

本文摘自著名药学专家金有豫教授指导、北京药学会组织专家编译的内部学习资料《呼吸系统疾病的药物治疗》一书。本刊 2006 年第五期曾经刊载了部分内容，本期继续刊载有关章节，供广大临床药师和医师学习参考。为方便读者与文献原文对照，我们在译文中保留了原文的所有序号。

——编者按

## 哮喘

H. William Kelly and Christine A. Sorkness

### 治疗：哮喘

#### 哮喘的气雾剂疗法

就哮喘而论，气雾剂给药具有定点释放优势，因此可增加治疗率。<sup>2,24</sup>吸入短效的  $\beta_2$ 激动剂与注射和口服药物相比可产生更加快速的支气管舒张作用，同时最大程度的对抗 EIB 和其他激发因素。<sup>25</sup>吸入肾上腺皮质激素比全身给药更能减低 BHR。<sup>2</sup>某些特定药物（如色甘酸钠、萘多罗米、福莫特罗、沙美特罗和异丙托溴铵）只有吸入给药有效。<sup>2,24</sup>由于全球禁止生产和使用氟立昂（CFC），以 CFC 作为抛射剂的定量吸入器（MDIs）生产厂商，正在开发新的装置来输送局部活性药物。<sup>2,24</sup>因此，理解气雾剂药物输送原理是达到最佳哮喘治疗的基础。表 26-4 列出了治疗性气雾剂肺部沉积的决定因素。

#### 输送装置的确定

用于治疗的气雾剂装置包括抛射式雾化器、超声雾化器、定量吸入器和干粉吸入器（DPIs）。决定气溶胶沉淀位置的一个最重要的装置因素是微粒大小。<sup>24</sup>释放治疗作用气溶胶的装置通过气体力学产生直径 0.5 到 35 微米的微粒。<sup>24</sup>大于 10 微米的微粒沉积在口咽部，5 到 10 微米的微粒沉积在气管和大支气管，1 到 5 微米大小的微粒可到达下气道，小于 0.5 微米的微粒可像气体样活动，可被呼出。在哮喘中，气道，而不是气泡，是药物输送的靶位。能被吸入的微粒可通过三种机理沉积在气道：（1）惯性撞击，（2）重力沉积，（3）布朗扩散。前两种机理对治疗性的气溶胶是最重要的，还可能是唯一能由病人调节的因素。

每个类型的释放装置可产生特定特性的气溶胶，因此一个装置有关释放的技术特性不能用于推知其他种类的装置。例如，定量吸入器（MDI）能释放推动剂量的 5% 到 50%；干粉吸入器（DPI），释放标示剂量的 10% 到 30%；

雾化器，起始剂量的 2% 到 15%。<sup>24</sup>MDIs 和 DPIs 比雾化器优越，方便携带并且患者顺应性好。MDIs 由一个加压的贮药器和定量阀门组成；贮药器中含有活性药物，低蒸汽压的抛射剂例如氟立昂（CFC）或氢氟烷（HFA），潜溶剂和/或表面活性剂。<sup>24</sup>这些成分中任何一个发生改变，美国食品和药品监督管理局（FDA）就认为是一种新药，需要在批准前进行稳定性、安全性和有效性研究。药物既可以是溶液也可以是微粒粉末的混悬液。为了使分散的混悬液精确释放，必须摇动贮药器混匀药物。计量室测量溶液体积，因此这个装置必须将阀门杆向下使计量室充满液体<sup>24</sup>（图 26-4）。当驱动贮药器时，装置通过强烈的喷射释放抛射剂和药物，它的微粒较大（质量中位数直径 [MMAD] = 45 微米）<sup>24</sup>（见图 26-4）。当发生气化时，微粒大小依赖于不同的 MDI，质量中位数直径 [MMAD] 减小到最终的 0.5 到 5.5 微米。以 CFC 为抛射剂的 MDI 喷射的气溶胶，质量中位数直径 [MMAD] 最小，喷射距离可以超过 10 英寸，而以 HFA 为抛射剂的 MDI 可喷射距离为 6 英寸。<sup>24</sup>

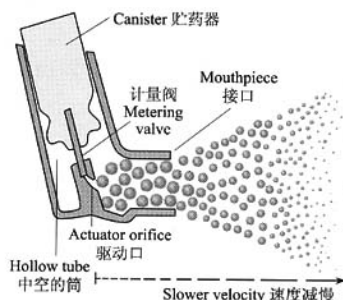


图 26-4 一个计量剂量吸入器的插图，证明不同粒径的气雾剂向外喷射的距离不同。

呼吸驱动的 MDI 自动喷吸器，通过操作杆向上翻起装载药物，挡板被吸气的压力开启，然后所需药量就从贮

药器的计量室喷出。<sup>24</sup>使用呼吸驱动 MDIs 显著降低了达到恰当激发所需的手-肺协调,但这种装置不允许使用连接储雾器。

连接储雾器常与 MDI 合用,以减少口咽部的沉积,增加肺部的输送。<sup>2,26</sup>但是,并不是所有的连接储雾器都产生同样的效果。连接储雾器的设计有很多种,从用于分离 MDI 和嘴的简单开口管,到吸气时可打开的有单通道阀门的贮药室(后者是更受欢迎的系统)。连接储雾器的目的是吸入前使抛射剂汽化。使用连接储雾器装置启动后有助于药物吸入,减低手-肺协调性的要求,并使得大量药物微粒变成呼吸时可沉积的粒径大小。<sup>26</sup>另外,通常会沉积在口咽部的大微粒会在连接储雾器中落下。<sup>26</sup>所有连接储雾器可明显减小使用 MDIs 时药物在口咽部的沉积,使用贮药室式装置要优于单开口管。<sup>26</sup>口咽部沉积的减少是吸入肾上腺皮质激素时减少局部不良反应(如声音嘶哑和鹅口疮)的重要因素。<sup>24</sup>肺部药物输送改变依赖于 MDI 和肺两方面的因素,使用连接储雾器可以提高 MDI 制剂的药物输送率,而对另一种 MDI 制剂可能会降低。<sup>26</sup>最后,随着使用时间增加,贮药室可增强静电力吸引小微粒到室壁上,明显减少气雾剂的利用度。建议每周对连接储雾器用家用清洁剂清洁一次,要单独清洗并且滴干。<sup>24</sup>

干粉颗粒可直接吸入肺。四种用于哮喘的 DPIs 允许

在美国使用(例如:干粉吸入器、转盘式吸入器、都保和 Aerolizer),其他的还在研发中。<sup>24</sup>每个都有其独特的特性,有优点也有缺点(表 26-5)。DPIs 的首要优点是它是呼吸驱动的,需要最低的手-肺间协调。<sup>26</sup>某些 DPIs 与其他 DPIs 相比具有更高气流依赖性。<sup>26</sup>因此,与 MDIs 和连接储雾器相似,从一个 DPIs 得到的释放资料不能外推到其他 DPIs 装置。

雾化器有两种基本类型,抛射式雾化器和超声雾化器。抛射式雾化器是从一个小杯中产生溶液或混悬液形式的气溶胶。通过一根导管和压缩的空气或氧气流相连,气体从底部喷出,使液体停在相邻的开口管。<sup>24</sup>气体和液体通过一个挡板,变成雾状小滴,然后被吸入。超声雾化器通过变频器以 1mHz 的速度振动液体从而产生气溶胶。<sup>24</sup>两者产生相同程度的肺部沉积,但超声雾化器对雾化微粒状态的混悬液无效。<sup>26</sup>使用商业供应的抛射雾化器,即使采用同样的操作,气溶胶输出和肺部输送率变异程度依然非常显著。<sup>24</sup>增加填充容量可增加释放的总药量,但是病人使药物雾化成雾状的时间也会越长。<sup>24</sup>小液滴的 MMAD 与气流直接相关,大多数抛射式雾化器气流 5-12L/min 时产生的气溶胶气雾的质量中位数直径 [MMAD] 为 4-8 微米。

病人给药系统的确定 (见表 26-4)

表 26-4 气溶胶肺部沉积的决定因素

装置	装置因素	病人因素
定量吸入器 (MDI)	握住贮药罐翻转 组成 (氟立昂、氢氟烷、溶液、混悬液) 驱动器的清洁 添加间隔装置	吸气流速 (慢、深) 屏气 吸入药物和发动作用协调 启动和摇动装置
干粉吸入器 (DPI)	装置的清洁 吸入阻力 湿度	吸气流速 (深、有力) 头向后倾斜 与地面保持平行
抛射式雾化器 (小容积)	填充容积 (3—6ml) 气流 (6—12L/min) 死腔量 开关系统 拇指激活阀门 接口和面罩	吸气流速 (慢、深) 屏气 轻敲喷雾器
超声雾化器	填充容积 无效的悬浮 接口和面罩	吸气流速 (慢、深) 屏气 轻敲喷雾器
间隔装置	容积 (≥650ml) 单向阀门 <u>holding-chamber 和两端开口 (opened-ended)</u> 金属式塑料材质 接口或面罩	吸入气流 (慢、深) 启动和吸入的间隔时间 (<5 秒) 用清洁剂清洁来减少静电 多次启动降低输送率 用简单的开口管来协调吸入药物与发动作用

决定气雾剂沉积的一个最重要的病人因素就是吸气的流速<sup>2,24</sup>，高吸气流速可增加沉积的程度，这主要由于任何粒径大小的粒子都可相互碰撞冲击从而增加了中心部位的沉积（比如咽喉部、大的气道），同时减少了外周部位的沉积。对于手和肺呼吸协调比较差的病人，使用储雾罐可提高临床疗效；但对于能很好地使用计量吸入器（MDI）的病人，使用储雾罐无法提供益处<sup>24</sup>。对于大多数计量吸入器最适宜的吸气流速应该慢并且深（大约 30L/min）<sup>24</sup>。通常干粉吸入器要求较高的吸气流速（≥60L/min），为获得最佳吸入启动还应调整吸入技巧（比如采用深而有力的呼吸），这样能增加药物输送到更大的中心气道的数量<sup>26</sup>。然而这种药物输送上的差异可能不会产生临床上的显著差异<sup>24</sup>。应警告病人不能向干粉吸入器呼气，因为这样会导致药物剂量损失，同时使干粉变潮以至于大的颗粒相互聚集成块。不能控制的病人因素包括不同病人间气道几何学上的差异（特别是儿童与成人之间的差异）<sup>26</sup>，以及支气管痉挛、水肿、黏液过多分泌的影响。中度气阻的病人会

增加气雾剂的沉积，而严重气阻的病人可能由于颗粒间的相互碰撞嵌入从而导致中心部位的沉积增加<sup>24</sup>。假定可以获得足够药物剂量并产生预期的治疗效果，这时药物输送至肺部的绝对量就不如药物输送的连贯性重要。没有一种吸入装置对所有的病人都非常适合，表 26-5 列举了不同吸入装置的特性。

选择适宜的吸入装置对取得最佳药物输送和治疗效果是必要的<sup>2,10</sup>。给药装置的组成见图 26-5 示例。采用计量吸入器和干粉吸入器给药时，大约有 50%-80%的给药剂量由于颗粒间的碰撞而沉积在口咽部，随后这些药物则被吞咽，剩余的药物剂量有些残存在装置中，有些被呼出。尽管在吸入时，吸气的长度不是重要的，但是吸入时启动的开始是比较重要的。尽管放射性标记研究表明手持启动器距离张开的嘴前 2-3cm 处可使药物颗粒更加发散并能减少碰撞嵌入从而可改善药物输送，但是用支气管扩张剂进行的生理学研究表明这种方式给药不能证明其益处<sup>24</sup>。

（下转第 40 页）

表 26-5 不同吸入装置的特点

吸入装置	药物	呼吸启动	剂量计数器	其他添加剂	缺点
含氟氯化碳的计量吸入器（CFC-MDI）	所有类别	否	否	抛射剂、表面活性剂	要求吸气与喷雾启动的配合 大部分药物在口咽部有沉积 教病人学会使用装置比较困难
含六氟乙醚丙酮的计量吸入器（HFA-MDI）	沙丁胺醇 倍氯米松	否 否	否 否	抛射剂、表面活性剂、共溶剂	同 CFC-MDI
自动启动的计量吸入器 Autohaler	吡布特罗	是	否	氟氯化碳抛射剂、表面活性剂	要求快速吸气以启动气雾剂
带有手持储雾罐的计量吸入器 MDI plus holding chamber	所有类别	否	否		比单独使用计量吸入器价格昂贵；不方便携带；一些患者不能支付费用。在药物输送效果不一致
喷射式雾化器 Jet nebulizers	除长效 $\beta_2$ 受体激动剂外的所有类别	否	—	有些溶液中含有防腐剂	不同品牌间的产品差异比较显著；价格昂贵、耗时；不如计量吸入器效率高；有被污染的可能性；制剂可能对光和温度敏感（有效期比较短）
超声雾化器 Ultrasonic nebulizer	色甘酸钠溶液短效 $\beta_2$ 受体激动剂溶液	否	—	有些溶液中含有防腐剂	同喷射式雾化器；并且不能使用混悬溶液
转盘式吸入器 Rotahaler	沙丁胺醇	是	—	乳糖填充剂	单剂量胶囊；要求高吸气流速
都保 Turbuhaler	布地奈德	是	显示最后 20 次剂量	无	要求高吸气流速（60L/min）；有咽部沉积；不允许用于年龄小于 6 岁的儿童
粉碟 Discus	氟替卡松沙美特罗 氟替卡松/沙美特罗	是	是	乳糖填充剂	不允许用于年龄小于 4 岁的儿童
Aerolizer	福莫特罗	是	—	乳糖填充剂	单剂量胶囊；不允许用于年龄小于 5 岁的儿童；要求高吸气流速（≥60L/min）
Twisthaler	莫米松	是	是	乳糖填充剂	不允许用于年龄小于 12 岁的儿童

### 3.3 不良反应的机制分析

辛伐他汀通过肝脏细胞色素 P450 酶系中的 CYP3A4 进行生物转化,大环内酯类抗生素,钙通道阻滞剂等属于 CYP3A4 的酶抑制剂,与该药合用时,会竞争 CYP3A4,使其转化减慢,致使辛伐他汀的血药浓度升高,易发生不良反应;而葡萄糖醛酸化是他汀类清除的另一重要途径,贝特类通过抑制他汀类药物的葡萄糖醛酸化作用而使其血药浓度升高<sup>[6,7]</sup>。

横纹肌溶解是辛伐他汀治疗过程中产生的最为严重的不良反应,尽管 2 者间没有线性关系,但是总体印象是随着他汀浓度的增加,横纹肌溶解的可能性增大。其可能的机制是不同剂量的辛伐他汀对肌肉细胞的生长与分化都有影响,较大剂量的辛伐他汀直接对细胞的生长,分化有毒性作用而影响肌再生<sup>[8]</sup>。

## 4 小结

随着心血管疾病成为人类病死的主要原因,其治疗也受到广泛关注。在辛伐他汀所致的不良反应中,涉及全身许多器官系统。机体功能紊乱,重要脏器受损,除了给患者带来身体和精神的极大痛苦外,有时还会危及生命。因此,合理应用辛伐他汀至关重要,医生在诊断,治疗和用药过程中应注意如下问题:①用药剂量要适量,尤其是起始剂量不

宜过大;②避免或慎与可导致横纹肌溶解,抑制细胞色素 P450 代谢的药物联合应用;③用药前和用药过程中,无论有无肌痛、乏力等症狀,均应检测肌酸磷酸激酶水平和肝功能,预防骨骼肌受损和肝损害的发生;④一旦发生不良反应,应立即停药并及时处理,保证患者的用药安全。

### 【参考文献】

- [1] 梁素娥,苏丽华.他汀类药物的不良反应及临床合理应用.临床医学,2005,18(11):1590-1592
- [2] 蔡慎,郑英丽,方丽.他汀类药物不良反应的文献分析.“以岭医药杯”第八届全国青年药学工作者最新科研成果交流会议论文集,2006:392-396
- [3] 李聪,彭晶玮,贺敏,等.辛伐他汀的其他药理作用与配伍禁忌.中国医师杂志,2002(Suppl.):327-328
- [4] 李爱华,张云明.他汀类药物的不良反应及其防治.实用医技杂志,2005,12(5):638-639
- [5] 李一石.他汀类药物的不良反应及临床前景.首都医药,2002,9(3):45-47
- [6] 黄震华.西立伐他汀与横纹肌溶解及其它.中国新药与临床杂志,2002,21(2):116-118
- [7] Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, et al. Mechanistic studies and metabolic interaction between gemfibrozil and statin. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 301(3): 1042-1046
- [8] 周晖,寇文谔.他汀类药物引起横纹肌溶解.中华内科杂志,1999,38(8):567-569

(上接第 60 页)

许多病人不能很好的使用他们的计量吸入器(MDI),因此采用示范的方式对病人进行指导是改善其使用吸入器装置的最有效途径<sup>2,24,26</sup>。即使有指导,仍有 30%的病人特别是幼儿和老年患者不能正确掌握计量吸入器的使用方法。对于这些病人,使用连接有储雾罐装置的计量吸入器或使用呼吸启动的计量吸入器则可明显改善治疗效果<sup>2,24</sup>。使用计量吸入器和干粉吸入器吸入糖皮质激素治疗后漱口是非常重要的,这样可以使糖皮质激素的局部效应以及经口吸收降至最小<sup>26</sup>。

高阻力的干粉吸入器要比低阻力的干粉吸入器给药更依赖气流速度。使用这一装置比使用 Aerolizer 和粉碟装置对气流速度的依赖性<sup>24,26</sup>更高。6 岁到 12 岁的儿童采用都保装置吸入放射性标记的布地奈德与年龄超过 12 岁的儿童比较,6 岁-12 岁的儿童接受到的药物剂量大约只有 12 岁以上儿童剂量的一半,而小于 6 岁的儿童接受到的药物剂量则只有 12 岁以上儿童剂量的 1/4。Aerolizer 和粉碟的给药装置在给药时大约有 15%的药物剂量分布在气道,在吸气流速为 30L/min 和 60L/min 时差别不大,在年龄为 5 岁和 4 岁的儿童中上述结果得到了证实<sup>7,26</sup>。