

## COPD 急性加重的治疗原则

【作者】 胥杰 孙永昌

首都医科大学附属北京同仁医院呼吸科 (北京 100730)

【摘要】 在 COPD 的自然病程中,反复的急性加重是导致 COPD 病变发展的重要因素,患者肺功能急剧下降,严重影响生活质量,是病死率升高的主要原因之一,及时诊断和治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)具有重要意义。应根据症状、血气分析、胸部 X 线片等评估病情的严重程度,依病情决定患者院外、住院或收入重症监护病房治疗,并采取相应的治疗方案。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;急性加重;支气管扩张药;糖皮质激素

【中图分类号】 R56;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-06-0045-04

慢性阻塞性肺病急性加重(AECOPD)为 COPD 疾病自然病程中的一个事件,其特征为 COPD 患者短期内咳嗽、咳痰、气短和(或)喘息加重,痰量增多,呈脓性或黏液性,可伴发热等感染明显加重的表现,这种变化超出正常情况下的每日变异,急骤发生,并需改变基础 COPD 的常规用药。急性加重患者的症状和肺功能需要数周才能恢复到基线水平<sup>[1]</sup>。

### 1 AECOPD 的原因

AECOPD 的最常见原因是气管-支气管感染和大气污染,约 1/3 病例急性加重的原因难以确定,环境理化因素改变可能是原因;感染因素有病原微生物包括细菌、病毒、非典型病原体;细菌感染最为多见,占 70%~75%,其中流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌引起的占 60%,在轻至中度的 COPD 急性加重患者中感染的细菌主要以流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌为主,而在重度的 COPD 急性加重患者中主要以铜绿假单胞菌和一些革兰阴性杆菌感染为主。COPD 患者肺功能越差,在痰中分离出诸如铜绿假单胞菌等革兰阴性杆菌的概率就越高,病情较为严重者感染假单胞菌属和流感嗜血杆菌的概率较高。肺炎、充血性心力衰竭、心律失常、气胸、胸腔积液、肺血栓栓塞症等可引起类似 COPD 急性发作的症状,需要仔细加以鉴别。

### 2 AECOPD 的治疗原则

#### 2.1 院外治疗

对于 COPD 加重早期,病情较轻的患者可以在院外治疗,但需注意病情变化,及时决定送医院治疗的时机<sup>[2]</sup>。

COPD 加重期的院外治疗包括适当增加以往所用支气管扩张药(最好是  $\beta_2$ 受体激动药)的剂量及频度,尚无充分证据表明短效支气管扩张药能给患者带来益处。若未曾使用抗胆碱药物,可以用异丙托溴铵或噻托溴铵吸入治疗,直至病情缓解。对更严重的病例,可给予数天较大剂量的雾化治疗。如沙丁胺醇 2500  $\mu\text{g}$ ,异丙托溴铵 500  $\mu\text{g}$ ,或沙丁胺醇 1000  $\mu\text{g}$  加异丙托溴铵 250~500  $\mu\text{g}$  雾化吸入,每日 2~4 次。

全身使用糖皮质激素对加重期治疗有益,可促进病情缓解、肺功能 1 秒用力呼气容积( $\text{FEV}_1$ )、峰值呼气流速(PEF)的恢复和减少合并症<sup>[3]</sup>。也可选择布地奈德(2mg/8h)单独<sup>[4]</sup>或联合长效  $\beta_2$ 受体激动药福莫特罗雾化吸入治疗<sup>[5]</sup>。如患者的基础  $\text{FEV}_1 < 50\%$  预计值,除支气管扩张药外可考虑口服糖皮质激素,泼尼松龙每日 30~40 mg,连用 7~10d。

COPD 症状加重,特别是咳嗽痰量增多并呈脓性时应积极给予抗生素治疗。抗生素选择应依据患者肺功能及常见的致病菌,结合患者所在地区致病菌及耐药流行情况,选择敏感抗生素。

## 2.2 住院治疗

AECOPD 到医院就诊或住院治疗的指征:①症状显著加剧,如突然出现的静息状况下呼吸困难;②出现新的体征或原有体征加重(如发绀、外周水肿);③新近发生的心律失常;④有严重的伴随疾病;⑤初始治疗方案失败;⑥高龄 COPD 患者的急性加重;⑦诊断不明确;⑧院外治疗条件欠佳或治疗不力。

AECOPD 收入重症监护治疗病房(ICU)的指征:①严重呼吸困难且对初始治疗反应不佳;②精神障碍,嗜睡,昏迷;③经氧疗和无创性正压通气(NIPPV)后,低氧血症( $\text{PaO}_2 < 50\text{mmHg}$ )仍持续或呈进行性恶化,和(或)高碳酸血症( $\text{PaCO}_2 > 70\text{mmHg}$ )无缓解甚至有恶化,和(或)严重呼吸性酸中毒( $\text{pH} < 7.30$ )无缓解,甚至恶化。

## 2.3 根据症状、血气、胸部 X 线片等评估病情的严重程度

与加重前的病史、症状、体征、肺功能测定、动脉血气检测和其他实验室检查指标进行比较,对判断 COPD 加重的严重程度甚为重要。当患者出现运动耐力下降、发热和(或)胸部影像异常时可能为 COPD 加重的征兆。气促加重,咳嗽痰量增多及出现脓性痰常提示细菌感染,应给予抗生素治疗。严重 COPD 患者,神志变化是病情恶化和危重的指标。

## 2.4 COPD 加重期主要的治疗方案

### 2.4.1 控制性氧疗

氧疗是 COPD 加重期住院患者的基础治疗。无严重合并症的 COPD 加重期患者氧疗后易达到满意的氧合水平( $\text{PaO}_2 > 60\text{mmHg}$  或  $\text{SaO}_2 > 90\%$ )。但吸入氧浓度不宜过高,需注意可能发生潜在的  $\text{CO}_2$  潴留及呼吸性酸中毒,给氧途径包括鼻导管或 Venturi 面罩,其中 Venturi 面罩更能精确地调节吸入氧浓度。氧疗 30min 后应复查动脉血气,以确认氧合满意情况,且未引起  $\text{CO}_2$  潴留和(或)呼吸性酸中毒。

### 2.4.2 抗生素治疗

AECOPD 多由细菌感染诱发,故抗生素在 COPD 加重期治疗中具有重要地位<sup>[6]</sup>。COPD 急性加重时,抗生素可以改善呼吸困难加重、痰量增加、脓性痰症状。COPD 严重恶化,需机械通气治疗(包括无创和有创机械通气),给

予抗生素治疗可以降低死亡率和减少院内获得性肺炎发生。当患者呼吸困难加重,咳嗽伴有痰量增多及脓性痰时,应根据 COPD 严重程度及相应的细菌分层情况,结合当地区常见致病菌类型及耐药流行趋势和药物敏情况尽早选择敏感抗生素。如对初始治疗方案反应欠佳,应及时根据细菌培养及药敏试验结果调整抗生素。

通常 COPD I 级轻度或 II 级中度患者加重时,主要致病菌多为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌及卡他莫拉菌,抗生素可选择青霉素、 $\beta$ -内酰胺酶/酶抑制药(阿莫西林/克拉维酸)、大环内酯类(阿奇霉素、克拉霉素、罗红霉素等)、第一代或第二代头孢菌素(头孢呋辛、头孢克洛)、多西环素、左氧氟沙星等,一般可口服。属于 III 级(重度)及 IV 级(极重度)COPD 急性加重时,除以上常见细菌外,尚可有肺炎克雷伯菌、大肠杆菌、肠杆菌属等,可选择  $\beta$ -内酰胺酶/酶抑制药、第二代头孢菌素(头孢呋辛)、氟喹诺酮类(左氧氟沙星、莫西沙星)、第三代头孢菌素(头孢曲松、头孢噻肟)等抗生素。发生铜绿假单胞菌感染的危险因素有:近期住院、频繁应用抗菌药物(过去 1 年中使用过 4 个疗程的抗菌药物)、以往有铜绿假单胞菌分离或定植的历史等。III 级及 IV 级 COPD 急性加重有铜绿假单胞菌感染危险因素者,抗生素选择第三代头孢菌素头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦,或哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、美洛培南等,也可联合氨基糖苷类、氟喹诺酮类(环丙沙星等)。

给药途径(口服或者静脉)取决于患者服药的能力和抗生素的药动学。首选口服给药,如果必须静脉用药,待病情稳定后应尽量恢复口服治疗。抗菌治疗应尽可能将细菌负荷降低到最低水平,以延长 AECOPD 急性加重的间隔时间。长期应用广谱抗生素和糖皮质激素易继发深部真菌感染,应密切观察真菌感染的临床征象并采用防治真菌感染措施。

### 2.4.3 支气管扩张药

AECOPD 的治疗首选短效  $\beta_2$ 受体激动药<sup>[7]</sup>。若效果不显著,建议加用抗胆碱能药物(为异丙托溴铵、噻托溴铵等)。短效支气管扩张药效果不佳者,静脉滴注茶碱类药物可作为

二线治疗。尽管国内临床普遍使用茶碱类药物,但其作用仍存争议<sup>[8]</sup>。由于茶碱类药物血药浓度个体差异较大,治疗窗较窄,监测血清茶碱浓度对于评估疗效和避免不良反应的发生都有一定意义。 $\beta_2$ 受体激动药、抗胆碱能药物及茶碱类药物由于作用机制不同,药代及药动学特点不同,且分别作用于不同大小的气道,所以联合应用可获得更大的支气管舒张作用,但尽量不联合应用  $\beta_2$ 受体激动药和茶碱类药物。不良反应的报道亦不多。长效支气管扩张药或联合糖皮质激素吸入的作用,在 COPD 急性加重患者缺乏临床评估。

**2.4.4 糖皮质激素** COPD 加重期住院患者宜在应用支气管扩张药基础上,口服或静脉滴注糖皮质激素,激素的剂量要权衡疗效及安全性,建议口服泼尼松每天 30~40mg,连续 7~10 d 后逐渐减量停药。也可以静脉给予甲泼尼龙 40mg, qd, 3~5d 后改为口服。延长给药时间和增加剂量不能增加疗效,反而会使不良反应(高血糖、肌肉萎缩等)增加。

**2.4.5 机械通气** 可通过无创或有创方式给予机械通气,根据病情需要,可首选无创性机械通气。机械通气,无创或有创方式都只是一种生命支持方式,在此条件下,通过药物治疗消除 COPD 加重的原因使急性呼吸衰竭得到逆转。进行机械通气病人应有动脉血气监测。

**无创性机械通气:** COPD 急性加重期患者应用无创正压通气(NIPPV)可降低  $\text{PaCO}_2$ ,减轻呼吸困难,从而降低气管插管和有创呼吸机的使用,缩短住院天数,降低患者病死率,成功率达到 80%~85%。使用 NIPPV 要注意掌握合理的操作方法,提高患者依从性,避免漏气,从低压力开始逐渐增加辅助吸气压和采用有利于降低  $\text{PaCO}_2$ 的方法,从而提高 NIPPV 的效果。

**适应证(至少符合其中 2 项):**中至重度呼吸困难,伴辅助呼吸肌参与呼吸并出现胸腹矛盾运动,中至重度酸中毒( $\text{pH} 7.30 \sim 7.35$ )和高碳酸血症( $\text{PaCO}_2 45 \sim 60\text{mmHg}$ ),呼吸频率  $> 25\text{min}^{-1}$ 。

**禁忌证(符合下列条件之一):**呼吸抑制或停止,心血管系统功能不稳定(低血压、心律失常、心肌梗

死),嗜睡、意识障碍或不合作者,易误吸者(吞咽反射异常,严重上消化道出血),痰液黏稠或有大量气道分泌物,近期曾行面部或胃食管手术,头面部外伤,固有的鼻咽部异常,极度肥胖,严重的胃肠胀气。

AECOPD 患者应用 NIPPV 时,应注意意识、咳嗽能力、血流动力学和主客观配合能力。对于病情较轻(动脉血  $\text{pH} > 7.35$ ,  $\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$ )的 AECOPD 患者宜早期应用 NIPPV。对于出现严重呼吸性酸中毒( $\text{pH} < 7.25$ )的 AECOPD 患者,在严密观察的前提下可短时间(1~2 h)试用 NIPPV。为成功施行 NIPPV,应注意选择适宜种类与型号的鼻罩和口鼻面罩,配备必要监护设施以及经过培训的医护人员,在应用 NIPPV 的早期应有专人床旁监护,治疗初期应密切监测生命体征和血气情况,根据患者治疗反应调整治疗方案,2~4 h 仍无改善,则考虑改换其他治疗方法,伴有严重意识障碍的 AECOPD 患者不宜行 NIPPV。

**有创性机械通气:**在积极药物和 NIPPV 治疗后,患者呼吸衰竭仍进行性恶化,出现危及生命的酸碱失衡和(或)神志改变时宜用有创性机械通气治疗。病情好转后,根据情况可采用无创机械通气进行序贯治疗。有创性机械通气在 COPD 加重期的具体应用指征:严重呼吸困难,辅助呼吸肌参与呼吸,并出现胸腹矛盾呼吸,呼吸频率  $> 35\text{min}^{-1}$ ,危及生命的低氧血症( $\text{PaO}_2 < 40\text{mmHg}$  或  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200\text{mmHg}$ ),严重的呼吸性酸中毒( $\text{pH} < 7.25$ )及高碳酸血症,呼吸抑制或停止,嗜睡,意识障碍,严重心血管并发症(低血压、休克、心力衰竭),其他并发症(代谢紊乱、脓毒血症、肺炎、肺栓塞症、气压伤、大量胸腔积液),无创性正压通气治疗失败或存在无创性正压通气使用禁忌证。在决定终末期 COPD 患者是否使用机械通气时还需充分考虑到病情好转的可能性,患者自身及家属的意愿以及强化治疗的条件是否允许。AECOPD 患者建立人工气道应首选经口气管插管,使用最广泛的 3 种通气模式包括辅助控制通气(A-CMV),压力支持通气(PSV)或同步间歇强制通气(SIMV)与 PSV 联合模式(SIMV + PSV)。接受有创正压通气的 AECOPD

## 支气管哮喘急性发作的药物治疗

【作者】曹秋梅

首都医科大学附属北京同仁医院急诊科 (北京 100730)

【摘要】支气管哮喘是由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分参与的气道慢性炎症疾病。这种慢性炎症与气道高反应性有关,通常出现广泛多变的可逆性气流受限,并引起反复发作性的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作、加剧,多数患者可自行缓解或经治疗缓解<sup>[1]</sup>。可分为急性发作期和慢性持续期和缓解期。支气管哮喘急性发作是急诊内科医师经常遇到的急症。

【关键词】支气管哮喘;急性发作;药物治疗

【中图分类号】R56;R9

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2011)-06-0048-05

支气管哮喘急性发作是指气促、咳嗽、胸闷等症状

突然发生或加剧,常有呼吸困难,以呼气流量降低

患者应尽早选用辅助通气模式,并采取限制潮气量和呼吸频率、增加吸气流速等措施以促进呼气。因 COPD 患者广泛存在内源性呼气末正压(PEEPi),为减少因 PEEPi 所致吸气功耗增加和人机不协调,可常规加用一适度水平(为 PEEPi 的 70%~80%)的外源性呼气末正压(PEEP)。有创正压通气过程中应避免 PaCO<sub>2</sub> 值下降过快,并加强对气道压、PEEPi 和气体交换功能的监测。

2.4.6 其他治疗措施 在出入量和水电解质监测下适当补充液体和电解质;注意维持液体和电解质平衡。注意补充营养,对不能进食者需经胃肠补充要素饮食或给予静脉高营养。对卧床、红细胞增多症或脱水的患者,无论是否有血栓栓塞性疾病史,均需考虑使用肝素或低分子肝素。注意痰液引流,积极排痰治疗(如刺激咳嗽,叩击胸部,体位引流等)。识别并治疗伴随疾病(冠心病、糖尿病、高血压等)及合并症(休克、弥散性血管内凝血、上消化道出血、肾功能不全等)。

### 【参考文献】

[1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30: 8-17.

[2] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2010). <http://www.goldcopd.org>.

[3] Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 154: 407-412.

[4] Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165: 698-703.

[5] Ställberg B, Selroos O, Vogelmeier C, et al. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study[J]. Respir Res, 2009, 10: 11.

[6] 蔡柏蔷. 科学认识、重视防治、勇于探索——评析国内外慢性阻塞性肺疾病诊断和治疗新指南[J]. 内科理论与实践, 2007, 2: 287-291.

[7] Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force[J]. Eur Respir J, 1995, 8: 1398-1420.

[8] Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: a randomized study comparing n of 1 trials to standard practice[J]. Chest, 1999, 115: 38-48.