

中图分类号: R969.3; R974 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)12-0112-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.12.028



多索茶碱与茶碱 / 氨茶碱治疗支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病的快速卫生技术评估*

郑宇静, 李 婷, 郭思瑞, 赵紫楠, 金鹏飞[△]

(北京医院药学部·国家老年医学中心·中国医学科学院老年医学研究院·北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室, 北京 100730)

摘要:目的 优化临床对支气管哮喘(简称哮喘)和慢性阻塞性肺疾病(COPD)的用药治疗,并为相关药品目录的调整提供循证依据。方法 检索万方数据库(WanFang)、中国知网(CNKI)、Embase、PubMed、The Cochrane Library 和国际卫生技术评估组织及各国相应官方网站,纳入多索茶碱与茶碱 / 氨茶碱治疗哮喘和 COPD 的药物经济学研究、HTA 报告和系统评价 / Meta 分析,数据处理采用定性描述方法,汇总纳入研究的结论并对比。结果 未检索到相应药物经济学研究文献或 HTA 报告;共纳入 8 篇文献,均为系统评价 / Meta 分析,AMSTAR 量表评分均介于 8~11 分。不同研究结果表明,治疗哮喘时,使用多索茶碱患者的哮喘发作率或肺通气指标、总有效率均显著优于使用茶碱或氨茶碱患者($P < 0.05$);治疗 COPD 时,使用多索茶碱患者的喘息有效率、咳嗽有效率、哮鸣音有效率及第 1 秒用力呼气容积改善效果均显著优于使用茶碱或氨茶碱患者($P < 0.05$)。网状 Meta 分析结果显示,多索茶碱治疗 2 种疾病的有效性均优于对照。使用多索茶碱患者的胃部不适、恶心呕吐等药品不良反应发生率显著低于使用茶碱或氨茶碱患者($P < 0.05$)。结论 多索茶碱治疗哮喘和 COPD 相比茶碱 / 氨茶碱更安全、有效,后续有必要进一步开展相关药物经济学研究,为临床选药提供参考。

关键词: 多索茶碱;茶碱;氨茶碱;快速卫生技术评估;支气管哮喘;慢性阻塞性肺疾病;有效性;安全性

Rapid Health Technology Assessment of Doxofylline and Theophylline / Aminophylline in the Treatment of Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ZHENG Yujing, LI Ting, GUO Sirui, ZHAO Zinan, JIN Pengfei

(Department of Pharmacy, Beijing Hospital · National Center of Gerontology · Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences · Beijing Key Laboratory of Assessment for Clinical Risk and Individual Application of Drugs, Beijing, China 100730)

Abstract: Objective To optimize the medication treatment of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the clinic, and to provide evidence-based basis for the adjustment of relevant drug catalogues. **Methods** The pharmacoeconomic study, health technology assessment (HTA) report and systematic review / Meta-analysis of doxofylline and theophylline / aminophylline in the treatment of bronchial asthma and COPD in the WanFang, CNKI, Embase, PubMed, The Cochrane Library, International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) and corresponding official websites of various countries were included. The data processing was conducted by the qualitative description method, the conclusions of included studies were summarized and compared. **Results** No corresponding pharmacoeconomic study or HTA report was searched. A total of eight studies were included, all of which were systematic reviews / Meta-analyses, with AMSTAR score ranging from eight to eleven points. The results of different studies showed that the bronchial asthma attack rate or lung ventilation index and total effective rate

*基金项目:国家重点研发计划项目[2020YFC2008300]。

第一作者:郑宇静,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)m13681029009@163.com。

[△]通信作者:金鹏飞,男,博士,主任药师,研究方向为医院药学和药物分析,(电子信箱)j790101@163.com。

17472-17500.

- [10] WU B, LUO M, QIN Z, et al. A Multicenter Analysis of RAS inhibitors Utilization from 564711 Hypertensive Patients in China[J]. Chin J Hosp Pharm, 2019, 39(14): 1415-1419.
- [11] PEARSON RK, HAUBEN M, GOLDSMITH DI, et al. Influence of the MedDRA hierarchy on pharmacovigilance data mining results [J]. International Journal of Medical Informatics, 2009, 78(12): e97-e103.
- [12] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.

- [13] MEASE P, CHARLES - SCHOEMAN C, COHEN S, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(11): 1400-1413.
- [14] SANDBORN WJ, PANES J, SANDS BE, et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2019, 50(10): 1068-1076.

(收稿日期:2022-11-11;修回日期:2022-12-06)

in the patients using doxofylline were significantly better than those in the patients using theophylline / aminophylline in the treatment of bronchial asthma ($P < 0.05$). The results of different studies also showed that the improvement of wheezing, coughing, wheezing rate and forced expiratory volume in one second (FEV_1) in the patients using doxofylline were significantly better than those in the patients using theophylline / aminophylline in the treatment of COPD ($P < 0.05$). The results of the network Meta-analysis showed that the effectiveness of doxofylline in the treatment of bronchial asthma and COPD was higher than that of the control drug. The incidence of adverse drug reactions such as stomach discomfort, nausea and vomiting in the patients using doxofylline was significantly lower than that in the patients using theophylline / aminophylline ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with theophylline / aminophylline, doxofylline is safer and more effective in the treatment of bronchial asthma and COPD. It is necessary to carry out further relevant pharmacoeconomic studies in the future to provide a reference for selection of clinical medication.

Key words: doxofylline; theophylline; aminophylline; rapid health technology assessment; bronchial asthma; chronic obstructive pulmonary disease; effectiveness; safety

支气管哮喘(简称哮喘)和慢性阻塞性肺疾病(COPD)均为常见慢性呼吸道疾病,临床多使用支气管扩张剂对症治疗。茶碱属甲基黄嘌呤类支气管扩张剂,价格低廉,在我国使用广泛。但其治疗窗较窄,故常作为二线治疗药物,临床应根据需要监测茶碱血药浓度,以减少其药品不良反应(ADR)的发生^[1]。氨茶碱是由茶碱和乙二胺按比例组成的复盐,其药理作用主要来自茶碱,乙二胺提高了茶碱的水溶性^[2]。多索茶碱是甲基黄嘌呤衍生物,具有比茶碱更优的药理学特性^[3]。其与茶碱/氨茶碱作用相同,而前者ADR发生率相对较低^[4]。快速卫生技术评估(HTA)是针对某一具体问题,为了快速决策而衍生出的一种简化的HTA,其基于相关药品或其他卫生技术当前已有的最佳证据进行证据的快速定性合成及证据评估,以高效、有针对性地满足临床和决策者的快速决策需求^[5]。在此,利用快速HTA方法综合评价并对比多索茶碱与茶碱/氨茶碱治疗哮喘和COPD的有效性、安全性及经济性,以期临床选药提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以“doxofylline”“doxophylline”“TMDO”“2-(7'-theophyllinemethyl)-1,3-dioxolane”等为英文关键词,以“多索茶碱”“茶碱”“氨茶碱”等为中文关键词,检索万方(WanFang)、中国知网(CNKI)、Embase、PubMed、The Cochrane Library等数据库并辅以手工检索,并在线检索国际卫生技术评估机构协作网(INAHTA)及加拿大药物和卫生技术局(CADTH)、美国卫生保健研究和质量局(AHRQ)、英国国家卫生研究院(NIHR)等相应HTA官方网站。检索时限为各数据库自建库起至2021年8月30日。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究对象,哮喘或COPD患者;研究类型,HTA报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究;干预措施,给予茶碱、氨茶碱、多索茶碱;结局指标,①

为第1秒用力呼气容积(FEV_1),②为哮喘发作率,③为急救药品使用频率,④为ADR发生率,⑤为 FEV_1 /用力肺活量(FVC),⑥为呼气峰流量(PEF),⑦为总有效率,⑧为肺功能改善率,⑨为咳嗽有效率,⑩为喘息有效率,⑪为哮鸣音有效率。

排除标准:重复发表、无法获得全文或非中英文的文献;同一研究小组发表的HTA报告或系统评价/Meta分析中除最新版本外的其他版本。

1.3 文献数据提取与质量评价

使用预先设计的数据提取表对纳入研究进行数据提取。由2名评价者分别独立筛选并交叉核对,如遇分歧,则与第3名评价者协商解决。分别采用HTA checklist、AMSTAR量表(0~4分、5~8分、9~11分分别为低、中、高质量,但可信度分级还需结合其是否在重要/非重要领域存在缺陷及其严重程度)和CHEERS量表评价HTA报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究的质量。

1.4 证据合成与分析

采用定性描述方法,汇总纳入研究的结论。分析患者群、干预措施、纳入原始研究类型、原始研究个数/患者总例数、定量分析类型、主要结局指标、AMSTAR量表评分。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索得到388篇文献,未检索到相应药物经济学研究及HTA报告,筛选后最终纳入8篇^[6-13]文献,均为系统评价/Meta分析。筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入文献基本特征及质量评价

纳入文献的原始研究类型均为随机对照试验(RCT)。研究对象包括哮喘患者^[6-9]、COPD患者^[10-13]。AMSTAR评分为11分、10分、9分、8分的分别有1篇^[10]、2篇^[6-7]、3篇^[9,12-13]、2篇^[8,11]。总体质量较好。详见表1[表1中多为多索茶碱,茶为茶碱,氨为氨茶碱;①-⑪对应结局指标见1.2项下纳入标准(下文同)。直接比较

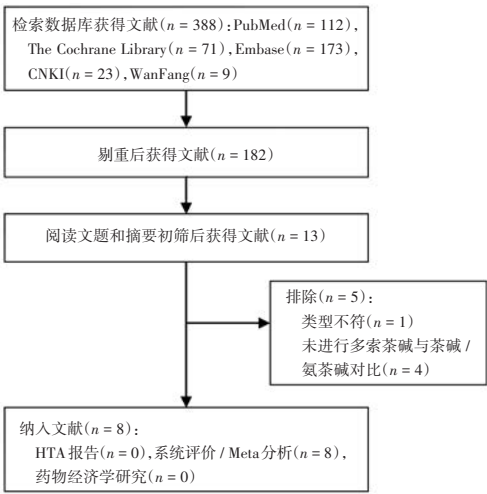


图1 文献筛选流程与结果

Fig. 1 Process and results of study screening

指传统配对 Meta 分析,混合比较指网状 Meta 分析]。

2.3 有效性评价

2.3.1 哮喘

4 篇文献中有 3 篇^[6,8-9]仅进行了直接比较,1 篇^[7]进行了直接比较及混合比较。4 篇文献均对治疗作了有效性评价,其中多索茶碱与茶碱^[6-7]或氨茶碱对比各 2 篇^[8-9]。有效性评价指标包括①⑤⑥等肺通气指标,⑦⑨⑩⑪有效率指标,以及②③⑧等。

CALZETTA 等^[6]的研究结果显示,哮喘患者肺功能(FEV₁)、哮喘发作率、急救药品使用频率的改善方面,多索茶碱和茶碱的有效性相当($P > 0.05$)。ROGLIANI 等^[7]的研究结果显示,在控制哮喘发作率方面,多索茶碱的有效性显著优于茶碱($P < 0.05$);在改善肺功能方面,二者疗效相当;在降低急救药品(沙丁胺醇)使用频率方面,多索茶碱的疗效稍优于茶碱($P > 0.05$)。网状 Meta 分析的有效性排序结果为多索茶碱 > 茶碱 >> 安慰剂。因 ROGLIANI 等^[7]的研究发表时间较 CALZETTA 等^[6]晚,且纳入研究及涉及患者数量更多,故更倾向于

采纳 ROGLIANI 等^[7]的研究结果。

文献^[8-9]显示,多索茶碱改善哮喘患者的肺通气指标(①⑤⑥等)及提高治疗总有效率方面显著优于氨茶碱($P < 0.05$)。

2.3.2 COPD

4 篇文献中有 3 篇^[11-13]为直接比较,1 篇^[10]为混合比较。2 篇文献涉及治疗有效性,评价指标包括①⑨⑩⑪。

CAZZOLA 等^[10]的研究结果显示,多索茶碱在改善 FEV₁ 方面的有效性显著优于氨茶碱和茶碱($P < 0.05$)。叶飞等^[13]的研究发现,多索茶碱对喘息有效率、咳嗽有效率、哮喘音有效率的改善效果均显著优于氨茶碱($P < 0.05$)。

2.4 安全性评价

评价指标为④,仅文献^[8]未提及。

CALZETTA 等^[6]的研究结果显示,与使用安慰剂患者比较,使用多索茶碱患者的 ADR 发生率与其相当($P > 0.05$),而使用茶碱患者显著升高($P < 0.05$)。其他 6 项研究结果均显示,使用多索茶碱患者的 ADR 发生率显著低于使用茶碱或氨茶碱患者($P < 0.05$)。其中唐仕炜等^[12]的研究结果表明,除心律失常外,使用多索茶碱患者胃部不适、恶心呕吐等茶碱类药物常见其余 ADR 发生率均显著低于使用氨茶碱患者($P < 0.05$)。

3 讨论

茶碱药理作用的分子机制尚不清楚,非选择性抑制磷酸二酯酶(PDE)、抑制肌醇磷脂 3-激酶- δ (PI3K- δ)、腺苷受体拮抗作用等可能为潜在靶点^[14]。也有研究认为,茶碱可提高染色质中某些组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)的活性,这些酶为去乙酰化赖氨酸残基的酶,从而使基因转录沉默。

多索茶碱的主要代谢产物为 β -羟乙基茶碱(β -HET),其次为茶碱,其作用机制同样欠明确。多索茶碱缺乏显著的腺苷受体拮抗作用,且其与腺苷 A₁, A_{2A}, A_{2B} 受体的亲和力均较低,口服给药后仅对腺苷 A_{2A}

表1 纳入文献的基本特征和质量评价

Tab. 1 Basic characteristics and quality evaluation of included studies

第一作者	病种	干预措施 (研究组/对照组)	原始研究		定量分析类型	主要结局指标	AMSTAR 量表 评分(分)
			类型/个数	患者例数			
CALZETTA ^[6]	哮喘	多/茶	RCT/2	483	直接比较	①②③④	10
ROGLIANI ^[7]	哮喘	多/茶	RCT/4	696	直接比较;混合比较	①②④	10
谢俊大 ^[8]	哮喘	多/氨	RCT/15	1 378	直接比较	①⑤⑥⑦	8
张学会 ^[9]	哮喘	多/氨	RCT/14	1 566	直接比较	④⑦⑧	9
CAZZOLA ^[10]	COPD	多/氨(或茶)	RCT/14	998	混合比较	①④	11
陈春艳 ^[11]	COPD	多/氨	RCT/10	894	直接比较	④	8
唐仕炜 ^[12]	COPD	多/氨	RCT/9	671	直接比较	④	9
叶飞 ^[13]	COPD	多/氨	RCT/10	1 011	直接比较	④⑨⑩⑪	9

受体有轻微影响,而对任何其他已知腺苷受体亚型无影响。与腺苷 A_1 和 A_2 受体亲和力的降低可能有助于提升多索茶碱的安全性。多索茶碱不会明显增加心肌耗氧量,这对COPD和哮喘患者来说意义重大^[15]。

FRANZONE等^[16]的研究还发现,多索茶碱在抑制腺苷诱导的气管平滑肌松弛作用方面,半数效应浓度(EC_{50})值比氨茶碱高15倍。

茶碱在我国获批适应证为缓解或预防哮喘发作,缓解哮喘性支气管炎、阻塞性肺气肿、心源性哮喘等的喘息症状,而多索茶碱为缓解或预防哮喘、慢性喘息性支气管炎和其他支气管痉挛引起的呼吸困难。有研究表明,茶碱类药物除舒张支气管平滑肌外,还可抗气道炎症、调节免疫功能,可能促成了该类药物对哮喘的预防用药,以及对COPD的疗效^[17]。国内外哮喘或COPD相关指南中,茶碱多作为二线用药被推荐,多索茶碱却鲜被提及。2022年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(简称《国家医保目录》)中,茶碱、氨茶碱均被列为医保甲类药品,多索茶碱为医保乙类药品。此外,茶碱和氨茶碱均收录于2018年版《国家基本药物目录》,而多索茶碱仍未被收录。

本研究中未检索到相关药物经济学研究,故暂未进行相关经济学评价。当前证据表明,多索茶碱治疗COPD和哮喘的有效性显著优于茶碱或氨茶碱,ADR发生率显著低于后两者,可能也与多索茶碱对腺苷受体的亲和力相对较低有关^[3]。而多索茶碱具有独特的心血管耐受性及高度稳定的血浆浓度,故用药时可由医务人员自行选择是否需要监测血药浓度;但对肝功能严重衰竭且联合喹诺酮治疗及对黄嘌呤不耐受的患者仍需强制监测^[3];在增大使用剂量时,其药品说明书也建议需注意监测血药浓度。多索茶碱过量使用时会出现严重心律不齐、阵发性痉挛等。此症状为中毒初期表现,应暂停用药,监测血药浓度,待上述中毒症状完全消失后仍可恢复用药。

综上所述,当前的临床证据显示,多索茶碱作为已在我国上市多年的茶碱类支气管扩张剂,在治疗哮喘和COPD的有效性和安全性方面均优于茶碱/氨茶碱,其心血管耐受性高,血浆浓度稳定,无须强制性监测血药浓度。因未检索到相关药物经济学研究,本研究中对经济性评价部分未能给出明确推荐。未来可考虑开展多索茶碱对比茶碱/氨茶碱治疗哮喘或COPD的药物经济学研究,进一步完善相关证据,为临床选药提供参考。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医

师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3): 170-205.

[2] 戴红艳. 氨茶碱最新临床研究进展[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(14): 274-275.

[3] 毛明清, 房丽娜, 加慧, 等. 多索茶碱的研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(4): 68-71.

[4] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2020年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(12): 1023-1048.

[5] 李海龙, 徐佩佩, 曾力楠, 等. 卫生技术评估: 医疗器械科学监管的重要工具[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(1): 2-7.

[6] CALZETTA L, HANANIA NA, DINI FL, et al. Impact of doxofylline compared to theophylline in asthma: a pooled analysis of functional and clinical outcomes from two multicentre, double-blind, randomized studies (DOROTHEO 1 and DOROTHEO 2)[J]. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2018, 53: 20-26.

[7] ROGLIANI P, CALZETTA L, ORA J, et al. Efficacy and safety profile of doxofylline compared to theophylline in asthma: a meta-analysis[J]. Multidisciplinary Respiratory Medicine, 2019, 14: 25.

[8] 谢俊大, 毛敏, 黄凤, 等. 多索茶碱与氨茶碱改善支气管哮喘患者肺通气指标的临床观察 Meta分析[J]. 中国现代医生, 2018, 56(5): 25-29.

[9] 张学会, 牛菲菲, 张晓兰, 等. 多索茶碱与氨茶碱治疗支气管哮喘的系统性评价[J]. 实用老年医学, 2013, 27(7): 575-578.

[10] CAZZOLA M, CALZETTA L, BARNES PJ, et al. Efficacy and safety profile of xanthines in COPD: a network meta-analysis[J]. European Respiratory Review, 2018, 27(148): 180010.

[11] 陈春艳. 多索茶碱与氨茶碱治疗老年慢性阻塞性肺疾病安全性 Meta分析[J]. 中国乡村医药, 2020, 27(10): 39-40.

[12] 唐仕炜, 田方圆, 谷娟, 等. 多索茶碱与氨茶碱治疗老年慢性阻塞性肺疾病安全性比较 Meta分析[J]. 中国药业, 2019, 28(4): 41-45.

[13] 叶飞, 陈路佳, 罗梦林, 等. 多索茶碱治疗慢性阻塞性肺疾病的系统评价[J]. 中国药师, 2011, 14(6): 846-848.

[14] MATERA MG, PAGE C, CAZZOLA M. Doxofylline is not just another theophylline! [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 3487-3493.

[15] ITO K, LIM S, CARAMORI G, et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(13): 8921-8926.

[16] FRANZONE JS, CIRILLO R, BARONE D. Doxofylline and theophylline are xanthines with partly different mechanisms of action in animals [J]. Drug Exptl Clin Res, 1988, 14(7): 479-489.

[17] 王玉娇. 茶碱类药物的研究进展及应用[J]. 中国医药指南, 2016, 14(21): 26-27.

(收稿日期: 2022-05-19; 修回日期: 2022-12-18)