

托溴铵有气雾剂和雾化溶液两种剂型，噻托溴铵有气雾剂和干粉吸入剂。其不良反应主要是口干。

3.3 茶碱类

缓释茶碱长期治疗对控制哮喘症状和改善肺功能有效，由于作用时间长，可用于控制夜间症状。但由于缓释茶碱有潜在的发生不良反应的危险和需要进行血药浓度监测，茶碱最好是在应用抗炎药，特别是吸入皮质激素和 β_2 激动剂不能达到治疗目的时才应用。

短效茶碱，如氨茶碱在治疗哮喘恶化中的作用

仍有争议，在吸入足够剂量的短效 β_2 激动剂后加用短效茶碱并不增加支气管扩张作用。因为短效茶碱有血药浓度波动，对于持续性哮喘控制症状作用较小，已较少应用。

【参考文献】

- [1] 中华人民共和国药典临床用药须知. 2005: 243-253
- [2] 古德曼吉尔曼. 治疗学的药理学基础. 北京人民卫生出版社, 10版. 2004: 1284-1305
- [3] 全球哮喘防治的倡议. 1995
- [4] 中华医学会呼吸病分会哮喘组. 支气管哮喘防治指南. 1993

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0004-04

糖皮质激素在风湿病中的应用

【作者】 吴东海

卫生部中日友好医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R977.11

【文献标识码】 B

1942年化学家们从肾上腺皮质中提取了28种甾体化合物，其中包括氢化可的松和可的松。1949年Hench首先用它治疗RA并获得神奇效果，但很快发现它有许多副作用。尽管它的临床应用已逾半个世纪，关于它的风险和效益争论一直持续不断。

1 糖皮质激素药代动力学

糖皮质激素口服、注射均易吸收。口服可的松或氢化可的松后1~2h血药浓度可达高峰。生理性氢化可的松的血浆浓度为 $5\mu\text{g}\% \sim 25\mu\text{g}\%$ ，约有80%与皮质激素转运蛋白结合，10%与白蛋白结合，10%呈游离状态。在生理状态下皮质激素主要在肝脏中代谢，先羟基化，再与葡萄糖醛酸或硫酸结合，与未结合部分一起由尿排出，经粪便和胆汁排泄较少。

在特殊情况下糖皮质激素的药代动力学会有所改变：①肝脏疾病可影响强的松向强的松龙的转化，但同时亦减少它的清除，总的效应是强的松龙浓度增加。②糖皮质激素在慢性肾功能不全病人中浓度增加。③肝脏和肾脏对糖皮质激素的清除与年

龄成反比，因此老年人的清除率比较低。④甲状腺机能亢进时，由于吸收减少，肝清除增加，结合的和游离的强的松龙浓度均减少。⑤胎盘可把强的松龙转化为无活性的强的松，母体血与脐带血强的松龙浓度之比为10:1；地塞米松可顺利通过胎盘，母体血与脐带血浓度相似。强的松和强的松龙在乳中的浓度较低，不到新生儿内源性皮质醇的1/10。⑥苯巴比妥、苯妥英钠、利福平和卡马西平等肝微粒体酶诱导药物可使GCS的清除增加。

2 糖皮质激素治疗的副作用

糖皮质激素治疗的副作用有以下几种：①治疗早期的副作用，包括情绪不稳定、失眠、心悸、食欲或（和）体重增加，通常这些副作用不可避免。②在有危险因素或并用其他药物时，痤疮、糖尿病、高血压、溃疡病等副作用出现频率增加。③持续应用超生理剂量时，出现柯兴史面容、抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴、影响伤口愈合、肌病、骨坏死、易感染等副作用。④长期应用，可出现与累积

量有关的迟发、隐匿性副作用,如动脉硬化、白内障、脂肪肝、生长迟缓、骨质疏松、皮肤萎缩等。

⑤少见的不可预测的副作用有青光眼、胰腺炎、假性脑瘤、精神病等。⑥抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴:突然停用皮质激素会导致肾上腺皮质功能不足,表现为低钠、高钾、低血糖、嗜酸细胞增多、高血压、恶心、呕吐、腹泻、精神紊乱,重者循环衰竭甚至死亡。⑦类固醇撤药综合征:表现为疲乏、关节痛、肌肉痛,偶有发热。

3 给药方法

在治疗风湿性疾病中,常用的给药方法有大剂量冲击疗法和长程疗法。

3.1 大剂量冲击疗法

用于抢救危重病人,如狼疮危象。注意适应证要恰当,使用不要太晚,剂量不要太低,时间不要太长。一般剂量为500~1000mg,放入250~500mL溶液中,2~4h内滴入,qd,连续3d为一疗程,疗程间隔期5~30d。

3.2 长程疗法

适用于反复发作、累及多种器官的慢性病,如SLE、RA等。疗程需半年至1年或更久,可分为治疗、减量和维持3个阶段。

治疗阶段:剂量主要根据病情的轻重决定。治疗时间以病情得到控制为准。

维持和减量阶段:应根据病情,考虑效益或风险来调节糖皮质激素的用量,一般减量的指征是:①维持量已减至正常基础需要量,经过长期观察,病变已稳定不再活动者;②因治疗效果差,不宜再用激素,应改药者;③因严重副作用或并发症,难以继续用药者;④出现机会菌感染不能控制等。对于治疗时限<10d,可以突然停药,不需逐渐撤药。在风湿病的急性期,大剂量糖皮质激素(60~80mg/d)有时可挽救生命,但应用2~3个月后会肯定会出现不良反应。为避免不良反应,病情基本控制后,可开始逐渐减量,轻症病人这段时间可为1~2周,重症病人一般需4~6周。初期可每两周减10%,一般在6~10周内减为30mg/d以下。此时每周减

2.5mg;在10~15mg/d以下时,每2~4周减1mg;在10mg/d以下时,每月减1mg。如果病情允许,维持量的激素泼尼松尽量小于10mg/d。如估计减量困难,应及时加用免疫抑制剂。

在维持治疗过程中如遇应激情况,可根据不同情况适当加量:轻度应激(如拔牙),可按原量加倍;中度应激(如局部麻手术),可每天加用泼尼松20mg;重度应激时皮质醇的生理分泌量为75~150mg/d,术后24~48h恢复正常,所以术前给予氢化可的松100mg,此后每6h一次,持续72h已足够。

4 糖皮质激素在各种风湿病中的应用

上面我们谈了糖皮质激素的一些共性,下面将简要谈一谈糖皮质激素在各个具体风湿病中的应用情况。

4.1 系统性红斑狼疮(SLE)

首先应确立诊断,判定狼疮病情的活动程度,评估各个脏器的受累范围和程度。医生还应建立一个标准,界定使用糖皮质激素后何谓有效,何时应显效,标准应包括临床症状和能很好评定该临床症状的实验室参数。

一般说来肾炎病人的肌酐、尿素氮、补体、抗DNA抗体和尿蛋白应在7~10周内好转,个别病人临床症状好转不一定伴补体和抗体改善;溶血性贫血和血小板减少常在用药后5~15d改善;中枢神经系统狼疮如急性精神紊乱、严重头痛和弥散性脱髓鞘综合征在几天内改善;其他表现如精神病、运动障碍和认知障碍需几周才能改善。如在规定时间内未达到预期效果。应考虑修正或改变治疗策略。也有一些狼疮症状对糖皮质激素反应不好或无反应,它们是:血栓形成(包含卒中)、肾小球肾炎(瘢痕形成的终末端肾脏病、单纯膜型肾小球肾炎)、顽固性血小板减少或溶血性贫血(出现在少数病人中,可考虑脾切除、细胞毒药物、达那唑和环孢素治疗)和狼疮无关的精神病(如由激素所致的精神病)。

最常用于治疗SLE的糖皮质激素是强的松,通常早晨一次口服,如病情无改善,可将强的松量分2~3次/d服用或增加每天剂量。对有重要脏器受累,

乃至出现狼疮危象者,可以使用甲基泼尼松龙冲击治疗。如有狼疮脑病,并且①无颅内感染;②有颅外感染不易控制而不宜使用大剂量糖皮质激素者,可用MTX 10~20mg+地塞米松 10~20mg用生理盐水 3mL溶解稀释后缓慢注射,注射过程中要反复回抽和再注,保证药物充分稀释。可每7d用一次,不超过3次。

糖皮质激素减量的指征和减量方法前面已谈过,不再赘述。

4.2 RA

4.2.1 小剂量糖皮质激素对RA的治疗作用 许多临床研究证明小剂量糖皮质激素可部分改善RA的临床症状和体征(少数是随机对照试验)。用强的松 7.5~15mg,观察3~24个月,结果表明小剂量糖皮质激素可减轻炎症反应及骨侵蚀的进展。

4.2.2 大剂量糖皮质激素的治疗作用 对难治性RA、伴有危及生命的血管炎或其他严重关节外表现者,可用甲基强的松龙冲击治疗。治疗后疼痛、晨僵、关节压痛数、CRP、ESR均有明显改善。疗效可维持4~12周。

4.2.3 皮质激素治疗RA的小结 糖皮质激素是否可用于治疗RA一直存在争议,并无一致意见,但逐步倾向于认为小剂量糖皮质激素(泼尼松 10mg以下)可缓解多数患者的症状,并可起改变病情药(DMARDs)起效前的“桥梁”作用;应与DMARDs同时服用,不可单用糖皮质激素治疗RA;糖皮质激素治疗RA的原则是小剂量、短疗程,并在治疗过程中尽量防止副作用。

4.3 成人斯蒂尔病的治疗

非甾体抗炎药(NSAIDs)对20%~25%的病人有效,其余2/3的病人需加用糖皮质激素。常用剂量是0.5~1mg/(kg·d)。需要 $\geq 1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 大剂量糖皮质激素时可用冲击疗法。糖皮质激素可很快控制症状,糖皮质激素减量时易出现病情反复。总疗程不宜少于3~6个月。

4.4 多发性肌炎和皮肌炎

糖皮质激素的使用原则应为首选、早用、足量、渐减、长疗程。

强的松 1.5~2mg/(kg·d),对严重病例或有肌肉外表现者可用甲基强的松龙冲击治疗,0.5~1g/d,连用3d,此后改用口服强的松,2~3个月。根据症状、化验(CPK)渐减至5mg/d。维持治疗1~2年。

4.5 颞动脉炎(TA)的治疗

对于一旦确诊或虽未确诊但高度怀疑为TA,且可能出现眼部并发症的患者应开始激素治疗。

开始可服强的松 40~60mg/d,必要时可用更大剂量。如病人新近失明,可用甲基强的松龙冲击治疗。用糖皮质激素24~48h后即可缓解症状,一周内可基本消除所有症状,一个月可使临床及实验室指标恢复正常。此时可缓慢减量,一般每1~2周最多减去总量的10%。强的松减至15~25mg/d时,减量速度应更慢,可每2周减量1mg,甚至需时间更长。糖皮质激素减量时可能会引起复发,复发大部分发生在1~2年内。2年后大部分病人可停用糖皮质激素,少数病人可在更短时间内停用糖皮质激素,还有少数病人需服小量激素持续更长时间。

4.6 风湿性多肌痛的治疗

NSAIDs可改善症状,但不能抑制血管炎,如2~4d内疗效不显著可予强的松 5~20mg/d。

当强的松剂量高于15mg/d时,症状控制后即可每周减量5mg。低于15mg/d时减量速度宜慢,一般每月减2.5mg。维持量在2.5~7.5mg/d,通常维持6~12个月。如无任何临床症状且血沉、CRP正常,可试停药。

4.7 韦格纳肉芽肿的治疗

首选环磷酰胺和激素联合治疗。无论环磷酰胺还是糖皮质激素,减量的速度都应个体化。治疗过程中,应密切观察外周血象。一般开始口服环磷酰胺 2mg/(kg·d)加大剂量强的松 1mg/(kg·d)。急性症状消失后(一般需要1个月),强的松可逐渐减量直到完全停止。但环磷酰胺在临床症状完全缓解后至少应维持1年,然后开始减量,一般2~3个月减25mg直至停药。对于某些患者,为了维持缓解,防止复发,可能一直都需要低剂量的环磷酰胺治疗。

4.8 显微镜下多动脉炎的治疗

开始一般用强的松 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 口服。必要时可用甲基强的松龙静脉冲击治疗。当临床及实验室参数得到改善后(一般需 4~8 周)可开始减量。建议小量维持治疗 2 年。

4.9 Churg-Strauss 综合征的治疗

初治可用大剂量糖皮质激素如强的松 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 对严重的系统性血管炎可用甲基强的松龙冲击治疗, 约 1 个月可逐渐减量。严重病例可加用环磷酰胺, 疗程为 1 年左右。对常规治疗反应不佳者可试用血浆交换。

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0007-05

β 受体阻滞剂在急性冠脉综合征中的应用

【作者】 吴学思

首都医科大学附属北京安贞医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R972.2

【文献标识码】 B

急性冠脉综合征 (ACS) 是心血管疾病中最为凶险的一个类型, 极大危害着人类的健康。近年来, 冠脉介入治疗的发展和完善极大程度改善了 ACS 患者的预后, 但作为心血管医生, 应该充分认识到药物治疗是 ACS 治疗策略中不容忽视的重要部分, 其中, β 受体阻滞剂的合理应用是至关重要的环节。

ACS 包括 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 和不稳定性心绞痛 (UA), 其发病机制是在动脉粥样硬化基础上, 斑块破裂和 (或) 出血、痉挛以及形成完全或不完全阻塞性血栓。交感神经紧张时, 可增加冠脉内压力、狭窄局部的切应力, 并由于血管收缩作用于斑块局部的压力增加, 可能促进斑块破裂, 尤其易损斑块, 促进 ACS 的发生和发展。因此, 从 ACS 发病的生理角度来讲, 阻断交感作用的 β 受体阻滞剂具有重要的预防和治疗意义。

心肌缺血是心肌的氧供应和需求之间的不平衡造成的。抗缺血治疗策略中的两个方面是降低心肌耗氧量, 增加心肌供血, 以达到供需平衡, 改善心肌缺血。而在冠心病的 3 种常用药物 (β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、硝酸盐类) 中, β 受体阻滞剂具有最强的降低心肌耗氧的作用, 同时通过延长舒张期改善心肌供氧。此外, β 受体阻滞剂的早期应

用能有效拮抗儿茶酚胺的致心律失常作用、提高室颤阈、抗血小板、减轻心脏血管损害、降低心肌再梗死率, 改善梗死后左室重构。因此在 ACS 的治疗中有着十分重要的作用。

1 急性心肌梗死 (AMI) 的早期应用及二级预防

20 世纪 80 年代以来, AMI 治疗学的主攻方向是限制和缩小梗死面积, 保存左心室功能, 预防严重泵衰竭和心源性休克的发生。 β 受体阻滞剂正是基于此种目的早在 20 世纪 70 年代就被用于 AMI 治疗的。在梗死的最初几个小时, β 受体阻滞剂就可以通过降低心率、体循环动脉血压和心肌收缩力来降低心肌氧耗, 并通过降低心率延长舒张期来增加缺血心肌尤其是心内膜下心肌的灌注。因此, 即刻使用 β 受体阻滞剂治疗可限制梗死面积, 减少致命性心律失常, 缓解疼痛, 并减少包括心源性猝死在内的总死亡率。

斯德哥尔摩美托洛尔试验^[1,2], 301 例 AMI 48h 内随机分组, 分别接受安慰剂和美托洛尔治疗, 研究心肌梗死存活者心脏性猝死的累积发生率。随访 3 年, 结果显示美托洛尔较安慰剂组心脏性猝死的危险降低 57%。亚组分析, 3 年美托洛尔组非致死性再梗死发生率危险较安慰剂组降低 42%。美托洛尔组的生存曲线在服用药物即时即与安慰剂组生存曲