧烈咳嗽, 对照组患者有8例(占20.5%)出现FEV1% < 30%, 合并呼吸衰竭、呼吸困难等症状。试验组患者不良反应发生率明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

COPD患者的主要症状为咳嗽、咳痰和呼吸困难, 且呼吸困难呈逐渐加重趋势, 初始症状仅为活动耐量较前下降, 后发展为日常活动气短。COPD患者呼吸困难的程度与肺功能呈明显的相关性, FEV1%较低患者的mMRC评分通常较高^[7]。支气管扩张药可松弛支气管平滑肌、扩张支气管、缓解气流受限, 是控制COPD症状的主要药物。支气管扩张药的短期使用可缓解症状, 长期使用则可预防和减轻症状、增加运动耐力^[8]。长效支气管扩张药是COPD患者稳定期的核心治疗药物, 我国临床常用的长效支气管扩张药包括LABA、LAMA和茶碱, 磷酸二酯酶抑制剂尚未进入我国临床。晚期COPD患者, 临床建议使用2种以上的长效支气管扩张药, 故本研究给予两组患者LABA(替卡松)+LAMA(噻托溴铵)的给药方案。

COPD急性加重表现为短期内出现超越日常状况的持续恶化, 运动耐力下降、发热和(或)肺部影像异常等。对COPD患者急性加重的预防显得十分重要。ICS为抑制气道黏膜炎症最有效的药物, 药物吸入后可直接到达炎症部位, 直接抑制与哮喘有关的炎症细胞, 释放炎症介质, 减轻黏膜水肿, 抑制气道黏膜腺体的过度分泌, 增加黏液的清除, 降低气道高反应性^[9-10]。Hueper K等^[11]的研究显示, ICS能有效降低COPD患者急性加重的风险。

COPD重度、极重度患者的呼吸困难症状一般较重,

并不能很好地完成主动深吸气吸收药物, 超声雾化这一被动给药方式可解决这一问题, 吸入给药的药物成分大部分被支气管黏膜吸收, 少量进入血液。本研究显示, 给药后0.5 h试验组患者替卡松、沙美特罗和噻托溴铵的血药浓度高于对照组, 但差异无统计学意义。mMRC及CAT评分是评价患者症状和生活质量的主要标准, 也是评价支气管扩张药效果的指标。mMRC评分主要评价患者呼吸困难程度; CAT评分是目前用于评价COPD患者生存质量比较全面且实用的评估系统, 其程度划分较mMRC评分更细致, 可更准确地用于评估LABA和LAMA使用的效果^[11]。本研究结果显示, 试验组患者的mMRC及CAT评分均低于对照组, 且两组患者CAT评分的差异具有统计学意义, 表明使用超声雾化的患者症状改善明显、生活质量较好, 由此可见药物利用较好。

COPD患者的规范化管理, 除了使用支气管扩张药改善生活质量, 还应降低急性加重风险, ICS为目前主要的药物之一。本研究结果显示, 试验组患者急性加重频率显著少于对照组, 可见超声雾化比吸入装置更有助于药物吸收、利用。

本研究结果还显示, 试验组患者FEV1%下降值略低于对照组, 但差异无统计学意义, 这与目前尚无有效的手段阻止COPD患者肺功能下降的临床情况相符, COPD的治疗仅能从改善生活质量、减少住院率和降低急性加重风险等方面着手。

综上所述, 沙美特罗替卡松联合噻托溴铵使用气体压缩式超声雾化吸入器给药治疗COPD患者的临床疗效和安全性均优于药品自带吸入装置给药。但本研究纳入样本量较小, 仍需进行大样本、多中心的进一步研究。其次, 检测吸入药物的血药浓度具有局限性, 但临床尚无细支气管黏膜药物吸收率的检测方法, 有待试验方法的完善以进一步验证本研究结论。

参考文献

- [1] Wang F, Ni SS, Liu H. Pollutational haze and COPD: etiology, epidemiology, pathogenesis, pathology, biological markers and therapy[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(1): 20-30.
- [2] Davidson JF, Donohue JF, Ohar JA. Umeclidinium/vilanterol combination inhaler efficacy and potential impact on current chronic obstructive pulmonary disease management guidelines[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(2): 317-324.
- [3] Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis[J]. *Eur Respir Rev*, 2015, 24(137): 451-461.
- [4] Park SJ, Make B, Hersh CP, et al. Significance of medication history at the time of entry into the COPD gene study: relationship with exacerbation and CT metrics[J]. *COPD*, 2015, 12(4): 366-373.
- [5] Drivenes E, Ostrem A, Melbye H. Predictors of ICS/LABA prescribing in COPD patients: a study from general

连续肾替代治疗加用不同剂量血必净对脓毒症合并急性肾损伤患者的影响

姜启栋^{1*}, 张雪梅², 伍长学^{1#}(1.西南医科大学附属医院ICU, 四川 泸州 646000; 2.泸州市精神病医院第四病房, 四川 泸州 646000)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1087-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.22

摘要 目的:观察连续肾替代治疗(CRRT)加用不同剂量血必净对脓毒症合并急性肾损伤(AKI)患者的影响及安全性。方法:选取2012年6月—2015年8月我院ICU的脓毒症合并AKI患者104例。按照随机数字表法将其分为小、中、大剂量组和对照组,各26例。4组患者均给予基础治疗;小剂量组患者给予血必净注射液50 mL加入0.9%氯化钠注射液(NS)100 mL中,ivgtt,bid;中剂量组患者给予血必净注射液100 mL加入NS 100 mL中,ivgtt,bid;大剂量组患者给予血必净注射液100 mL加入NS 100 mL中,ivgtt,qid。4组患者均治疗1周。观察4组患者治疗前后血清白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、和超敏C反应蛋白(hs-CRP)等炎症因子水平,血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)和胱抑素(CysC)等肾功能指标水平,凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)和纤维蛋白原(Fib)等凝血功能指标水平,急性生理与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)、多器官功能障碍评分系统(Marshall)评分,并记录治疗过程中不良反应发生情况。结果:脱落9例后,本研究最终纳入统计的合格病例数95例,小、中、大剂量组和对照组分别为23、24、25、23例。治疗前,4组患者上述指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,4组患者血清IL-6、TNF- α 、CRP、PT、APTT水平和APACHE II及Marshall评分均明显降低/缩短,血清BUN、SCr、CysC、Fib水平均明显升高,小、中、大剂量组患者上述指标改善均明显优于对照组,大剂量组明显优于小、中剂量组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。4组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:CRRT加用大剂量血必净可显著抑制脓毒症合并AKI患者的炎症反应,改善肾功能和凝血功能,且不增加不良反应发生风险。

关键词 血必净;连续肾脏替代治疗;脓毒症;急性肾损伤;肾功能;凝血功能;安全性

Effects of Continuous Renal Replacement Therapy Combined with Different Doses of Xuebijing Injection on Sepsis Patients with Acute Kidney Injury

JIANG Qidong¹, ZHANG Xuemei², WU Changxue¹(1. ICU, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. Fourth Ward, Luzhou Psychiatric Hospital, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe effect and safety of continuous renal replacement therapy (CRRT) combined with different doses of xuebijing sepsis patients with acute kidney injury (AKI). **METHODS:** One hundred and four patients diagnosed as sep-

- practice[J]. *BMC Fam Pract*, 2014, doi: 10.1186/1471-2296-15-42.
- [6] Kuwornu JP, Lix LM, Quail JM, *et al.* Identifying distinct healthcare pathways during episodes of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(9):e2888.
- [7] Price D, Keininger D, Costa-Scharplatz M, *et al.* Cost-effectiveness of the LABA/LAMA dual bronchodilator indacaterol/glycopyrronium in a Swedish healthcare setting[J]. *Respir Med*, 2014, 108(12):1786-1793.
- [8] Manoharan A, Short PM, Anderson WJ, *et al.* Impact of long-acting bronchodilators and exposure to inhaled corticosteroids on mortality in COPD: a real-life retrospective cohort study[J]. *Lung*, 2014, 192(5):649-652.
- [9] D'Urzo A, Donohue JF, Kardos P, *et al.* A re-evaluation of the role of inhaled corticosteroids in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(12):1845-1860.
- [10] Wurst KE, Shukla A, Muellerova H, *et al.* Respiratory pharmacotherapy use in patients newly diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in a primary care setting in the UK: a retrospective cohort study[J]. *COPD*, 2014, 11(5):521-530.
- [11] Hueper K, Vogel-Claussen J, Parikh MA, *et al.* Pulmonary microvascular blood flow in mild chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. The MESA COPD study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(5):570-580.

* 主治医师。研究方向:危重病。电话:0830-2515196。E-mail:156024384@qq.com

通信作者:副主任医师,副教授,博士。研究方向:危重病。电话:0830-3165499。E-mail:wxfywj888@163.com

(收稿日期:2016-03-29 修回日期:2016-12-21)
(编辑:陶婷婷)