

基层版指南：局部应用吸入性药物在患多重共病的慢性阻塞性肺疾病患者中应用

这一桌面指南帮助解决合并多种疾病的慢性阻塞性肺疾病患者的药物管理问题，特别关注吸入性糖皮质激素的合理应用，并且为此类患者在基层医疗机构的整体医疗提供指导。

简介

慢性阻塞性肺疾病（COPD，以下简称慢阻肺）患者常伴随有多重共病。而慢阻肺疾病指南常常只关注于这一疾病本身，很少提及合并多种共病的常规管理。本文旨在回顾共患疾病对慢阻肺患者治疗选择的影响，尤其是应用吸入性药物的风险和益处，包括长效 β -激动剂（LABA）和长效毒蕈碱拮抗剂（LAMA），并且特别关注吸入性糖皮质激素（ICS）。

慢性阻塞性肺疾病的共患疾病

慢性阻塞性肺疾病患者常合并多重共病需要与慢阻肺同时进行长期治疗。¹另一困难在于一些合并症，例如哮喘和支气管扩张，在症状和体征方面与慢阻肺的表现有一定重合，可能被忽视。85%以上的成年慢阻肺患者至少患有一种临床相关疾病，其中半数有三种或三种以上。^{1,2}随着慢阻肺严重程度的增加，男性和女性共患疾病的患病率均增加，女性对哮喘、骨质疏松、焦虑、抑郁有更高的易感性，患心血管疾病的几率低于男性。²⁻⁴

共患疾病常常以组合的形式出现，也提示存在共同的风险因素（吸烟和运动缺乏是慢阻肺和肺癌的共同风险因素）、共同的潜在病理生理学机制（老化加速同时与慢阻肺和高血压相关）和慢阻肺治疗相同的副作用（糖尿病的进展）。⁵⁻⁷

慢性阻塞性肺疾病患者的管理

根据全球慢性阻塞性肺疾病倡议（GOLD）的最新建议，舒张支气管依旧是稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的主要治疗方式。首选单种和两种长效支气管舒张剂作为起始治疗。⁸ ICS/LABA 可以作为嗜酸性粒细胞计数 ≥ 300 cells/ μ l的GOLD分组D组患者的起始治疗。¹ 而由于ICS 可能与会增加肺炎风险，因此需要对每个患者进行风险获益评估，如果突然出现肺炎，必须考虑停用ICS。

慢阻肺患者共患疾病的管理

对于患有多种疾病的慢阻肺患者管理通常较为复杂，需要同时参考针对不同疾病的多个指南。但这些指南在治疗建议方面，很少相互吻合，⁹因此对于患有多种疾病的病人，需要强调整体医疗。我们应当鼓励基层医生定期（至少每年一次）对慢阻肺患者进行评估（或是再评估）并且调整治疗方案。多重共病的出现应当被视为一个信号，需要回顾慢阻肺患者的治疗方案，尤其重视其合并症的症状、治疗的依从性以及药物的副作用。

对于慢阻肺患者来说，合并多种疾病会带来更加严重的多重用药以及增加药物不良反应和相互作用的风险，同时会增加住院以及过早死亡的风险。^{1,5,10-14}需要格外关注那些存在相似的潜在不良反应的药物间的多重应用。¹⁵

一般而言，合并症的治疗不应当延误或影响慢阻肺的规范化治疗；需要保证治疗的简便性以便减少多重用药。⁸

需要特别关注的合并症

对于合并多种疾病的慢阻肺患者要采取个体化管理。基层医生应当采用系统的方法对慢阻肺患者进行监测。还需要考虑合并症症状与药物副作用之间的关系，并且特别注意以下合并症：

- 哮喘
- 骨质疏松/骨折
- 糖尿病
- 肺炎和结核病
- 心房颤动
- 慢性疼痛
- 慢性肾病
- 前列腺疾病
- 胃食管反流病
- 焦虑和/或抑郁
- 睡眠呼吸暂停

基层机构对合并多种疾病的慢阻肺患者管理的常规要点

根据当地指南，最好同时也依照GOLD指南优化治疗方案⁸，需要对合并症评估和治疗。当开始使用支气管舒张剂治疗的时候，需要对房颤（LABA）以及慢性肾病和前列腺疾病（LAMA）的加重风险进行评估。此外，在处方ICS前需要仔细考虑其适应症。使用时准确按照指南推荐，并且注意IPCRG关于ICS合理使用及停药指征的相关指南。¹⁶

其他要点

- 加强对慢阻肺常见合并症的认识，并且对慢阻肺最常见的合并症进行筛查和管理。
- 确保患者每年在基层医疗机构接受至少一次的病情评估和治疗方案的调整。包括停用不适合患者目前病情的药物。不要忘记对肺癌进行筛查。
- 检查患者吸入技巧以及使用药物的依从性。
- 为患有多种疾病的慢阻肺患者和相关护理人员提供帮助，帮助他们应对可能遇到的大量疾病相关信息以及相关的焦虑和抑郁。
- 在启动ICS治疗前应仔细评估适应症。对于正在治疗的ICS患者，需要考虑如下：
 - 哮喘：必须继续ICS治疗
 - 糖尿病：需要考虑是否必须使用ICS治疗；如果需要继续使用ICS，需要密切随访，监测血糖并按需要调整降糖药物
 - 骨质疏松：需要考虑是否必须使用ICS治疗；如果需要继续使用ICS，需要密切随访骨量减少和骨折的相关风险。对于使用大剂量及中等剂量ICS的患者及使用小剂量ICS但频繁使用口服糖皮质激素的患者，需要筛查其是否出现骨量减少或骨质疏松。
 - 感染（肺炎或结核病）：考虑停用糖皮质激素并使用最大剂量的支气管舒张剂。
- 开始应用LABA时，应密切监测患者有无心律失常，其中包括心房颤动。
- 患有慢性肾病和前列腺疾病的患者，在开始使用LAMA时，需要注意警惕急性尿路症状。

参考:

- Chetty U, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract* 2017;**67**:e321-8
- Dal Negro RG, et al. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidisciplinary Respir Med* 2015;**10**:24
- Barr RG, et al. Comorbidities, patients knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD. *Am J Med* 2009;**122**:348-55
- Jenkins CR, et al. Improving the management of COPD in women. *Chest* 2017;**151**:686-96.
- Divo MJ, et al. COPD comorbidities network. *Eur Respir J* 2015;**46**:640
- Decramer M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2012;**379**:1341-51
- Barnes PJ. Senescence in COPD and its comorbidities. *Ann Rev Physiol* 2017;**79**:517-39.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2020 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
- Dumbreck S, et al. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ* 2015;**350**:h949
- Tsiligianni IG, et al. Managing comorbidity in COPD: a difficult task. *Current Drug Targets* 2013;**14**:158-76
- Lozano R, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;**380**:2095-218
- Quaderi SA, Hurst JR. The unmet global burden of COPD. *Global Health Epidemiol Gen* 2018;**3**:e4
- Mounce LA, et al. Predicting incident multimorbidity. *Ann Fam Med* 2018;**16**:322-9
- Morrison D, et al. Managing multimorbidity in primary care in patients with chronic respiratory conditions. *npj Prim Care Respir Med* 2016;**26**:16043
- Martinez CH, et al. Defining COPD-related comorbidities 2004-2014. *Chron Obstruct Pulm Dis* 2014;**1**:51-63
- IPCRG. Desktop helper 6: Evaluation of appropriateness of inhaled corticosteroid (ICS) therapy in COPD and guidance on ICS withdrawal. Available at: <https://www.theipcr.org/display/TreatP/Desktop+helper+6%3A+Evaluation+of+appropriateness+of+inhaled+corticosteroid+%28ICS%29+therapy+in+COPD+and+guidance+on+ICS+withdrawal>. Accessed December 2019

慢阻肺患者合并症的治疗

合并症	慢阻肺治疗相关风险		
	ICS	LABA	LAMA
哮喘	推荐使用; LABA/ICS 可以作为有哮喘病史的慢阻肺患者的首选一线用药		部分患者推荐
肺炎	增加肺炎风险, 建议停用, 改用最大剂量的支气管舒张剂		
骨质疏松/ 骨折	加重骨量减少及骨折, 尤其是在女性患者中		
糖尿病和糖尿病前期	与糖尿病的发生发展相关, 尤其是在大剂量应用的时候		
支气管扩张	不适用于有细菌定植的患者及反复下呼吸道感染的患者		
结核病	增加结合风险, 尤其是在大剂量使用的时候		
慢性肾病			与泌尿系症状相关
前列腺疾病			与泌尿系症状相关
心房颤动		与心动过速和心律失常相关 (尤其对于易感病人)	
青光眼	与青光眼和白内障相关		如与面罩一起使用会伴随白内障

COPD, 慢性阻塞性肺疾病; ICS, 吸入性糖皮质激素; LABA, 长效β受体激动剂; LAMA, 长效毒蕈碱拮抗剂; RTI, 呼吸道感染; TB, 结核病。

■ 推荐使用 ■ 谨慎应用 ■ 根据慢阻肺指南使用