

文章编号: 1672-3384 (2008) -02-0020-05

难治性哮喘的药物治疗

【作者】 文明姬¹ 白波²

1 长春市中心医院 (吉林 130051)

2 卫生部中日友好医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R562.25; R974.3

【文献标识码】 B

支气管哮喘是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T细胞等多种细胞及细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病^[1]。临床上大约有5%~10%的哮喘患者,经常规治疗(包括最大推荐剂量的吸入型糖皮质激素治疗)后症状仍难以控制,因此曾被描述为“难控制性”、“致死性或接近致死性”、“重症持续性”、“脆性”、“激素抵抗或依赖性”哮喘等,后来统一称之为“难治性哮喘”^[2]。本文对难治性哮喘的定义、流行病学、药物治疗的现状与发展等做一综述,为临床治疗提供参考。

1 难治性哮喘的定义与诊断标准

2000年美国胸科学会(ATIS)详细的定义了“难治性哮喘”。患者治疗依从性较好并且导致哮喘加重的因素已得到治疗后,患者仍具有以下1或2个主要特点,同时具有2个次要特点的哮喘。主要特点:达到轻-中度哮喘控制水平:①需要持续应用或接近持续应用(1年中超过50%的时间)口服激素治疗;②需要应用大剂量吸入激素治疗。大剂量吸入性皮质激素(ICS)的标准为:二丙酸倍氯米松(BDP) $>1260\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$;布地奈德(BUD) $>1200\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$;氟尼缩松(FLU)和曲安奈德(TAA) $>2000\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$,丙酸氟替卡松(FP) $>880\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 。次要特点包括:①除每天需要应用激素治疗外,还需要使用长效 β_2 受体激动剂、茶碱或白三烯药物治疗;②每天或接近每天均需要使用短效 β_2 受体激动剂缓解症状;③持续的气流阻塞第一秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV1占预计值百分比) $<80\%$;最大呼气流量(PEF)日内变异率 $>20\%$;④

每年急诊就诊次数超过1次;⑤每年需要使用 >3 次口服激素治疗;⑥口服激素或ICS减量 $\leq 25\%$ 即导致哮喘恶化;⑦过去有过濒死的哮喘发作。

2006年《全球哮喘防治倡议》(以下简称GINA)将经过第4步治疗(缓解药物加2种或更多的控制药物)仍未达到可控制水平的哮喘考虑为难治性哮喘,这些患者对激素的反应差,需要比一般患者更多地吸入激素。

2 难治性哮喘的流行病学

目前尚缺乏难治性哮喘的流行病学的最新资料,有研究指出成人重症哮喘以女性患者居多,且多为肥胖,男女之比是1:4,与过敏因素关联较少^[3]。

3 难治性哮喘的药物治疗

3.1 哮喘的常用药物治疗

GINA将治疗哮喘的药物分为控制性药物和缓解性药物。控制性药物包括糖皮质激素、长效 β_2 受体激动剂、缓释茶碱、白三烯调节剂、免疫调节剂、人重组抗IgE₂单克隆抗体。而缓解性药物包括短效 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物、短效茶碱(如氨茶碱)。

3.1.1 糖皮质激素 糖皮质激素具有抑制炎症细胞的迁移和活化、抑制细胞因子的生成、抑制炎症介质的释放等作用^[5]。吸入性的糖皮质激素包括倍氯米松、布地奈德、氟替卡松等。静脉及口服的糖皮质激素有氢化可的松、甲基泼尼松龙、泼尼松龙等。GINA指出吸入性糖皮质激素是目前最有效的控制性药物,具有局部抗炎作用强、药物作用直接、剂量较小、全身性不良反应较少等优点^[6]。ICS

的局部不良反应包括口咽部的声音嘶哑、咽部不适和念珠菌感染。吸药后及时用清水含漱口咽部、选用干粉吸入剂或加用储雾器可减少上述不良反应。对于慢性持续哮喘吸入大剂量 ICS 治疗无效的患者,静脉应用激素治疗后的序贯治疗可使用半衰期较短的糖皮质激素,如泼尼松、泼尼松龙或甲基泼尼松龙等。对于糖皮质激素依赖型哮喘,可采用每天或隔天清晨顿服给药的方式,以减少外源性激素对脑-垂体-肾上腺轴的抑制作用。长期口服糖皮质激素可引起多种不良反应如骨质疏松症、高血压、糖尿病、下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制等,全身给予糖皮质激素治疗时应慎重,并应密切随访。对于严重的急性哮喘,口服给予糖皮质激素可以预防哮喘的恶化,减少因哮喘而急诊或住院的机会,预防早期的复发,降低病死率。推荐剂量:泼尼松龙 $40\sim 50\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$, $5\sim 10\text{d}$ 。地塞米松因对垂体-肾上腺的抑制作用大,不推荐长期使用。对于严重急性哮喘发作,临床常选择静脉给药。应经静脉及时给予琥珀酸氢化可的松 ($400\sim 1000\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$) 或甲基泼尼松龙 ($80\sim 160\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$)^[6]。

3.1.2 β_2 受体激动剂 β_2 受体激动剂主要作用于呼吸道的 β_2 受体,激活腺苷酸环化酶,松弛支气管平滑肌,亦是控制哮喘发作的首选药物。 β_2 受体激动剂分为短效(作用维持 4~6h)和长效(作用维持 12h) β_2 两种。临床上常用的短效制剂包括沙丁胺醇、非诺特罗、左旋沙丁胺醇、特布他林等。长效制剂包括福莫特罗、沙美特罗等。

吸入短效 β_2 受体激动剂(SABA)通常在数分钟内起效,疗效可维持数小时,是缓解轻-中度急性哮喘症状的首选药物,也可用于运动性哮喘的预防^[6]。口服给药通常在服药后 15~30min 起效,疗效维持 4~6h。临床上常用特布他林 $1.25\sim 2.5\text{mg}$, 每天 3 次;丙卡特罗 $25\sim 50\mu\text{g}$, 每天 2 次^[6],虽然口服给药使用方便但是不良反应比吸入给药明显。注射给药平喘作用较为迅速,但因全身不良反应的发生率较高,已较少使用。

长效 β_2 受体激动剂(LABA)舒张支气管平滑

肌的作用可维持 12h 以上,吸入 LABA 适用于哮喘(尤其是夜间哮喘和运动诱发哮喘)的预防和治疗。目前我国临床使用的吸入型 LABA 有沙美特罗、福莫特罗。沙美特罗是高脂溶性药物, β_2 受体选择性高,经气雾剂或碟剂装置给药,给药后 30min 起效,平喘作用维持 12h 以上。推荐剂量 $50\mu\text{g}$, 每天 2 次吸入^[6]。福莫特罗水溶性及中等脂溶性,效应随剂量增加而增加,经都保装置给药,给药后 3~5min 起效,平喘作用维持 8~12h 以上。推荐剂量 $4.5\sim 9\mu\text{g}$, 每天 2 次吸入^[6]。

2006 年 GINA 强调 LABA 不应单独用于哮喘的治疗,除非与适当剂量的 ICS 合用^[7]。ICS 和 LABA 联合用药具有协同的抗炎和平喘作用,可获得相当于(或优于)应用单纯加倍剂量 ICS 时的疗效,并可增加患者的依从性、减少较大剂量 ICS 引起的不良反应,尤其适合于中-重度持续哮喘患者的长期治疗,但应该在医生指导下与 ICS 联合使用^[6]。

3.1.3 白三烯调节剂 白三烯调节剂包括半胱氨酶白三烯受体拮抗剂和白三烯合成抑制剂,具有轻度舒张支气管、缓解症状、改善肺功能、减轻气道炎症、减少恶化的作用^[7]。白三烯受体拮抗剂常用的有扎鲁司特、异丁司特、孟鲁司特。白三烯合成抑制剂有齐留通。对于长期控制哮喘,白三烯受体拮抗剂的地位在 2006 年 GINA 中得到了大大的提高。在 GINA 5 步治疗方案的第 2 步治疗中,白三烯调节剂作为低剂量 ICS 之外的另一个哮喘控制药物,尤其适用于不能或并不愿应用 ICS 吸入的患者,也包括有些无法耐受 ICS 吸入带来的副作用的患者,合并过敏性鼻炎的患者。在第 3 步治疗中,低剂量 ICS 加白三烯调节剂,也是治疗的选择之一。第 4 步治疗中,白三烯调节剂可以加入联合用药控制哮喘。临床常用剂量与方法:扎鲁司特 20mg , 每天 2 次,口服;孟鲁司特 10mg , 每天 1 次,口服;异丁司特 10mg , 每天 2 次,口服^[6]。白三烯合成抑制剂齐留通,可能引起肝脏损害,需监测肝功能^[6]。白三烯调节剂对轻度持续哮喘的成人患者,单药可作为治疗选择。应用白三烯调节剂对阿司匹林过敏的哮

喘患者进行治疗,可以使呼吸道阻塞症状及鼻部症状得到进一步改善,取得较好的疗效^[8]。对于5岁以上的儿童患者,各种情况的哮喘均可从白三烯调节剂的治疗中受益。

3.1.4 茶碱 茶碱可抑制磷酸二酯酶,提高平滑肌细胞内CAMP浓度,刺激肾上腺分泌肾上腺素,增强呼吸肌的收缩等作用,是目前治疗哮喘的有效药物^[9]。茶碱可口服及静脉给药,口服给药用于轻-中度哮喘发作和维持治疗。临床上一般剂量为每天6~10mg·kg⁻¹^[6]。控(缓)释型茶碱口服后昼夜血药浓度平稳,平喘作用可维持12~24h,尤适用于夜间哮喘症状的控制。茶碱与糖皮质激素和抗胆碱药物联合应用具有协同作用。但本品与β₂受体激动剂联合应用时,易出现心率增快和心律失常,应慎用并适当减少剂量。静脉给药适用于哮喘急性发作且近24h内未用过茶碱类药物的患者。负荷剂量为4~6mg·kg⁻¹,维持剂量为0.6~0.8mg·kg⁻¹·h⁻¹^[6]。由于茶碱的“治疗窗”窄,以及茶碱代谢存在较大的个体差异,可引起心律失常、血压下降甚至死亡,在有条件的情况下应监测其血药浓度。

3.1.5 抗胆碱药物 抗胆碱药物可阻断节后迷走神经通路,降低迷走神经兴奋性而起舒张支气管作用^[9]。舒张支气管的作用比β₂受体激动剂弱,起效也较慢,但长期应用不易产生耐药。抗胆碱药物适用于年龄偏大或病史较长者,合并有心血管系统疾病者,合并有慢性阻塞性肺病(COPD)或长期吸烟者等,常用的抗胆碱药物有溴化异丙托品、溴化氧托品、噻托溴铵等。溴化异丙托品对M₁、M₂、M₃受体无选择性,不易被支气管黏膜吸收,吸入溴化异丙托品气雾剂,常用剂量为40~80μg,每天3~4次;经雾化泵吸入溴化异丙托品溶液的常用剂量为50~125μg,每天3~4次^[6]。吸入异丙托溴铵通常比单独吸入受体激动剂能使肺功能增加10%~15%。对于1秒用力呼气容积(FEV₁)小于基准预计值30%的病人,在初始多次使用异丙托溴铵也可降低住院率^[10]。目前尚没有证据表明其对哮喘长期慢性管理方面有着显著的效果。噻托溴铵为M₃受体选择

性拮抗剂,强于异丙托品3倍,作用维持15~48h(36h)。溴化泰乌托品系新近上市的长效抗胆碱药物,对M₁和M₃受体具有选择性抑制作用,仅需每天1次吸入给药。与β₂受体激动剂联合应用具有协同、互补作用。

3.1.6 其他治疗哮喘药物 口服第二代抗组胺药物(H₁受体拮抗剂)如酮替芬、氯雷他定、阿司咪唑、特非那丁等具有抗变态反应作用,其在哮喘治疗中的作用较弱。可用于伴有变应性鼻炎哮喘患者的治疗。这类药物的不良反应主要是嗜睡。阿司咪唑和特非那丁可引起严重的心血管不良反应,应谨慎使用。口服免疫调节剂(甲氨蝶呤、环孢素等)、某些大环内酯类抗生素和静脉应用免疫球蛋白等可减少激素用量,但其疗效尚待进一步研究。

3.2 难治性哮喘的药物治疗

目前对重症哮喘、难治性哮喘治疗仍十分棘手,虽然有不同治疗方法的报道,但是还缺乏大规模随机对照研究或是循证医学的研究结果。在2006年GINA的治疗方案中,也没有给出重度持续性哮喘患者治疗过程中出现抵抗如何进一步升级治疗的参考方法。目前已报道的治疗方法主要有以吸入激素为主的联合治疗,免疫抑制剂疗法,抗IgE单克隆抗体治疗等。

3.2.1 以吸入激素为主的联合治疗 小部分患者,通常被称为“激素依赖性哮喘”,还需要同时规则口服糖皮质激素。多数难治性哮喘患者通过增加激素剂量会有一定的改善,但剂量-疗效曲线较为平坦,故最好选择具有高效抗炎活性的激素吸入,如氟替卡松、糠酸莫米松、布地奈德等同时联合LABA、缓释茶碱、白三烯调节剂等药物进行治疗^[11]。但是多种抗哮喘药物联合应用治疗难治性哮喘的有效性尚缺乏循证医学的证据。

3.2.2 免疫抑制剂 如甲氨蝶呤、环孢素A等对激素依赖性哮喘有替代激素的治疗作用。但这些药物只有约60%的患者有效,且不能改善肺功能,毒副作用较大^[12]。长期使用的安全性及有效性仍需更多的研究验证。

3.2.3 抗 IgE 治疗 2006 年 GINA 把对于经过联合应用大剂量吸入激素和其他各种治疗哮喘药物后, 仍未达到哮喘控制的病例主张给予低剂量口服糖皮质激素或给予抗 IgE 治疗。抗 IgE 单克隆抗体具有抑制 IgE 与肥大细胞、嗜碱粒细胞上的受体结合作用, 对体内血清 IgE 水平增高的过敏性哮喘显示良好的疗效^[13]。可使血清游离 IgE 水平降低 95% 以上, 可减少重症哮喘病人的住院率^[14]。目前它主要用于经过 ICS 和 LABA 联合治疗后症状仍未控制的严重过敏性哮喘患者。目前在 11~50 岁的哮喘患者的治疗研究中尚没有发现抗 IgE 治疗的明显毒副作用, 但因该药临床使用的时间尚短, 其远期疗效与安全性有待进一步的观察。价格昂贵也使其临床应用受到限制^[15]。有学者提出对中性粒细胞增多性的哮喘用大环内酯类抗生素、茶碱等治疗有一定疗效^[16]。

3.2.4 其他药物治疗 亦有文献报道某些药物对治疗难治性哮喘有一定疗效, 如雾化吸入速尿用于治疗运动性、部分感染性、理化刺激所致的哮喘。维拉帕米静注加口服维持, 可用于哮喘合并冠心病、高血压、某些心律失常等^[17]。酚妥拉明与多巴胺联合治疗在治疗小儿难治性哮喘中也有一定疗效^[18]。但上述治疗还属于个案报道, 尚缺乏大量循征医学的研究支持。

4 讨论

在目前难治性哮喘的药物治疗中, 还存在一些不足, 如哮喘患者依从性差, 许多所谓“难治性哮喘”与患者未能遵照医嘱有关。 β_2 受体激动剂气雾剂的大量应用, 导致哮喘患者产生抗 β_2 受体自身抗体, 导致 β_2 受体功能低下, 导致难治性哮喘的形成^[2]。糖皮质激素不能抑制哮喘炎症反应的所有环节, 其主要是减轻嗜酸性粒细胞、淋巴细胞参与的反应, 而对中性粒细胞介导的过程无效甚或增强其效应。已证实糖皮质激素抑制白三烯产生的作用很小, 此外病毒感染、吸烟可能促使哮喘患者发生激素抵抗^[19,20]。环孢素、甲氨喋呤、秋水仙碱由于副作用使得其应用受到一定限制, 仅用于难以接受

大剂量糖皮质激素的激素依赖性哮喘。

目前难治性哮喘发病机制研究重点集中于糖皮质激素抵抗、气道重构和微生物感染等方面, 但尚存在许多疑点有待证实^[21]。随着对哮喘病理生理研究的深入, 已有许多新的治疗方法正处于研究中, 如 IL-5、IL-4、TNF- α 受体拮抗剂、血管细胞黏附因子拮抗剂等^[22], 这为难治性哮喘的治疗带来希望。

【参考文献】

- [1] 叶任高, 陆再英. 内科学. 第 6 版, 北京: 人民卫生出版社, 2006: 64
- [2] 殷凯生. 难治性支气管哮喘的诊断与治疗. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26 (3): 140-141
- [3] William W, Susan B, Sally E. Pathophysiology of severe asthma. Allergy Clin Immunol, 2000, 106: 1033-1042
- [4] Lai et al. J Allergy Clin Immunol. 2003, 111 (2) 263-268
- [5] 叶任高, 陆再英. 内科学. 第 6 版, 北京: 人民卫生出版社, 2006: 71
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (征求意见稿). <http://www.chinaasthma.net/>
- [7] 沈华浩, 应英华. 新版全球哮喘防治倡议 (GINA) 方案的评价和解读. 临床内科杂志, 2007, 24 (4): 221-222
- [8] Holgate S, Bousquet J, Wenzet S, et al. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. Curr Med Res Opin, 2001, 17: 223-240
- [9] 叶任高, 陆再英. 内科学. 第 6 版, 北京: 人民卫生出版社, 2006: 70
- [10] 金有豫, 王育琴. 呼吸系统疾病的药物治疗. 北京药学会, 2006, 5: 74
- [11] 王长征. 难控制支气管哮喘. 中华内科杂志, 2006, 45 (2): 155-156
- [12] Corrigan CJ. Asthma refractory to glucocorticoids: the role of newer immunosuppressants. Am J Respir Med, 2002, 1: 47-54
- [13] Marshall GD J R, Sorkness CA. IgE₂ blockings therapy for difficult treat asthma: a brief review. Manag Care, 2004, 13: 45-50

- [14] Holgate S, Bousquet J, Wenzet S, et al. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *curr Med Res Opin*, 2001, 17: 223-240
- [15] Robert CS, Gordon RB. Omalizumab for Asthma. *N Engl J Med*, 2006, 354: 2689-2695
- [16] Kabra SK, Lodha R. Management of unresponsive asthma. *Indian Jpediatr*, 2004, 71: 729-732
- [17] 董碧蓉. 难治性重症哮喘治疗进展. *现代临床医学*, 2005, 31 (4): 3-4
- [18] 赵敏. 酚妥拉明、多巴胺治疗小儿难治性哮喘 30 例分析. *中国误诊学杂志*, 2007; 7, (6) 1309-1310
- [19] Mat suse T, Hayashi S, Keunecke H, et al. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *AmRev Respir Dis*, 1992, 146: 177-184
- [20] Predersen B, Dahl R, Karst rom R, et al. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one year trial with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153: 1519-1529
- [21] 李健, 郭雪君, 徐卫国. 难治性哮喘发病机制研究进展. *国际呼吸杂志*, 2006, 26 (1): 52-53
- [22] 李阳珂, 熊瑛. 激素抵抗性哮喘的研究进展. *国际呼吸杂志*, 2007, 27 (10): 770-772

文章编号: 1672-3384 (2008) -02-0024-05

氨茶碱和常用抗菌药物的相互作用

【作者】 陈世才 刘宪军

北京市通州区潞河医院 (北京 101100)

【摘要】 目的 总结氨茶碱与常用抗菌药物之间可能存在的相互作用, 供临床参考。方法 通过检索 Pubmed 和中国医院数字图书馆, 查阅有关权威材料, 对有关氨茶碱和抗菌药物之间相互作用的研究文献进行汇总。结果 氨茶碱与很多常用抗菌药物之间存在着相互作用, 从而使茶碱血药浓度或过低, 或太高。结论 临床在联用氨茶碱与一些抗菌药物时, 要注意监测氨茶碱的血药浓度, 及时调整氨茶碱的剂量, 保障患者用药安全有效。

【关键词】 抗菌药物; 氨茶碱; 相互作用

【中图分类号】 R969.2; R974.3

【文献标识码】 B

氨茶碱是茶碱与乙二胺的复盐, 其药理作用主要来自茶碱, 乙二胺使其水溶性增强^[1], 氨茶碱在体内分解为茶碱而起药效作用, 故本文提到的茶碱与抗菌药物的相互作用, 也即为氨茶碱与抗菌药物的相互作用。

茶碱是黄嘌呤类生物碱中松弛支气管平滑肌作用最强的一种药物, 是目前应用量广泛的平喘药物之一, 作为一种有效的支气管扩张药, 被广泛应用于临床, 至今许多国家和地区仍将茶碱作为第一线平喘药应用于临床。但其治疗指数窄, 文献报道其血药浓度在 $5\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 开始有疗效, 适宜浓度为 10-

$20\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 若高于 $20\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 易出现毒性反应, 早期多见有恶心、呕吐、失眠、易激动等反应, 严重者可有心动过速、发热、失水、谵妄、惊厥、昏迷等征象, 甚至呼吸与心跳停止至死亡。支气管哮喘的患者在应用茶碱的同时常需要联用抗菌药, 茶碱与多种抗菌药物联用具有相互作用, 导致茶碱代谢清除改变, 结果使茶碱在常规剂量时, 不是达不到治疗效果就是出现毒性反应。因此, 氨茶碱与抗菌药物联用时, 应注意相互作用两个方面, 以确保用药安全, 提高临床疗效。本文就茶碱与某些抗菌药之间相互作用作一简要综述, 供临床参考。