

慢性阻塞性肺疾病 用药指南

□ 中日友好医院国际医疗部 主任医师、硕士生导师 王伟钢
中日友好医院国际医疗部 医学硕士 田鑫

世界银行/世界卫生组织预测, 2020年 COPD 将成死亡原因第5位, 慢性致残原因第3位。加强 COPD 的预防和治疗已成为一个重要的公共卫生问题。

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是以慢性支气管炎或肺气肿导致气流阻塞为特征, 以不完全可逆的气流受限为特点的一类疾病。使用支气管扩张剂后 FEV₁/用力肺活量 (FVC) < 0.7 可确诊。世界银行/世界卫生组织预测, 2020年 COPD 将成死亡原因第5位, 慢性致残原因第3位。从2002年起, WHO 将每年的11月中旬星期日定为“世界慢性阻塞性肺疾病日”。因此, 加强 COPD 的预防和治疗已成为一个重要的公共卫生问题。

有症状的患者应在执业医师或药师的指导下接受药物治疗。在吸入和口服治疗中, 以吸入治疗为首选。以下分类介绍。

支气管扩张剂

支气管扩张剂最主要的作用是松弛平滑肌及改善潮式呼吸过程中的肺排空, 从而减轻呼吸困难, 是控制 COPD 症状的一线用药。

β₂受体激动剂

β₂受体在呼吸系统中分布广泛,

主要在呼吸道平滑肌, 从主支气管至末梢支气管都有分布, 能产生强烈的支气管扩张作用。另外, 在炎性细胞上也有 β₂受体分布, β₂受体激动剂通过抑制炎性化学介质的释放产生抗炎作用。

β₂受体在循环系统也有大量分布, 可引起血管扩张和血压降低。分布于心脏的 β受体大部分是 β₁受体亚型, 但也有 β₂受体, 且在扩张型心肌病等心力衰竭状态下 β₂受体数目增加, 即使是高选择性的 β₂受体激动剂, 也对心脏有兴奋作用。因此, 不能随意加大 β₂受体激动剂治疗剂量的范围, 因为随着用药剂量的增加, 心悸、头晕、胃肠道反应等的发生率也随之增加。

近年来, 肌肉震颤是 β₂受体激动剂主要的不良反应, 好发于四肢、面颈部。它的发生率与患者的血浆药物浓度密切相关, 所以气雾吸入者发病率较口服或注射给药者低。有些患者随着用药时间延长, 症状会逐渐减轻或

消失。肌肉震颤是由于 β₂受体激动剂激动骨骼肌慢收缩纤维的 β₂受体导致, 目前尚无特异性拮抗剂。

糖尿病患者用 β₂受体激动剂后偶可引起酮中毒与乳酸中毒。这类药物还能使降低血钙、钾、镁、磷酸根, β₂受体激动剂过量或与糖皮质激素合用时, 可引起严重低血钾。这是由于肝脏糖原分解或细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶受



刺激所致。

此外,长期反复应用 β_2 受体激动剂易发生低敏感现象 (Subsensitization), 一般用药 1~2w 后发生。出现低敏感现象时, FEV₁ 峰值可下降 14%~58%, 作用时间普遍缩短一半。这是可逆过程, 停药 1w 后可恢复正常。联合应用糖皮质激素, 如静脉滴注强的松龙 40mg 或氢化可的松 200mg 后 6h, β_2 受体激动剂的作用可恢复至原来水平。

目前, 市场上有 20 余种 β_2 受体激动剂类药物, 以下介绍目前临床常用的几种药物。

沙丁胺醇 (舒喘灵, 万托林, Salbutamol) 是短效 β_2 受体激动剂。主要用于缓解症状。气雾吸入每次 0.1~0.2mg, 必要时每 4h 重复 1 次, 但 24h 内不宜超过 6~8 次。气雾吸入 5min 生效, 药效维持 4~5h。也有口服及注射剂。

特布他林 (博利康尼, 喘康速, Terbutaline) 支气管舒张作用不及沙丁胺醇。气雾吸入, 每次喷 0.25~0.5mg, 每日 3~5 次, 5~15min 见效, 0.5~1h 达最大作用, 维持药效达 4h, 在推荐剂量内, 很少引起不良反应。口服每次 2.5~5mg, 一日 2~3 次, 口服后 30min 生效, 2~4h 达最大效应, 维持药效 4~7h。

长效 β_2 受体激动剂被认为是用于 COPD 治疗的首选支气管扩张药, 尤其适用于 COPD 缓解期患者。其特点是选择性高、作用时间长、兼有抗炎和减少细菌在气道粘附的作用, 不良反应少。

沙美特罗 (施立稳, 施立碟, Salmeterol) 支气管舒张作用与沙丁胺醇相似, 但起效较慢 (10~20min)。目前仅有沙美特罗吸入用制剂, 每次吸入后 10~20min 起效, 3~4h 作用达高峰, 药效维持 12h。常用量为每日 2 次, 每次 50 μ g, 重度可每次吸入 100 μ g。

福莫特罗 (奥克斯, Formoterol) 对支气管平滑肌的舒张作用比沙丁胺醇、特布他林强得多, 并有明显的抗炎作用。气雾吸入后 2min 起效, 作用时



间可达 12h 以上, 但有个体差异。常用剂量每次吸入 6~12 μ g, 每日 2 次。口服为每次 40~80 μ g, 口服后 30min 起效, 也有持久的作用。

抗胆碱药

迄今, 抗胆碱药仍然是 COPD 患者支气管扩张治疗中最有效的药物之一, 它可阻断 M 胆碱受体, 使气道扩张, 并减少黏液产生。对 COPD 的作用比 β_2 受体激动剂强, 被推荐作为中度以上 COPD 长期治疗的一线药物。抗胆碱药还能与 β_2 受体激动剂联合应用, 从而提高对稳定期 COPD 患者的疗效。

常用药物有异丙托溴铵 (异丙阿托品, 爱全乐, ipratropiumbromide), 吸入时, 开始作用时间比沙丁胺醇等短效 β_2 受体激动剂慢, 但持续时间长, 30~90min 达最大效果, 维持 6~8h。剂量为 40~80 μ g (每喷 20 μ g), 每天 3~4 次。其缺点是非选择性阻断 M 受体, 会导致乙酰胆碱的释放, 并增加相关的不良反应, 青光眼或前列腺肥大患者慎用。

选择性长效抗胆碱能药物噻托溴铵 (思力华, tiotropiumbromide) 提高对 M₁ 和 M₃ 受体的选择性并延长作用时间。由于与 M₁ 和 M₃ 受体结合后的解离要慢于与 M₂ 受体的解离, 且对 M₁

和 M₃ 受体具有高选择性, 因此作用更强, 疗效更好, 不良反应相对较少。使用剂量为每次 1 喷 (18 μ g/喷), 每日 1 次, 15min 起效, 作用维持 24h 以上。

茶碱类药物

在 COPD 患者呼吸困难等症持续, 使用吸入性支气管扩张剂或联合使用吸入糖皮质激素疗效不佳时, 可加用或替换为口服茶碱。对于较为严重的 COPD 加重者, 可考虑静脉给药, 氨茶碱静脉滴注速度不宜超过 0.25mg/kg·min。

茶碱类药物可解除气道平滑肌痉挛, 还有抗炎作用。另外, 还能改善心搏血量、扩张血管、增加水电解质排出、兴奋中枢神经系统等。血茶碱浓度 5~15mg/L 有治疗作用, 使用时应注意血茶碱浓度监测。缓释型或控释型茶碱 (舒氟美, 葆乐辉) 对胃肠黏膜影响小, 作用可达 12h, 常用剂量为口服每次 100~200mg, 每日 2 次。吸烟、饮酒、服用抗惊厥药、利福平等可引起肝脏酶受损并减少茶碱半衰期; 老人、持续发热、心力衰竭和肝功能明显障碍者, 同时用西咪替丁、大环内酯类药物、氟喹诺酮类药物和口服避孕药等使茶碱血浓度增加。

抗炎药

抗生素

由于多数 COPD 急性加重由细菌感染诱发, 故抗感染治疗在 COPD 加重治疗中具有重要地位。当 COPD 患者呼吸困难加重, 咳嗽伴有痰量增加及脓性痰时, 应根据药敏情况积极选用抗生素。COPD 患者多有支气管肺部感染反复发作及反复应用抗生素的病史, 且部分患者合并有支气管扩张, 因此这些患者感染的细菌耐药情况较一般肺部感染患者更严重。长期应用广谱抗生素和激素者易继发霉菌感染, 宜采取预防和抗霉菌措施。

有研究证明, 大环内酯类抗生素还具有独立于抗菌作用的抑制中性粒

细胞效应,可稳定细胞膜,降低弹性酶活性。因此,红霉素能有效地治疗弥漫性泛细支气管炎。

糖皮质激素

吸入糖皮质激素(ISC)用于重度及极重度、反复急性加重的 COPD 患者的规律维持治疗,并且联合使用长效 β_2 受体激动剂和 ISC 可取得更大的收益。临床上可进行 6w~3m 的激素吸入试验性治疗,根据疗效确定是否进行激素吸入治疗。对 COPD 患者,不推荐长期口服糖皮质激素治疗。

丙酸倍氯米松(必可酮)气雾剂常用剂量每次 2 吸(100 μ g),每日 3~4 次,每日剂量不能超过 1400 μ g。布地奈德(普米克)气雾剂每次 200 μ g, 200~1600 μ g/d,分 2~4 次使用。

联合吸入糖皮质激素和长效 β_2 受体激动剂沙美特罗卡松(舒利迭)粉吸入剂的推荐剂量为每次 1 吸(50 μ g 沙美特罗和 100 μ g 或 250 μ g 丙酸氟替卡松),每日 2 次。信必可干粉吸入剂常用剂量为每次 2 吸(福莫特罗 9mg 和布地奈德 320 μ g),每日 2 次。

COPD 加重期住院患者宜在应用支气管舒张剂基础上使用口服或静脉糖皮质激素(SGC)。建议口服强的松或静脉予甲强龙 30~40mg/d,连续 10~14d。延长给药时间不能增加疗效,反使副作用增加。

长程用药可引起柯兴(cushing's)综合征面容和体态、体重增加、下肢浮肿、紫纹、易出血倾向、创口愈合不良、痤疮、月经紊乱、肱或股骨头缺血性坏死、骨质疏松或骨折、肌无力、肌萎缩、低血钾综合征、胃肠道刺激、胰腺炎、消化性溃疡或肠穿孔,儿童生长受到抑制、青光眼、白内障、良性颅内压升高综合征、糖耐量减退和糖尿病加重。

据报道,COPD 患者中至少有一处椎骨裂缝骨折者占 23.6%,其中有 18.8%可被放射科医师注意到。平均每天剂量大于布地奈德(686 \pm 158) μ g/d 或倍氯米松(703 \pm 123) μ g/d,长期使用影响骨骼矿物质密度(BMD),骨骼分解代谢标志物检测可升高。以 ISC 治

疗者,尤其是绝经期妇女,应定期检测 BMD,并常规补充维生素 D 及钙剂。

肺曲霉菌感染(IPA)是近年来 COPD 患者使用激素的另一常见不良反应。IPA 病死率高,病情凶险。使用激素剂量大于等效泼尼松龙 70mg/d,或 1 周内叠加剂量达到 700mg,IPA 的几率明显增加。

随着接受 ICS 治疗的患者增加,临床 5%~10%的患者可出现发音困难、口咽念珠菌病、口周皮炎及舌体肥厚等局部不良反应。有些局部不良反应呈剂量依赖性,有些则与装置有关,建议使用 ICS 最低有效剂量,选择干粉气雾剂或加储雾罐,并在吸药后清洗口腔、漱口和洗脸。

另外,COPD 病理过程中有多种炎症介质参与。炎症介质的拮抗剂的研究可能为 COPD 治疗开辟新的研究领域。

祛痰药

COPD 气道内可产生大量黏液分泌物,可促使继发感染,并影响气道通畅,祛痰药对有黏痰患者可获效。常用药物有黏液溶解剂氨溴索(沐舒坦)及乙酰半胱氨酸等。溴己新(必嗽平)、氯化铵棕色合剂等也有一定祛痰作用。

氨溴索临床常用剂量为,缓释剂口服 75mg/次,1 次/日;片剂每次 30~60mg,每日 3 次;糖浆 10ml/次,每日 2 次。羧甲基半胱氨酸 500mg,每日 3 次口服。乙酰半胱氨酸以 10%~20% 的溶液雾化吸入或滴入。

COPD 患者不宜单纯采用镇咳药物,因痰液不能排出,反使病情加重。对有些病人,黏液溶解剂雾化吸入可导致支气管痉挛而加重气道阻塞,应先吸入支气管扩张剂或使用 10%乙酰半胱氨酸和 0.05%异丙肾上腺素。

中医治疗

目前普遍认为 COPD 中医发病机理是本虚标实,本虚属肺脾肾虚,标实乃风(寒)热痰夹瘀。临床根据病情分为急性发作期和缓解期。补虚泻实为总治则。

发作期分寒饮射肺、痰热壅肺和阳虚水泛三型,治疗以宣肺散寒、清热化痰、温肺化饮为主。常用中成药有,寒饮射肺选小青龙合剂等,痰热壅肺用清肺抑火丸、橘红丸、二母宁嗽丸、川贝枇杷露,阳虚水泛宜急支糖浆、复方川贝精片。使用频率较多的中药有麻黄、杏仁、桑白皮、贝母、紫苏、桔梗等。

缓解期可分为肺虚、脾虚、肾虚,治疗重在补肺、健脾、滋肾。补肺用玉屏风散、生脉饮、蛤蚧定喘胶囊等,补脾宜参苓白术丸、六君子丸等,补肾如黑锡丹、百令胶囊、金水宝胶囊等。常用中药有人参、黄芪、防风、茯苓、白术、山茱萸、山药、百合、沙参等。

麻黄含生物碱,不能与酶制剂联用,否则可产生沉淀;与土的宁、阿托品等配伍,加重毒副作用;还有升高血压的作用,与降压药配伍可降低西药疗效;与格列本脲等单胺氧化酶抑制剂同服,使去甲肾上腺素神经末梢递质释放增加,导致血压骤升,甚至出现高血压危象;与洋地黄类强心药配伍,可增加强心药对心脏的毒性。

杏仁、桔梗含苷类成分,遇酶制剂可发生酶水解;遇金属盐类可产生沉淀而影响吸收。

山茱萸含有机酸,服后能酸化尿液,因此不能与磺胺类药物、呋喃妥因、利福平、阿司匹林等同用;与氨茶碱等碱性药同服,可发生中和反应,从而降低疗效;还会使红霉素失去作用。

人参能加强糖异生,使血糖升高加重糖尿病,与降糖药同用降低西药疗效。

随着对 COPD 发病机理的深入认识,还有多种新型药物问世。如抗氧化剂、免疫调节剂、蛋白酶抑制剂、疫苗、基因治疗等,临床试验证实对 COPD 有效,但目前尚不推荐作为临床常规用药。

总之,COPD 是由多种因素引起的疾病,因此提倡对 COPD 患者进行个性化、综合治疗。在积极药物治疗同时,还要教育 COPD 患者如何健康的生活,从而有效地预防和控制 COPD 的发病。■