

· 儿童哮喘药物治疗专题报道 ·

正确使用哮喘治疗药物

刘传合

(首都儿科研究所附属儿童医院 哮喘防治中心与肺功能室, 北京 100020)

【摘要】 儿童哮喘患病率显著升高, 其早期诊断率亦较前改善, 但作为慢性复杂疾病, 如何给予正确治疗并长期管理仍存在各种问题和困难。这就要求临床医生首先在正确诊断的基础上, 对患者病情, 包括分期、分级、分型等, 进行准确评估。同时掌握哮喘治疗药物的特殊性和规律, 包括药物分类、不同类型药物的临床疗效、药理学特性、药物剂型、给药方式等, 才能针对具体患者, 根据其病情, 给予及时、恰当, 个体化的药物治疗, 迅速缓解病情, 并制定缓解后的长期阶梯治疗方案, 循序渐进, 达到长期控制的目标。

【关键词】 儿童; 支气管哮喘; 药物; 治疗

【中图分类号】 R974.3; R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)06-0001-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.06.001

Choose the right medicine to treat bronchial asthma

LIU Chuan-he

(Department of Asthma Prevention Center and Lung Function Laboratory, Children's Hospital Affiliated to Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China)

【Abstract】 The prevalence of asthma in children increases significantly, and its early diagnosis rate is also improved. However, as a chronic complex disease, there are still various problems and difficulties in the proper treatment and long-term management. It requires clinicians to accurately assess the patient's condition, including stage, grading, and phenotype, on the basis of correct diagnosis. At the same time, the particularity and regularity of the drugs for treating asthma, including the classification, the clinical efficacy of different drugs, pharmacological properties, drug dosage forms, and drug delivery methods, should be mastered by clinicians, in order to prescribe timely, appropriate, and individualized drugs according to individual conditions and illness, disease quickly, and formulate the long-term staircase treatment plan so as to reach the goal of long-term control.

【Key words】 children; bronchial asthma; medicine; treatment

支气管哮喘是当今世界最常见的慢性疾病之一, 也是儿童时期最常见慢性呼吸系统疾病, 全世界大约有 3 亿哮喘患者, 而且其患病率仍在上升, 尤其是在儿童。2010 年全国儿童哮喘协作组进行的流行病学调查结果显示, 我国城区 14 岁以下儿童哮喘累计患病率已上升至 3.02%, 个别地区高达 7.57%^[1]。哮喘具有病程长, 反复发作的特点, 长期影响患者的健康和生活质量, 严重发作甚至可危及生命, 因此, 需要长期管理和预防。

全球哮喘防治指南、儿童哮喘防治常规/指南在我国推行 20 余年, 但目前我国儿童哮喘的诊断和管理并不理想。第 3 次全国儿童哮喘流行病学调查结果提示, 儿童哮喘既往诊断正确诊断率仅 68.6%, 儿童哮喘控制状况亦不理想, 61.4% 的患者在过去一年中仍有发作, 32.1% 的患儿因哮喘发作儿急诊就医, 16.3% 的患儿因哮喘发作住院^[1]; 另外资料显示 19.9% 的患者为哮喘未控制, 其中近一半患者原因为用药依从性不好^[2], 甚至有报道称哮喘控制率仅达 2.5%^[3]。反观中国儿童哮喘药物

[收稿日期] 2018-04-20

[基金项目] 卫生部公益性行业科研专项 (201502025)

[作者简介] 刘传合, 男, 医学博士, 研究员, 主任医师; 研究方向: 儿科呼吸、哮喘与过敏性疾病以及儿童肺功能; E-mail: liucheip@126.com

治疗,同样存在着不合理的情况,仅71.4%的患者使用过支气管舒张剂,58.7%的患儿使用过吸入激素(ICS),而全身激素使用率则明显偏高(32.6%),抗生素使用率高达75.1%^[1]。如何提高医生对哮喘的诊断水平,识别哮喘各种药物的特点,正确合理应用,仍然是当前儿科医生面临的工作和挑战。

支气管哮喘这一疾病的特征是在气道反应性增高基础上呈现的慢性持续症状(慢性持续期,亦称非急性发作期)、间歇哮喘发作(急性哮喘发作期)、无症状期(临床缓解期)3个阶段或时期。哮喘管理的目标为控制当前症状并达到维持;减少未来风险,预防哮喘急性发作。因此,哮喘治疗和预防原则正如指南所言:哮喘一旦诊断,应尽早开始治疗,秉承长期、持续、规范、个体化治疗原则,包括:急性发作期,快速缓解症状;慢性持续期,控制症状,防止症状加重;临床缓解期,防止复发,在力求达到和维持哮喘控制的过程中,采用分级或阶梯治疗的方法,遵循“监测-评估-调整治疗”的循环管理模式,直至缓解停药。药物治疗治疗的同时,注意与非药物管理措施相结合,如避免触发因素,做好自我管理^[4-5]。

治疗哮喘的药物种类繁多,正确选择不同药物和优化治疗方案,方能迅速缓解患者症状,尽早达到完全控制,使患者最大受益。从哮喘症状控制的角度,哮喘治疗药物可分为长期控制药物和急性发作缓解药物,控制药物包括各种类型的ICS、抗白三烯药物(受体拮抗剂LTRA和合成抑制剂)、长效 β_2 受体激动剂(LABA,吸入或口服)、缓释茶碱、抗单克隆抗体药物,如抗IgE抗体、抗IL-5抗体,以及低剂量口服糖皮质激素(OCS)等。缓解药物主要是各种支气管舒张剂,主要包括 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物(胆碱能受体拮抗剂)、短效茶碱,口服或静脉用糖皮质激素、静脉用硫酸镁、肾上腺素注射液等。

治疗哮喘药物不仅数量繁多,分类也复杂:表现在药理学分类上,如作用机制不同、给药途径不同(吸入、口服、静脉、透皮吸收/外用贴剂)、药物起效快慢(速效和慢效),药效持续时间不同(短效、长效);表现在制剂形式上(干粉剂、气雾剂、雾化溶液),不同药物的组合上(单一ICS、单一LABA、或ICS+LABA);不同制剂形式尚涉及

不同给药装置或用药辅助装置(储物罐±面罩、雾化器);同一药物又涉及不同药品生产企业,而不同药物又可能适用于不同年龄儿童,从而使得哮喘用药异样纷呈,无形中也增加了医生和患者掌握药物使用的难度。

临床实践中,针对具体哮喘患儿,应该如何正确地选择使用哮喘治疗或相关药物,是每个儿科医生必须掌握的。根据相关指南^[4],首先应该根据其临床表现明确患儿处于哪一时期,是临床缓解期、急性发作期,还是慢性持续期。如患儿处于临床缓解期,则参照哮喘阶梯治疗方案,按需给予速效支气管舒张剂(SABA)气雾剂或低剂量ICS/福莫特罗干粉剂;如患儿处于慢性持续期,则根据患者临床表现,参照哮喘阶梯治疗方案或早期的哮喘严重程度分级,选择阶梯治疗中2级、3级、或4级治疗方案,目前指南中哮喘病情严重程度分级为回顾性分级,对确定患者初始治疗方案无太多参考价值。另外,尚需根据患儿年龄,采用不同的阶梯治疗方案,选择相应的药物、剂型、给药途径以及辅助给药装置。但无论选择哪一级治疗方案,均应强调对患者进行随访,通常在1~3月内进行,评估治疗效果,根据病情控制情况,调整治疗方案,降级或升级治疗,再随访。在达到并维持哮喘控制3个月,降阶梯治疗过程中,通常先减少ICS剂量25%~50%,直至达到最低剂量ICS,此时可考虑停用LABA,继续使用低剂量ICS维持控制。6岁以上儿童哮喘控制6个月至1年内,5岁及以下儿童哮喘控制达3~6个月,即可考虑停药。

如患儿处于急性发作期,则应根据初始评估,确定哮喘急性发作病情的严重程度分级,依序给予相应措施。如果为轻/中度发作,则首选SABA气雾剂,通过储物罐给药,每次4~10喷,第1小时内,可每20min给药一次,病情需要可同时给予异丙托溴铵,如有缺氧表现,控制性给氧使其饱和度达94%~98%,必要时上给口服泼尼松龙 $1\sim2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,儿童每天最大量为40mg。如果是重度发作或危及生命情况,则立即转诊,同时给予SABA,吸氧,以及口服或静脉用激素。对5岁以下儿童哮喘急性发作,如果是轻/中度发作,可给予SABA气雾剂,通过储物罐给药,每次2喷,或沙丁胺醇溶液2.5mg雾化吸入,第1小时内,可每20min给药一次;如果是严重发作或危及生命情况,通过储物罐给予沙

丁胺醇气雾剂,可每次6喷,或沙丁胺醇溶液2.5mg雾化吸入,如需要,可考虑雾化给予异丙托溴铵250 μ g,第1小时内可每20min给药一次,控制性给氧,全身激素1~2mg \cdot kg⁻¹,2岁以下,初始剂量,最高不超过20mg,5岁以下,最高不超过30mg。无论年长儿童,还是年幼儿童,轻/中度或危重,均需密切观察药物治疗反应,评估病情,依据缓解情况采取后续治疗措施。急性发作缓解后,指导患儿按需使用缓解药物,控制药物则可短期内继续使用高剂量(1~2周)或长期(3月),取决于患者发作时/前状态。根据情况分别于2~7d及1~2月内至医疗机构随诊,确保患者完全康复,保证合理的维持治疗。

哮喘急性发作时,全球哮喘防治指南(GINA)推荐使用口服或静脉给予糖皮质激素,或静脉给予硫酸镁作为重症哮喘的治疗措施之一。对茶碱药物,由于其治疗窗很窄,为安全起见,GINA委员会已不推荐^[5]。考虑到我国的具体情况,国内指南仍然推荐使用。肾上腺素注射液,除过敏性休克外,即使在国内,临床上也很少用于哮喘急性发作。

支气管哮喘很多存在变应原致敏,可能是哮喘发生的因素,又可能是发作诱因。变应原特异性免疫治疗是通过逐渐增加剂量的变应原提取物使患儿反复接触,提高患儿对此类变应原的耐受性,从而控制或减轻过敏症状的一种治疗方法。适用于5岁以上儿童,采取变应原避免措施和控制药物治疗不能完全消除症状的轻/中度哮喘或哮喘合并变应性鼻炎患儿。特异性免疫治疗对尘螨,花粉,蜂毒等导致的变应性疾病有明确疗效,可改善过敏性疾病

症状,预防新的过敏/过敏性疾病的发生,是目前唯一可改变过敏性疾病自然病程的治疗措施。可采用皮下注射或口服两种途径,疗程3~5年,主张同时进行基础控制药物治疗,并做好变应原环境控制。

由于年幼儿童哮喘发作诱因以呼吸道感染居多,鉴于我国现状,很多年幼儿童进入幼儿园后反复呼吸道感染,导致哮喘发生,并反复发作,因此,对此类情况,适当应用免疫调节剂可减少其哮喘发作。此外,哮喘常伴有鼻炎、上气道咳嗽综合征或特应性皮炎等,本着共病共治的原则,需对其伴发疾病同时进行治疗。这些伴发疾病,尤其是过敏性鼻炎,其治疗药物与哮喘有着相同之处,如局部激素、抗白三烯药物等。如果需要同时给药治疗,需兼顾药效和用药安全性。

【参考文献】

- [1] 全国儿科哮喘防治协作组,中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所.第2次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J].中华儿科杂志,2013,51(10):729-735.
- [2] 中国哮喘儿童家长知信行调查项目组.中国大陆29个城市哮喘患儿病情控制状况及影响因素[J].中华儿科杂志,2013,51(2):90-95.
- [3] Wong G W, Kwon N, Hong J G, et al. Pediatric asthma control in Asia: phase 2 of the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific (AIRIAP 2) survey [J]. Allergy, 2013, 68(4):524-530.
- [4] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J].中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.
- [5] Global Initiative for Asthma(GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017[EB/OL]. (2017-02-01)[2018-04-06]. <http://www.ginasthma.org/>