

LABA/LAMA /ICS 固定剂量组合在中重度慢阻肺稳定期治疗的研究进展

郭晋兰 张彩莲 李欣 邵润玉

(陕西省延安市延安大学附属医院 陕西 延安 716099)

摘要:慢性阻塞性肺疾病(COPD)被定义为不完全可逆的气流阻塞,并伴有持续的呼吸道症状,包括呼吸困难、咳嗽和多痰。在全球均有较高的发病率和死亡率,造成巨大的经济和社会负担,所以预防急性加重和住院是治疗策略的主要目标,但仍是一项未满足的重大需求。LABA/LAMA /ICS 固定剂量组合即长效 β 受体激动剂(LABA)、长效胆碱能拮抗剂(LAMA)与吸入皮质类固醇(ICS)的联合疗法,是近几年国内外对中重度慢阻肺稳定期治疗的研究热点。本文对LABA/LAMA /ICS 固定剂量组合治疗中重度慢阻肺稳定期的研究进展进行综述。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;三联疗法;ICS、LABA、LAMA。

1.背景

慢性阻塞性肺疾病是一种常见的慢性呼吸系统疾病,根据世界卫生组织的估计,慢性阻塞性肺疾病在全世界的发生率>10%,至2025年,可能发展为全世界死亡率排名前3位的疾病,且全球有6500万人患有中到重度COPD^[1]。慢阻肺患者最常使用的药物是支气管扩张剂类药物和激素(ICS)类药物,其中长效支气管扩张剂是控制慢阻肺症状的主要药物。依据《2020慢性阻塞性肺疾病的诊断、管理和预防全球战略》的建议,在中到重度慢阻肺患者中,LAMA类,LABA/ICS类及LABA/LAMA类药物均是指南所给出的一线维持治疗药物,其中LAMA类和LABA/ICS类药物由于开发较早已经在临床广泛应用多年。继之出现了LABA/LAMA的固定剂量组合类药物,越来越多的双支扩剂可供临床使用。但是由于中重度慢阻肺在某些因素影响下会更易发生急性发作,如季节改变、劳累等,造成病情迅速加重。为控制病情,常在双联治疗的基础上,再加用一种药物治疗,即开放三联治疗,如LABA/ICS+LAMA。但开放三联药物患者在使用过程中,由于需要多个吸入器的使用,患者经常会出现漏吸、误吸,而致用药效果不佳,继而降低患者对该药物的依从性^[2]。在此基础上,出现了一种新的治疗方式,即单一装置固定剂量(单吸入器)三联疗法。单吸入器三联疗法,采用共混悬液给药技术(共混悬液给药技术有助于将多种药物形成一个单一的吸入装置,从而在整个肺部提供一致的气溶胶性能和药物沉积),是一种ICS、LAMA和LABA的三联固定剂量组合。它的出现,可降低多吸器混合使用的错误率,且能够明显提高患者的依从性。目前我国市场上使用的单吸装置中LABA/LAMA/ICS组合包括布地格福(布地奈德/格隆溴铵/富马酸福莫特罗)吸入粉气雾剂与氟替美维(糠酸氟替卡松/乌美溴铵/维兰特罗)吸入粉气雾剂两种固定剂量组合。在2020年慢性阻塞性肺疾病全球倡议(GOLD)^[3]中推荐三联疗法仅作为LAMA/LABA或LABA/ICS的升级,用于在维持治疗期间出现进一步恶化并具有呼吸困难主要症状的患者。但在GOLD 2021^[4]中推荐三联疗法用于中重度慢阻肺患者的维持治疗。

2. LABA/LAMA/ICS 固定剂量组合的药理作用机制和原理

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,是控制慢阻肺症状的主要药物,在慢性阻塞性肺疾病的治疗中发挥着重要的作用。因为大部分患者对其均有不同程度的支气管扩张反应,且比较既往支气管扩张剂和安慰剂的研究均显示支气管扩张剂对慢阻肺患者呼吸困难的改善,其实这与静息肺容量的减少以及在呼吸机需求增加的情况下的动态过度膨胀延迟有关,支气管扩张剂的作用甚至可以改善静息肺容量以及增加患者的心功能^[5],从而显著改善患者的健康状况以及降低恶化的频率^[6]。

长效 β 受体激动剂(LABA)和M胆碱能受体拮抗剂(LAMA)是两大类支气管扩张剂。LABA通过与 β 2-肾上腺素能受体相连来松弛气道平滑肌,这种连接通过诱导气道平滑肌细胞突触后GTP2

受体的构象变化,进而激活刺激性三磷酸鸟苷(GTP)结合蛋白(G2),增加腺苷酸环化酶活性和环磷酸腺苷(CAMP)合成,引起支气管扩张^[7]。LAMA则是通过阻断乙酰胆碱对气道平滑肌中表达的M3毒蕈碱受体的支气管阻塞作用,它们与M3毒蕈碱受体的结合时间延长,并且与M2毒蕈碱受体的解离速度更快^[8],故其支气管扩张效更持久。

吸入皮质类固醇(ICS)药物经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,是抑制气道黏膜炎症最有效的药物^[9-10]。

3. LABA/LAMA/ICS 固定剂量组合的发展

与BFF MDI和BUD/FORM DPI相比,BGF MDI提供了有临床意义的肺功能改善,与GFF MDI相比,BGF MDI有轻微改善。然而,COPD患者吸入皮质类固醇的主要原因是为了控制病情加重,与GFF MDI相比,BGF MDI的病情加重率显著降低。BFF MDI在主要终点和大多数次要终点均不低于BUD/FORM DPI。

在吸入皮质类固醇和LABA的基础上添加LAMA可以改善肺功能,这与之前的三联固定剂量联合治疗研究一致。总体而言,BGF MDI的安全性与GFF MDI、BUD/FORM DPI和BFF MDI的安全性相当。主要不良心血管事件的发生率较低,且在所有治疗中相似,这支持了先前关于GFF MDI的研究,即在健康参与者或慢阻肺患者中未观察到LAMAs和LABAs对心血管安全性的潜在分级影响。

4.未来发展

慢阻肺治疗的远期目标是降低死亡率。KRONOS、TRIBUTE、IMPACT、TRILOGY、FULFILL、ETHOS等大型试验的数据均证明了ICS联合LABA和LAMA在单吸入器中的三联疗法是对于中度至非常严重气流受限的COPD患者,特别是那些有加重史的患者是最有效的治疗药物。且与LAMA、ICS/LABA或LAMA/LABA相比,三联疗法已被证明能更加显著的改善呼吸道症状、肺功能、生活质量、降低急性加重发作频率,改善临床预后。故单吸入器三联疗法可能成为未来中重度慢阻肺稳定期患者的维持治疗的主要方式。但是,由于上述两药物在临床使用的时间短,且长期使用吸入性皮质类固醇可能存在一些问题,如肺炎、骨折、口咽部念珠菌感染,特别是一些研究报告的肺炎风险,以及与双LAMA和LABA联合使用相比吸入性皮质类固醇和LABA在减轻COPD加重方面的作用明显有限。以上特点,是否会使得未来单一装置固定剂量三联疗法在中重度慢阻肺稳定期患者中使用受限,还待临床研究。

5.小结

慢性阻塞性肺疾病在全球范围内都属于发生率较高的一类非传染性疾病,会诱发机体出现全身性炎症反应,降低肺部整体通气功能,随着疾病发展,可并发多种严重并发症,如肺源性心脏病、呼吸功能衰竭等,导致患者劳动能力丧失,所以病死率高,对患者生

活质量会造成严重影响。LABA/LAMA /ICS 固定剂量组合的出现,为慢阻肺的治疗提供了一种新的方式。三联疗法中含糖皮质激素,可有效抑制炎性介质的合成与释放,同时 β_2 受体激动剂与胆碱能受体阻滞剂联合应用可以有效降低气道阻力,增强黏液纤毛清除能力,降低血管通透性,抑制肥大细胞炎性细胞释放介质,抑制炎症过程,三者联用可达到良好的抗炎效果。此外,吸入型长效 β_2 受体激动剂能够加速糖皮质激素受体向细胞核的移位,促进其敏感基因的转录,从而增强其抗炎活性。而吸入型糖皮质激素通过作用于炎症的多个环节来调控靶细胞的基因转录,抑制生成多种炎性细胞的活化及炎性因子,提高患者 β_2 受体的敏感性。每日一次的单吸入器三联疗法为 COPD 患者提供了一种直接的剂量选择,而且已经证实,单吸入器三联疗法在临床上对肺功能和生活质量提供重要的改善,且可以消除使用多个吸入器给药的需要,减少药物错误的风险,并可能有助于确保患者获得所有三种药物。故单吸入器三联疗法可能在未来广泛用于中重度慢阻肺稳定期的维持治疗。

参考文献:

- [1] World Health Organization [homepage on the Internet]. Chronic Respiratory Diseases: Burden of COPD. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>. Accessed November 15, 2019.
- [2] Chrystyn Henry, van der Palen Job, Sharma Raj et al. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis.[J]. NPJ Prim Care Respir Med, 2017, 27: 22.
- [3] Halpin David M G, Criner Gerard J, Papi Alberto et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic

Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease.[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203: 24-36.

[4] Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2021 report[OL]. (2020-11-17) [2020-12-15]. <https://goldcopd.org/gold-reports/>.

[5] Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N England J Med, 2008, 359(15): 1543-1554.

[6] Montuschi Paolo, Ciabattani Giovanni, Bronchodilating drugs for chronic obstructive pulmonary disease: current status and future trends.[J]. J Med Chem, 2015, 58: 4131-64.

[7] Montuschi P, Ciabattani G. Bronchodilating drugs for chronic Obstructive pulmonary disease: current status and future trends[J]. Medicinal Chemistry, 2015, 58: 4131 - 4164.

[8] Pera T, Penn B. Crosstalk between beta-2-adrenoceptor and muscarinic acetylcholine receptors in 中国医科大学硕士学位论文 129the airway. Current Opinion Pharmacology, 2014, 16: 72-81.

[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.