

吸入型藥物  
之發展史與藥理作用

02

## 氣喘病發展簡史

在英文中 asthma 一詞源於希臘文。在西元前八世紀希臘作家荷姆 (Homer) 所著的伊里亞德 (Iliad) 史詩中可見到類似氣喘病發作的描述。但醫學文獻中首次出現“氣喘”名詞則是在西元前 460 年希波克拉提斯 (Hippocrates) 的醫學著作中。西元 100 年希臘的醫師在文章中也曾提及氣喘患者的案例，但直到西元 130 年以後才有希臘的醫師首次認為氣喘是因為氣管阻塞所引起的疾病。十六世紀後氣喘病的誘因才漸漸受到醫學界重視。西元 1892 年現在醫學之父威廉·奧斯勒 (William Osler) 已經對氣喘的病症與過敏相關表現有相當詳細的描述。但西元 1940 年以後醫學界才了解氣喘是一種呼吸道發炎疾病。

## 慢性阻塞性肺病發展簡史

慢性阻塞性肺病 (COPD) 在歷史上的紀錄可追溯到十七世紀，由瑞典解剖學家 Theophile Bonet 發表的文獻中首次描述了肺部過度膨脹的病理現象。1821 年，Ren Laennec 最早提出了肺氣腫 (emphysema) 名詞。而「肺氣腫」與「慢性支氣管炎」的定義於 1959 年 CIBA 研討會上首次出現。至於慢性阻塞性肺病名詞則於 1965 年在醫學會議 (MRC-British Medical Research Council) 上被正式提出。

## 吸入型腎上腺素刺激劑 (adrenergic agents) 之發展史

中國的傳統藥物 -- 麻黃在紀元前三千年就被當成氣喘的治療藥物，其萃取物即具有腎上腺素刺激劑的活性成份。19 世紀晚期有科學家開始利用動物的腎上腺萃取物來治療氣喘。西元 1899 年科學家 Abel 將腎上腺萃取物命名為 epinephrine。

1948 年研究人員發現腎上腺素接受器 (receptor) 分為甲型 ( $\alpha$ ) 及乙型 ( $\beta$ )，之後便研發出第一個純  $\beta$  腎上腺素刺激劑 isoproterenol，在當時成為呼吸道阻塞的標準治療，但易造成心悸、手抖等副作用。後來研究發現乙型受體可再分成乙一型 ( $\beta_1$ ) 及乙二型 ( $\beta_2$ )，分別存在於心肌及呼吸道。Salbutamol 是最早的選擇性乙二型刺激劑 ( $\beta_2$  agonist)，在 1969 年由 David Jack 所發表；其結構雖與 isoproterenol 僅有輕微差異，但對於  $\beta_2$  受體的親和力與選擇性卻高出許多。同期發展的吸入型支氣管擴張劑有 fenoterol 和 terbutaline，作用時間同樣為 4 到 6 小時。Salmeterol 為第一個長效乙二型刺激劑 (LABA)。此藥於 1988 年發表。salmeterol 的親脂性為 salbuterol 的 10,000 倍以上，其藥理作用必須穿透細胞膜，作用時間可達 12 小時，但有較長的起始作用時間。相較於 salmeterol，formoterol 同時具有親脂性及親水性的兩種特性，作用時間達 12 小時。同時吸入的藥物分子一部分會和膜上的受器結合，產生速效的特性。超長效乙二型刺激劑 (ultra-LABA) 約於 2,000 年開始蓬勃發展，一天只需使用一次。目前全球上市的單方 ultra-LABA 為 indacaterol、olodaterol、vilanterol，這些藥對於  $\beta_2$  腎上腺素受體具有較高的內生活性 (intrinsic activity)。

## 抗膽鹼藥物 (anti-cholinergic agents) 發展史

利用抗膽鹼藥物治療呼吸道疾病已有 2,000 多年的歷史，以選擇性拮抗毒蕈鹼受體為主。呼吸道具有的毒蕈鹼受體有 M1 到 M3 型。理想的支氣管擴張作用乃是拮抗 M3 型受器。十七世紀已有文獻建議使用吸入性植物鹼來治療氣喘。Atropine 為天然的抗膽鹼藥物。1974 年 ipratropium bromide 以及 oxitropium bromide 被研發成功。兩者都屬於短效型非選擇



性抗膽鹼藥物 (SAMA)，作用時間約 6-8 小時，其全身性毒性大幅減輕。1980 年之後開始研發長效型抗膽鹼藥物 (LAMA)。Tiotropium 較 ipratropium 對於 M3 受體的親和力高出 6 到 20 倍。多項研究顯示 LAMA 降低急性惡化風險的能力優於 SAMA，且改善肺功能與呼吸困難症狀的程度也更佳。近年來許多新興長效抗膽鹼藥物也陸續上市。Glycopyrronium (NVA237) 對 M3 受體親和力大於 M1 及 M2 受體三至五倍，但與 M3 的分解半衰期比 tiotropium 時間來的短。其他新藥如 umeclidinium 也已上市。

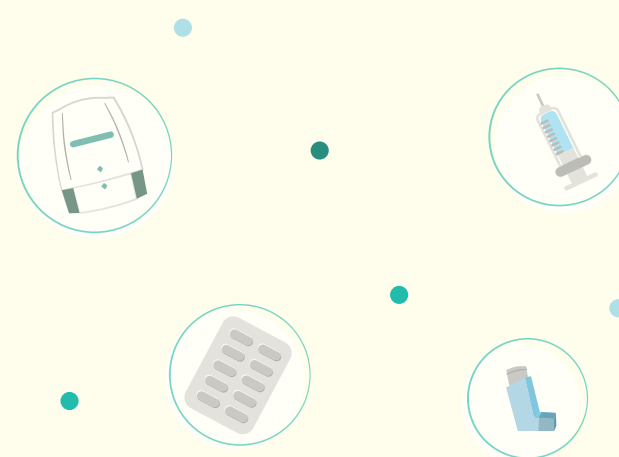
### 吸入性類固醇之發展史

西元 1950 年代以後，醫學界開始用全身性及吸入性類固醇來治療。第一篇使用吸入性類固醇的文章發表於西元 1951 年的新英格蘭醫學雜誌。西元 1972 年 Beclomethasone dipropionate (BDP) 正式上市。後續上市則有西元 1993 年的 Fluticasone propionate 以及西元 1997 年的 Budesonide。近年來，吸入性類固醇除了與 LABA、LAMA 合併成為複方劑型增加療效外，也朝向更低劑量來發展。以 mometasone furoate 為例，自西元 2005 年單方藥物上市後，美國、歐洲陸續核准 mometasone furoate 合併 LABA、ultra-LABA 以及 LAMA 用於氣喘及慢性阻塞性肺病，另外，隨著科技的進步，發展出更小的藥物粒子增加進入肺部的比例，因此在臨床治療上，僅需要較低劑量就可以達到相同的治療效果。

### 合併吸入藥物之發展史

合併 ICS 與 LABA 的藥物最早上市為西元 2000 年的 Fluticasone propionate/Salmeterol xinafoate (Seretide)

以及西元 2001 年的 Budesonide/Formoterol Fumarate (Symbicort)。至於合併雙長效 (dual) 支氣管擴張劑的發展，2012 年以後併用 ultra-LABA 與 LAMA 為雙長效支氣管擴張劑 (dual bronchodilator)，已成為慢性阻塞性肺病最熱門的治療藥物，如 Bevespi (glycopyrrolate + formoterol)，Anoro (vilanterol + umeclidinium)，Ultibro (**indacaterol + glycopyrronium**)，與 Spiolto (olodaterol + tiotropium)。另外，自 2020 年以來，美國、歐盟、日本等國家陸續核准 ICS、LAMA 與 ultra-LABA 的三合一藥物，如 Enerzair (Mometasone furoate + Glycopyrronium + Indacaterol)、Trelegy (Fluticasone furoate + Umeclidinium + Vilanterol)、Trimbow (Beclomethasone dipropionate + formoterol + glycopyrronium)，用於治療慢性阻塞性肺病或是對合併 ICS、LABA 治療反應不佳的氣喘病人之維持治療。這些藥物不但長效，療效上優於複方使用，臨床上病人有很好的耐受性，也合乎經濟效應。



## 吸入器的演進史

除了藥物研發，吸入器 (inhaler) 的發展也是吸入治療史中十分重要的演進。印度與埃及在西元前 2000 年便有類似的吸入型治療。但專有名詞 inhaler 在 1778 年才開始使用。

### 一．壓力定量吸入器 (pressurized metered-dose inhaler, pMDI) 的發展史

1955 年 3M 公司總裁 G. Maison 因為自己的女兒患有氣喘，所以就交代員工研發較方便攜帶之氣喘吸入器。西元 1956 年 5 月問世，是第一個手拿式吸入器，增加了呼吸治療的便利性，也成為世界上最常用的吸入器之一。20 世紀末，傳統 pMDI 裡必須使用的推進劑氯氟碳化合物 (chlorofluorocarbon, CFC) 因為會對環境帶來傷害被迫停用，改良後含氫氟烷化合物 (hydrofluoroalkane, HFA) 的 pMDI 於西元 1995 年上市。

### 二．乾粉吸入器 (dry powder inhaler, DPI) 的發展史

1971 年乾粉吸入器開始出現。早期乾粉吸入器每次使用都需放置一次膠囊，刺破後利用病患主動式吸力來驅動藥物的霧化，較不會受到病患手口不協調的因素，並使藥物送至肺部的效率增加。然而，要是病患的最大吸氣氣流不足，則會影響到乾粉吸入器的使用。

### A — Turbuhaler 吸入器

Turbuhaler (都保吸入器) 發明於 1987 年，是第一個可以提供為期一個月不需重新裝填的吸入器。Turbuhaler 的內部有一個儲藥艙裝填藥品。藥品會因重力之故從儲藥艙中經由小洞掉入下方藥盤，當向右轉動底盤時，內部推桿將藥盤推到吸藥通道，此時上方的刮板會刮去多餘藥粉，多餘藥粉會自動掉回儲藥艙。向左轉動底盤，只是將推桿復位。當病人吸入時，氣流會帶動藥粉經由螺旋通道將結塊的藥粉瞬間分解產生更細小的微粒。



### B — Accuhaler 吸入器

Accuhaler (Diskus) (準納吸入器) 的前身為 Diskhaler，於 1990 年代開始被病患使用，此吸入器圓盤上藥粉已預先填裝於鋁塑儲藥囊中，吸藥前儲藥囊被刺破後藥粉才能進入給藥槽，此設計可避免濕氣對藥粉的影響。Accuhaler 則將圓盤改進成為鋁塑條狀包裝，可儲存 60 次的給藥劑量。



### C — ELLIPTA 吸入器

ELLIPTA 吸入器於 2003 年左右開始研發，歷經十年於 2013 年上市，為 Accuhaler 更進一步的改良版。內部有一或兩條獨立的鋁塑劑儲藥條，能夠授予一種或同時兩種藥物。殘存的藥物在吸入器關上後會被丟棄至隔離槽，使用者不會因重複開關吸入器而吸入多次劑量。此外，其計數窗也加大，使病人更方便確知剩餘劑量。



### D — Breezhaler 吸入器

Breezhaler 吸入器 2012 年於歐洲上市，屬於膠囊式單一劑量乾粉吸入器。主要特點是吸氣的阻力較小，相較其他乾粉吸入器，病患不需要花太大的力氣就可以吸到藥物。另外，劑量確認機制 (dosing confirmation) 也是此吸入器的另一個特色，包括在吸入藥物同時可聽到膠囊轉動的聲音、嘗到甜味，使用完畢後也可藉由透明膠囊看到是否有藥物粉末殘留，以此協助病患確認是否有正確吸入藥物。Breezhaler 後續的研發方向包含將感測晶片嵌入在吸入器上，可即時記錄病患吸入流速並同時回饋給病患及醫師，以提供更完善的使用監測。



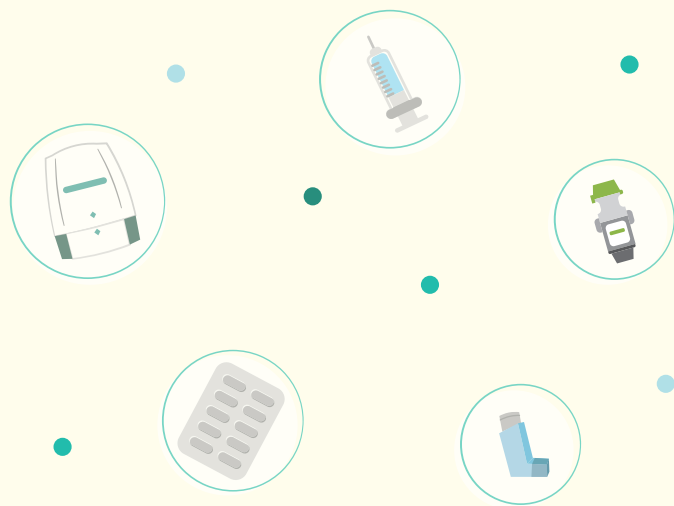
### 三．霧化器 (nebulizer) 的發展史

霧化器發明於 1895 年，在 1920 年首次有人使用氣霧 (aerosol) 療法，1930 年代改良為氣動噴射型霧化器 (jet nebulizer)。在霧化器 (nebulizer) 方面，1960 年代從氣動式霧化器進階為超音波震動。至於網孔型噴霧器 (mesh nebulizer) 最早是在 1980 年由美國醫療儀器商發表的產品，它是一種靜態 (static) 網孔型噴霧器，利用超音波轉換器讓液態的藥物產生高頻震盪 (180 kHz)，並讓小滴藥物推往靜止的網孔而產生霧化效果。後期又發展出震盪網孔型噴霧器 (vibrating mesh nebulizer)，此類噴霧器是利用網孔產生高頻震盪讓液態藥物產生霧化。此類型霧化器優點是使用上方便、快速且安靜，也可以隨身攜帶；且針對特定藥物可以達到理想的霧化顆粒大小，提升藥物肺部沉積的效率。但缺點是機器價格昂貴且清洗較困難，某些藥物在傳統噴射霧化器使用的劑量需要做調整，對於黏稠度高的藥物或藥物乾掉後會產生結晶也較不適合使用。在 1900 後期有廠商研發出一套新的噴霧給藥系統 Adaptive Aerosol Delivery (AAD)，此系統設計的理念是為了降低每一口藥物吸入的變異性以及減少藥物浪費，裝置在吸氣後會暫停給藥，並利用電子感應來分析每一口呼吸暫停給藥的時機。第一代 AAD 發表於 1997 年，第二代發表於 2002 年，這兩代都是利用噴射式噴霧器 (jet nebulizer) 做為基礎；第三代 I-neb AAD 則是結合了震盪網孔噴霧技術，更有效提升吸入藥物的效率。



#### 四. 緩釋型氣霧吸入器 (soft mist inhaler) 的發展史

緩釋型氣霧吸入 (如 Respimat) 為不含推進劑的吸入器。第一代的原型吸入器於 1991 年上市，利用槓桿原理產生的驅動力將吸入器內的藥物釋放出來。1992 年推出的吸入器加入了全新的 Uniblock 噴嘴系統。這一款吸入器雖然重量減少了許多，但製造需要使用超過 50 個零件，製造成本過高。因此，研發團隊開始朝向減少產品複雜度和以病人為中心的便利度為發展方向。1994 年發展出具有扭轉機制和給藥按鈕功能的吸入器。新型的 Respimat 在扭轉藥罐時，定量的藥物被毛細作用吸到準備區，按下給藥按鈕時，利用機械動力透過噴嘴將藥物加速並分解成氣霧緩緩釋出。Uniblock 是 Respimat 最重要的結構，利用物理原理與微晶片技術讓藥物能夠產生相當高比例的細小氣霧粒子 (直徑少於 5.8 $\mu\text{m}$ )。相較於其他吸入器，Respimat 克服了患者手口協調或是需要費力將藥粉吸入等困擾。



#### 結語

吸入型藥物為目前氣喘與慢性阻塞性肺病治療之主軸。回顧這些藥物與吸入器的發展史 (圖 2-1)，讓我們更加了解各類藥物的興衰。新一代的藥物在療效與安全性方面都有長足的進步，而新發展的吸入器也更加容易使用，且提高了藥物輸送至肺部的效率。相信這些藥物與吸入器的進展是目前氣喘與慢性阻塞性肺病臨床療效顯著改善之主因。至於不同病人的個體化醫療策略，以及各種藥物的成本效益分析都是未來尚須解決及研究的課題。

圖 2-1 吸入型藥物與吸入器之發展史

