

国产噻托溴铵干粉剂治疗慢性阻塞性肺疾病的 多中心随机对照临床试验

罗柱¹, 刘春涛^{2△}, 吴昌归³, 夏前明⁴, 杨岚⁵, 黄建安⁶, 应可净⁷, 吴国明⁸, 崔社怀⁹

1. 四川大学华西医院 国家药物临床试验机构/GCP中心(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 呼吸内科(成都 610041);
3. 第四军医大学西京医院 呼吸科(西安 710032); 4. 中国人民解放军成都军区总医院 呼吸科(成都 610083);
5. 西安交通大学医学院 第一附属医院 呼吸科(西安 710061); 6. 苏州大学附属第一医院 呼吸科(苏州 215006);
7. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院 呼吸科(杭州 310016); 8. 第三军医大学新桥医院 呼吸科(重庆 400037);
9. 第三军医大学大坪医院 呼吸科(重庆 400042)

【摘要】 目的 验证国产噻托溴铵干粉剂在中国慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中应用的有效性和安全性。
方法 采用多中心、随机、阳性对照方法, 试验组($n=109$)给予噻托溴铵干粉剂 $18\text{ }\mu\text{g}$ 吸入 QD, 对照组($n=111$)为异丙托溴铵定量气雾剂 $40\text{ }\mu\text{g}$ 吸入 QID, 疗程 4 周, 考察指标为肺功能、临床症状及安全性。**结果** 试验组与对照组首剂给药后 30 min 及 3 h 一秒用力呼气容积(FEV_1)较基线均增加($P<0.05$); 试验组与对照组疗程结束后 FEV_1 及用力肺活量(FVC)谷值较基线均增加($P<0.05$), 增加程度试验组优于对照组($P<0.05$); 试验组与对照组疗程结束后 COPD 症状评分较基线降低且试验组优于对照组($P<0.05$); 治疗期间两组按需使用沙丁胺醇定量气雾剂的喷数差异无统计学意义。试验组用药后不良反应发生率(22.02%)与对照组(15.32%)相当($P=0.23$)。
结论 国产噻托溴铵干粉剂用于改善 COPD 患者肺功能和临床症状, 安全有效, 其长期疗效有待进一步验证。

【关键词】 噻托溴铵 异丙托溴铵 慢性阻塞性肺疾病 多中心临床试验

Efficacy and Safety of Tiotropium Bromide in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease—a Multi-center Randomized Clinical Trial LUO Zhu¹, LIU Chun-tao^{2△}, WU Chang-gui³, XIA Qian-ming⁴, YANG Lan⁵, HUANG Jian-an⁶, YING Ke-jing⁷, WU Guo-ming⁸, CUI She-huai⁹. 1. Institute of Drug Clinical Trial/GCP Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Respiratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Respiratory Medicine, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 4. Department of Respiratory Medicine, Chengdu Military General Hospital, Chengdu 610083, China; 5. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 6. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China; 7. Department of Respiratory Medicine, Sir Run Run Shaw Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China; 8. Department of Respiratory Medicine, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China; 9. Department of Respiratory Medicine, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

△ Corresponding author, E-mail: taosen666@vip. tom. com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of domestic tiotropium inhalation capsule in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with multi-center randomized clinical trial. **Methods** Patients with stable slight to moderate COPD were randomized into trial group ($n=109$) with tiotropium $18\text{ }\mu\text{g}$ Qd or control group ($n=111$) with ipratropium $40\text{ }\mu\text{g}$ Qid for a treatment of four weeks. The spirometry and scoring questionnaire were recorded at different visits during the treatment. Rescue medication consumption and adverse events were recorded. **Results** Forced expiratory volume in 1 s (FEV_1) of both groups increased obviously 30 min and 3 h after first dosing. After four weeks treatments, FEV_1 and forced vital capacity (FVC) in both groups were improved obviously, and the improvement in tiotropium group was significantly higher than that ipratropium group. COPD symptom scores were significantly reduced in both groups, and the improvement in tiotropium group was significantly better than that in ipratropium group. There was no significant difference in rescue medication consumption between the two groups. The ratios of adverse events were 22.02% and 15.32% in tiotropium and ipratropium group, respectively ($P=0.23$). **Conclusion** Domestic tiotropium inhalation capsule is efficient and safe in the treatment of COPD.

【Key words】 Tiotropium Ipratropium COPD Multi-center clinical trial

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是严重危害人类健康的慢性呼吸道疾病, 中国 40 岁以上人群 COPD 的发病率高达

8.2%^[1]。COPD 全球防治倡议(GOLD)中指出:使用抗胆碱能支气管扩张剂治疗是控制 COPD 症状的主要措施之一^[2]。噻托溴铵是长效选择性抗胆碱支气管扩张剂,经吸入给药后支气管舒张作用维持时间长,只需 1 次/d 给药^[3]。本研究为国产新药注册试验(批件号:2004L04922),旨在评价国产噻托溴铵干粉剂治疗 COPD 的疗效和安全性。

1 对象和方法

1.1 试验设计

采用多中心、随机、单盲、非劣效、阳性药物平行对照设计。本研究方案获得四川大学华西医院伦理委员会批准。

1.2 研究对象

纳入标准:年龄 18~70 岁;符合中华医学会呼吸病学分会《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2007 年修订版)中稳定期有症状的Ⅰ级(轻度)、Ⅱ级(中度)、Ⅲ级(重度)COPD 患者,其中中度和重度患者应达到 2/3 以上;气管舒张试验阴性;自愿受试并签署知情同意书。

排除标准:其他引起肺功能损害的急慢性呼吸系统疾病;一个月内曾患急性呼吸道感染;青光眼患者;患前列腺增生、膀胱颈阻塞等可能导致排尿困难的疾病;严重的心脏、肝脏、肾脏等全身疾病或恶性肿瘤者;转氨酶超过正常值上限的 2 倍,肌酐超过正常值上限者;入组前 1 个月内需要使用剂量大于 10 mg/d 的泼尼松,或相当剂量的其他的吸入型或口服糖皮质激素类药物来治疗 COPD。

1.3 研究流程及药物

研究分洗脱期和治疗期。筛选合格患者先进入为期 1 周的洗脱期,洗脱期不允许吸入和口服其他支气管扩张药物,可按需使用硫酸沙丁胺醇气雾剂。治疗期为期 4 周,试验组予噻托溴铵干粉剂(规格:18 μg,批号 051101,浙江仙琚制药有限公司)吸入,18 μg/次,1 次/d,给药时间应在每日上午 8:00~10:00 的相同时间内;对照组予异丙托溴铵气雾剂(商品名爱全乐,规格:20 μg/喷,批号 505503,德国勃林格殷格翰公司)40 μg/次,4 次/d,每日首次给药时间应在上

午 8:00~10:00 的相同时间,其他时间应为中午、晚上和临睡前。两组均按需使用硫酸沙丁胺醇气雾剂。

1.4 观察指标

主要疗效指标:首剂给药后 30 min、3 h 第一秒用力呼气容积(FEV₁)较基线(研究第 1 d 给药前)FEV₁ 的变化;次要疗效指标:疗程结束(第 29 d)FEV₁ 谷值与基线 FEV₁ 的变化;疗程结束用力肺活量(FVC)谷值较基线的变化;疗程结束 COPD 症状评分较基线的改变;治疗期间按需使用沙丁胺醇定量气雾剂的喷数。

安全性指标:记录并分析试验期间不良事件和严重不良事件发生情况;生命体征及各系统查体情况;筛选期及试验结束各进行一次血、尿常规,生化检查,心电图检查。

1.5 统计学方法

两组基线资料比较采用独立样本 *t* 检验或 Wilcoxon 秩和检验。对于主要疗效指标,计算试验组与对照组治疗后 FEV₁ 提高值平均数之差的 95% 可信区间,如果该可信区间完全在临床认可的范围内,判断为非劣效。对于次要疗效指标,根据其数据性质,采用不同的统计方法:与主要疗效指标类似的指标参照主要疗效指标的分析方法;其它分类指标,采用考虑中心效应的 CMH 法和卡方检验或 Fisher 精确检验、两独立样本 Wilcoxon 的秩和检验;其它计量指标,采用方差分析和协方差分析。 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组基线比较

本研究 8 个中心共入组患者 222 例,试验组和对照组各 111 例。试验组剔除 2 例,脱落 14 例,对照组脱落 16 例。纳入全分析集(FAS)分析 220 例,其中试验组 109 例,对照组 111 例;纳入符合方案集(PPS)分析 190 例,试验组和对照组各 95 例。治疗前两组一般资料、COPD 病情分级、症状评分及肺功能比较,差异无统计学意义(表 1),说明两组基线具有可比性。

2.2 有效性分析

表 1 两组基本资料(全分析集, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Baseline data of two groups (FAS, $\bar{x} \pm s$)

Group	<i>n</i>	Male/female (case)	Age (yr.)	Height (cm)	Body mass (kg)	COPD severity (percentage of grade II and III)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ %	FVC (L)	COPD symptom scores
Trial	109	87/22	59.3±9.9	165.1±6.9	60.8±10.2	88.1%	1.31±0.61	52.9±18.0	2.34±0.91	14.06±3.09
Control	111	86/25	60.8±7.8	164.0±6.2	59.4±10.8	89.2%	1.19±0.46	51.4±17.5	2.22±0.70	13.83±3.29
Statistic			<i>t</i> =1.27	<i>t</i> =1.10	<i>t</i> =0.84	<i>Z</i> =0.65	<i>Z</i> =1.04	<i>Z</i> =0.54	<i>Z</i> =0.40	<i>t</i> =0.53
<i>P</i>		0.74	0.26	0.27	0.40	0.51	0.30	0.59	0.69	0.60

试验组首剂给药后 30 min 和 3 h,FEV₁ 分别增加到(1.47±0.65) L、(1.54±0.82) L;对照组首剂给药后 30 min 和 3 h,FEV₁ 则增加到(1.31±0.49) L、(1.31±0.53) L。两组给药后 FEV₁ 均有显著改善且差异有统计学意义;给药后 FEV₁ 改善值(ΔFEV₁)组间比较,差异无统计学意义(表 2)。有效性统计分析均采用非劣效设计。

疗程结束时(第 29 d),两组 FEV₁ 谷值与 FVC 谷值均较

表 2 首剂给药后 FEV₁ 改善情况(全分析集, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of FEV₁ (ΔFEV₁) after first-dosing (FAS, $\bar{x} \pm s$)

Group	<i>n</i>	ΔFEV ₁	
		30 min	3 h
Trial	109	0.17±0.22	0.24±0.55
Control	111	0.13±0.17	0.14±0.21
<i>F</i>		1.80	3.62
<i>P</i>		0.18	0.06

基线(研究第 1 d 给药前)改善, 组内比较差异有统计学意义($P<0.05$); 组间比较, 试验组 FEV₁ 谷值与 FVC 谷值改善程度均优于对照组($P<0.05$)。两组疗程结束时 COPD 症状评分均较基线改善, 改善程度试验组优于对照组($P<0.05$)。两组在治疗期间按需使用沙丁胺醇定量气雾剂的喷数方面差异无统计学意义。见表 3。

表 3 治疗结束时两组次要疗效指标比较(全分析集, $\bar{x}\pm s$)

Table 3 Other endpoints results of two groups (FAS, $\bar{x}\pm s$)

Group	<i>n</i>	Δ though FEV ₁ (L)	Δ though FVC (L)	COPD symptom scores	Rescue medication consumptions (puffs)
Trial	109	0.15±0.21	0.24±0.43	4.19±4.68	17.83±38.89
Control	111	0.08±0.19	0.11±0.36	2.07±4.04	13.83±27.89
Statistic		<i>F</i> =6.99	<i>F</i> =5.74	<i>t</i> =3.60	<i>Z</i> =0.14
<i>P</i>		0.008 0	0.020 0	0.000 4	0.890 0

导致住院, 予停用研究药物并住院治疗, 后病情缓解。上述严重不良事件经研究者判断均与研究药物无关。

3 讨论

噻托溴铵治疗 COPD 的机制为选择性拮抗 M1 和 M3 胆碱能受体, 产生持久的支气管舒张效应^[3]; 此外, 噻托溴铵还参与改善 COPD 患者气道炎症^[4]及气道重塑^[5]。近年来国外有大量研究验证噻托溴铵用于 COPD 治疗的疗效和安全性, 其中不乏像 UPLIFT^[6]和 INSPIRE^[7]这样的大样本、长疗程的临床试验。结果表明, 长期规律使用噻托溴铵能够改善中重度、极重度稳定期 COPD 患者肺功能, 缓解症状, 提高运动耐力及改善生活质量, 延长急性加重时间间隔, 减少急性加重次数, 降低 COPD 患者死亡率。关于噻托溴铵干粉剂在中国 COPD 患者的应用, 也有众多的报道, 但检索文献可发现, 真正纳入较大样本量的随机对照临床试验数量有限^[8-10]。本研究为国产噻托溴铵干粉剂注册临床试验, 同时也为噻托溴铵在中国 COPD 患者的应用提供了进一步的循证医学证据。

本研究为期 4 周, 纳入稳定期 COPD 患者 220 例, 其中Ⅱ级和Ⅲ级占 88%。受我国国情及国内临床研究现状所限, 本研究的缺陷之一为疗程设置较短。受此局限, 本研究的主要疗效指标设置为首剂给药后不同时间的 FEV₁, 以此考察试验药与对照药吸入后支气管扩张效应产生的速度以及维持的时间; 此外次要疗效指标中有治疗 4 周后的 FEV₁ 及 FVC 谷值以及症状评分、缓解药物使用等指标, 可以从肺功能持续改善及临床症状的方面进行评价。在疗程较短的情况下, 上述终点指标设置能较为全面的对噻托溴铵疗效进行评价。

本研究中 COPD 患者首剂吸入噻托溴铵干粉剂后肺功能明显改善, 给药后 30 min FEV₁ 改善程度与对照组相近, 提示试验药与对照药均具有起效较快的特点; 给药后 3 h 试验组 FEV₁ 改善程度高于对照组, 差异虽无统计学意义, 但其 *P* 值接近 0.05, 表现出一定的趋势, 即噻托溴铵作用持续时间较异丙托溴铵长, 增加样本含量有可能出现有统计学意义的差异。试验组连续用药 4 周后肺功能及 COPD 症状评分改善优于对照组且差异有统计学意义。本研究中噻托溴铵不良反应主要表现为口干、咽喉痒、咽喉痛等轻度不适, 与文献报道一致, 表现出良好的安全性^[11]。

综上所述, 国产噻托溴铵干粉剂吸入给药后起效迅速,

2.3 安全性分析

试验组和对照组不良反应率分别为 22.02% 和 15.32%, 差异无统计学意义。试验药和对照药的不良反应均主要表现为口干、咽喉痒、咽喉痛等不适症状, 且程度较轻, 无需特殊处理, 表现出良好的安全性。

两组各有 1 例严重不良事件发生, 均为 COPD 病情加重

作用时间较长, 体现出 1 次/d 给药的优点; 长期使用噻托溴铵能改善中重度稳定期 COPD 患者肺功能并缓解症状; 安全性较好, 可用于 COPD 的治疗。

参 考 文 献

1 Zhong N, Wang C, Yao W, *et al.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007; 176(8): 753-760.

2 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. NHLBI/WHO workshop report. Available from: <http://www.goldcopd.com>. Date last updated: 2011. Date last accessed: May 2014.

3 Nicholas JG. Tiotropium bromide. *Chest*, 2004; 126(6): 1946-1953.

4 Gosens R, Zaagsma J, Meurs H, *et al.* Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir Res*, 2006; 7(2): 73.

5 Gosens R, Bos IS, Zaagsma J, *et al.* Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 171(10): 1096-1102.

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

7 Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, *et al.* The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 177(1): 19-26.

8 郑劲平, 康 健, 蔡柏蔷等. 吸入噻托溴铵干粉与异丙托溴铵定量气雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效与安全性比较. *中华结核和呼吸杂志*, 2006; 29(6): 363-367.

9 樊再雯, 高 和, 张 波等. 噻托溴铵粉雾剂治疗慢性阻塞性肺病的有效性 & 安全性. *临床肺科杂志*, 2011; 16(8): 1157-1160.

10 殷凯生, 张德平, 施 毅等. 国产噻托溴铵粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病的多中心临床研究. *中华结核和呼吸杂志*, 2010; 33(7): 519-523.

11 Kesten S, Jara M, Wentworth C, *et al.* Pooled clinical trial analysis of the safety of tiotropium. *Chest*, 2006; 130(6): 1695-1703.

(2014 - 09 - 14 收稿, 2015 - 01 - 06 修回)

编辑 吕 熙