

· 述 评 ·

慢性阻塞性肺疾病急性加重的治疗策略： 2017 欧洲呼吸学会/美国胸科学会指南解读

戴然然

(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸科, 上海 200025)

摘要: 为了规范慢性阻塞性肺疾病急性加重的治疗, 提高临床对慢性阻塞性肺疾病急性加重的认识和处理能力, 欧洲呼吸学会和美国胸科学会于 2017 年颁布了《慢性阻塞性肺疾病急性加重的治疗指南》, 就糖皮质激素治疗、抗生素治疗、无创通气支持治疗、家庭治疗及肺康复等问题作了临床推荐。本文解读新指南要点, 以期为临床治疗提供参考。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病 (COPD); 急性加重; 治疗指南

中图分类号: R563.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9188(2017)09-0577-05

DOI: 10.13683/j.wph.2017.09.001

577

2017 Vol.38 No.9

Interpretation of the guideline (2017) on the management of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations from European Respiratory Society /American Thoracic Society

DAI Ran-ran

(Department of Respiratory Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract: The European Respiratory Society /American Thoracic Society published the guideline on the management of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations at 2017. The new guideline provides a recommendation for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations including corticosteroid therapy, antibiotics therapy, noninvasive mechanical ventilation, home-based management, and early pulmonary rehabilitation. This paper interprets this guideline, which provides a reference for the clinical treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD); exacerbation; management guideline

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 以反复呼吸道症状和持续气流受限为特征, 具有呈进行性加重、病程长及病情反复的特点。目前, COPD 为全球第 4 大致死性疾病, 随着 COPD 患病率的不断增长, 预计到 2030 年 COPD 将成为全球第 3 大死因疾病^[1]。我国 COPD 发病情况亦不容乐观, 有报道显示, 我国 40 岁以上人群中 COPD 患病率为 9.9%^[2]。慢性阻塞

性肺疾病急性加重 (AECOPD) 指的是临床上呼吸症状的急性加重, 特别是呼吸困难、咳嗽、咳痰及咳脓性痰等症状加重, 导致患者需在原有治疗方案基础上增加额外的治疗措施。AECOPD 会严重影响患者的生活质量、加速疾病的进展, 患者有时需住院治疗甚至会发生死亡。目前, 临床上针对 AECOPD 的治疗方法及措施较多, 如应用吸入型支气管扩张剂、糖皮质激素和抗生素, 以及吸氧及无创或有创呼吸机等。为了规范慢阻肺急性加重的治疗, 欧洲呼吸学会 (ERS) 和美国胸科学会 (ATS) 组织专家进

收稿日期: 2017-05-09; 修回日期: 2017-08-04

作者简介: 戴然然, 医学博士, 副主任医师, 主要从事慢性气道疾病基础和临床研究。

行了专题讨论,制定了 AECOPD 的治疗指南(以下简称 ERS/ATS 指南),并于 2017 年 3 月发表在 *Eur Respi J* 上^[3],本文就此指南的主要内容进行解读,以期为临床治疗提供参考。

1 指南制定目的及方法

ERS/ATS 指南旨在为 AECOPD 患者在无创通气的应用、糖皮质激素及抗生素等药物使用等方面提供治疗方案指导,以解决其他指南未能解决的相关问题。ERS/ATS 指南制定专家组由临床医学专家和药学专家组成,且均无利益冲突。专家组以英国国家卫生医疗质量标准署(NICE)指南及全球慢性阻塞性肺疾病防治策略(GOLD)指南等欧美国家指南为参考^[4-6]。并对 2003 年以来发表的有关 COPD 的英文文献作了回顾。根据患者疾病严重程度及治疗措施的不同,就临床上常用的治疗药物和措施归纳为以下 6 个问题:①对于门诊轻度 AECOPD 重患者,是否需要口服糖皮质激素治疗?②对于门诊 AECOPD 患者,是否需要抗菌药物治疗?③对于 AECOPD 住院患者,是否需要口服或静脉糖皮质激素治疗?④对于 AECOPD 住院治疗合并急/慢性呼吸衰竭患者,是否需要无创机械通气治疗?⑤对于 AECOPD 患者,是否需要引入家庭管理策略?⑥对于 AECOPD 住院患者,是否需要引入肺康复治疗?专家组对上述这些问题作了系统文献复习,采用评估、发展和评价的系统分级方法(GRADE 系统),形成不同程度的推荐意见。

2 指南主要内容

2.1 糖皮质激素的应用

全身用糖皮质激素的使用是 AECOPD 主要治疗方法之一^[7]。但目前临床对 AECOPD 患者糖皮质激素的给药途径及具体给药方案仍存争议。此次发布的 ERS/ATS 指南就患者不同的病情严重程度分别提出了不同的给药建议。

2.1.1 门诊轻症患者

ERS/ATS 指南提出,对于门诊 AECOPD 症状较轻的卧床患者,可以接受口服糖皮质激素短期(≤

14 d)治疗。

其主要依据来自多项研究的荟萃分析结果^[8-12]。专家分析发现,口服糖皮质激素可降低住院率[相对危险度(RR):0.69;95%可信区间(CI):0.23~1.06]。但在治疗失败率及死亡率方面,使用糖皮质激素治疗者与未使用者之间并无显著差异。这可能与其中 3 项研究未报道下次急性加重或住院时间有关。此外,尚没有足够的证据可以证实或排除影响因素也对该结论的不确定性造成了影响,故其证据质量等级为极低。值得关注的是,接受全身用糖皮质激素治疗的患者虽然肺功能得到了一定程度的改善,但与未使用者相比评价其生活质量指标的慢性呼吸问卷评分,差异并无统计学意义,提示糖皮质激素对患者症状的改善作用有限。鉴于全身用糖皮质激素可能发生的不良反应,因此并不建议所有门诊轻症患者均接受全身用糖皮质激素治疗。这一建议与 2010 年 NICE 指南内容较为类似^[4]。

虽然 ERS/ATS 指南未能像 GOLD 指南明确糖皮质激素应用的详细剂量及时间^[5],但 ERS/ATS 指南明确定义了短期治疗的天数为≤14 d,为今后临床治疗提供了更为灵活的时间范围参考。

2.1.2 住院患者

一项纳入 435 例 AECOPD 住院患者的随机双盲研究,将患者随机分组后分别予以泼尼松龙 60 mg 口服或静脉滴注治疗,以观察是否存在疗效差异^[13]。结果显示,口服给药组的治疗失败率为 56.3%,静脉给药组为 61.7%,两组之间治疗失败率差异无统计学意义。此外,两组患者在平均住院天数、肺功能及生活质量评定指数上均无显著差异。提示,糖皮质激素口服给药与静脉给药疗效相似。Ceviker 等^[14]研究发现,糖皮质激素通过静脉给药会增加轻度不良反应的发生风险。另有两项大型研究亦获得了与上述研究相类似的结果^[15-16]。提示,静脉使用糖皮质激素可能增加不良反应的发生风险。

因此,ERS/ATS 指南建议因 AECOPD 住院的患者,在胃肠功能正常的情况下,以接受口服糖皮

质激素治疗为宜。对于无法通过口服给药或口服给药耐受性差的患者可通过静脉给药的方式予以糖皮质激素治疗。

2.2 抗生素的应用

ERS/ATS 指南对于 AECOPD 患者建议使用抗生素治疗,但在抗生素的选择上应注意参考当地的病原流行病学及患者个体的药敏试验结果。

一项随机、双盲、交叉研究比较了广谱抗生素及安慰剂对 AECOPD 患者的治疗效果^[17]。结果发现,抗生素与安慰剂的治疗成功率分别为 68% 及 55%,不良反应发生率分别为 19% 及 10%。该研究结果显示,应用抗生素可显著提高治疗成功率,但其不良反应的发生风险也随之增高。Llor 等^[18]报道的一项多中心、平行、随机、双盲、安慰剂对照研究显示,应用抗生素治疗 AECOPD 患者可有效延长两次急性加重发作间期。

但鉴于抗生素的使用可能增加不良反应的发生率,因此对抗生素的具体应用条件及方案需谨慎考虑,具体内容可参考 2016 版 GOLD 指南^[6]。

2.3 无创机械通气治疗的应用

Ram 等^[19]对 14 项研究进行的荟萃分析发现,无创机械通气可降低 AECOPD 患者的死亡率 (RR: 0.52; 95%CI: 0.35 ~ 0.76) 及治疗失败率 (RR: 0.48; 95%CI: 0.37 ~ 0.63),减少患者治疗相关并发症 (RR: 0.38; 95%CI: 0.24 ~ 0.60) 及插管 (RR: 0.41; 95%CI: 0.33 ~ 0.53) 的发生,并且可缩短患者住院时间 (平均缩短 3.24 d; 95%CI: -4.42 ~ -2.06)。此外,还发现无创机械通气可改善患者 pH 值 (平均增加 0.03; 95%CI: 0.02 ~ 0.04)、动脉血二氧化碳分压 (平均降低 0.40 kPa; 95%CI: -0.78 ~ -0.03) 及呼吸频率 (平均每分钟减少 3.08 次; 95%CI: -4.26 ~ -1.89)。该分析结果提示,无创机械通气治疗对 AECOPD 合并呼吸衰竭的患者是一种理想的治疗选择,且目前与无创机械通气相关的不良事件尚未见报道,可见其具有良好的安全性。

ERS/ATS 指南建议 AECOPD 住院治疗且合并呼

吸衰竭的患者使用无创机械通气治疗 (强烈推荐)。ERS/ATS 指南该建议与 2014 版 GOLD 指南相一致^[5]。

2.4 家庭管理策略

家庭管理策略即一种以家庭护理为基础的疾病管理方案,其参与人员包括医生、护士、物理治疗师及社工等,也被称为“家庭病床”,是门、急诊及住院治疗外的另一种疾病管理模式。

Utens 等^[20]开展的一项多中心、随机、对照、前瞻性研究发现,接受住院治疗和家庭病床治疗的 AECOPD 患者,虽然在疗程结束时两者疗效存在一定差异,但 3 个月后该疗效差异消失。一项纳入 222 例 AECOPD 患者的研究,将所有入选患者随机分为家庭病床治疗组及常规治疗组,结果显示,家庭病床治疗组急诊就诊率更低、住院天数更短、生活质量改善更为显著,且医疗支出费用更低^[21]。另一项共纳入 8 项研究、870 例患者的荟萃分析结果显示,与住院治疗的患者相比,接受家庭病床治疗的患者再住院率明显降低 (RR: 0.76; 95%CI: 0.59 ~ 0.9; $P = 0.04$),死亡率也有下降趋势 (RR: 0.65; 95%CI: 0.40 ~ 1.04; $P = 0.07$)^[22]。上述结果提示,家庭病床治疗可使患者在病情控制及诊疗支出上获益。

ERS/ATS 指南建议 AECOPD 患者可接受家庭病床治疗。但若患者发生呼吸衰竭、低氧血症、意识水平下降及肺心病等情况时仍需及时送医,接受住院治疗。

2.5 肺康复训练

ERS/ATS 指南建议 AECOPD 患者在出院后 3 周内开始肺康复训练,而在住院治疗期间不宜进行肺康复训练。

ERS/ATS 指南关于肺康复训练的建议主要基于专家组的文献荟萃分析结果^[23-35]。专家组的分析共纳入了 13 项研究,结果发现,肺康复可降低患者再入院率 (RR: 0.65; 95%CI: 0.42 ~ 1.00)、改善圣乔治呼吸问卷得分 (平均降低 11.75 分;

95%CI: -19.76 ~ -3.75)、提高六分钟步行试验成绩(平均增加 88.89 m; 95%CI: 26.67 ~ 151.11)。进一步分析数据发现,出院后 3 周内开始肺康复训练可有效降低患者再住院率(RR: 0.37; 95%CI: 0.14 ~ 0.94)、提高生活质量(圣乔治呼吸问卷得分平均降低 11.75 分; 95%CI: -19.76 ~ -3.75); 出院后 8 周内开展肺康复训练可增强患者运动能力(六分钟步行试验成绩平均增加 57.47 m; 95%CI: 20.04 ~ 94.89)。此外,虽然在死亡率上各项研究存在较大异质性,但住院期间开展肺康复训练会增加患者死亡率仍需关注。

3 小结

AECOPD 是临床常见疾病,治疗涉及很多方面,临床需结合患者的合并症以及基础情况,使用药物时要考虑药物的疗效、不良反应以及药物经济学。ERS/ATS 指南对于规范我国 AECOPD 的治疗具有积极的作用。

参考文献:

[1] 张小娥, 张彩莲. 慢性阻塞性肺疾病流行病学及疾病经济负担研究进展 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(6): 472-476.

[2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 图解: 中国居民营养与慢性病状况报告(2015 年) [EB/OL]. (2016-06-30) [2017-04-10]. <http://www.moh.gov.cn/zhuz/spaqyyy/201506/4505528e65f3460fb88685081ff158a2.shtml>.

[3] Wedzicha JA, Erspiner Co-Chair, Miravittles M, Hurst JR, *et al.* Management of COPD exacerbations: a European respiratory society American thoracic society guideline [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(3): 1600791-1600791.

[4] National Clinical Guideline Centre. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update) [M]. London: Royal College of Physicians (UK), 2010.

[5] Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2014) [EB/

OL]. (2014-01-17) [2017-04-10]. <http://goldcopd.org/gold-reports/>.

[6] Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2016) [EB/OL]. (2016-01-05) [2017-04-10]. <http://goldcopd.org/gold-reports/>.

[7] Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, *et al.* Prevention of acute exacerbations of COPD: American college of chest physicians and Canadian thoracic society guideline [J]. *Chest*, 2015, 147(4): 883-893.

[8] Walters JAE, Gibson PG, Wood-Baker R, *et al.* Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (1): CD001288.

[9] Schweiger TA, Zdanowicz M. Systemic corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 167(13): 1061-1069.

[10] Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, *et al.* Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *New Engl J Med*, 2003, 348(26): 2618-2625.

[11] Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, *et al.* Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154(2 Pt 1): 407-412.

[12] Bathoorn E, Liesker JJ, Postma DS, *et al.* Anti-inflammatory effects of combined budesonide/formoterol in COPD exacerbations [J]. *COPD*, 2008, 5(5): 282-290.

[13] de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, *et al.* Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study [J]. *Chest*, 2007, 132(6): 1741-1747.

[14] Ceviker Y, Sayiner A. Comparison of two systemic steroid regimens for the treatment of COPD exacerbations [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 27(2): 179-183.

[15] Krishnan JA, Mularski RA. Acting on comparative effectiveness research in COPD [J]. *J Am Med Assoc*, 2010, 303(23): 2409-2410.

[16] Lindenauer PK, Pekow PS, Lahit MC, *et al.* Association of corticosteroid dose and route of administration with risk of

- treatment failure in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Am Med Assoc*, 2010, 303(23): 2359-2367.
- [17] Anthonisen NR, Manfreda J, Warren C, *et al*. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Intern Med*, 1987, 106(2): 196-204.
- [18] Llor C, Moragas A, Hernandez S, *et al*. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(8): 716-723.
- [19] Ram FS, Picot J, Lightowler J, *et al*. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 1(3): CD004104-CD004104.
- [20] Utens CM, Goossens LM, Smeenk FW, *et al*. Early assisted discharge with generic community nursing for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: results of a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2012, 2(5): e001684- e001684.
- [21] Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, *et al*. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(1): 58-67.
- [22] Jeppesen E, Brurberg K, Vist G, *et al*. Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 5(5): CD003573- CD003573.
- [23] Behnke M, Taube C, Kirsten D, *et al*. Home-based exercise is capable of preserving hospital-based improvements in severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2000, 94(12): 1184-1191.
- [24] Eaton T, Young P, Fergusson W, *et al*. Does early pulmonary rehabilitation reduce acute health-care utilization in COPD patients admitted with an exacerbation? A randomized controlled study[J]. *Respirology*, 2009, 14(2): 230-238.
- [25] Kirsten DK, Taube C, Lehnigk B, *et al*. Exercise training improves recovery in patients with COPD after an acute exacerbation[J]. *Respir Med*, 1998, 92(10): 1191-1198.
- [26] Man WD, Polkey MI, Donaldson N, *et al*. Community pulmonary rehabilitation after hospitalisation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled study[J]. *Bri Med J*, 2004, 329(7476): 1209-1209.
- [27] Murphy N, Bell C, Costello RW. Extending a home from hospital care programme for COPD exacerbations to include pulmonary rehabilitation[J]. *Respir Med*, 2005, 99(10): 1297-1302.
- [28] Nava S. Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1998, 79(7): 849-854.
- [29] Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, *et al*. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD[J]. *Thorax*, 2010, 65(5): 423-428.
- [30] Troosters T, Probst VS, Crul T, *et al*. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(10): 1072-1077.
- [31] Ghanem M, Elaali EA, Mehany M, *et al*. Home-based pulmonary rehabilitation program: effect on exercise-tolerance and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Ann Thorac Med*, 2010, 5(1): 18-25.
- [32] Ko FW, Dai DL, Ngai J, *et al*. Effect of early pulmonary rehabilitation on health care utilization and health status in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD[J]. *Respirology*, 2011, 16(4): 617-624.
- [33] Deepak TH, Mohapatra PR, Janmeja AK, *et al*. Outcome of pulmonary rehabilitation in patients after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2014, 56(1): 7-12.
- [34] Tang CY, Blackstock FC, Clarence M, *et al*. Early rehabilitation exercise program for inpatients during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2012, 32(3): 163-169.
- [35] Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, *et al*. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomized controlled trial[J]. *Bri Med J*, 2014, 349(7): g4315- g4315.

(责任编辑: 王 佳)