

# 支气管哮喘药物治疗

甘肃省人民医院 贾海





甘肃省人民医院  
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

◆ 哮喘是一种什么样的疾病？



甘肃省人民医院  
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

正常人



哮喘病人





甘肃省人民医院  
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

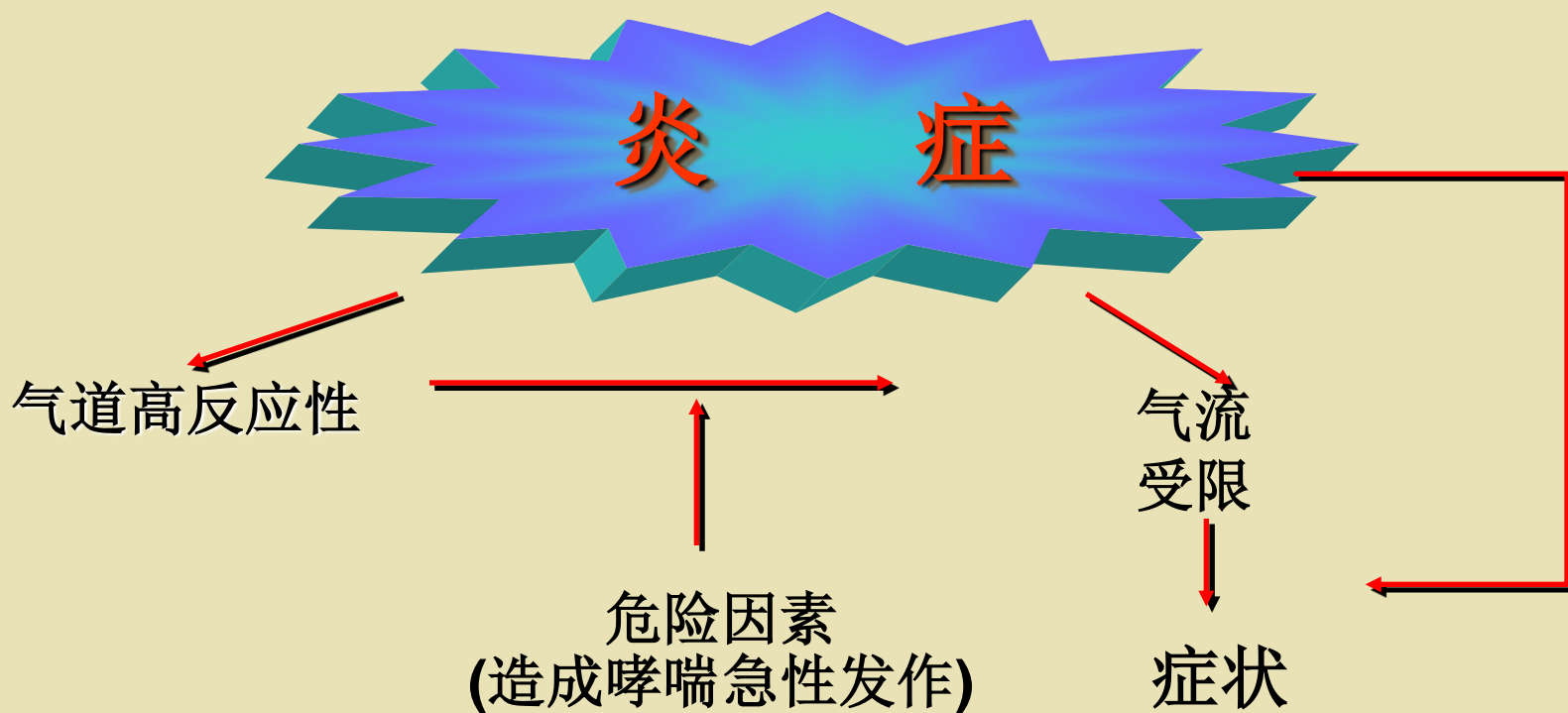
## ◆ 危险因素

宿主

环境



## 危险因素 (造成哮喘发生)





# 诊断标准

- 1.反复发作喘息、气急、胸闷或咳嗽，多与环境、感染、运动有关
- 2.发作时双肺可闻及散在或弥漫性，以呼气相为主的哮鸣音，呼气相延长
- 3.上述症状和体征可经治疗缓解或自行缓解
- 4.除外其他疾病引起的喘息、气急、胸闷和咳嗽
- 5.表现不典型者应至少具备以下1项试验阳性：支气管激发试验或运动激发试验阳性；支气管舒张试验阳性  
FEV<sub>1</sub>增加 $\geq 12\%$ 且FEV<sub>1</sub>增加绝对值 $\geq 200\text{ml}$ ；PEF日内（或2周）变异率 $\geq 20\%$ 。

符合1-4条或4、5条者可以诊断为哮喘



甘肃省人民医院  
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

- ◆ 分期：急性发作期，慢性持续期，临床缓解期



甘肃省人民医院  
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

- ◆ 分级：间歇状态（第1级），轻度状态（第2级），中度状态（第3级），重度状态（第4级）



表1 病情严重程度的分级

| 分级            | 临床特点  |
|---------------|---|
| 间歇状态<br>(第1级) | 症状 < 每周1次<br>短暂出现<br>夜间哮喘症状 ≤ 每月2次<br>FEV <sub>1</sub> 占预计值(%) ≥ 80% 或 PEF ≥ 80% 个人最佳值, PEF 或 FEV <sub>1</sub> 变异率 < 20%                              |
| 轻度持续<br>(第2级) | 症状 ≥ 每周1次, 但 < 每日1次<br>可能影响活动和睡眠<br>夜间哮喘症状 > 每月2次, 但 < 每周1次<br>FEV <sub>1</sub> 占预计值(%) ≥ 80% 或 PEF ≥ 80% 个人最佳值, PEF 或 FEV <sub>1</sub> 变异率 20% ~ 30% |
| 中度持续<br>(第3级) | 每日有症状<br>影响活动和睡眠<br>夜间哮喘症状 ≥ 每周1次<br>FEV <sub>1</sub> 占预计值(%) 60% ~ 79% 或 PEF 60% ~ 79% 个人最佳值, PEF 或 FEV <sub>1</sub> 变异率 > 30%                       |
| 重度持续<br>(第4级) | 每日有症状<br>频繁出现<br>经常出现夜间哮喘症状<br>体力活动受限<br>FEV <sub>1</sub> 占预计值(%) < 60% 或 PEF < 60% 个人最佳值, PEF 或 FEV <sub>1</sub> 变异率 > 30%                           |

注: PEF: 呼气流量峰值



## ◆ 控制水平分级

表2 控制水平分级

|                            | 完全控制<br>(满足以下所有条件)         | 部分控制<br>(在任何1周内出现以下1~2项特征) | 未控制<br>(在任何1周内)     |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|
| 白天症状                       | 无(或 $\leq 2$ 次/周)          | $> 2$ 次/周                  | -                   |
| 活动受限                       | 无                          | 有                          | -                   |
| 夜间症状/憋醒                    | 无                          | 有                          | 出现 $\geq 3$ 项部分控制特征 |
| 需要使用缓解药的次数                 | 无(或 $\leq 2$ 次/周)          | $> 2$ 次/周                  | -                   |
| 肺功能(PEF或FEV <sub>1</sub> ) | 正常或 $\geq$ 正常预计值/本人最佳值的80% | $<$ 正常预计值(或本人最佳值)的80%      | -                   |
| 急性发作                       | 无                          | $\geq$ 每年1次                | 在任何1周内出现1次          |



## ◆ 哮喘发作时分级

表3 哮喘急性发作时病情严重程度的分级

| 临床特点                           | 轻度           | 中度              | 重度                                  | 危重        |
|--------------------------------|--------------|-----------------|-------------------------------------|-----------|
| 气短                             | 步行、上楼时       | 稍事活动            | 休息时                                 | -         |
| 体位                             | 可平卧          | 喜坐位             | 端坐呼吸                                | -         |
| 讲话方式                           | 连续成句         | 单词              | 单字                                  | 不能讲话      |
| 精神状态                           | 可有焦虑,尚安静     | 时有焦虑或烦躁         | 常有焦虑、烦躁                             | 嗜睡或意识模糊   |
| 出汗                             | 无            | 有               | 大汗淋漓                                | -         |
| 呼吸频率                           | 轻度增加         | 增加              | 常> 30次/min                          | -         |
| 辅助呼吸肌活动及三凹征                    | 常无           | 可有              | 常有                                  | 胸腹矛盾运动    |
| 哮鸣音                            | 散在,呼吸末期      | 响亮、弥漫           | 响亮、弥漫                               | 减弱、乃至无    |
| 脉率(次/min)                      | < 100        | 100~ 120        | > 120                               | 脉率变慢或不规则  |
| 奇脉                             | 无,< 10 mm Hg | 可有,10~ 25 mm Hg | 常有,> 25 mm Hg(成人)                   | 无,提示呼吸肌疲劳 |
| 最初支气管舒张剂治疗后 PEF<br>占预计值或个人最佳值% | > 80%        | 60%~ 80%        | < 60% 或< 100 L/min 或<br>作用持续时间< 2 h | -         |
| PaO <sub>2</sub> (吸空气, mm Hg)  | 正常           | ≥60             | < 60                                | < 60      |
| PaCO <sub>2</sub> ( mm Hg)     | < 45         | ≤45             | > 45                                | > 45      |
| SaO <sub>2</sub> (吸空气, %)      | > 95         | 91~ 95          | ≤90                                 | ≤90       |
| pH 值                           |              |                 |                                     | 降低        |

注:只要符合某一严重程度的某些指标,而不需满足全部指标,即可提示为该级别的急性发作;1 mm Hg= 0.133 kPa;PEF:呼气流量峰值



# 药物治疗

- ◆ 控制药物：吸入糖皮质激素，全身用激素，白三烯调节剂，长效 $\beta_2$ 受体激动剂（LABA，与吸入激素联合），缓释茶碱，色甘酸钠，抗IgE抗体及其他。
- ◆ 缓解药物：速效 $\beta_2$ 受体激动药，全身用激素，吸入性抗胆碱药，短效茶碱及短效口服 $\beta_2$ 受体激动药等。



# 激素

## ◆ 首选吸入

表 4 常用吸入型糖皮质激素的每天剂量与互换关系( $\mu\text{g}$ )

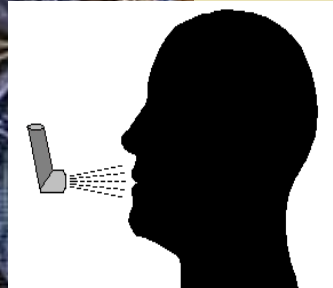
| 药物      | 低剂量      | 中剂量       | 高剂量          |
|---------|----------|-----------|--------------|
| 二丙酸倍氯米松 | 200~ 500 | 500~ 1000 | > 1000~ 2000 |
| 布地奈德    | 200~ 400 | 400~ 800  | > 800~ 1600  |
| 丙酸氟替卡松  | 100~ 250 | 250~ 500  | > 500~ 1000  |
| 环索奈德    | 80~ 160  | 160~ 320  | > 320~ 1280  |



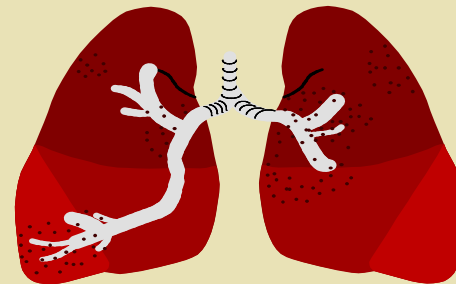
- ◆ 中度发作，慢性持续大剂量吸入联合治疗无效可口服。泼尼松龙维持剂量最好每天 $\leq 10$  mg，严重急性发作泼尼松龙30-50mg/d，5-10d。
- ◆ 严重急性发作时静脉氢化可的松400-1000mg /d或甲泼尼龙80-160mg/d。



| 常用药物                           | 活性 | 相当剂量<br>(mg) | 血浆<br>半衰期<br>(h) | 组织<br>半衰期<br>(h) | HPA 轴<br>抑制时间<br>(d) |
|--------------------------------|----|--------------|------------------|------------------|----------------------|
| 氢化可的松<br>(Hydrocortisone)      | 1  | 20           | 1.5-2.0          | 8-12             | 1.25-1.50            |
| 强的松<br>(Prednisone)            | 4  | 5            | 3.4-3.8          | 18-36            | 1.25-1.50            |
| 甲基强的松龙<br>(Methylprednisolone) | 5  | 4            | >3.5             | 18-36            | 1.25-1.50            |
| 地塞米松<br>(Dexamethasone)        | 25 | 0.75         | 3.5-4.5          | 36-54            | 2.75                 |



10 - 20 %  
在肺部沉积

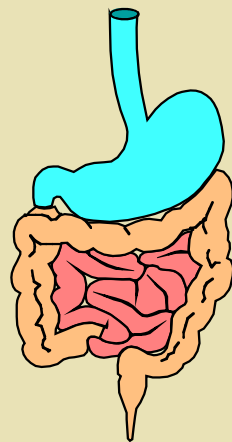


在肺部吸收



口咽部

80-90%咽下



胃肠吸收

部分吸收



经“首过效应”失活

全身性副作用



甘肃省人民医院  
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# $\beta_2$ 受体激动药

| 起效时间 | 作用维持时间                       |      |
|------|------------------------------|------|
|      | 短效                           | 长效   |
| 速效   | 沙丁胺醇<br>特布他林<br>非诺特罗<br>丙卡特罗 | 福莫特罗 |
| 慢效   |                              | 沙美特罗 |



# SABA

- ◆ 短效 $\beta_2$ -受体激动剂(简称SABA): 沙丁胺醇和特布他林
- ◆ 如每次吸入100~200 $\mu\text{g}$ 沙丁胺醇或250~500 $\mu\text{g}$ 特布他林, 必要时每20 min重复1次。
- ◆ 1 h后疗效不满意者应向医生咨询或去急诊。
- ◆ 按需间歇使用, 不宜长期、单一使用, 也不宜过量应用



- ◆ 口服给药：如沙丁胺醇、特布他林、丙卡特罗片等，通常在服药后15~30 min起效，疗效维持4~6 h。如沙丁胺醇2~4 mg，特布他林1.25~2.5 mg，每天3次；丙卡特罗25~50 $\mu$ g，每天2次。
- ◆ 长期、单一应用 $\beta_2$ -受体激动剂可造成细胞膜 $\beta_2$ -受体的向下调节，表现为临床耐药现象，故应予以避免。



- ◆ 注射给药：虽然平喘作用较为迅速，但因全身不良反应的发生率较高，国内较少使用。
- ◆ 贴剂给药：为透皮吸收剂型。现有产品有妥洛特罗，分为0.5、1、2 mg 3种剂量。由于采用结晶储存系统来控制药物的释放，药物经过皮肤吸收，因此可以减轻全身不良反应，每天只需贴敷1次可维持24 h。对预防晨降有效，使用方法简单。



# LABA

- ◆ LABA：这类 $\beta_2$ -受体激动剂的分子结构中具有较长的侧链，舒张支气管平滑肌的作用可维持12 h以上。
- ◆ 沙美特罗：给药后30 min起效，平喘作用维持12 h以上。推荐剂量50 $\mu\text{g}$ ，每天2次吸入。
- ◆ 福莫特罗：经吸入装置给药，给药后3~5 min起效，平喘作用维持8~12 h以上。推荐剂量4.5~9.0 $\mu\text{g}$ ，每天2次吸入。



# 白三烯调节药

- ◆ 除吸入激素外唯一可单独应用的长效控制药，可作为轻度哮喘的替代治疗药物和中重度哮喘的联合治疗用药。
- ◆ 不如吸入激素，不能取代激素
- ◆ 适用于阿士匹林哮喘、运动性哮喘和伴有过敏性鼻炎哮喘患者的治疗



- ◆ 半胱氨酰白三烯受体拮抗剂
- ◆ 5-脂氧化酶抑制剂
- ◆ 白三烯受体拮抗剂扎鲁司特20 mg，每天2次；孟鲁司特10 mg，每天1次；异丁司特10 mg，每天2次。



甘肃省人民医院  
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# 茶碱

- ◆ 治疗窗窄，代谢存在个体差异，可引起心律失常、血压下降、甚至死亡。
- ◆ 不推荐长期服用缓释剂型患者使用短效茶碱，除非血药浓度低，有条件监测，及时调整浓度和滴速。



一、舒张支气管平滑肌

二、拮抗气道炎症

- 抑制炎症介质的释放和活性
- 抑制炎症细胞的活性

三、免疫调节作用

四、改善气道粘膜纤毛输送能力

五、增加膈肌收缩力，改善通气功能

.....



- ◆ 形成复盐
  - 氨茶碱(Aminophylline)  
茶碱与乙二胺的复盐,含茶碱77%-83%
- ◆ 恩丙茶碱(Enprofylline)
  - 茶碱3-甲基换成3-丙基
  - 较强的抗炎作用
  - 无拮抗腺苷作用
  - 支气管舒张作用较茶碱强5倍
  - 对中枢及心血管影响小
  - 长效
  - 较茶碱安全



◆ 不同基团取代N-7位的衍生物

-二羟丙茶碱(Diprophylline,喘定,甘油茶碱)

二羟丙基

胃刺激性小

心脏兴奋作用弱

支气管舒张作用较氨茶碱弱

口服生物利用度低

-多索茶碱(Doxofylline)

1,3-二氧环戊基-2-甲基

支气管平滑肌的舒张作用是氨茶碱的10-15倍

镇咳作用较强

对胃肠道、中枢、心血管影响小

1988年意大利上市(Ansimar)

我国1998年上市(安赛玛、枢维新)



- ◆ 茶碱有效治疗浓度的确定（6~15mg/L）
- ◆ 支气管舒张剂兼有抗炎和免疫调节作用
- ◆ 控释或缓释制剂
- ◆ 新一代药物---多索茶碱(Doxofyllin)
- ◆ 主张小剂量茶碱口服并用吸入糖皮质激素治疗哮喘



- ◆ 口服给药：包括氨茶碱和控(缓)释型茶碱。用于轻至中度哮喘发作和维持治疗。一般剂量为每天6~10 mg/kg。
- ◆ 氨茶碱加入葡萄糖溶液中缓慢静脉注射(速度不宜超过 $0.25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ )或静脉滴注，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4~6 mg/kg，维持剂量为 $0.6\sim 0.8 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ 。



# 抗胆碱药物

- ◆ 舒张支气管作用比 $\beta_2$ 受体激动药弱，起效较慢，但长期应用不易耐药，对老年人的疗效不低于年轻人，被用在 $\beta_2$ 受体激动药不能耐受的患者上
- ◆ 没有证据表明对哮喘长期管理方面有明显效果。



- ◆ 溴化异丙托品、溴化氧托品和溴化泰乌托品
- ◆ 经pMDI吸入溴化异丙托品气雾剂，常用剂量为20~40 $\mu\text{g}$ ，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50~125 $\mu\text{g}$ ，每天3~4次



甘肃省人民医院  
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# 抗IgE

- ◆ 用于经吸入激素和LABA联合治疗后症状仍未控制的严重哮喘患者。
- ◆ 变应原特异性免疫疗法（SIT）用于变应原明确但难以避免的患者。

远期疗效及安全性有待进一步观察，价格昂贵。



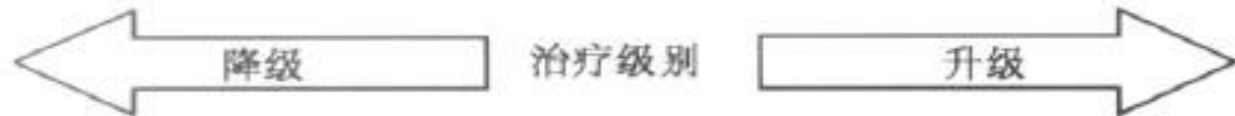
甘肃省人民医院  
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

- ◆ 抗组胺药在哮喘治疗中作用较弱，可用于伴有变应性鼻炎哮喘患者



# 治疗方案的选择

- ◆ 对以往未经规范治疗的初诊哮喘患者可选择第2级治疗方案，哮喘患者症状明显,应直接选择第3级治疗方案。
- ◆ 从第2级至第5级的治疗方案中都有不同的哮喘控制药物可供选择。而在每一级中都应按需使用缓解药物，以迅速缓解哮喘症状。如果使用含有福莫特罗和布地奈德单一吸入装置进行联合治疗时，可作为控制和缓解药物应用。



| 第 1 级                      | 第 2 级                   | 第 3 级             | 第 4 级            | 第 5 级           |
|----------------------------|-------------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| 哮喘教育、环境控制                  |                         |                   |                  |                 |
| 按需使用短效<br>$\beta_2$ -受体激动剂 | 按需使用短效 $\beta_2$ -受体激动剂 |                   |                  |                 |
| 控制性药物                      | 选用1种                    | 选用1种              | 加用1种或以上          | 加用1种或2种         |
|                            | 低剂量ICS                  | 低剂量ICS+<br>LABA   | 中高剂量ICS+<br>LABA | 口服最小剂量<br>糖皮质激素 |
|                            | 白三烯调节剂                  | 中高剂量ICS           | 白三烯调节剂           | 抗IgE治疗          |
|                            |                         | 低剂量ICS+<br>白三烯调节剂 | 缓释茶碱             |                 |
|                            |                         | 低剂量ICS+<br>缓释茶碱   |                  |                 |

注: ICS: 吸入糖皮质激素; LABA: 长效 $\beta_2$ -受体激动剂



甘肃省人民医院  
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

- ◆ 如果使用该分级治疗方案不能够使哮喘得到控制，治疗方案应该升级直至达到哮喘控制为止。当哮喘控制并维持至少3个月后，治疗方案可考虑降级。



- ◆ 建议减量方案：(1)单独使用中至高剂量吸入激素的患者，将吸入激素剂量减少50%。
- ◆ (2)单独使用低剂量激素的患者，可改为每日1次用药。
- ◆ (3)联合吸入激素和LABA的患者，将吸入激素剂量减少约50%，仍继续使用LABA联合治疗。



- ◆ 当达到低剂量联合治疗时，可选择改为每日1次联合用药或停用LABA，单用吸入激素治疗。若患者使用最低剂量控制药物达到哮喘控制1年，并且哮喘症状不再发作可考虑停用药物治疗。
- ◆ 上述减量方案尚待进一步验证。通常情况下，患者在初诊后2~4周回访，以后每1~3个月随访1次。出现哮喘发作时应及时就诊，哮喘发作后2至4周内进行回访。



甘肃省人民医院  
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

# 学习指南

- ◆ 支气管哮喘防治指南-2008
- ◆ Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger-2010.
- ◆ Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum – 2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults.
- ◆ 2011年GINA全球哮喘处理和预防策略



甘肃省人民医院  
GANSU PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL

谢 谢