

中国大城市社区慢性阻塞性肺部疾病患者药物使用现状研究

肖甜 陈晓英 王娜 赵琦 付朝伟 徐颺

200032 上海, 复旦大学公共卫生学院 公共卫生安全教育部重点实验室

通信作者: 付朝伟, Email: fcw@fudan.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.02.002

【摘要】 目的 了解中国大城市社区慢性阻塞性肺部疾病(COPD)患者的用药特征。方法 采用横断面研究设计,在北京、上海、成都和广州市连续募集678名确诊的成年COPD患者。采用统一设计的调查表,由经过统一培训的调查员面对面访问研究对象,同时查阅患者病历卡。采用EpiData 3.1软件建立数据库,统计分析在SAS 9.2软件中完成。结果 近四分之一(26%)的研究对象没有使用任何临床药物的治疗。COPD常用药物使用前三位依次是祛痰止咳剂(50.74%)、磷酸二酯酶抑制剂(49.56%)和白三烯类药物(49.12%)。社区COPD患者的药物组合达36种,其中使用单一药物的患者比例为29.5%(200例),使用2种药物组合的患者比例为39.7%(269例),同时使用3种及以上药物组合的患者比例为30.8%(209例)。此外,研究对象中有36.6%(248例)吸氧。上述特征均与COPD严重程度存在一定的统计学相关。结论 大城市社区COPD患者药物组合较多,用药与推荐指南存在一定差异,今后应加强社区COPD患者药物使用指导与监测。

【关键词】 慢性阻塞性肺部疾病; 药物使用; 社区; 横断面研究

Study on the situation of drug use in patients with chronic obstructive pulmonary diseases in the Chinese communities of large cities Xiao Tian, Chen Xiaoying, Wang Na, Zhao Qi, Fu Chaowei, Xu Biao
School of Public Health and Key Laboratory of Public Health Safety, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Fu Chaowei, Email: fcw@fudan.edu.cn

【Abstract】 Objectives To understand the medication being used among patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) in Chinese communities of large cities. **Methods** A cross-sectional survey was carried out in Beijing, Shanghai, Chengdu and Guangzhou with the total number as 678 COPD cases who were continuously recruited. Subjects were face-to-face interviewed using a structured questionnaire and with medical records checked at the same time. All data were double entered into a database under EpiData 3.1, and analyzed by SAS 9.2. **Results** One quarter of all the subjects did not receive any clinical treatment. The top three drugs for COPD were expectorant (50.74%), phosphodiesterase inhibitors (49.56%), and leukotriene (49.12%). Totally, there were 36 different types combination of drugs used for COPD and the proportions of drugs being used as one, two, and three or more at the same time were 29.5%(200 cases), 39.7%(269 cases) and 30.8%(209 cases) respectively. In addition 36.6%(248 cases) of them used oxygen. There were statistical correlations between drug-use patterns and the severity of COPD. **Conclusion** The patterns of medication varied over COPD cases in communities from Chinese large cities and appeared differently under the recommendations in the clinical guidelines set for COPD. Guidance and surveillance programs on drugs use for COPD should be improved on patients with COPD in the Chinese communities.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Medication; Community; Cross-sectional study

慢性阻塞性肺部疾病(COPD)是全球第三顺位死因,2012年全球因COPD死亡人数达到310万,是世界性重大公共卫生问题之一^[1-2]。中国>40岁人群中COPD患病率为8.2%,且其疾病负担随着吸烟人群的扩大、大气污染加剧、人口老龄化而日趋严

重^[3-6]。根据2007版中国COPD诊治指南和2013版的GOLD指南,COPD可以分为轻度、中度、重度、极重度,针对不同严重程度应采取不同防治措施^[7-8]。既往国外研究提示临床实践和相关指南推荐方案间仍存在较大差异,按照“指南”治疗的情况并不理

想^[9]。一项基于山西省22家医院的调查显示,我国稳定期COPD患者使用前三位药物依次是氨茶碱、止咳祛痰剂和短效 β -2受体激动剂(SABA),但是尚缺乏对中国COPD患者药物使用现况的系统研究,特别是基于社区患者的研究^[10],为此本研究对中国大城市社区COPD患者药物使用情况进行初步分析,以便了解城市社区COPD患者用药流行病学特征。

对象与方法

1. 调查对象:采用现况研究设计,在北京、广州、上海和成都四城市抽取15个调查点,在15家社区卫生服务中心/医院进行调查对象连续募集。在社区卫生服务中心/医院中由统一培训的调查员面对面调查并翻阅病案。共纳入678名合格对象,应答率为94%(678/721)。入组条件:符合临床COPD诊断标准;有近6个月肺功能检测记录;提供知情同意书;能够独立完成调查;可提供相对完整的近1年内病历卡或记录;所选城市户籍居民或在该城市连续居住 ≥ 2 年的中国成年居民。排除标准(凡符合下列条件之一者):有不稳定的合并疾病,如冠心病急性发作期、哮喘发病期、糖尿病酮症酸中毒、脑卒中急性期等;或有需要住院治疗的严重合并疾病,如正在放化疗的肿瘤及需要使用呼吸机辅助呼吸的COPD患者。本研究经复旦大学公共卫生学院伦理学委员会批准,所有调查对象均签署知情同意书。

2. 调查方法:调查内容包括患者一般情况、COPD疾病史、调查前3个月所有门诊临床信息、调查前1年的所有住院临床信息等,临床信息包括具体时间、地点、第一秒用力呼气容积(FEV1)值、其他主要医学检查及结果、治疗措施等。由本课题组制定研究方案和调查表,在调查2~3个月后,回访60名调查对象的关键信息,复测一致性较好, $Kappa = 0.93 \sim 1.00$,组内相关系数(ICC)为 $0.96 \sim 0.98$ 。

3. 相关变量定义:现在吸烟指每天吸烟 ≥ 1 支连续 ≥ 6 个月且现在仍在吸;曾经吸烟指以前曾每天吸烟 ≥ 1 支连续6个月但现在已戒。规律体育锻炼是指每周 ≥ 1 次且 ≥ 30 min的运动,并有发热或微汗感觉;每周 < 1 次为偶尔;其他为不参加。BMI(kg/m^2) < 18.5 为低体重, $18.5 \sim 23.9$ 为体重正常, $24.0 \sim 27.9$ 为超重, ≥ 28.0 为肥胖。

4. 统计学分析:采用SAS 9.2软件进行统计学检验分析。连续性变量使用 $\bar{x} \pm s$,对于非正态分布数据以中位数描述,组间差异比较使用独立样本 t 检验或单因素方差分析检验;对分类变量采用频数和百

分比进行描述,用 χ^2 检验来比较组间分布差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般特征:678名调查对象平均年龄(70.4 ± 10.1)岁,以男性为主;现在吸烟和曾经吸烟者分别为131和328人;超重、肥胖者分别为143和77人。近半数为规律体育锻炼不足;COPD患者轻、中、重和极重的比例分别为20.0%、46.7%、26.7%和9.0%,其中稳定期患者占82.3%,病程 $M = 3.8$ 年,平均(8.8 ± 11.3)年,多数患者报告同时罹患有1种以上其他慢性疾病。不同严重程度患者上述特征间差异均有统计学意义(表1)。

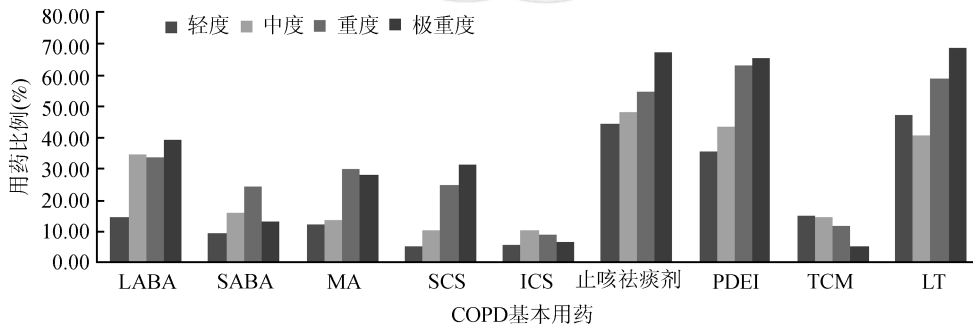
2. COPD患者用药特征:调查对象使用的COPD治疗药物种类大致可分为9种,即长效 β -2受体激动剂(LABA)、SABA、吸入型M胆碱受体拮抗剂(MA)、全身型糖皮质激素(SCS)、吸入型糖皮质激素(ICS)、止咳祛痰剂、磷酸二酯酶抑制剂(PDEI)、中药(TCM)和白三烯药物(LT)。其中使用比例最高的前三位药物依次为止咳祛痰剂(50.74%)、LT(49.56%)和PDEI(49.12%),见图1。在确诊患者中有26%未使用任何药物治疗。COPD患者的药物组合达36种,其中使用单一药物的比例为29.5%,使用2种药物组合的患者比例为39.7%,同时使用 ≥ 3 种药物组合的患者比例为30.8%,前三位药物组合依次为止咳祛痰剂+LT(31.71%)、PDEI+LT(30.09%)和止咳祛痰剂+PDEI(28.61%),见图2、3。此外,有36.6%患者吸氧,并随严重程度增加,由轻度的20.7%增加至极重度的60.7%。

COPD患者随病情严重程度增加,LABA、MA、SCS、止咳祛痰剂、PDEI及LT使用比例上升(趋势检验,LABA: $\chi^2 = -13.58, P < 0.001$;MA: $\chi^2 = 20.07, P < 0.001$;SCS: $\chi^2 = 39.37, P < 0.001$;止咳祛痰剂: $\chi^2 = 10.01, P < 0.001$;PDEI: $\chi^2 = 51.67, P < 0.001$;LT: $\chi^2 = 14.86, P = 0.001$)。不同严重程度患者间使用单一药物治疗的差异无统计学意义($\chi^2 = 1.64, P = 0.650$);其中约十分之一的轻、中度患者联合使用两类药物,而重度患者中该比例接近五分之一(18.2%),但差异无统计学意义($\chi^2 = 6.85, P = 0.077$);随着COPD病情加重, ≥ 3 种药物组合使用比例明显增加(趋势检验, $\chi^2 = 31.52, P < 0.001$)。COPD患者使用的36种药物组合中,6种药物组合与病情严重程度具有统计学意义的关联,即随着病情加剧,组合药物的使用比例增加(趋势检验,

表 1 调查对象一般特征和临床病程

变 量	COPD 程度				合计	χ^2 值	P 值
	轻	中	重	极重			
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	67.2 ± 11.1	69.3 ± 9.9	72.0 ± 9.1	70.6 ± 9.2	70.4 ± 10.1	6.72	0.001*
性别						13.49	0.004
男性	88(62.9)	216(73.0)	138(77.1)	52(85.2)	494(73.1)		
女性	52(37.1)	80(27.0)	41(22.9)	9(14.8)	182(26.9)		
BMI						34.19	<0.001
低体重	11(7.9)	45(15.2)	40(22.1)	18(29.5)	114(16.8)		
正常体重	78(55.7)	130(43.9)	105(58.0)	31(50.8)	344(50.7)		
超重	28(20.0)	79(26.7)	28(15.5)	8(13.1)	143(21.1)		
肥胖	23(16.4)	42(14.2)	8(4.4)	4(6.6)	77(11.4)		
吸烟情况						39.89	<0.001
否	74(52.9)	84(28.5)	45(24.9)	15(24.6)	218(32.2)		
是	26(18.6)	65(22.0)	33(18.2)	7(11.5)	131(19.4)		
曾经吸	40(28.5)	146(49.5)	103(56.9)	39(63.9)	328(48.4)		
规律体育锻炼						32.42	<0.001
几乎不	45(32.1)	119(40.5)	108(60.0)	42(68.9)	314(46.5)		
偶尔	17(12.2)	36(12.2)	10(5.6)	0(0)	63(9.3)		
经常	78(55.7)	139(47.3)	62(34.4)	19(31.1)	298(44.2)		
COPD 状态						66.10	<0.001
稳定期	132(95.0)	257(89.0)	122(68.9)	36(60.0)	547(82.3)		
急性加重期	7(5.0)	32(11.0)	55(31.1)	24(40.0)	118(17.7)		
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	6.5 ± 9.3	8.6 ± 12.1	10.0 ± 11.3	11.2 ± 10.8	8.8 ± 11.3	3.50	0.015*
共患病种数						2.50	0.476
0	11(7.9)	18(6.1)	17(9.4)	3(4.9)	49(7.2)		
1	51(36.4)	115(38.9)	64(35.4)	19(31.2)	249(36.7)		
2	24(17.1)	66(22.3)	45(24.9)	15(24.6)	150(22.1)		
≥3	54(38.6)	97(32.7)	55(30.3)	24(39.3)	230(34.0)		

注:表内数据有缺失;括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%);*单因素方差分析



注: LABA 为长效 β -2 受体激动剂, SABA 为短效 β -2 受体激动剂, MA 为吸入型 M 胆碱受体拮抗剂, SCS 为全身型糖皮质激素, ICS 为吸入型糖皮质激素, PDEI 为磷酸二酯酶抑制剂, TCM 为中药, LT 为白三烯药物

图 1 COPD 不同严重程度患者基本用药种类分布

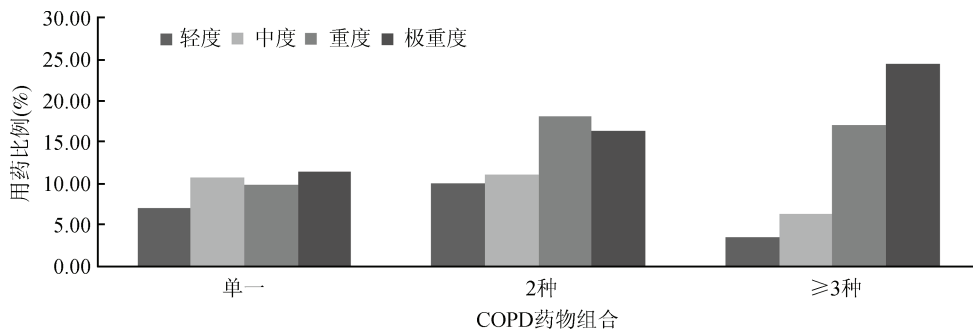
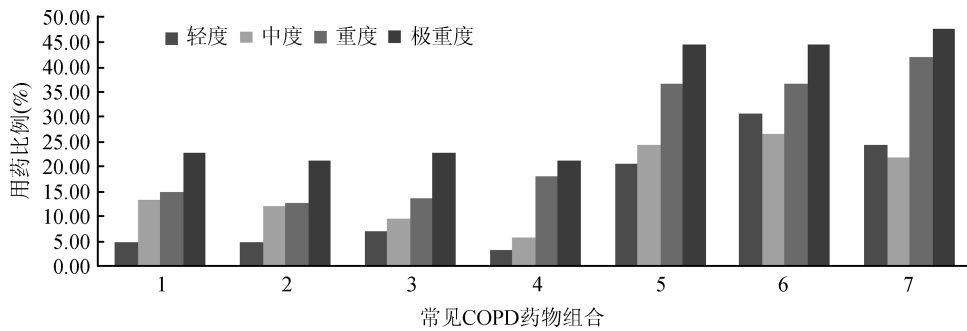


图 2 COPD 不同严重程度患者药物组合种数分布



注: 1=LABA+止咳祛痰剂; 2=LABA+PDEI; 3=LABA+LT; 4=SCS+PDEI; 5=止咳祛痰剂+PDEI; 6=止咳祛痰剂+LT; 7=PDEI+LT; LABA为长效β-2受体激动剂, PDEI为磷酸二酯酶抑制剂, LT为白三烯药物, SCS为全身型糖皮质激素

图3 COPD不同严重程度患者常见药物组合分布

LABA+止咳祛痰剂: $\chi^2=12.12, P<0.001$; LABA+PDEI: $\chi^2=9.76, P<0.002$; LABA+LT: $\chi^2=10.97, P=0.001$; SCS+PDEI: $\chi^2=29.08, P<0.001$; PDEI+止咳祛痰剂: $\chi^2=18.29, P<0.001$; PDEI+LT: $\chi^2=23.44, P<0.001$ 。

3. COPD治疗药物种类的城市分布: 不同城市COPD患者基本药物使用率均存在差异。北京市COPD患者药物使用率前三位依次是止咳祛痰剂、LT、PDEI, 广州市为止咳祛痰剂、PDEI、LABA, 上海市为PDEI、LT、止咳祛痰剂, 成都市为LT、止咳祛痰剂、PDEI(表2)。

讨论

本研究显示COPD患者实际用药并未按照国内外COPD推荐诊治指南, 其中部分患者未得到相应药物治疗。药物治疗患者中使用ICS的率较低, 仅有8.6%, 即使在重度和极重度患者中的使用率也均不足10%, 按照国外GOLD指南和我国2007版COPD诊治指南中对重度伴有急性加重和极重度患者使用ICS的要求^[7-8], 本研究重和极重度患者的使用率应分别为51.4%和57.4%, 远低于“指南”要求。

表2 不同城市COPD患者治疗药物使用情况

药物	北京	广州	上海	成都	合计	χ^2 值	P值
LABA	61(35.9)	64(36.6)	46(27.4)	37(22.4)	208(30.7)	11.17	<0.02
SABA	41(24.1)	3(1.7)	46(27.4)	22(13.3)	112(16.5)	50.52	<0.001
MA	26(15.3)	58(33.1)	35(20.8)	9(5.5)	128(18.9)	44.51	<0.001
SCS	13(7.6)	38(21.7)	28(16.7)	23(13.9)	102(15.0)	13.87	0.003
ICS	9(5.3)	25(14.3)	19(11.3)	5(3.0)	58(8.6)	17.72	<0.001
止咳祛痰剂	105(61.8)	67(38.3)	82(48.8)	90(54.6)	344(50.7)	20.33	<0.001
PDEI	72(42.4)	67(38.3)	114(67.9)	80(48.5)	333(49.1)	34.96	<0.001
TCM	42(24.7)	2(1.1)	27(16.1)	17(10.3)	88(13.0)	44.87	<0.001
LT	79(46.5)	61(34.9)	100(59.6)	96(58.2)	336(49.6)	27.36	<0.001

注: 括号外数据为例数, 括号内数据为药物使用率(%); LABA为长效β-2受体激动剂, SABA为短效β-2受体激动剂, MA为吸入型M胆碱受体拮抗剂, SCS为全身型糖皮质激素, ICS为吸入型糖皮质激素, PDEI为磷酸二酯酶抑制剂, TCM为中药, LT为白三烯药物

COPD是一种肺部炎症反应性疾病, 表现特征为对有害颗粒和气体产生非正常的应激炎症反应, 且炎症反应关系到其严重程度, 因此临床上广泛应用ICS抑制COPD的炎症反应, 同时降低急性加重次数和缓解严重的气道阻塞症状^[11-12]。GOLD指南也指出, 各个阶段的COPD患者均应接受支气管扩张剂治疗, 并在此基础上, 重及极重度患者需要增加ICS^[8, 13-15]。本研究结果显示COPD中度患者应用SABA+LABA以及重和极重度患者应用SABA+LABA+ICS和ICS+LABA比例极低。这种在临床上实际用药脱离“指南”的情况在欧洲一些国家相关研究中也屡见报道, 提示不遵循“指南”用药的情况广泛存在^[16-18]。

本次调查发现, 我国大城市社区COPD患者前三位COPD治疗药物依次是祛痰止咳剂(50.74%)、PDEI(49.56%)和LT(49.12%), 与郑丽琴和许建英^[10]在2010-2011年对山西省大中型医院的730例COPD稳定期患者的报道不完全一致, 该研究提示前三位临床用药依次是氨茶碱(63.61%)、祛痰止咳剂(30.68%)和SABA(23.85%), 而ICS+SABA的使用率为9.76%。表明不同地区在药物选择使用上存在差异, 研究中应予以关注。本研究中不同城市间COPD基本药物的使用率存在较大差异, 使用率最低的药物仍为ICS(8.6%)。广州和北京两城市对药物使用有倾向性选择, 而前者对全部9种基本药物选择有明显的倾向性, 使用率最高的药物占4种; 后者仅对其中3种药物有倾向性选择, 较常使用去咳止痰剂和TCM, 较少使用SCS。

本研究为横断面研究, 存在局限性。研究中药物组合等均是基于整体研究对象静态的数据整理, 但是COPD患者在整个临床诊疗过程中, 会进行药物的动态调整, 故本

研究无法研究 COPD 临床用药特征在时间维度上的模式,有待加强监测进一步研究。

总之,大城市社区 COPD 患者的用药特征较复杂,不同严重程度患者用药特征存在一定差异, COPD 患者用药与“指南”存在差距,提示今后在社区 COPD 患者保健治疗中,应加强对相关医生培训与指导,加强对患者健康宣教,以提高对“指南”依从性。

志谢 本研究获得北京诺华制药有限公司资助;感谢四川大学公共卫生学院栾荣生教授、中山大学公共卫生学院陈维清教授和北京中医药大学刘兆兰老师在数据集中给予的帮助

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] WHO. The top 10 causes of death[R/OL]. 2014. (2015-02-14) [2016-03-20]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
- [2] Drummond MB, Buist AS, Crapo JD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI workshop on the primary prevention of chronic lung diseases[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11 Suppl 3: S154-160. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201312-432LD.
- [3] Kurmi OP, Li L, Smith M, et al. Regional variations in the prevalence and misdiagnosis of air flow obstruction in China: baseline results from a prospective cohort of the China Kadoorie Biobank (CKB) [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2014, 1 (1) : e000025. DOI: 10.1136/bmjresp-2014-000025.
- [4] Chen Z, Li L, Wang J, et al. COPD and its association with smoking in the Mainland China: a cross-sectional analysis of 0.5 million men and women from ten diverse areas[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 655-665. DOI: 10.2147/COPD.S75454.
- [5] Hu G, Zhong N, Ran P. Air pollution and COPD in China[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7 (1) : 59-66. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.47.
- [6] Burney PG, Patel J, Newson R, et al. Global and regional trends in COPD mortality, 1990-2010[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45 (5) : 1239-1247. DOI: 10.1183/09031936.00142414.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1): 8-17.
Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group of Chinese Thoracic Society. COPD guidelines for diagnosis and treatment (Revised Edition 2007)[J]. *Chin J Tuberc Respirat Dis*, 2007, 30 (1): 8-17.
- [8] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD[EB/OL]. 2008. (2009-06-10)[2016-05-30]. <http://www.goldcopd.com/>.
- [9] Roche N, Lepage T, Bourcereau J, et al. Guidelines versus clinical practice in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur Respir J*, 2001, 18 (6) : 903-908. DOI: 10.1183/09031936.01.00213701.
- [10] 郑丽琴,许建英. 慢性阻塞性肺疾病患者 730 例治疗现状分析 [J]. *中国药物与临床*, 2014, 14 (5) : 683-684. DOI: 10.11655/zgywylc2014.05.061.
Zheng LQ, Xu JY. Survey on the treatment of 730 patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chin Remed Clin*, 2014, 14(5): 683-684. DOI: 10.11655/zgywylc2014.05.061.
- [11] Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial [J]. *BMJ*, 2000, 320 (7245) : 1297-1303. DOI: 10.1136/bmj.320.7245.1297.
- [12] The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343 (26) : 1902-1909. DOI: 10.1056/NEJM200012283432601.
- [13] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease[R]. COPD, 2015.
- [14] Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, et al. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the Finnish guidelines [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 116(4) : 291-307. DOI: 10.1111/bcpt.12366.
- [15] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [EB/OL]. 2006. (2013-05-17) [2016-05-30]. http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf.
- [16] Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC)[J]. *Prim Care Respir J*, 2013, 22 (1) : 117-121. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00016.
- [17] Jochmann A, Neubauer F, Miedinger D, et al. General practitioners' adherence to the COPD GOLD guidelines: baseline data of Swiss COPD Cohort Study [J]. *Swiss Med Wkly*, 2010.
- [18] Lucas AEM, Smeenk FWJM, Smeele IJ, et al. Over treatment with inhaled corticosteroids and diagnostic problems in primary care patients, an exploratory study[J]. *Fam Pract*, 2008, 25 (2) : 86-91. DOI: 10.1093/fampra/cmn006.

(收稿日期:2016-07-26)

(本文编辑:张林东)