

中文翻译版

哮喘药物治疗学

Pharmacotherapy of Asthma

[美] James T. Li 著



 科学出版社
www.sciencep.com

哮喘药物治疗学

Pharmacotherapy of Asthma

[美] James T. Li 著

徐永健 主译

科学出版社

北 京

图字:01-2006-6128

内 容 简 介

近年来,随着对哮喘本质认识的深入,治疗哮喘的新药的大量研发,哮喘的药物治疗在不断规范。本书首先对既往哮喘治疗指南进行了系统性回顾,然后依次介绍了治疗哮喘的常见药物的应用,如 β_2 受体激动剂、抗胆碱能支气管扩张剂、糖皮质激素、白三烯调节剂、茶碱和磷酸二酯酶抑制剂、色甘酸钠和奈多罗米,同时亦对哮喘抗IgE治疗、哮喘特异性免疫治疗、哮喘的免疫抑制和其他疗法进行了回顾和展望。最后本书就哮喘门诊患者的药物治疗法以及急诊科、住院部和重症监护病房的药物治疗进行了总结和分析。

本书较为全面地探讨了哮喘药物治疗方面的一些临床问题,对于临床工作有一定启示作用,可供呼吸科及变态反应科医师阅读。

图书在版编目(CIP)数据

哮喘药物治疗学 / (美)李(Li, J. T.)著;徐永健译. 北京:科学出版社, 2007

ISBN 978-7-03-019798-6

I. 哮… II. ①李…②徐… III. 哮喘-药物治疗法 IV. R562.205

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第133290号

责任编辑:向小峰 / 责任校对:桂伟利

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

All Rights reserved.

Authorized translation from English language edition published by Dekker,
part of Taylor & Francis Group LLC.

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007年9月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2007年9月第一次印刷 印张:16 1/2

印数:1—2 000

字数:362 000

定价:88.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)

《哮喘药物治疗学》译者

主 译 徐永健
审 校 牛汝楫 张珍祥

参译人员 (按姓氏汉语拼音排序)

曹 勇	方慧娟	黄 宏	刘辉国
刘 谨	刘先胜	牛汝楫	汪 涛
熊盛道	熊维宁	谢俊刚	谢 敏
徐永健	许淑云	杨丹蕾	张慧兰
张珍祥	赵建平	甄国华	周 敏
左 鹏			

Contributors

Richard Beasley

Medical Research Institute of New Zealand,
Wellington, New Zealand, and University of
Southampton, Southampton, U. K.

David I. Bernstein

Division of Allergy-Immunology, University of
Cincinnati College of Medicine, Cincinnati,
Ohio, U. S. A.

Guy G. Brusselle

Department of Respiratory Diseases,
Ghent University Hospital, Ghent,
Belgium

Roland Buhl

Pulmonary Department, Mainz University
Hospital, Mainz, Germany

Mark S. Dykewicz

Division of Allergy and Immunology,
Department of Internal Medicine, Saint Louis
University School of Medicine, St. Louis,
Missouri, U. S. A.

Anthony J. Frew

University of Southampton School of
Medicine, Southampton General Hospital,
Southampton, U. K.

Ruth H. Green

Department of Respiratory Medicine and
Thoracic Surgery, Institute for Lung Health,
Glenfield Hospital, Leicester, U. K.

Nicholas J. Gross

Loyola University Stritch School of Medicine,
VA Hospital, Hines, Illinois, U. S. A.

Jesse Hall

Section of Pulmonary and Critical Care Medicine,
University of Chicago Hospitals, Chicago,
Illinois, U. S. A.

Shaun Holt

P3 Research, Wellington, New Zealand

S. G. O. Johansson

Department of Medicine, Unit of Clinical
Immunology and Allergy, Karolinska University
Hospital, Stockholm, Sweden

Kevin J. Kelly

Department of Pediatrics, Children's Mercy
Hospital, University of Missouri Kansas City,
Kansas City, Missouri, U. S. A.

J. P. Kress

Section of Pulmonary and Critical Care
Medicine, University of Chicago Hospitals,
Chicago, Illinois, U. S. A.

Margaret Lowery

Department of Pediatrics (Allergy/Immunology),
Medical College of Wisconsin,
Milwaukee, Wisconsin, U. S. A.

Matthew Masoli

Medical Research Institute of New Zealand,
Wellington, New Zealand

Romain A. Pauwels

Department of Respiratory Diseases, Ghent
University Hospital, Ghent, Belgium

Philippa Shirtcliffe

Medical Research Institute of New Zealand,
Wellington, New Zealand

Dave Singh

North West Lung Research Centre,
South Manchester University Hospitals Trust,
Manchester, U. K.

Ajeet G. Vinayak

Section of Pulmonary and Critical Care Medicine,
University of Chicago Hospitals, Chicago,
Illinois, U. S. A.

Andrew J. Wardlaw

Department of Respiratory Medicine
and Thoracic Surgery, Institute for Lung
Health, Glenfield Hospital, Leicester, U. K.

Mark Weatherall

Wellington School of Medicine and Health
Sciences, Wellington, New Zealand

Michael E. Wechsler

Pulmonary and Critical Care Division,
Department of Medicine, Brigham and Women's
Hospital and Harvard Medical School, Boston,
Massachusetts, U. S. A.

Miles Weinberger

Department of Pediatrics, Allergy and Pulmonary
Division, University of Iowa College of Medicine,
Iowa City, Iowa, U. S. A.

Ashley Woodcock

North West Lung Research Centre,
South Manchester University Hospitals Trust,
Manchester, U. K.



译者序

支气管哮喘(本书中亦称哮喘)是一类以气道炎症为中心的,以气道高反应性、可逆性气流受限为特征的疾病。目前全球约有3亿患者,而我国约有2千万哮喘病人,并且近20年来,许多国家和地区哮喘的患病率均呈逐渐上升趋势。这一现象业已引起世界卫生组织(WHO)和各国政府的重视。由WHO和美国国立卫生院心、肺、血液研究所组织各国专家共同制定的《哮喘防治的全球倡议》(简称GINA),已成为指导全世界哮喘病防治工作的重要指南。

《哮喘药物治疗学》就GINA中所提及的哮喘治疗药物,结合近年文献,逐一进行分析和展望,同时亦对哮喘抗IgE治疗、哮喘特异性免疫治疗、哮喘的免疫抑制和其他疗法进行了回顾和展望。最后该书就哮喘门诊患者的药物治疗法以及急诊科、医院和重症监护病房的药物治疗进行了总结和分析。译者认为该书对临床工作和临床研究有一定价值。在科学出版社的支持和帮助下,我们认真组织翻译了该书,翻译时尽量忠实于原稿,并保持原文的风格。希望该书中文版的出版对国内的哮喘临床治疗和研究有所帮助。

限于翻译时间的紧迫,同时当前的哮喘研究在不断进展,观念不断更新,中文翻译版中难免有不足甚至不当之处,望读者见谅,并欢迎广大读者批评指正。

华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸科

2007年4月10日



序

过去的数十年中,针对几种不同类型哮喘药物的研究促进了哮喘治疗的发展和提高。近来 Chu 和 Drazen 在一本优秀的刊物上对其进行了回顾和分析^[1]。

当前哮喘治疗的概念是控制哮喘症状,而不是去改变疾病的严重程度。若我们知道对于每一个特殊的患者什么该做,什么不该做,这将有助于哮喘患者保持“稳定状态”。哮喘最佳疗法的确立也建立在“不同哮喘患者个体有着不同特性”的基础上。事实上,在 19 世纪后期,一个伦敦 Charing Cross 医院的内科医师 Henry Hyde Salter^[2]提出过这个观点,并首次描述了哮喘病因学和发生过程中微环境的地位。

医师在治疗哮喘时会根据疾病发生机制的不同而使用不同类型的药物。对药物的理解是确保既定患者得到最佳治疗的基础。

在由 Dr. James T. Li 编写的《健康与疾病的肺生物学》中一系列的专题论文对所有不同类型的药物做了全面的回顾,并讲述如何及何时使用对患者最佳。因此,医师将帮助患者制定一个个体化的药物疗法。

多年来,对哮喘感兴趣医师为哮喘的治疗积累了许多知识,而当前我们亦正面临机会去取得更大的进步。实际上,哮喘最先得益于基因研究和所谓的人性治疗概念的提出^[3]。设计一个有助于医师确定既定药物疗法是否对个体患者有效的实验(希望简单化且不算昂贵)是非常重要且基本的措施。但是,为了这一目的,医师必须掌握疾病的发病机制,这就是本卷所要向读者所讲述的。

作为系列丛书的总主编,我感谢 Dr. Li 和为此书作出贡献的专家组。

Claude Lenfant, MD

Gaithersburg, Maryland, U. S. A.

参考文献

1. Chu EK, Drazen JM. Asthma: One hundred years of treatment and onward. Am J Resp Crit Care Med 2005;171:1202 ~ 1205.
2. Salter HH. On Asthma: Its Pathology and Treatment. New York: William Wood and Co, 1882.
3. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, Deykin A, Fagan JK, Fahy JV, Fish J, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. Lancet 2004;364:1505 ~ 1512.



前言

依据美国疾病监控中心对哮喘的统计,该病仍然是引起致死或致残的重要病种。在美国大约由 2700 万哮喘患者,其中 1100 万患者会发病。由于哮喘的不良控制,每年将损失 1400 万个学习日和 1400 万个工作日。每年有 100 万患者就诊,40 万患者住院,约 4500 名患者死亡。

幸运的是,药物治疗对减轻哮喘患者的负担是非常有效的。临床实验表明,合理的药物治疗可减低哮喘患者的死亡、住院次数及减轻症状。新的治疗哮喘药物不断发展的同时,确定合理治疗哮喘的个体药物治疗方案的复杂性也在增加。在治疗中使用多种药物会增加其复杂性。

对哮喘患者的健康护理是不简单的。任何两个哮喘患者都不相似。哮喘的治疗指南是非常有用的资源,但是治疗方案必须个体化。目前,新的有效的治疗哮喘的药物和生物制剂是可以使用的。临床医师必须掌握一定的知识和技能以指导患者有效且安全地使用药物。

对急性哮喘发作进行迅速合理的治疗是可以挽救生命的。在急诊科、住院部及重症监护病房对哮喘患者的药物治疗与门诊慢性哮喘的治疗是非常不同的。对于病情严重哮喘患者的专业化健康护理而言,我们必须完全理解住院患者治疗方案。

本书为治疗哮喘患者的临床医师提供了较深入的可行的关于药物治疗有用信息。医学院学生、进修人员、护理人员、哮喘教育者、护士及内科医师均可在此书中找到有用的信息和建议。

第 1 章回顾了当前所有的哮喘的药物治疗。已发表的治疗指南提出的建议是一个优秀的治疗起点。关于哮喘教育和依从性的重要性也包含在这一章中。

第 2~11 章包括了目前可使用的治疗哮喘的药物。每一个章节都包括药物的药理学、药物机制、有效性、安全性、注意事项和一些建议。读者可运用这些信息以帮助治疗哮喘,其中一章讨论了严重哮喘的免疫抑制方面的药物,另一章包含了吸入性糖皮质激素的使用方法和危险性,还有一章介绍了白三烯调节剂的最合理的运用方法,最后一章回顾了过敏性哮喘的免疫治疗。

第 12 章讨论了门诊哮喘患者的药物治疗,包括联合治疗方案。最后一章是对在急诊、住院部等的药物治疗的较详细的回顾。

本书编辑和合作者希望本书能提供清晰、易理解的、对临床的哮喘药物治疗有力的指导信息。个体化治疗哮喘必会减轻哮喘患者的负担。

James T. Li



目 录

译者序

序

前言

第一章	已出版的药物治疗指南	(1)
第二章	β 受体激动剂	(18)
第三章	抗胆碱能支气管扩张剂	(41)
第四章	吸入糖皮质激素治疗在成人哮喘中的应用	(53)
第五章	合理管理哮喘:白三烯调节剂	(74)
第六章	茶碱和磷酸二酯酶抑制剂	(96)
第七章	色甘酸钠和奈多罗米	(126)
第八章	哮喘系统应用糖皮质激素	(150)
第九章	哮喘抗 IgE 治疗	(169)
第十章	哮喘的免疫抑制和其他疗法	(192)
第十一章	哮喘特异性免疫治疗	(204)
第十二章	门诊患者的药物疗法	(212)
第十三章	急诊科、住院部和重症监护病房的药物治疗	(225)



第一章 已出版的药物治疗指南

DAVID I. BERNSTEIN

Division of Allergy-Immunology, University of Cincinnati College of Medicine
Cincinnati, Ohio, U.S.A.

I. 引言

在过去的 30 年中,食品药物管理署(FDA)批准的许多新药被临床医师用于治疗持续发作性哮喘。其中很多药物的开发都得益于人类哮喘和气道炎症病理机制的基础研究和转化性研究。同时,对儿童和成人的流行病学研究也为人类认识哮喘的自然病史提供了可靠证据,并定义了疾病发病率的基因和环境决定因素。尽管我们对于哮喘的认识已有显著进步,但哮喘仍严重影响人类健康。在过去的 20 年,哮喘发病率以及相关药物和治疗费用已在世界范围内逐步上升。世界范围内不断上升的发病率、费用、住院和哮喘相关死亡的数据为发展和推广哮喘治疗指南提供有力动力。同时,全世界的研究者也在继续探求使哮喘发病率升高的潜在因素,并希望找到新的信息,以取得有效的初步预防策略。

1991 年,美国国家心、肺、血液研究所(NHLBI)在美国国家哮喘教育和预防计划(NAEPP)的支持下首次出版了关于哮喘治疗的指南,被命名为《哮喘诊断和治疗指南》,这本哮喘防治指南总结了第一代 NAEPP 专家组关于哮喘防治的有关建议^[1]。该指南的主要目的是在科学依据基础上提供关于哮喘诊疗的总体建议。在 1997 年又对第一版作了校订和扩充^[2]。2002 年,NAEPP 专家组发布了“对某些问题的更新”^[3],阐述了关于儿童患者的联合用药方案,对于临床症状和最大呼气流速(PEFR)患者的联合用药方案和基于症状的书面实施方案。

1993 年,NHLBI 与世界卫生组织(WHO)合作成立了由世界各国专家加入的哮喘工作组,以制定全球哮喘治疗及预防策略。当时,哮喘防治的全球策略(GINA)正开始在医院、公共卫生机构和各个相关组织中广泛推广新的针对性治疗哮喘的信息。这一工作组的第一份报告于 1995 年发表,之后于 2002 年和 2006 年更新^[4]。两份文件中的治疗指南都是有相关证据支持并根据病情严重程度划分的。作为治疗的整体目标,最近的 GINA 指南强调了恢复肺功能、使用抗炎药物和进行患者教育与自我治疗等项目的重要性。两个指南都提出了一个各部分互相关联的治疗计划,包括教育、评估和监测哮喘严重程度,避免接触危险因素,制定长期控制的治疗方案,以及制定应对哮喘症状加重的个体化用药方案(表 1-1)。2006 年版 GINA 指南在表述关于哮喘病理生理发病机制和流行病学资料方面的广泛回顾要优于 NHLBI^[5]。前者对哮喘定义、气道病理、哮喘死亡率、危险因素、

遗传易感性、环境因素和哮喘诱因等作了较深入的专门论述。尽管GINA文件的内容与本章无直接联系,然而关于那些与药物治疗有关的重点本文仍作了强调。

表 1-1 GINA 中关于哮喘治疗计划的六大部分

1. 教育患者与医疗保健工作者在哮喘治疗中形成合作关系
2. 尽可能通过临床症状的评估和肺功能的测定来评估和监测哮喘严重程度
3. 避免接触危险因素
4. 分别制定儿童和成人的哮喘长期治疗的个体化方案
5. 制定应对哮喘急性发作期的个体化方案
6. 提供规范的随访管理

II. NHLBI 和 GINA 哮喘治疗指南回顾

A. 哮喘诊断

哮喘的分类模式与诊断相关。GINA 指出了肺功能测定在哮喘诊断中的重要性,并强调国际抗痨与肺病联盟(IUATLD)问卷上的一些问题可用于临床,问卷这一有效手段已经应用于流行病学研究^[6]。

依据传统,吸入支气管舒张药(β_2 受体激动剂)、全身使用或吸入糖皮质激素一段时间后,FEV₁改善达到或大于12%即能确诊哮喘。尽管FEV₁已作为短期和长期哮喘临床病例测定的首要指标,但单独的肺功能检测会低估哮喘严重程度,除非其他诸如急性发作次数、支气管舒张药使用和生活质量等因素都考虑进来。

GINA 和 NAEPP 报告都强调要根据客观指标确诊哮喘而非以往经验性的诊断和治疗,并指出测量最大呼气流速(PEFR)的便携装置是不无裨益的,那些没有肺活量测定仪的初级医疗保健机构通常有这些装置。NHLBI 建议每天测量 PEFR 两次,持续1~2周,最好是在清晨醒来和中午12点到下午2点之间(分别与预期PEFR最低和最高值相对应)测量^[2]。GINA 指南指出,PEFR 变异率 $\geq 15\%$ 支持哮喘诊断,昼夜变异率 $\geq 20\%$ 应考虑哮喘诊断。连续PEFR监测有助哮喘严重程度划分。NHLBI 和GINA指南都将20%~30%变异率作为轻度持续发作性哮喘的分度标准,昼夜变异率 $>30\%$ 则作为中重度持续发作性哮喘的分度标准。GINA 指南推荐短期PEFR监测除用于建立诊断外,还可用于监测与致敏原暴露相关的肺功能改变,以及对于患者改变治疗方案后的反应。

对于有些病例,连续PEFR监测可鉴别使用 β_2 受体激动药和吸入性糖皮质激素后肺功能的改善情况,并有助于哮喘的确诊。对于严重哮喘急性发作的病人,则强烈推荐监测PEFR以用于帮助评估判断严重程度和指导急性加重期的治疗,尤其是那些对哮喘症状加剧不敏感的患者。获得的数据不准确也是常有的,为得到确实可靠的PEFR数据,患者的依从性与好的仪器设备也是不可或缺的^[7]。

GINA 指出,年龄小于5岁儿童哮喘的诊断存在很大问题。它容易与其他儿童喘息性疾病(诸如囊性纤维化、原发性免疫缺陷、先天性胸内气道狭窄及异物吸入等)相混淆^[5]。

在这个年龄段的患者中,肺功能测定通常不能完成。婴儿病毒感染相关性喘息并非儿童哮喘先兆^[8]。通过皮肤过敏试验证实有特异反应性体质并且父母有哮喘病史,常可确诊6岁儿童哮喘^[9]。婴儿早期(或2岁以内)出现喘息症状很平常,对预测哮喘作用不大。GINA认为由于5岁之前无法完成肺功能检测,将不可能得到较明确的哮喘诊断。在这种情况下,对有持续喘息发作的哮喘患儿采用慢性控制性用药过度治疗,有些患儿可能后来证实并不是患哮喘病^[5]。

B. 治疗方案:非药物治疗

NHLBI 1997 年的报告与 GINA 共同强调了哮喘治疗的四部分,包括:①通过对肺功能的客观测定来确立诊断,评估哮喘严重程度和监测治疗效果;②控制导致哮喘症状发作和加剧的致敏和非致敏因素;③以控制气道炎症和治疗急性发作为目标的药物治疗方案;④针对医疗保健工作者,以及患者和家属的教育计划(包括患者的自我治疗技能)。

除推荐针对哮喘不同严重程度的特殊药物治疗外,GINA 指南还强调了非药物疗法和提高哮喘教育的全球倡议。这些措施旨在以最优化的治疗方案提高患者的依从性,这也是普遍期望的良好转归的核心目标。

已发表的数据显示:只有 50% 的病人得到了合理的预防性治疗,而 74% 的哮喘住院病人是可预防的,90% 的致死性哮喘事件是可避免的^[5]。这说明了教育的重要性。绝大多数死于哮喘的患者既往都接受过住院治疗,其中 40% 在死前 12 个月内接受过住院治疗^[5]。因此,为了强调这一利害关系,NHLBI 和 GINA 指南都引入了对哮喘急性发作期的更积极的药物治疗计划。

教育

高危患者和曾因哮喘持续状态使用过机械通气的病人是自我治疗教育的主要对象,旨在让他们及时发现哮喘急性发作和对其进行早期干预。这些计划的目的是传授患者新的自我治疗技能(如表 1-2 所述),同时,及时调整其生活和行为方式。

表 1-2 成人哮喘患者自我治疗的基本原则

1. 应教患者学会用客观指标(记录 PEF)评估哮喘的病情严重程度并学会解释哮喘的关键症状
2. 应让患者了解哪些药物要规律使用,哪些药物要按需使用。这可能包括按需使用 β_2 受体激动药治疗,而对重度患者则应包括全身应用糖皮质激素,吸入大量 β_2 受体激动药,氧疗和医师的评估
3. 应将书面的哮喘长期治疗和哮喘急性发作诊治指南整合到自我评估和自我治疗的方案中

资料来源:参考文献 5。

指南不仅指出了患者教育的重要性,还强调了所有与患者治疗各个方面直接或间接相关内容的推广和持续的指导,包括医疗保健工作的组织,与保健政策相关的团体、家庭、老师以及运动教练等。

GINA 指南的制定者们相信,只要在治疗过程中各个患者都相信保健服务提供者对他们都是有益的,指南就会有作用。医疗保健工作者及其同行间的多次互动讨论可使指南得到推广。运用指南的效果应通过询问门诊的病人来检测。问题包括是否还继续有白天或

夜晚的症状及哮喘症状是如何影响诸如上学、工作、活动等日常生活。迄今为止,已出版的指南似乎对临床医师开处方的习惯影响还不大。Rabe 等人^[10]在最近一项世界范围内的评估哮喘治疗充分度与哮喘严重程度相关性的调查中发现,在各种患有不同严重程度的哮喘病人中,只有很少一部分(9%~30%)在接受长期的预防性治疗,而大多数都在用短期缓解症状的支气管扩张药。

顺应性不良

顺应性不良是指患者和医疗保健工作者之间就药物治疗不能达成一致。GINA 列举了各种与顺应性不良相关的因素(表 1-3),包括药物不良反应或药物不耐受、服药频繁、缺乏指导、使用吸入装置困难、(患者)对条件不满、缺乏监督、对症状加以忍受以及治疗费用高等。加强患者与医疗保健工作者的交流能提高他们治疗的顺应性^[11]。如果让患者知道更多治疗不足所导致的相关危险因素,这种互动就能让患者更容易接受对疾病的治疗。

表 1-3 影响顺应性的因素

药物因素	不适当的预期
使用吸入装置困难	缺乏监督、训练或随访
很难实施的治疗方案(如 4 次/日或多种药物合用)	对状况或治疗不满
不良反应	低估疾病严重程度
药品价格	文化背景
对药物治疗的厌恶	对病情的描述
药房太远	对症状的健忘或满足
非药物因素	对疾病治疗的态度
对医生指导的误解或缺乏指导	宗教背景
对药物不良反应的担忧	
对医疗保健工作者不满	

资料来源:参考文献 5。

预防:避免接触危险因素

GINA 指出,关于避免与变应原激发物接触的教育是整体治疗的一个重要部分。只有少量证据表明出生前期和围生期的一级预防措施对预防哮喘有效。Arshad 等人^[12]指出,一个整合了多项早期干预(包括环境控制和早期饮食控制)的措施在预防儿童哮喘发作上是很有希望的。尽管如此,这项独特观察还需要通过进一步研究来证实。

C. 哮喘的药物治疗:逐级治疗

要点

NAEPP 报告强调,逐级治疗应指导而非取代临床医师给具体患者制定诊疗方案^[2]。在划分哮喘严重程度时,如果病人出现符合更高一级严重程度的任一症状时,就应划归为该严重程度的那一级。临床医师应尽可能快地实施病情控制策略(如对于符合适应证的泼尼松龙冲击疗法),然后逐渐减低剂量到维持长期控制水平。如前所述,对患者的自我治疗教育和控制环境诱发因素(如致敏原等)是很有必要的。对于严重的伴急性发作的或住院治疗的哮喘病人和对哮喘症状不敏感的人,应该训练其使用长期 PEFr 监测以帮助早期识别哮喘发作先兆。

这就包括强化对急性发作期自我治疗的教育,为病人提供一份书面的自我治疗计划。自我治疗的一个重要方面是为早期强化哮喘治疗的强度,即通常所说的及时的全身糖皮质激素冲击治疗。这些方案如何有利于临床结果将在本章后半部分讨论。最终,哮喘病专家提出的治疗方案被推荐用于成人和5岁以上儿童难治的严重持续发作性哮喘的控制治疗。5岁及5岁以下儿童中重度哮喘也推荐使用哮喘专家制定的方案,但应按轻度持续性发作处理。

在介绍慢性哮喘的药物治疗时作者考虑了多方面因素和要点:首先,对既定疗法的个体治疗反应可能会与大部分哮喘患者的平均反应大不相同;其次,治疗方案由临床医师和患者共同协商制定;再者,强调吸入性给药途径,从以更多采用局部给药以减少潜在的药物不良反应。

临床医师和相关医疗保健工作者主要着眼于缓解哮喘症状,预防急性发作和改善生活质量。GINA 规定长期哮喘病情的控制应达到:①尽可能减少症状发生,包括夜间症状最少(最好没有);②尽可能减少急性发作或没有急性发作;③不必住院治疗;④很少需要使用急救用的 β_2 受体激动药剂(或没有);⑤活动包括运动限制减少(或不受限制);⑥有正常的PEF变异率;⑦使药物不良反应最小化^[5]。

GINA 和 NAEPP 报告都提到药物疗法应根据哮喘严重程度个体化,并采用逐级治疗方案。哮喘用药应随着严重程度的增加而相应提高。NAEPP 1991 年的报告引入了哮喘严重程度的三级划分法,即轻、中、重三度^[1]。第二次报告对此作了扩充,如表 1-4 所述,包括以下四个等级的“逐级”分类法,即轻度间歇性发作、轻度持续性发作、中度持续性发作和重度持续性发作。这种严重程度划分方式是以白天和夜间哮喘症状发作以及 FEV₁ 和 PEF 的变异率来定义的。它为制定慢性哮喘药物控制的逐级方案提供了有用框架。以下将介绍药物治疗建议和各类哮喘严重程度划分的相关理论。

表 1-4 最近全球哮喘防治(GINA)和美国国家哮喘教育和预防计划(NAEPP)报道中
关于哮喘疾病严重程度的逐级分类法

第 1 级:轻度间歇发作 症状少于每周 1 次^a 发作轻微 夜间症状不超过每月两次 FEV₁ 或 PEF ≥ 预计值的 80% PEF 或 FEV₁ 的变异率 < 20%	第 3 级:中度持续发作 每日有症状 发作可影响活动和睡眠 夜间症状超过每周 1 次 每日都使用吸入型速效 β_2 受体激动药 FEV₁ 或 PEF 在预计值的 60% ~ 80% PEF 或 FEV₁ 的变异率 > 30%
第 2 级:轻度持续发作 症状超过每周 1 次但少于每日 1 次^b 发作可影响活动和睡眠 夜间症状可超过每月两次 FEV₁ 或 PEF ≥ 预计值的 80% PEF 或 FEV₁ 的变异率在 20% ~ 30%	第 4 级:重度持续发作 每日有症状 频繁发作 频繁出现夜间哮喘症状 体力活动受限 FEV₁ 或 PEF ≤ 预计值的 60% PEF 或 FEV₁ 的变异率 > 30%

注:a 在 NAEPP 1997 年报道中轻度间歇性哮喘为症状 ≤ 2 天/周。

b 在 NAEPP 1997 年报道中轻度持续性哮喘为症状 > 2 天/周。

资料来源:参考文献 2 和 5。

D. 药物治疗建议

证据水平

NAEPP 和 GINA 指南的药物治疗都是有依据的,针对哮喘治疗的推荐方案常与所得科学依据的相应质量等级相伴。GINA 提出了一个与 NHLBI 指南极相似的哮喘严重程度划分法(表 1-4)。其证据水平(A~D)分类定义如下:证据 A-随机临床对照试验(RCTs)有大量样本的资料;证据 B-随机临床对照试验(RCTs)有有限病例的资料;证据 C-观察性研究(非随机试验);证据 D-专家小组的一致性意见(为证据水平最低的资料)。与 NAEPP 不同的是,2002 年 GINA 的报告中更多地注明了推荐方案的证据水平。

轻度间歇发作性哮喘(第 1 级)

此级严重程度的分级标准在表 1-4 中已有表述(根据 GINA 指南)。NAEPP 和 GINA 报告(表 1-5)都推荐使用短效 β_2 受体激动药来缓解偶尔发作的支气管痉挛。若在 2 周内症状发作超过 2 次或每周发作超过 1 次,患者即应接受下一级治疗,如轻度持续发作性哮喘。需知急性重症甚至致死的病情急性加剧也会在小部分轻度间歇发作的高危患者中发生。这些病人必须掌握自我治疗技能和哮喘治疗方案。

表 1-5 成人中根据不同病情严重程度分级推荐的治疗方案——全球哮喘防治(GINA)2006 年报道

病情严重程度级别	每日控制病情用药	其他治疗选择
第 1 级 间歇发作性哮喘	无必要	
第 2 级 轻度持续发作性哮喘	吸入型糖皮质激素($\leq 500\mu\text{g}$ BDP 或等效剂量)	控释茶碱、色甘酸类药物或白三烯调节药
第 3 级 中度持续发作性哮喘	吸入型糖皮质激素(200 ~ 1000 μg BDP 或等效剂量)加用长效吸入型 β_2 受体激动药	吸入型糖皮质激素(500 ~ 1000 μg BDP 或等效剂量)加长效口服 β_2 受体激动药,或大剂量吸入型糖皮质激素(> 1000 μg BDP 或等效剂量),或吸入型糖皮质激素(500 ~ 1000 μg BDP 或等效剂量)加白三烯调节剂或控释茶碱
第 4 级 重度持续发作性哮喘	吸入型糖皮质激素(> 1000 μg BDP 或等效剂量)加长效吸入型 β_2 受体激动药,并在需要时加用下列一项或更多:控释茶碱;白三烯调节剂;长效口服 β_2 受体激动药;口服糖皮质激素	

注:所有各级:除了每日规律使用控制病情药物治疗以外,可按需使用速效吸入型 β_2 受体激动药来缓解症状,但一天使用次数不应超过 3~4 次。一旦哮喘症状得到控制并维持至少 3 个月,为确定维持症状控制所需的最小药物剂量,应该尝试逐级减少维持治疗。

假如轻度间歇发作的患者出现重度急性发作,患者的治疗应升级为中度持续发作性哮喘的治疗,并给予长期控制药物,GINA 报告较 NAEPP 更强调这一点。同样,最近 NAEPP 专家组报告(2006 年更新版)建议,对于哮喘急性发作超过每年 3 次的儿童患者,应考虑采用长期控制治疗^[3]。在同一份更新报告中,NAEPP 委员建议,对前一年喘息发作次数多于 3

次的婴儿及幼儿,如果哮喘影响到睡眠且持续超过1天,并且患儿有已知的导致哮喘发病的危险因素,如父母亲有哮喘病史及本人有过敏性鼻炎或周围嗜酸粒细胞病等患者应采用长期控制疗法治疗。这一新建议与GINA指南中对于小儿患者轻度间歇性发作和间歇急性发作加剧的治疗方式类似。尽管后者感觉是合理的,但它只具有D类证据水平,这表示还需要更多地对早期轻度间歇发作性哮喘儿童自然病史进行长期研究。

轻度持续发作性哮喘(表1-5)

NAEPP报告中将轻度持续发作性哮喘(第2级)分级标准定义为症状超过每周2次(GINA为超过每周1次),夜间症状超过每周2次,且 $FEV_1 \geq 80\%$ 预计值,以及PEF变异率在20%到30%之间。更新版的NAEPP(2002)推荐长期控制治疗。成人较适合低剂量吸入糖皮质激素(ICS)[100~400 $\mu\text{g}/\text{d}$ BDP(二丙酸倍氯米松)或等效剂量],可替换的药物(非首选)有白三烯调节剂、控释茶碱和吸入型色甘酸类药物。

对于5岁及以下儿童,低剂量[通过喷雾器,有或没有面罩的带储雾罐的定量吸入器(MDI)或者干粉吸入器(DPI)]给予ICS比色甘酸类和茶碱等其他可替换药物要好。对于5岁以下儿童持续发作性哮喘的治疗,2002年版NAEPP报告中专家组指出,现今的推荐方案是完全基于专家观点(证据水平D)和对年龄稍大儿童研究的推断,还未在年幼的儿童中进行足够的临床对照试验^[3]。GINA提供的轻度持续发作性哮喘治疗方案也与之相似(表1-6)。

表1-6 儿童中根据不同病情严重程度分级推荐的治疗方案——全球哮喘防治策略(GINA)2006年报道

病情严重程度级别	每日控制病情用药	其他治疗选择
第1级 间歇发作性哮喘	无必要	
第2级 轻度持续发作性哮喘	吸入型糖皮质激素(400~800 μg 布地奈德或其他等效药物)	控释茶碱,或色甘酸类药物或白三烯调节药
第3级 中度持续发作性哮喘	吸入型糖皮质激素(400~800 μg 布地奈德或其他等效药物)	吸入型糖皮质激素(<800 μg 布地奈德或其他等效药物)加用长效吸入型 β_2 受体激动药,或吸入型糖皮质激素(<800 μg 布地奈德或其他等效药物),加用控释茶碱,或大剂量吸入型糖皮质激素(>800 μg 布地奈德或其他等效药物),或吸入型糖皮质激素(<800 μg 布地奈德或其他等效药物)加白三烯调节剂
第4级 重度持续发作性哮喘	吸入型糖皮质激素(>800 μg 布地奈德或其他等效药物),加长效吸入型 β_2 受体激动药,并在需要时加用下列一项或更多:控释茶碱;白三烯调节剂;吸入型长效 β_2 受体激动药;口服糖皮质激素	

中度持续发作性哮喘

根据NAEPP报告,低剂量ICS加用长效吸入型 β_2 受体激动药或者单独使用中等剂量ICS为5岁及以下儿童首选。联合使用低剂量ICS和长效 β_2 受体激动药(LABA)治疗本组