

布地奈德/福莫特罗在哮喘和慢性阻塞性肺疾病中的应用进展

刘继兵 张建勇

摘要 吸入给药是治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病的一种主要给药方式。布地奈德/福莫特罗是含有吸入性糖皮质激素及 β_2 -肾上腺素受体激动药的一种复方吸入制剂,在临床中应用广泛。本文综述了近几年布地奈德/福莫特罗在哮喘及慢性阻塞性肺疾病中的应用进展,为临床用药提供更好的理论依据。

关键词 布地奈德/福莫特罗 哮喘 慢性阻塞性肺疾病 治疗

中图分类号 R56 **文献标识码** DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.06.048

支气管哮喘(简称哮喘,asthma)和慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸系统最为常见的两种疾病。据不完全统计,目前全球范围内的哮喘及 COPD 患者分别高达 3 亿和 2.1 亿,并且这两种疾病的发生率在过去 20 年中一直呈上升趋势,其临床医疗供需仍明显不足^[1]。肺部吸入给药是预防和治理哮喘及 COPD 的首选给药方式。布地奈德/福莫特罗(budesonide/formoterol,简称 BF,商品名:信必可都保)是布地奈德(budesonide)和福莫特罗(formoterol)的相混合的一种固定剂量复方吸入制剂,临床研究证实本品能快速起效,可通过迅速缓解症状和维持长期抗炎作用,因此广泛应用于哮喘及 COPD 患者中。现将信必可都保在哮喘及 COPD 中的应用做文献综述,以期临床用药提供更好的理论依据。

一、布地奈德/福莫特罗的药理作用

布地奈德/福莫特罗最早于 2001 年在欧洲上市,其含有福莫特罗和布地奈德两种成分。布地奈德是一种吸入性糖皮质激素(ICS),目前研究表明,其抗炎机制主要为:①增强内皮细胞、平滑肌细胞和溶酶体膜的稳定性;②抑制免疫反应和降低抗体合成,从而使过敏活性介质(如组胺等)的释放减少,并降低其活性;③通过减轻抗原抗体结合时激发的酶促反应过程而抑制支气管收缩物质的合成和释放,起到减轻平滑肌的收缩反应的作用。布地奈德吸入的药理学

研究发现其达到肺部沉积量为标示量的 8%~14%,扫描电子显微镜测定其粒径集中在 2~3 μm ,有利于提高药物肺部靶向的治疗效果。通过体外研究发现,布地奈德相比与其他糖皮质激素对激素受体有更好的亲和力,其受体亲和力是氢化可的松 195 倍,泼尼松龙的 15 倍。与目前临床上常用于肺部疾病的糖皮质激素相比,布地奈德优点在于肺内沉积率高,滞留时间更长,局部抗炎作用较强,且消除速率快,不良反应更少。

福莫特罗为长效选择性 β_2 肾上腺素受体激动药(LABA)。用药后起效迅速,其药理作用主要是通过刺激细胞内腺苷酸环化酶,升高环磷酸腺苷水平,同时可以降低细胞内钙离子浓度而舒张支气管平滑肌,其舒张作用可维持 12h 以上。此外,它还能通过抑制气道血管通透性的增加和抗原引起的气道炎症细胞的浸润而发挥抗炎作用。福莫特罗吸入给药能快速起效,半小时达即达高峰。研究表明在含有布地奈德和福莫特罗的复方吸入剂中,LABA 可以增加糖皮质激素受体的敏感度,同时,糖皮质激素可以促进气道上皮细胞 β_2 肾上腺素受体的表达而使两者发挥协同增效作用。

二、布地奈德/福莫特罗的临床疗效

1. 在支气管哮喘中的临床疗效:哮喘是由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞等)及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病。其发病机制复杂,目前认为与免疫、神经、精神和内分泌、遗传等多种因素有关。其主要的病理改变有嗜酸性粒细胞为主的炎性细胞浸润、支气管平滑肌痉挛、支气管分泌物增加以及气道重塑等^[2]。目前,规则地吸入糖皮质激素和

基金项目:贵州省协同创新中心基金资助项目[黔教合协同创新字(2013)07]

作者单位:563099 遵义医学院附属医院、遵义医学院

通讯作者:张建勇,硕士生导师,主任医师,电子信箱:zjy9453@163.com

β_2 受体激动剂仍然是哮喘维持治疗和控制的基本方法。早在2008年英国就率先将联合治疗作为一线治疗方案,纳入哮喘的治疗和管理中。最新的支气管哮喘防治指南^[3]中也指出,吸入长效 β_2 受体激动剂适用于哮喘(尤其是夜间发作性哮喘和运动诱发的哮喘)的预防和治疗,其中福莫特罗因起效较快,可按需用于哮喘急性发作时的治疗。此外,指南推荐中、重度哮喘患者治疗首选吸入型糖皮质激素和长效 β_2 受体激动剂。(1)改善症状:多项研究表现BF较其他药物可更有效地改善哮喘患者临床症状。与口服茶碱类药物及雾化吸入沙丁胺醇相比较,应用BF吸入剂($160\mu\text{g}/4.5\mu\text{g}$,每天两次,每次两吸)可有效改善哮喘患者控制测试评分(ACT评分),且随用药时间的延长而改善临床症状作用更加明显^[4]。应用BF的哮喘患者气急、喘息、夜间憋醒症状较常规治疗组明显改善,并且可以更快的消除肺部哮鸣音等哮喘体征^[5]。多项Meta分析表明,同舒利迭对比,BF控制哮喘的患者病情的作用更加明显,除可有效改善患者哮喘症状外,还可降低患者平均住院及维持患者无症状天数^[6,7]。(2)改善肺功能:哮喘患儿应用BF($80\mu\text{g}/4.5\mu\text{g}$)两吸后,30min内肺功能 FEV_1 可由 1.62 ± 0.21 提高至 1.89 ± 0.22 ,改善率可达20%左右。在成人的研究中发现,与应用常规茶碱类药物对比,治疗前肺功能1秒率($\text{FEV}_1/\text{FVC}\%$)、最大呼气流速(PEF)比较,差异无统计学意义,规律吸入BF($160\mu\text{g}:4.5\mu\text{g}$,每天两次,每次两吸)维持治疗4周后,上述两项指标分别由治疗前的 55.87 ± 6.04 、 58.09 ± 4.37 改善至治疗后的 76.38 ± 3.56 、 78.42 ± 3.16 ,而对照组仅由 57.16 ± 5.81 、 57.14 ± 4.24 改善至 64.22 ± 4.26 、 68.30 ± 2.91 。观察组总有效率为94.74%,对照组为84.21%,差异有统计学意义^[8]。Atienza等^[9]通过一项大样本多中心双盲随机对照研究也得到了相似的实验结论。(3)减少急性发作:一项大型随机、双盲、前瞻性研究比较了哮喘患者应用不同剂量的BF($80\mu\text{g}/4.5\mu\text{g}$,每天两次,与 $160\mu\text{g}/4.5\mu\text{g}$)和单独应用布地奈德治疗效果,共纳入2760例患者,经过12个月的用药,BF组较布地奈德组急性发作次数差异有统计学意义^[10]。多项临床Ⅲ期实验证实,应用BF($160\mu\text{g}/4.5\mu\text{g}$ 每天两次,每次两吸)较舒利迭($50\text{mg}/250\text{mg}$,每天两次,每次两吸)和传统治疗有更好的减少急性发作的效果。并且剂量不同($80\mu\text{g}/4.5\mu\text{g}$, $160\mu\text{g}/4.5\mu\text{g}$, $320\mu\text{g}/9\mu\text{g}$),与减少急性发作的效果呈明显相关性^[11]。(4)调节细胞的

炎性因子:炎性因子的产生及释放在哮喘发病机制中起关键作用。通过BF控制哮喘患儿病情后观察外周血调节性T细胞(Treg)、Th1及Th2细胞的表达发现,与单纯应用布地奈德相比,BF可有效调节Treg, Th1细胞百分率及Th1/Th2比值。布地奈德福莫特罗吸入剂可以有效降低血清IL-4、IL-5、TNF- α 炎性因子水平,并且发现肺功能的改善率与炎性因子水平呈负相关。此外,BF还可以有效降低哮喘患者外周血中组EOS、中性粒细胞、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)的表达水平而达到控制哮喘的作用^[12]。

2. 在COPD中的临床疗效:据统计,全球45岁以上人群COPD的发生率约为10%,在吸烟人群中发生率可高达50%,预计到2020年COPD将跃居为全球疾病死亡原因第3位。COPD是以持续性气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,其气流受限多呈进行性发展,与气道及肺组织对有害颗粒或气体的异常炎性反应有关。COPD发病机制尚不十分明确,目前认为慢性气道炎症、蛋白酶/抗蛋白酶失衡、氧化物/抗氧化物失衡、自身免疫、细胞凋亡、基因多态性等均参与了COPD的发生、发展过程,进而引起气道及系统炎症、支气管狭窄、黏液高分泌、纤毛功能障碍、气道结构改变(如气道重塑、肺气肿)等病理生理改变。基于COPD的发病机制及病理生理改变,吸入性糖皮质激素和 β_2 受体激动剂是COPD长期治疗的两大基石。最新GOLD指南更是指出,对于COPD C组及D组患者而言,联合使用ICS/LABA在改善患者肺功能和生活状态以及减少急性发作等方面均有显著作用,并推荐使用。(1)改善症状:BF能够显著改善COPD患者临床症状。与安慰剂对比,规律吸入BF($160\mu\text{g}/4.5\mu\text{g}$,每天两次,每次两吸),6周后重度COPD患者呼吸困难量表(MMRC)均较治疗前有所下降,6min步行实验(6MWD)较治疗前有明显改善。同时它能有效改善临床症状及圣乔治呼吸问题调查问卷(SGRQ)评价的作用也在其他研究中得到证实^[13]。在运用噻托溴铵基础上加用BF,可以更有效的改善COPD的清晨症状和提高运动耐受性。(2)改善肺功能:国外一项临床研究表明,吸入BF($160\mu\text{g}:4.5\mu\text{g}$,每天两次,每次两吸)与口服泼尼松片及单独吸入福莫特罗相比,可以更加有效的改善患者肺功能情况,特别是改善1秒用力呼气量(FEV_1)和最大呼气流速(PEF)方面作用显著,规律应用1个月上述指标可分别改善 0.85 ± 0.14 、 $13.00 \pm$

1.57^[14]。Larsson 等^[13]发现 COPD 患者在应用 BF 两月后改善肺功能 FEV₁ 总有效率可达 35.1%, 并且观察至 12 个月改善率更加明显, 改善作用明显优于单独应用布地奈德。(3) 减少急性加重: 经过 3 年的随访证实, 与单独应用布地奈德或福莫特罗相比, 规律使用 BF(160 μg: 4.5 μg, 每天两次, 每次两吸) 能有效减少患者年急性加重次数, 差异有统计学意义 (BF 1.42; 布地奈德 1.59, 福莫特罗 1.89, 安慰剂 1.87)^[15]。Cochrane 图书馆的一项系统评价也证实 BF 能明显减少 COPD 患者急性加重发作次数。一项前瞻性、大样本的临床 3 期研究表明, 与应用沙美特罗氟替卡松 (简称 SF) 相比, BF 显示出更好地降低患者年急性发作次数的作用 (BF 0.80, SF 1.09)^[16]。Wedzicha 等^[17]的研究也得出了相似的结论。

三、布地奈德/福莫特罗的安全性

布地奈德和福莫特罗均具有脂溶性的特点, 经吸入给药后易穿过局部气管及肺部上皮细胞的细胞膜而进入细胞受体部位, 不易吸收入血而产生全身不良反应, 有很好的安全性及耐受性^[18]。在两项长疗程探索单独应用糖皮质激素或加用 LABA 在治疗 COPD 患者有效性方面的研究发现, 联合用药除了肾上腺皮质功能抑制外, 较常见的不良反应包括骨质疏松、骨折、皮质变薄及紫癜, 此外大剂量的应用还可能导致还包括血糖升高、体重增加, 但均未发现引起严重并发症的情况, 对临床安全性不会产生影响^[19]。此外, 上呼吸道感染 (包括细菌感染及真菌感染) 是长期应用激素主要并发症, Halpin 等^[20]的研究发现, 不管是在青少年还是成人中, 与单独应用糖皮质激素相比, 布地奈德联合或不联合福莫特罗不会增加患者罹患肺炎的风险。在用药过程中部分患者会出现心悸、睡眠障碍、头晕、头痛、恶心、呕吐等不适, 但均不需处理便可自行缓解或好转, 对临床用药不会产生影响。

综上所述, 布地奈德/福莫特罗在哮喘和 COPD 患者中应用广泛, 能有效改善患者临床症状及肺功能, 减少急性加重, 并且该药安全性好, 不易引起严重不良反应, 对于哮喘及慢性阻塞性肺疾病患者临床中应推荐使用。

参考文献

- World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach [J]. Global Alliance Chronic Respir Dis, 2014, 15: 130–139
- Wang W, Ji HL. Epithelial Sodium and Chloride Channels and Asthma [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(16): 2242–2249
- Ohta K. Asthma prevention and management guideline (adult asthma) [J]. Arerugi, 2016, 65(2): 97–103

- 张建, 任文华. 两种吸入剂对支气管哮喘患者肾上腺皮质功能、糖脂代谢的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2014, 11: 1982–1985
- Cazzola M, Ora J, Di Paolo A, et al. Onset of action of budesonide/formoterol Spiromax((R)) compared with budesonide/formoterol Turbuhaler((R)) in patients with COPD [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2016, 39: 48–53
- Kew KM, Karner C, Mindus SM, et al. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(12): Cd009019
- Edwards SJ, von Maltzahn R, Naya IP, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy of asthma: a meta analysis of randomised controlled trials [J]. Int J Clin Pract, 2010, 64(5): 619–627
- 卢冠男. 布地奈德福莫特罗粉吸入剂对支气管哮喘的临床疗效 [J]. 中国处方药, 2016, 5: 47–48
- Atienza T, Aquino T, Fernandez M, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy via Turbuhaler versus fixed-dose budesonide/formoterol plus terbutaline in patients with asthma: phase III study results [J]. Respirology, 2013, 18(2): 354–363
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(2): 129–136
- Prosser TR, Bollmeier SG. Fluticasone-formoterol: a systematic review of its potential role in the treatment of asthma [J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 11: 889–899
- Burney P, Jithoo A, Kato B, et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty – a BOLD analysis [J]. Thorax, 2014, 69(5): 465–473
- Larsson K, Janson C, Lisspers K, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study [J]. J Intern Med, 2013, 273(6): 584–594
- Trudo F, Kern DM, Davis JR, et al. Comparative effectiveness of budesonide/formoterol combination and tiotropium bromide among COPD patients new to these controller treatments. [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10: 2055–2066
- Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eur Respir J, 2003, 21(1): 74–81
- Calverley PM, Postma DS, Anzueto AR, et al. Early response to inhaled bronchodilators and corticosteroids as a predictor of 12-month treatment responder status and COPD exacerbations [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 381–390
- Wedzicha JA, Singh D, Vestbo J, et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations [J]. Respir Med, 2014, 108(8): 1153–1162
- Kagohashi K, Satoh H, Ohara G, et al. Long-term safety of budesonide/formoterol for the treatment of elderly patients with bronchial asthma [J]. Exp Ther Med, 2014, 7(4): 1005–1009
- Ernst P, Suissa S. Systemic effects of inhaled corticosteroids [J]. Curr Opin Pulm Med, 2012, 18(1): 85–89
- Halpin DM, Gray J, Edwards SJ, et al. Budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in COPD: a systematic review and adjusted indirect comparison of pneumonia in randomised controlled trials [J]. Int J Clin Pract, 2011, 65(7): 764–774

(收稿日期: 2016-09-28)

(修回日期: 2016-10-15)