

哮喘患者吸入糖皮质激素治疗依从性研究现状与进展

李良玉¹, 曹大伟², 张新日²

1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院呼吸与危重症医学科, 山西 太原 030001

摘要: 支气管哮喘(简称哮喘)是一种常见的呼吸系统慢性疾病,控制哮喘最有效的药物是吸入糖皮质激素(ICS)。目前哮喘患者 ICS 用药依从性普遍较低,且随着治疗时间的推移总体依从性呈现下降趋势。本文综述目前国内外哮喘患者 ICS 用药依从性的现状、影响因素及提高 ICS 用药依从性的措施,以期为临床哮喘患者 ICS 治疗依从性的管理提供建议。

关键词: 支气管哮喘; 吸入糖皮质激素; 治疗依从性

中图分类号: R562.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2023)04-0496-04

Research status and progress of inhaled corticosteroids treatment adherence in patients with bronchial asthma

LI Liangyu*, CAO Dawei, ZHANG Xinri

* The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: ZHANG Xinri, E-mail: ykdzxr61@163.com

Abstract: Bronchial asthma (asthma for short) is a common chronic respiratory disease. The most effective drug to control asthma is inhaled corticosteroids (ICS). At present, ICS medication adherence of asthma patients is generally low, and the overall adherence shows a downward trend with the passage of treatment time. This article reviews the current situation, influencing factors and measures to improve ICS medication adherence of asthma patients at home and abroad, in order to provide suggestions for the management of adherence with ICS in asthma patients.

Keywords: Bronchial asthma; Inhaled corticosteroids; Treatment adherence

Fund program: The Central Government Guides Local Special Fund Projects for Science and Technology Development (YDZX20191400002737)

支气管哮喘(简称哮喘)是一种常见的呼吸系统慢性疾病,发病人群广泛分布于儿童、青少年以及中老年人,是由多种炎症细胞和细胞组份参与的气道慢性炎症性疾病,其症状主要表现为发作性喘息、胸闷、咳嗽,以及可逆的呼气气流限制^[1-2]。近年来,随着全球工业的迅速发展,环境中各种化学污染物越来越多,其中二异氰酸酯、六价铬、多环芳烃及某些杀虫剂已被证明可通过致敏作用引起哮喘^[3]。据估计,目前全世界有3亿多人承受哮喘的痛苦,其中中国约有3000万人^[4]。因疾病发作时间的不确定性,哮喘患者的工作、学习甚至日常生活都会受到不同程度影响,既增加了患者的烦恼与经济负担,也加重了医疗负担,不利于良好医患关系的创建。

对于哮喘的治疗,目前首选的长期控制性药物是吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)^[5]。吸入用药不同于口服药品或静脉用药,往往患者不能按时按量或不会正确使用吸入装置,这就导致哮喘症状不能得到良好控制。因此采取

适当措施来提高哮喘患者 ICS 治疗依从性是当前亟需解决的问题。本文就哮喘患者 ICS 治疗依从性的国内外现状、主要影响因素以及提高 ICS 用药依从性的措施做一综述,以期为临床工作提供一些建议和指导。

1 哮喘药物治疗进展

目前国内外用于治疗哮喘的传统药物主要包括 β_2 受体激动剂药物、抗胆碱能药物、糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、细胞因子抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂、茶碱类等。哮喘的发病机制是复杂的^[6]。因此还有针对哮喘发病机制的生物靶向药物,可用于中重度持续性哮喘的附加治疗,例如奥马珠单抗、来瑞珠单抗、瑞利珠单抗等,可以改善哮喘症状,减少患者对 ICS 的总体需求,改善生活质量、肺功能,减少急诊就诊和住院频率^[7-8]。还有一些尚在临床研究阶段的药物例如钙激活钾通道调节剂(andelast)、CRTH2拮抗剂(fevipiprant)等^[9]。给

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.04.003

基金项目: 中央引导地方科技发展专项资金项目(YDZX20191400002737)

通信作者: 张新日, E-mail: ykdzxr61@163.com

出版日期: 2023-04-20

药方式主要有口服、静脉注射及吸入。根据药物的起效时间和疗效,哮喘治疗首选吸入给药。由于气道炎症在哮喘发病机制中发挥一定作用,因此哮喘治疗的主要目标一直是实现对症状和潜在炎症的控制,以避免疾病加重^[10]。吸入 ICS 治疗可以有效控制气道炎症,其机制是减少炎症介质的释放,减少细胞因子数量,使平滑肌细胞 β 受体的反应性增高^[11]。

自 2019 年以来,全球哮喘防治倡议 (Global Initiative for Asthma, GINA) 在考虑了成人和青少年哮喘治疗的风险后不推荐单独使用短效 β_2 受体激动剂 (short-acting β_2 agonist, SABA) 治疗哮喘,尽管 SABA 价格低廉且能迅速缓解症状,但研究证实单独使用 SABA 治疗哮喘会增加哮喘相关的死亡风险以及与哮喘相关的紧急医疗保健,长期使用 SABA 会使支气管平滑肌的 β_2 受体下调、气道高反应性增加和气道炎症增加^[12]。为了降低病情恶化的风险并控制症状,所有患有哮喘的成人和青少年均应长期、规律接受含 ICS 的治疗^[13]。根据目前证据,建议轻度哮喘患者根据需要使用低剂量 ICS 联合长效 β_2 受体激动剂 (long-acting β_2 agonist, LABA), 或使用低剂量 ICS 作为首选控制方案进行维持治疗; 中度哮喘使用低剂量 ICS 联合 LABA 进行维持治疗; 严重哮喘使用中到高剂量的 ICS 联合 LABA 进行维持治疗^[14]。但患者若使用 ICS 治疗不足、依从性差或吸入器技术不正确则会增加病情恶化的风险。因此,患者掌握正确的 ICS 吸入技术,并坚持遵医生处方用药,不私自停药,是治疗有效的重要前提。

2 药物治疗依从性

2.1 世界卫生组织 (WHO) 对患者药物治疗依从性的定义定义为患者的用药与医嘱的一致性,包括用药时间、剂量、次数和复诊时间,以及是否存在私自增减药物种类、私自停药的个人行为,也被称为顺从性或顺应性^[15]。

2.2 测量用药依从性的方法 测量哮喘患者 ICS 用药依从性的方法有许多种,各有优缺点。常用方法有客观生物测量法、自我报告法、自动化药房数据库及电子仪器监控法等。

2.2.1 客观生物测量法 即生物液体 (血液或尿液) 中的直接药物 (或其代谢产物) 监测方法,被认为是最可靠和准确的方法。因为根据具体的分析和药代动力学,它至少可以提供患者在最近某个时候服用药物的证据。但由于此法使患者承受痛苦,且需要测量多次,步骤繁琐; 而且成本高昂,不适合在大样本人群中使用,故临床上较少使用^[16]。

2.2.2 自我报告法 临床上常用的问卷调查法也属于自我报告法,即患者回顾性地回答有关其自身用药情况的问题,或者提前要求患者以日志的形式记录每种药物的使用情况。该方法操作简单、无需高昂成本、无创,更适用于大样本量的研究。然而,这种方法的准确性受到评估环境、患者日志记录和记忆准确性的影响。为了不让医生对自己气馁,患者可能会在用药方面撒谎,这通常会导致比实际情况更高的依从性评估结果,因而无法得出正确可靠的结论^[17]。

2.2.3 自动化药房数据库 自动化药房数据库提供了一个有用的信息源,能够及时、高效地识别大量药物使用者,特别适

合于评估长期治疗的药物。虽然从使用自动化数据的研究中得出的估计值事实上衡量的是药物的获取,而不是药物的消耗,如果数据完整,且患者不太可能从数据库未捕获的其他来源获得药物,则可以认为此方法可以反映患者实际的药物使用情况。但用于治疗哮喘的吸入性药物的记录信息可能不如片剂或胶囊等其他口服剂型准确^[18]。

2.2.4 电子仪器监控法 (real-time medication monitoring, RTMM) RTMM 装置是一种与 ICS 吸入装置相连接电子监测设备,可记录患者使用 ICS 的时间及剂量。患者每次使用吸入装置后,数据立即通过网络发送到研究者的数据库,RTMM 已被证明在不同患者群体中可提供客观和可靠的依从性数据。然而,由于成本高,它主要用于临床研究^[19]。

3 ICS 治疗依从性现状及其影响因素

3.1 ICS 治疗依从性现状 英国格伦菲尔德医院临床药剂师 Anna Murphy 设计了七个吸入给药步骤: 取下盖子、呼气、正确握住吸入器、慢慢呼吸的同时按下吸入器一次、深吸后尽可能屏住呼吸、慢慢数 10 个数以及正常呼吸后漱口^[20]。根据国内外学者对患者吸入 ICS 技术的研究结果,超过 20% 的患者不能完全掌握 ICS 的七步吸入方法^[21]。近年来,临床工作者对哮喘治疗新药的研发、联合用药的效果、肺功能改善情况以及症状控制水平方面关注较多,而对患者是否正确使用了吸入性药物的研究较少,很多医生因为忙于接诊,忽略了对患者吸入技术的关注,往往向患者交代每日吸入几次就结束本次诊疗,这使得很多患者并不知道正确的吸入方法。有研究报告显示,哮喘儿童吸入 ICS 依从性不到 50%, 成年人依从性低至 30%^[22]。主要表现在吸药剂量不够、因自觉症状好转而减量或停止用药、仅在哮喘急性发作时使用吸入药物以及因各种事而忘记用药等。

目前国内外哮喘患者对于吸入 ICS 的治疗依从性均较低,且患者的治疗时间越长,依从性越低。一项对反复喘息患者给予 ICS 治疗的调查显示,未干预时吸入治疗第 4、8、12 周患者的依从性分别为 62.86%、51.42%、40.00%, 而干预后患者的依从性分别为 86.67%、76.67%、66.67%, 干预组治疗依从性虽有增高,但总体仍偏低,且呈下降趋势^[23]。

另外, Averell 等^[24] 创新性地对哮喘患者使用不同类型 ICS 药物进行了回顾性研究,结果显示每日 1 次使用糠酸氟替卡松/维兰特罗吸入粉雾剂与每日两次使用布地奈德/福莫特罗或丙酸氟替卡松/沙美特罗的患者相比,前者的用药依从性显著高于后者 ($P < 0.01$), 表明每天 1 次的 ICS/LABA 治疗可能提高依从性。这一结果与 Stanford 等^[25] 的研究结果一致。因此对于有糠酸氟替卡松/维兰特罗吸入粉雾剂用药适应证的患者可以考虑优先使用。

3.2 ICS 治疗依从性的影响因素 了解患者 ICS 治疗依从性差的原因或影响因素有助于临床工作者有针对性的进行干预以提高吸入 ICS 治疗依从性^[26]。很多方面的因素都会一定程度影响哮喘患者的 ICS 治疗依从性,例如: 治疗方面相关因素 (不同医生治疗方案不同)、患者方面相关因素 (缺乏对哮喘疾

病的了解与认识、心理因素、疏忽)、医务人员相关因素(对患者教育不到位、未进行及时随访观察)等。国外一项横断面研究结果显示,哮喘患者治疗依从性波动在22%~63%。在不依从治疗的290例患者中,60.7%患者缺乏对疾病的认识,12%家庭收入偏低,12.4%用于控制哮喘的药物种类 ≥ 3 种,67.4%为自觉不用药基本没有风险或风险很低^[27]。国内一项调查结果显示,在350例哮喘患者中,32%的患者表现出良好的依从性,而68%的患者由于各种原因导致依从性较差,进一步分析表明,对哮喘治疗和控制的认知认识不足、自我管理能力强、经济负担、对药物潜在不良反应的担忧是哮喘患者ICS依从性差的重要独立危险因素^[28]。

另外,糖皮质激素类药物长期使用可以引起一系列的副作用,主要包括代谢紊乱、诱发或加重细菌及真菌感染、青少年生长发育受限、骨质疏松甚至股骨头坏死等,这在一定程度上使有些患者因为害怕而不能坚持规律使用或仅在哮喘急性发作时使用。一项对150名稳定期哮喘患者进行的调查结果显示,ICS依从性良好的患者占66.6%,68%的患者认为ICS可能导致肥胖,52%的患者认为ICS可能导致感染,73%的患者认为ICS可能进入血液,67.3%的患者认为ICS可能损害呼吸道,90.7%的患者表示需要通过医护人员了解ICS,67.3%的患者希望尽快减少使用ICS^[29]。但事实上ICS可将药物直接吸入呼吸道,而非进入血液循环,而正确漱口可以减少口腔念珠菌病的发生。有荟萃分析证实除轻度局部不良事件外,哮喘患者长期使用ICS是安全的^[30]。因此,有必要对哮喘患者ICS的吸入技术进行长期的随访指导和定期检查,医护人员需要多一份耐心,及时告知患者使用ICS的益处大于其不良反应,或者定期举办哮喘知识讲座,普及ICS用药相关的知识,这可能会使ICS治疗依从性有一定提高。

4 提高ICS治疗依从性的措施

随着近年来智能手机的普及化,临床研究者对于如何利用智能手机来提高哮喘患者ICS用药依从性进行了许多研究。de Simoni等^[31]通过与电子监测设备相结合的手机应用程序监测哮喘患者ICS用药情况,并筛选出ICS治疗依从性差(依从性低于80%)的患者进行为期24周的干预计划,主要是通过手机应用程序定时提醒患者用药、对能按时用药的患者给予一定金钱奖励,研究结束后参与者均表示此方法有助于提醒用药,金钱的奖励可增加患者用药的动力并促进其进行自我监测。这证明通过手机应用结合电子监测设备进行提醒和一定奖励措施的干预对哮喘患者是可行和可接受的。同样的,Gupta等^[32]利用电子设备监测干预组患者的ICS用药情况,再通过手机给予一定的反馈和健康教育,结果干预组患者的ACT分数增加了2.8分、生活质量评分也高于对照组,但干预组患者的急诊就诊率和住院率明显高于对照组,这可能与干预组患者使用的电子监测器会检测到患者有哮喘病情恶化的风险而发出警报,使患者增加了医院就诊次数。

提醒哮喘患者用药可以提高ICS治疗的依从性。然而,关于患者对提醒类型的偏好,或者表达偏好的患者与不表达

偏好的患者是否不同,人们知之甚少。Raebel等^[33]对4545名哮喘患者进行了一项随机多中心干预研究,共有1497名患者表示更希望医护人员通过短信、电子邮件发送文本信息的方式来提醒自己用药,而这1497名患者有更高的ICS用药依从性,目前仍需要进一步的研究来了解如何更好地利用电子设备技术的支持来帮助患者优化ICS用药依从性。

提高患者ICS治疗依从性对于慢性气道疾病的控制是极其重要的,研究显示依从性良好患者的临床总有效率(94.74%)明显高于对照组(66.67%),临床症状(哮喘音、咳嗽、胸闷、气促)消失时间明显比依从性差者短,肺功能指标(FEV1/FVC、FEV1)明显比依从性差者高^[34]。约1/4的哮喘恶化和一半以上的哮喘相关住院可归因于ICS用药依从性差^[30]。由此可见,ICS的依从性对哮喘患者的治疗效果有很大影响,依从性良好者肺功能及症状好转更快、更明显。

5 展望

哮喘患者ICS治疗现状并不乐观,总体依从性不足50%。哮喘患者管理的目标是实现良好的症状控制,在症状出现时缓解症状,并最大限度地降低病情恶化和哮喘相关死亡、持续气流受限和治疗副作用的风险。因不同患者的身体状况、病情严重程度不同,应确定其个体化的治疗目标。有效的哮喘管理需要患者和医护人员之间的共同决策和良好沟通,要求患者戒烟、避免接触过敏原以及定期复诊等,要求临床医师及时针对患者病情变化做出治疗方案的调整。应积极探讨更多可以提高患者ICS治疗依从性的措施,例如研发新的给药装置采取更便捷的吸入方法,通过智能手机应用、短信、电子邮件等方式定时发送哮喘相关疾病知识并提醒患者按时用药、定期复查等手段来提高患者的用药依从性^[35]。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes[J]. Eur Respir J, 2021, 59(1): 2102730.
- [2] 任靖宜,王钰琪,康小文.白介素-26在支气管哮喘中作用机制的研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(1): 98-100.
Ren JY, Wang YQ, Kang XW. Mechanism of interleukin-26 on bronchial asthma[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2021, 35(1): 98-100.
- [3] Mattila T, Santonen T, Andersen HR, et al. Scoping review-the association between asthma and environmental chemicals[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(3): 1323.
- [4] Chiu CJ, Huang MT. Asthma in the precision medicine era: biologics and probiotics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4528.
- [5] Ramadan AA, Gaffin JM, Israel E, et al. Asthma and corticosteroid responses in childhood and adult asthma[J]. Clin Chest Med, 2019, 40(1): 163-177.
- [6] Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and high-

- lights in asthma in 2021[J]. *Allergy*, 2021, 76(11): 3390-3407.
- [7] Suraya R, Nagano T, Katsurada M, et al. Molecular mechanism of asthma and its novel molecular target therapeutic agent[J]. *Respir Investig*, 2021, 59(3): 291-301.
- [8] Damask CC, Ryan MW, Casale TB, et al. Targeted molecular therapies in allergy and rhinology[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 164(1_suppl): S1-S21.
- [9] 谭晓娟,陈滨,周甜,等.支气管哮喘的临床特点与新药研究进展[J].*食品与药品*,2019,21(5):419-424.
- Tan XJ, Chen B, Zhou T, et al. Advances in clinical features and new drugs of bronchial asthma[J]. *Food Drug*, 2019, 21(5): 419-424.
- [10] Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma[J]. *Cell*, 2021, 184(6): 1469-1485.
- [11] Rupani H, Fong WCG, Kyyaly A, et al. Recent insights into the management of inflammation in asthma[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 4371-4397.
- [12] Janson C, Menzies-Gow A, Nan C, et al. SABINA: an overview of short-acting β_2 -agonist use in asthma in European countries[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(3): 1124-1135.
- [13] Di MF. Today's improvement in asthma treatment: role of MART and Easyhaler[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2020, 15(1): 649.
- [14] Rogliani P, Ritondo BL, Ora J, et al. SMART and as-needed therapies in mild-to-severe asthma: a network meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(3): 2000625.
- [15] de Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action[J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2003, 2(4): 323.
- [16] Alahmadi F, Peel A, Keevil B, et al. Assessment of adherence to corticosteroids in asthma by drug monitoring or fractional exhaled nitric oxide: a literature review[J]. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51(1): 49-62.
- [17] El Alili M, Vrijens B, Demonceau J, et al. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(1): 268-279.
- [18] Andrade SE, Kahler KH, Frech F, et al. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2006, 15(8): 565-575.
- [19] Checchi KD, Huybrechts KF, Avorn J, et al. Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review[J]. *JAMA*, 2014, 312(12): 1237-1247.
- [20] Reznik M, Silver EJ, Cao Y. Evaluation of MDI-spacer utilization and technique in caregivers of urban minority children with persistent asthma[J]. *J Asthma*, 2014, 51(2): 149-154.
- [21] Lommatzsch M, Buhl R, Korn S. The treatment of mild and moderate asthma in adults[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(25): 434-444.
- [22] Jeminiwa R, Hohmann L, Qian JJ, et al. Impact of eHealth on medication adherence among patients with asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Respir Med*, 2019, 149: 59-68.
- [23] 周渊.智能设备对 API 阳性喘息患儿 ICS 治疗依从性及疗效的影响[D].上海:上海交通大学,2017.
- Zhou Y. The effect of intelligent device on the adherence and efficacy of ICS treatment in asthma predictive index-positive children with wheezing[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2017.
- [24] Averell CM, Stanford RH, Laliberté F, et al. Medication adherence in patients with asthma using once-daily versus twice-daily ICS/LABAs[J]. *J Asthma*, 2021, 58(1): 102-111.
- [25] Stanford RH, Averell CM, Johnson PT, et al. Adherence and usage patterns of inhaled corticosteroids-long-acting beta-agonists by using inhaler-monitoring technology[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2020, 41(4): 256-264.
- [26] d'Ancona G, Kavanagh J, Roxas C, et al. Adherence to corticosteroids and clinical outcomes in mepolizumab therapy for severe asthma[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(5): 1902259.
- [27] Adouni Lawani M, Zongo F, Breton MC, et al. Factors associated with adherence to asthma treatment with inhaled corticosteroids: a cross-sectional exploratory study[J]. *J Asthma*, 2018, 55(3): 318-329.
- [28] Wang J, Zhai C, Wang QT, et al. Determinants of ICS therapy adherence in patients with asthma[J]. *Am J Manag Care*, 2021, 27(2): e36-e41.
- [29] Yakar HI, Kanbay A. Evaluation of corticophobia in asthmatic patients[J]. *Niger J Clin Pract*, 2020, 23(8): 1033-1038.
- [30] Shang WL, Wang GZ, Wang Y, et al. The safety of long-term use of inhaled corticosteroids in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Immunol*, 2022, 236: 108960.
- [31] de Simoni A, Fleming L, Holliday L, et al. Electronic reminders and rewards to improve adherence to inhaled asthma treatment in adolescents: a non-randomised feasibility study in tertiary care[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(10): e053268.
- [32] Gupta RS, Fierstein JL, Boon KL, et al. Sensor-based electronic monitoring for asthma: a randomized controlled trial[J]. *Pediatrics*, 2021, 147(1): e20201330.
- [33] Raebel MA, Shetterly SM, Goodrich GK, et al. Refill reminder preference and inhaled corticosteroid adherence among patients with asthma[J]. *Perm J*, 2020, 24: 1-8.
- [34] 陈翠霞.支气管哮喘患者吸入糖皮质激素治疗依从性对治疗效果的影响分析[J].*当代临床医刊*,2022,35(1):36-37.
- Chen CX. Effect of inhaled glucocorticoid on therapeutic compliance of bronchial asthma patients[J]. *J Contemp Clin Med*, 2022, 35(1): 36-37.
- [35] Sorino C, Negri S, Spanevello A, et al. Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 75: 15-18.