

肺内吸入给药治疗哮喘和慢性阻塞性肺病研究进展

何光杰¹, 李宏^{2*}, 李静¹, 孙亮¹, 韩英³

1. 天津药业集团有限公司, 天津 300171

2. 天津生物化学制药有限公司 销售部, 天津 300308

3. 天津信诺制药有限公司, 天津 300400

摘要: 哮喘和慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是最常见的呼吸道疾病之一, 全球分别有 3 亿和 2.1 亿患者。肺部吸入给药是治疗和管理哮喘、COPD 等呼吸道疾病的首选给药方式, 而患者的依从性与该类制剂的疗效优劣有密切关系。综述现在已经上市的肺部吸入给药治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病的主要剂型和药品, 以及雾化吸入剂、定量吸入剂和干粉吸入剂对患者依从性的影响, 并认为提高患者依从性需要反复提供给患者个性化用药和正确使用给药装置的指导。

关键词: 肺内吸入给药; 雾化吸入剂; 压力定量吸入剂; 吸入粉雾剂; 哮喘; 慢性阻塞性肺疾病; 依从性

中图分类号: R961 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2015)06-0690-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.06.023

Research progress on pulmonary drug delivery and adherence for treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease

HE Guang-jie¹, LI Hong^{2*}, LI Jing¹, SUN Liang¹, HAN Ying³

1. Tianjin Tianyao Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300171, China

2. Marketing Department, Tianjin Biochemical Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300308, China

3. Tianjin Kinovata Pharmaceutical Group Co., Ltd., 300400, China

Abstract: Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are common respiratory diseases. Globally, 300 million people suffer from asthma and 210 million people from COPD respectively. Pulmonary drug delivery is the preferred administration mode for the treatment and management of pulmonary diseases, such as asthma and COPD, and adherence has closely relationship with the efficacy of this inhaler therapy. The main inhalers and inhaler medicines of pulmonary drug delivery available in the marketplace, and the impact of nebulizers, metered-dose inhalers, and dry powder inhalers on the adherence are reviewed. Promoting adherence involves a provision of guidance for personalized administration and right use of pulmonary drug delivery system are concluded.

Key words: pulmonary drug delivery; nebulizer; pressurised metered dose inhaler; dry powder inhaler; asthma; chronic obstructive pulmonary disease; compliance

哮喘和慢性阻塞性肺疾病 (简称慢阻肺, COPD) 是最常见的呼吸道疾病之一, 全球分别有 3 亿和 2.1 亿患者。肺部吸入给药是预防和治疗哮喘、COPD 等呼吸道疾病的首选给药方式。吸入疗法是治疗呼吸道疾病的古老方法, 也是至今认为最有效和最安全的疗法。我国清代吴尚先所撰的内病外治专著《理瀹骈文》中收载有十余首鼻嗅方药, 治头痛、呃逆、疟疾、产后血晕等病证^[1]。鼻嗅法就是让患者用鼻嗅吸药气或药烟以治疗疾病, 可能是我

国最早的吸入疗法。现代吸入疗法可追溯至 20 世纪 50 年代。1956 年由 Riker 实验室 (现在的 3M Pharmaceuticals 公司) 开发上市全球首个压力定量吸入剂, 即含肾上腺素的 Medihaler-EpiTM 和含异丙肾上腺素的 Medihaler-IsoTM, 距今已有 60 多年的历史。

肺部给药制剂主要有雾化吸入剂 (nebuliser, 也称喷雾剂)、压力定量吸入剂 (pMDI, 也称气雾剂) 和干粉吸入剂 (DPI, 也称吸入粉雾剂); 所用药物包括短效 β_2 受体激动剂 (SABA)、长效 β_2 受

收稿日期: 2015-09-15

作者简介: 何光杰 (1963—), 男, 天津人, 硕士, 研究方向为药品研发、生产及管理。E-mail: hegi@tjpc.com.cn

通信作者: 李宏 (1963—), 男, 天津人, 研究方向为医药产品的学术推广。E-mail: lih1963@163.com

体激动剂 (LABA)、短效毒蕈碱拮抗剂 (SAMA)、长效毒蕈碱拮抗剂 (LAMA)、吸入性糖皮质激素 (ICS) 等。最初出现的是非选择性 β -受体激动剂肾上腺素和异丙肾上腺素 pMDI 治疗哮喘, 上市之初异丙肾上腺素 pMDI 非常热销, 1959—1965 年其销量增长了 600%。但是, 流行病学调查发现 1961—1966 年哮喘患者死亡率增高是由于滥用 pMDI 的结果, 发现异丙肾上腺素的毒性是引发哮喘患者死亡的主要原因, 于是使用选择性短效 β -受体激动剂沙丁胺醇取而代之^[2]。1967 年色甘酸钠旋转吸入器 Spinhaler® (Sanofi-Synthelabo 公司) 上市, 这也是全球范围内的第一款 DPI, 后来由于其抗炎作用较弱渐渐淡出了市场。20 世纪 70 年代初, 吸入性糖皮质激素上市, 之后的 90 年代上市了长效 β -受体激动剂。时至今日, 吸入疗法特别是 ICS 和 LABA 早已成为治疗哮喘和 COPD 的基石, 间羟异丙肾上腺素、吡布特罗、福莫特罗、沙丁胺醇、异丙肾上腺素、特布他林、沙美特罗、氟尼缩松、曲安奈德、安奈德、环索奈德、倍氯米松、布地奈德、氟替卡松等药品应用于临床, 并为全球哮喘防治倡议 (Global Initiative for Asthma, GINA)^[3]、慢性阻塞性肺病全球倡议 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)^[4]、英国胸科学会 (British Thoracic Society) 等国际组织和专家^[5-10]以及中华医学会呼吸病学分会^[11-13]、中华医学会儿科学分会^[14]和国内有关专家^[15-18]发布的众多国内外指南和专家共识推荐。

肺部因其特殊的生理功能而特别适用于药物治疗某些特殊疾病的靶器官。肺部吸入给药对哮喘、COPD、囊性纤维化等肺部疾病的治疗以及多肽和蛋白质类药物、基因药物以及疫苗等全身给药有着重要意义。肺部吸入给药具有许多独特优势^[19-21]: (1) 肺部吸收表面积巨大 (约 100 m^2); (2) 给药途径无创; (3) 肺泡单层上皮细胞较薄, 药物透过速度很快; (4) 血液流速快; (5) 可避免药物的“首过效应”, 提高生物利用度; (6) 药物直达作用靶位发挥局部治疗作用; (7) 起效迅速; (8) 相对于全身给药减少了药量, 非常适合治疗呼吸系统疾病。肺部吸入给药因其上述优势, 目前正由单一的治疗哮喘、COPD 和囊性纤维化等药物向抗生素、麻醉止痛药、免疫抑制制剂、多肽和蛋白质类药物、生长激素、基因药物、抗肿瘤药物以及疫苗等更广阔的方向发展。综述现在已经上市的肺部吸入给药

治疗这类疾病的主要剂型和药品, 以及雾化吸入剂、定量吸入剂和干粉吸入剂对患者依从性的影响, 为新药研发提供依据。

1 肺部吸入给药的主要剂型和药品

1.1 肺部吸入给药的主要剂型

肺部吸入给药主要有喷雾剂、气雾剂和吸入粉雾剂 3 种剂型。

1.1.1 喷雾剂 系指含药溶液、乳状液或混悬液填充于特制的装置中, 使用时借助手动泵的压力、高压气体、超声振动或其他方法将内容物呈雾状物释出, 用于肺部吸入的制剂^[22]。这是患者通过吸嘴或面罩将细雾状药物吸入肺部治疗疾病的一种方法, 是急诊室、病房和儿科治疗室常备的治疗哮喘和 COPD 急性发作以及慢性病的医疗器械。常用的药物有支气管扩张剂、糖皮质激素和抗生素等。喷雾剂分为喷射雾化器 (jet-nebulizer)、超声雾化器 (ultrasonic nebulizer) 和振动筛雾化器 (vibrating mesh nebulizer)。

1.1.2 气雾剂 (pMDI) 系指含药溶液、乳状液或混悬液与适宜抛射剂共同装封于具有特制阀门系统的耐压容器中, 使用时借助抛射剂的压力将内容物呈雾状物喷出, 用于肺部吸入的制剂^[22]。气雾剂分为单纯 pMDI、带储雾器 (space) 的吸入气雾剂以及呼吸驱动型吸入气雾剂 (BA-pMDI)。定量吸入剂 (MDI) 于 20 世纪 50 年代中叶面世, 相对于雾化吸入剂, 患者使用更方便, 剂量更准确而且重复性高。当时采用了 2 项新技术, 使用氟利昂^[23]作抛射剂以及剂量控制阀, 其中氟利昂既作为释放药物的动力源, 还兼作药物的溶剂或悬浮剂。最初的 pMDI 剂量计数器都是间接计数, 患者使用不方便。为了改进患者呼吸与驱动不协调的问题, 研发并上市了呼吸驱动 pMDI 等改进型, 比传统的 pMDI 使用更加方便灵活。20 世纪 70 年代末, 储雾器面世, 储雾器除了能减少药物在口咽部的沉积, 还能提高药物在肺部渗透, 促进了 pMDI 快速发展。储雾器是 pMDI 的附属装置, 主要是为了克服患者吸气与驱动不协调问题专门设计的, 特别适合低龄儿童和老年人使用。

1.1.3 吸入粉雾剂 (干粉吸入剂, DPI) 系指微粉化药物或与载体以胶囊、泡囊或多剂量贮库形式, 采用特制的干粉吸入装置, 由患者主动吸入雾化药物至肺部的制剂^[22]。DPIs 不含抛射剂, 由粉末吸入装置和供吸入用的药物干粉组成, 传递到肺部

的药量取决于患者的吸气速度。DPI 按剂量可分为单剂量、多剂量和贮库型,按药物的储存方式可分为胶囊型、囊泡型和贮库型;按装置的动力来源可分为吸入气流驱动型、压缩空气驱动型和电池马达驱动型。

自从 1967 年全球第一款 DPI 上市以来,粉末吸入装置已由第 1 代的被动型单剂量(胶囊型)装置,历经第 2 代的多剂量技术,发展至第 3 代的贮库型,即利用压缩气体或电能和机械能分散处方中的药物的主动装置。第 1 代 DPI 是呼吸激活单剂量(胶囊型)给药装置。药物传递到肺部的药量取决药粉粒径以及药物-载体的解聚,更重要的是患者的吸气速度。代表产品有 Aeroliser、Handihaler、Rotahaler、Spinhaler、Twin caps 和 Flow caps 等。第 2 代 DPI 是呼吸激活贮库型多剂量给药装置和单元型多剂量给药装置,单元型多剂量 DPI 比多剂量 DPI 处方重复性更佳。多剂量 DPI 代表产品有 Easyhaler、Clickhaler、Ultrahaler、Novolizer。单元型多剂量 DPI 代表产品有 Diskus/Accuhaler、Tudorza Pressair (Genuair inhaler)、Turbuhaler 和 Twisthaler 等。第 3 代 DPI 利用压缩气体或电能和机械能分散处方中的药物,特点是设计更加精致,更加人性化。其代表产品有 Exubera (单剂量)和 Airmax (多剂量)^[24]。由于 DPI 多剂量包装,可以在长时间内供患者吸入给药,大概是 pMDI 主要竞争对手。而且 DPI 还可以显示全部药物是否用尽^[25]。DPI 中的药粉是随着患者吸入的气流进入肺部,所以不存在患者协调吸入和驱动的问题。

1.2 肺部吸入给药的上市药品

肺部吸入制剂主要用于治疗哮喘、COPD 和囊

性纤维化等疾病,所用药物包括由 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物和糖皮质激素组成的单方或复方制剂。用于治疗哮喘和 COPD 的雾化吸入剂有阿斯利康的普米克令舒(吸入用布地奈德混悬液)、勃林格殷格翰的爱全乐(吸入用异丙托溴铵溶液)和可必特(吸入用复方异丙托溴铵溶液即异丙托溴铵/沙丁胺醇)、葛兰素的万托林(吸入用硫酸沙丁胺醇溶液)、阿斯利康的博利康尼(硫酸特布他林雾化液)以及 Zambon Italia S.R.L.公司的富露施(吸入用乙酰半胱氨酸溶液)等。

用于治疗哮喘和 COPD 的 MDI 和 pMDI 有葛兰素史克的辅舒酮(丙酸氟替卡松吸入气雾剂)和万托林(硫酸沙丁胺醇气雾剂)、勃林格殷格翰的爱全乐(异丙托溴铵气雾剂)以及 Chiesi Farmaceutici S.P.A 的吸入用倍氯米松福莫特罗气雾剂和布地奈德气雾剂等。

目前已上市的 DPI 产品众多,有葛兰素的舒利迭(沙美特罗替卡松粉吸入剂)和施立稳(羟萘酸沙美特罗吸入粉雾剂)以及依乐韦(扎那米韦吸入粉雾剂)、阿斯利康的信必可都保(布地奈德福莫特罗粉吸入剂)和奥克斯都保(富马酸福莫特罗粉吸入剂)、勃林格殷格翰的思力华(噻托溴铵粉吸入剂)、诺华的昂润(马来酸茚达特罗吸入粉雾剂)以及 Orion Corporation 公司的布地奈德吸入粉雾剂和硫酸沙丁胺醇吸入粉雾剂等。肺部吸入给药剂型和常用药物详见表 1^[3-18]。

通过几十年的发展,人们已认识到吸入给药是治疗哮喘和 COPD 等疾病的简单有效方法。随着肺内吸入剂的制造技术及相关理论日臻成熟、新的处方及装置设计得以不断应用,其应用范围也从 SABA、

表 1 肺部吸入给药 3 种剂型的常用药物

Table 1 Three inhalers of drugs commonly used in pulmonary drug delivery

分类	雾化吸入剂	压力定量吸入剂	干粉吸入剂
β_2 受体激动剂	福莫特罗、沙丁胺醇、硫酸特布他林	间羟异丙肾上腺素、吡布特罗、福莫特罗、沙丁胺醇、异丙肾上腺素、特布他林、沙美特罗	福莫特罗、沙美特罗、沙丁胺醇、硫酸特布他林、茚达特罗、克仑特罗
抗胆碱能药物	异丙托溴铵	异丙托溴铵	噻托溴铵、异丙托溴铵、阿地溴铵、甘罗溴铵
糖皮质激素	布地奈德、倍氯米松	氟尼缩松、曲安奈德、安奈德、环索奈德、倍氯米松、布地奈德、氟替卡松	布地奈德、莫米松、氟替卡松、倍氯米松
其他	乙酰半胱氨酸	伊洛前列素、硝酸异山梨酯、亚硝酸异戊酯、利巴韦林、色甘酸钠	扎那米韦、拉尼米韦

LABA、SAMA、LAMA 和 ICS 治疗哮喘和 COPD 等呼吸系统疾病拓展到抗生素、祛痰药、止痛药、化疗药、疫苗以及胰岛素和环孢素 A 等多肽和蛋白质类药物新领域。

2 肺部吸入给药各种剂型的比较

喷雾剂、气雾剂和吸入粉雾剂等肺部给药剂型设计原理各不相同,各有优缺点,以下就各种肺部给药剂型的优缺点进行分析^[26]。

2.1 喷雾剂

喷雾剂包括喷射雾化器、超声雾化器和振动筛雾化器。这类吸入装置的优点主要是适合任何年龄患者人群使用,与 pMDI 相比无需使用抛射剂,可用于雾化 pMDI 或 DPI 无法传递的药物。同时可避免使用其他吸入装置吸入和启动不协调的问题。此外,振荡筛雾化器属于便携式喷雾剂,使用时无需外接电源。相比其他吸入装置,雾化器的缺点包括治疗时间长、雾化悬浮液药物疗效不佳等。此外,不同种类雾化器释放的药物剂量和颗粒粒径相差很大,从而对疗效影响较大。患者使用气动喷射雾化器呼气时会丢失部分药物,逸出的药物对周围环境和人的健康会造成影响。而且,雾化装置清洁不彻底会引发细菌污染风险。

2.2 气雾剂

气雾剂根据药液形态、是否有储雾器,大致分为 3 种类型:混悬液或溶液 pMDI、超细颗粒粉 pMDI、带储雾器 pMDI。

2.2.1 混悬液或溶液 pMDI 药液为混悬液或溶液的 pMDI 采用氢氟烷为抛射剂,其优点是便携、小巧、治疗时间短、不会出现雾化装置因清洁不彻底引发细菌污染以及每揿给药定量准确等。但是,其缺点是药物在肺部沉积少,口咽部沉积高,容易产生不良反应;需要患者协调吸入和启动装置联动,对于年老协调性差的患者使用不方便。大多数这类吸入装置由于没有计数器之类的装置,患者使用过程中无法获知剩余剂量。

2.2.2 超细颗粒粉 pMDI 采用氢氟烷为抛射剂、药液为超细颗粒粉的 pMDI 的优点是便携、小巧、治疗时间短、无细菌污染风险,相对于药液为混悬液或溶液的 pMDI 每揿给药定量准确。特别适用于糖皮质激素给药,当使用 QVAR[®]吸入器时,给患者处方糖皮质激素的剂量是传统 pMDI 的一半。但是,缺点是打开药品包装后需要装填或者是药物全部用净后需要重新装填药物,患者使用比较麻烦。

此外,这类上市产品少,仅有 QVAR[®]、Alvesco[®] 和 Foster[®]等。

2.2.3 储雾器 pMDI 储雾器也称储物罐,起到缓冲作用。患者使用时先将药物喷在储雾器内,然后吸入储雾器内的药物,既避免喷药与吸药的不同步,又减少药物微粒在呼吸道上部的嵌顿和沉积。因此,与单独使用 pMDI 相比,对患者协调吸入和启动吸入装置联动的要求不高,方便年老协调性差患者使用。配合储雾器使用的 pMDI 与单独使用 pMDI 相比,药物在口咽部沉积减少,提高了药物在肺部沉积率。即使急性发作时给药也能保持高效传递药物,方便急诊患者使用。但是,使用带储雾器的 pMDI 给药步骤非常关键,操作失误会使吸入药量不足甚至零吸入。给药结束后,还需按指定方法清洁。而且,塑料储雾器产生的静电作用易使剂量不足或者每揿剂量之间不均衡。此外,配合储雾器使用的 pMDI 与单独使用 pMDI 相比,售价高、携带不方便。

2.3 吸入粉雾剂

吸入粉雾剂包括呼吸驱动型 DPI 和电驱动型 DPI。其优点是便携、小巧、大多是多剂量装量,即一个包装可以使用多次,方便患者使用。即使是单剂量装量,都是单独密封包装。呼吸驱动型 DPI 无需外接电源,无需抛射剂,避免了氟里昂对臭氧层的破坏。而且,患者无需协调吸入和启动吸入装置的联动,这在使用 pMDI 时是必须掌握的技巧。而且,大多数多剂量 DPI 均有剂量计数器,方便患者查看剩余剂量。但是,使用 DPI 需要用力吸气以雾化药物,这可导致大多药物沉积在口咽部,因为释放药物与吸气速度正相关是设计 DPI 装置的原理,如果吸气速度太慢则释放剂量低甚至药物零释放。因此患者需要在开始就用力吸气,不能逐步提高吸气速度,准备吸入以及在吸入过程中时必须保持吸入器直立状态。此外,单剂量 DPI 需要反复装填药物,容易出错。

通过以上对比分析可以得出以下 3 个结论:(1) 喷雾剂同 pMDI 相比,喷雾剂能使较大剂量的药物到达肺深部,而且避免了药物和抛射剂不相容以及吸入和启动不协调等问题。(2) pMDI 因其使用方便、药液不易被细菌污染等优点成为目前广泛使用的吸入给药剂型;但存在启动和吸入不协调、患者个体差异大、启动时抛射剂快速蒸发产生口咽部冷效应以及氟里昂对大气层中臭氧层的破坏等缺点,

使得 pMDI 在使用上受到一定限制。(3) DPI 作为肺部给药的新剂型, 药物粉末进入体内的动力来源于患者的吸气启动装置或通过机械动力、电力等启动装置释放药物, 消除了 pMDI 吸入和启动不协调的问题, 特别适合于老年患者和低龄儿童合理用药; 不使用抛射剂, 递送到肺部的药物剂量很小。

3 各种剂型对患者依从性的影响

有研究显示, 影响哮喘患者依从性的相关因素包括患者因素、疾病因素、治疗因素和医护人员因素^[38]。患者因素包括缺乏疾病和治疗相关知识、排斥诊断结论、年龄、文化程度、体能下降等, 疾病因素包括病症较轻、病症时好时坏或变化无常、慢性病或急性发作等, 治疗因素包括不良反应、医疗成本高、频繁住院、使用吸入剂需要技巧、起效时间延长等, 医护人员因素包括医患交流差、没有对患者进行必要的教育。

患者对吸入装置的顺应性、使用频率以及干粉传递技术都影响着药物的疗效优劣, 最终决定疾病能否有效控制。换言之, 使用肺部吸入剂的临床疗效不仅仅只取决于药物本身, 还取决于给药装置的性能以及患者操作的正确性。依从性 (adherence) 和顺从性 (compliance) 在医学领域经常是可以通用的, 实际上两者并不是同义词。依从性更强调来自患者自身的积极性, 患者自愿听从医生建议并严格执行治疗方案。顺从性多是指患者被动听从医生建议并执行治疗方案。医学界对哮喘治疗依从性话题从未停止, 通过对各种肺部给药制剂的优缺点分析, 喷雾剂、pMDI 和 DPI 在是否携带方便、患者是否容易操作、是否需要患者协调吸入和启动吸入装置和售价等方面各有特点, 因此需要医生综合考虑患者因素和制剂技术因素后为患者处方最适合的喷雾剂。

肺部吸入给药的装置分 3 大类, 每一类又根据作用机制不同而细分为多种药品, pMDI 和 DPI 各有优势。吸入剂量和临床疗效除与药物本身及配方有关外, 还和不同剂型多用的给药装置密切相关。吸入疗法是管理哮喘和 COPD 等阻塞性肺疾病的基石, 相对于全身给药而言, 它具有药物直达疾病靶位、起效快、疗效好以及不良反应小等特点^[3-4]。因此, 患者应用吸入剂将比口服药更有挑战性。已有研究显示, 口服药的依从性高于吸入剂^[27]。哮喘患者依从性差会导致哮喘急性发作、急诊就诊率、住院率以及哮喘相关疾病病死率增高等严重后果^[28-30]。

一般而言, 患者使用 pMDI 要求具有撤压并吸入的协调性良好。为了克服儿童和老年患者协调性差的缺点, 推荐储雾器联合 pMDI 一同使用。因为储雾器能减少氟利昂抛射剂快速蒸发而产生的制冷效果, 从而优化了撤压 pMDI 与患者吸入药物的协调性^[31]。DPI 主要以患者的吸气作为药物给药的动机, 因此, 要求患者从吸气开始一直保持用力深呼吸直至结束。患者在实际使用过程中, 由于存在各种原因的吸气受限情况, 如哮喘和 COPD 患者的吸气速度比健康人低, 这就会影响到药物在气道里的分布和沉积, 进而降低疗效^[32]。许多 COPD 患者, 特别是中重度患者经过吸入方法培训后都能提高 DPI 吸入器内气流速度。虽然提高的幅度不高, 但是足以将可能由于吸气速度低沉积在口腔的粉末吸入并沉积在肺部^[33]。同时, 患者也会发现使用 MDI 时经过培训很容易完成缓慢吸入, 从而提高由于操作吸入器不当导致的疗效下降^[33]。因此, 哮喘管理中重要的举措是教育患者学习掌握正确的药物吸入方式。

郭丽华^[34]分析 240 例 COPD 患者使用定量吸入气雾剂过程中出现的错误发现, 错误操作频率最高的为“屏气不足 10 s”和“喷吸不同步”, 分别占总操作错误的 36.99%和 29.91%。除性别以外, 年龄、文化程度、病理程度、病程、接受健康教育等均与定量吸入气雾剂的正确使用方法有一定的相关性 ($P < 0.05$); 其中, 以年龄 ($P = 0.032$) 和文化程度 ($P = 0.029$) 这两个因素对气雾剂正确吸入的影响程度最大。低龄、女性及文化程度高的患者能较规范用药^[35]。林小玉^[36]对 COPD 患者使用干粉吸入剂的依从性及影响因素进行调查分析显示, 使用干粉吸入剂依从性差的患者中 59.62%觉得干粉吸入剂的使用方法不容易掌握。这主要是由于老年人记忆力及理解能力下降造成的。

此外, 中国呼吸病专家咨询小组 2006 年 7 月至 10 月在中国 6 大城市对 258 名呼吸科医师和 723 例稳定期 COPD 患者进行横断面调查发现, 虽然高达 82%医生认为大多数 COPD 患者治疗依从性较好, 但是还有 50%的患者存在不遵医嘱而自行减药或停药的现象^[37]。

由此可见要提高肺部吸入给药的疗效, 除了药物制剂的因素外, 患者依从也是不可忽视的因素, 患者、药物以及吸入器三者相辅相成缺一不可。因此, 要提高肺部吸入给药治疗哮喘和 COPD 等疾病

的疗效, 必须加强医患之间的有效沟通, 由医护人员对患者进行疾病预防和正确使用吸入器的全方位干预与指导, 最终才能提高患者用药的依从性和顺从性。

4 结语

近年来肺部吸入给药无论是治疗肺内疾病, 还是肺外疾病均获得高度重视。随着呼吸道疾病的发病率和病死率逐年上升, 肺部吸入给药作为治疗多种疾病的无创给药方法及其独特优势已成为药品市场的热点。

通过对现在已经上市的肺部吸入给药治疗哮喘和 COPD 的主要剂型和上市药品, 肺部吸入给药各种剂型的比较, 以及雾化吸入剂、定量吸入剂和干粉吸入剂对患者依从性的影响的分析, 要提高肺部吸入给药的疗效, 除了药物制剂的因素外, 患者依从也是不可忽视的因素, 患者、药物以及吸入器三者相辅相成缺一不可。

但是由于这些疾病本身以及药物治疗的复杂性使之成为现实也存在很大困难。随着对药物配方、吸入器性能的改进和创新, 加上医护人员对患者进行疾病预防和正确使用吸入器的全方位干预与指导, 形成良好的医患关系以及为患者提供个性化的给药方案, 患者依从性和顺从性将会大为提高, 更有利于肺部吸入给药发挥管理呼吸道疾病的临床疗效, 从而降低哮喘和 COPD 相关复发率和病死率。

参考文献

- [1] 吴师机. 理渝骈文 [M]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 416-425.
- [2] Inman W H, Adelstein A M. Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised aerosols [J]. *Lancet*, 1969, 294(7625): 279-285.
- [3] Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) [EB/OL]. (2015-04-01) [2015-06-09]. <http://www.ginasthma.org/>.
- [4] Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [EB/OL]. (2015-01-01) [2015-06-09]. <http://www.goldcopd.org/>.
- [5] National Institute for Health and Care Excellence. Colistimethate sodium and tobramycin dry powders for inhalation for treating pseudomonas lung infection in cystic fibrosis. (NICE technology appraisal guidance 276) [EB/OL]. (2013-03-01) [2015-06-09]. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta276/resources/guidance-colistimethate-sodium-and-tobramycin-dry-powders-for-inhalation-for-treating-pseudomonas-lung-infection-in-cystic-fibrosis-pdf>.
- [6] Mogayzel P J Jr, Naureckas E T, Robinson K A, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(7): 680-689.
- [7] Boe J, Dennis J H, O'Driscoll B R, et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers [J]. *Eur Respir J*, 2001, 18(1): 228-242.
- [8] Heijerman H, Westerman E, Conway S, et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus [J]. *J Cyst Fibros*, 2009, 8(5): 295-315.
- [9] British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline [Internet] Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland (SIGN 141) [EB/OL]. (2014-10-01) [2015-06-09]. <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf>.
- [10] Burchett D K, Darko W, Zahra J, et al. Mixing and compatibility guide for commonly used aerosolized medications [J]. *Am J Health-Syst Pharm*, 2010, 67(3): 227-230.
- [11] 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(2013年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(4): 1-10.
- [12] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识(2014年修订版) [J]. *临床儿科杂志*, 2014, 32(6): 504-411.
- [13] 洪建国, 陈强, 陈志敏, 等. 儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(4): 265-269.
- [14] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 支气管舒张剂在儿童呼吸道常见疾病中应用的专家共识 [J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(4): 373-379.
- [15] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2008年修订版) [J]. *中华儿科杂志*, 2008, 46(10): 745-753.
- [16] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2008, 31(3): 177-185.
- [17] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 中华医学会儿科分会. 中国支气管哮喘防治指南(基层版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(5): 331-336.
- [18] 成人慢性气道疾病雾化吸入治疗专家组. 成人慢性气道疾病雾化吸入治疗专家共识 [J]. *中国呼吸与危重*

- 监护杂志, 2012, 11(2): 105-110.
- [19] Sung J C, Pulliam B L, Edwards D A. Nanoparticles for drug delivery to the lungs [J]. *Trends Biotechnol*, 2007, 25(12): 563-570.
- [20] Sunitha R. Drug delivery and its developments for pulmonary system [J]. *Int J Pharm Chem Biol Sci*, 2011, 1(1): 66-82.
- [21] Garg T, Goyal A K. Biomaterial-based scaffolds—current status and future directions [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, 11(5): 767-789.
- [22] 中国药典 [S]. 二部. 2010: 附录 I L.
- [23] Clark A R. Medical aerosol inhalers: past, present, and future [J]. *Aerosol Sci Technol*, 1995, 22: 374-391.
- [24] Kaur R, Garg T, Rath G, *et al*. Advanced aerosol delivery devices for potential cure of acute and chronic diseases [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2014, 31(6): 495-530.
- [25] Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children [J]. *Respir Med*, 1994, 88(5): 373-381.
- [26] Laube B L, Janssens H M, de Jongh F H, *et al*. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(6): 1308-1331.
- [27] Cohn R C. A review of the effects of medication delivery systems on treatment adherence in children with asthma [J]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2003, 64(1): 34-44.
- [28] Bender B, Milgrom H, Rand C. Nonadherence in asthmatic patients: is there a solution to the problem? [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1997, 79(3): 177-185.
- [29] Ordonez G A, Phelan P D, Olinsky A, *et al*. Preventable factors in hospital admissions for asthma [J]. *Arch Dis Child*, 1998, 78(2): 143-147.
- [30] Milgrom H, Bender B, Ackerson L, *et al*. Noncompliance and treatment failure in children with asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1996, 98(6): 1051-1057.
- [31] Lavorini F, Fontana G A, Usmani O S. New inhaler devices—the good, the bad and the ugly [J]. *Respiration*, 2014, 88(1): 3-15.
- [32] Wieshammer S, Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: which factors determine the frequency of handling errors? [J]. *Respiration*, 2008, 75(1): 18-25.
- [33] Al-Showair RA1, Tarsin W Y, Assi K H, *et al*. Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? [J]. *Respir Med*, 2007, 101(11): 2395-2401.
- [34] 郭丽华, 胡克. 影响 COPD 患者正确吸入定量气雾剂因素的 Logistic 回归分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(2): 137-140.
- [35] 陈恒屹, 曹国强. 影响干粉吸入剂规范使用相关因素的调查分析 [J]. 重庆医学, 2011, 40(17): 1742-1744.
- [36] 林小玉, 陈群. COPD 患者使用干粉吸入剂依从性影响因素及护理对策 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(3): 449-450.
- [37] 何权瀛, 周新, 谢灿茂, 等. 中国部分城市稳定期慢性阻塞性肺疾病治疗现状断面调查 [J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(4): 354-357.
- [38] Fish L, Lung C L. Adherence to asthma therapy [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2001, 86(Suppl 1): 24-30.