

## 兒童氣喘病藥物治療原則

徐世達 台北馬偕紀念醫院 小兒部

### 前言

遺傳性過敏病基本上乃是一種與多重基因遺傳有關的慢性過敏性發炎反應。此炎症反應會因受到各種誘發因素的激發造成臨床上的過敏發作，而其發作的部位則與其所遺傳到的各別器官異常有密切的關係。當此炎症反應發生於支氣管時我們稱之為氣喘病，發生於鼻腔、眼結膜時稱之為過敏性鼻炎、結膜炎，發生於胃腸時稱之為過敏性胃腸炎，而當其發生於皮膚時我們稱之為異位性皮膚炎。

當具有遺傳性過敏體質的新生兒，於出生後的六個月內，受到環境中其所遺傳到的致敏因素的誘發，會於其體內形成過敏性的免疫防禦機轉，而非正常的免疫防禦機轉。此過敏性的免疫防禦機轉一但形成之後，若病兒環境中的致敏原沒有經由改善環境而加以適當的降低，則病兒會於其遺傳異常的各個器官組織(如支氣管、鼻腔、眼結膜、胃腸、及皮膚等)形成持續進行的過敏性炎症反應，並造成其組織學上之破壞，甚至造成器官組織永久性纖維化的形成。

### 兒童氣喘病的藥物治療

目前的醫學研究已經證實即使在輕微的過敏氣喘病人的支氣管上皮內也有很多發炎細胞浸潤。此發炎反應除會造成氣喘兒呼吸道狹窄阻塞及敏感度大增外，在其發炎的氣道處尚可見到肌纖維母細胞的增生和膠原纖維合成的增加等的支氣管週邊纖維化的形成。這些發現使我們體會到過敏氣喘病的早期診斷，改善環境，及早期使用抗發炎藥物來治療和預防此過敏性發炎反應持續進行，以遏止病兒產生慢性不可逆的器官組織纖維化傷害與氣道變形(airway remodeling)的產生是迫切須要的。故我們有必要隨時根據目前最新的過敏學研究報告，針對現在所研發成功並應用於臨床治療的各種氣喘病治療藥物的最新發展作一個新的評估，以便了解其最佳的使用方式與時機。

### 兒童氣喘病的治療藥物

氣喘的藥物治療目的是用來恢復並且避免病人產生氣喘症狀和呼吸道氣流阻塞。治療氣喘藥物依據其主要作用機轉可區分為控制藥物(又稱長期預防藥物)和緩解藥物(又稱快速緩解藥物)兩大類。

控制藥物是必須長期每日使用的治療藥物，如此可使持續性氣喘病的病情得到控制並且維持長期的穩定。控制藥物包括抗發炎藥物和長效型的支氣管擴張劑。抗發炎藥物特別是吸入式皮質類固醇是目前最有效的控制藥物。抗發炎藥物可以中止氣道的發炎反應，而且有預防和壓抑氣道發炎反應的作用。抗發炎藥物因此可以使氣喘病人惡化頻率減少，慢性症狀減少，肺功能進步，氣道過度反應降低，和生活品質獲得改善。其他抗過敏性藥物也屬控制藥物，雖然在氣喘的長期處置裡這些抗過敏藥物的使用資料尚不足以確定其治療地位。控制藥物以往又稱為預防藥、防護藥、或維持的氣喘治療藥物。

緩解藥物則主要包含短效型的支氣管擴張藥物，它們可迅速地緩解氣喘病人的支氣管收縮現象及其伴隨的急性症狀，例如咳嗽、胸悶、和喘鳴。緩解藥物又被稱為快速緩解藥物或急救藥物。支氣管擴張劑的主要作用乃是藉由放鬆氣道平滑肌來擴張氣道的內徑。雖然支氣管擴張劑可以改善或抑制支氣管的收縮作用以及相關的急性氣喘症狀，支氣管擴張劑並無法恢復氣道的過敏性發炎反應和高敏感度。某些長期的臨床研究已經顯示以抗發炎藥物來長期治療氣喘病，對氣喘症狀的長期控制，肺功能的改善，和氣道敏感度的降低比長期單獨以支氣管擴張劑來治療氣喘病的療效更佳。

目前使用中的抗發炎藥物主要有類固醇、咽達永樂(cromolyn 鈉，SCG)、nedocromil、和白三烯

調節劑 (Leukotriene Modifiers)等。其中以類固醇的療效最佳，它同時具備預防與治療的效果。支氣管擴張劑則包括交感神經興奮劑，副交感神經拮抗劑，和茶鹼。其中以 $\beta_2$ 交感神經興奮劑的效果最佳。我們將分別將此兩類藥物的最新發展及臨床應用詳細敘述如下：

## 支氣管擴張劑

### $\beta$ 型交感神經興奮劑

此為目前被使用最普遍且支氣管擴張作用最有效的藥物。此交感神經興奮劑的主要作用乃與 $\beta_2$ 交感神經接受體結合後，會造成呼吸道平滑肌的鬆弛並影響肥胖細胞及嗜鹼性白血球的介質釋出，但當其作用 $\beta_1$ 交感神經接受體時則會造成對心臟血管的副作用。故此藥劑之選用以具備有高選擇性 $\beta_2$ 交感神經興奮作用者為佳。目前临床上常使用的藥劑有下列數種：

1. Epinephrine: 同時具備有 $\alpha$ ， $\beta_1$ 及 $\beta_2$ 型交感神經興奮劑的作用。此劑為相當有效的支氣管擴張劑，但因其具有顯

著的心臟血管和神經系統的副作用，故近年來已逐漸被吸入性高選擇性 $\beta_2$ 支氣管擴張劑所取代。

2. Isoproterenol: 為作用最短的非選擇性 $\beta$ 型交感神經興奮劑，因其易造成藥物耐受性且具備明顯的 $\beta_1$ 交感神經作用易

造成對心臟的毒性副作用。

3. 高選擇性短效型 $\beta_2$ 交感神經興奮劑 ( Fenoterol、Terbutaline、Salbutamol、Procaterol、Hexoprenaline 等 )：為目前臨床

上最常使用的藥物，其對心臟的副作用較少，而其作用時間較長。

4. 新的長效型 Beta 2 交感神經興奮劑(Salmeterol 和 Formoterol)：其中 Salmeterol 噴霧使用其作用時間可長達十二小時以上，

但因其發揮作用的起始時間較慢，不建議使用於氣喘病急性發作之時。至於 Formoterol 除了作用時間可長達十二小時

以上外，其發揮作用的起始時間亦相當迅速，故可同時使用於氣喘病急性發作之時。長效型 Beta 2 交感神經興奮劑的

使用對於運動誘發型氣喘病與夜間氣喘的防治特別有用。通常長效型 Beta 2 交感神經興奮劑 (Salmeterol 和 Formoterol)可

當作控制藥物，與吸入型類固醇合併使用於單獨使用吸入型類固醇療效不佳(尤其有明顯夜間症狀者)中度持續型以上

的成人氣喘病人或重度持續型的兒童氣喘病人。4,，目前市面上已有合併長效型 Beta 2 交感神經興奮劑(Salmeterol 或

Formoterol)與吸入型類固醇(Fluticasone 或 Budesonide)於同一吸入器的劑型分別為 Seretide(Salmeterol 加上 Fluticasone)和

Symbicort(Formoterol 加上 Budesonide)供上述氣喘病人使用。

當病兒持續每天只使用短效型 $\beta_2$ 交感神經興奮劑長達兩個禮拜以上後，會使病兒感受並自行調節其血液內氧氣、二氧化碳、及酸鹼度的能力降低；會減少其保護支氣管受刺激收縮的能力；且當停止使用後會引起反彈性氣道支氣管的敏感度增加，故我們並不建議每天規則性使用短效型 $\beta_2$ 交感神經興奮劑，而只能於必要時才使用。當病兒需要每個禮拜使用一到三次以上的短效型 $\beta_2$ 交感神經興奮劑時，應該儘

速與小兒過敏免疫學專科醫師約診，以找出其造成氣喘病持續發作的因素加以避免之，並於必要時調整其抗過敏性發炎藥物的使用。

$\beta$  2 交感神經興奮劑的副作用包括肌肉震顫，心悸，心跳加速，和罕見的心律不整。大多數的副作用會隨著藥劑的繼續使用而減輕。

目前用於解除氣喘病的急性發作症狀之最佳選擇藥物為噴霧使用的短效型 $\beta$  2 交感神經興奮劑。注射投與的藥劑則使用於對噴霧式短效型 $\beta$  2 交感神經興奮劑的反應不良者。至於口服劑型則較適合用於病情穩定或較輕微之氣喘病兒。

### 抗膽鹼激導性劑(anti-cholinergic agents)

抗膽鹼激導性劑的主要藥理學作用為降低迷走神經強度以達成擴張支氣管的目的。膽鹼激導性劑通常使用於當病人接受了噴霧式 $\beta$  2 交感神經興奮劑仍反應不良者，以加強其支氣管擴張作用。目前本地使用的 Ipratropium bromide (Atrovent) 噴霧劑為阿托平的四級胺衍生物，因其脂溶性降低不易穿透血管腦障壁，故中樞神經的副作用較少，且其有較佳的支氣管選擇性作用。

抗膽鹼激導性劑的支氣管擴張作用與短效型 $\beta$  2 交感神經興奮劑比較時，有較慢的開始作用時間，較低的最大支氣管擴張能力，和稍長的作用時間。抗膽鹼激導性劑當使用於臨床症狀控制不良的氣喘病人時，其療效亦隨之降低。抗發炎藥物，如口服或吸入性類固醇，或咽達永樂 (cromolyn 鈉，SCG) 的合併使用，則可增加其反應。

抗膽鹼激導性劑的使用在治療氣喘病的地位並不十分顯著。以往通常只被當作第二線的支氣管擴張劑，來與噴霧式短效型 $\beta$  2 交感神經興奮劑合併使用於嚴重且對一般治療反應不佳的氣喘病人。在 2002 年出版的氣喘病治療指引“Global strategy for asthma management and prevention; National Heart, Lung, Blood Institute; National Institutes of Health. Global initiative for asthma. Revised 2002.”書中，則建議合併使用噴霧式抗膽鹼激導性劑與短效型 $\beta$  2 交感神經興奮劑於須要到醫院治療的急性氣喘發作病人。

抗膽鹼激導性劑若使用於有青光眼，前列腺肥大或心律不整病史者，需格外小心。其主要副作用為口乾及口臭。

### 茶鹼(Theophylline)

茶鹼的主要作用為抑制 Phosphodiesterase，減少 cAMP 被分解，以達到支氣管擴張效果。其他作用尚可鬆弛支氣管平滑肌，抑制肥胖細胞釋出介質，促進黏液纖毛的清除能力，防止微細血管的滲漏，減少抗原刺激後繼發性氣道阻塞(即遲發反應)及敏感度的增加，並可降低肺動脈阻力和改善橫膈膜的收縮功能。

茶鹼雖亦屬於支氣管擴張劑，但其支氣管擴張作用，比短效型 $\beta$  2 交感神經興奮劑稍差。茶鹼的安全治療範圍很窄，它的中毒血清濃度(大於 20 微克/毫升)與治療所需血清濃度(10-20 微克/毫升)十分接近。

緩慢釋放型茶鹼 (如 Theovent LA、Phyllocontin、Uniphyllin 等)由於一天只需服藥一次至兩次，會使氣喘病兒服藥的效率較好，且會使病兒的病情更加穩定，對夜間的氣喘發作效果尤佳。

對已使用適當的吸入性選擇性短效型 $\beta$  2 交感神經興奮劑與類固醇治療的急性氣喘發作病人，茶鹼的再添加並無法更進一步改善其氣喘發作狀態。但在某些嚴重的氣喘病人當他們對選擇性短效型 $\beta$  2 交感神經興奮劑與類固醇的初期投與反應不理想時，胺茶鹼(Aminophylline, 含 85% Theophylline)的靜脈注射，可能可以迅速改善其臨床症狀。

當茶鹼的血清濃度大於 20 微克/毫升時，即可能出現中毒現象，其症狀包括 1) 經中樞引起的胃腸作用：如噁心、嘔吐、甚至吐血； 2) 中樞神經刺激作用：如失眠、頭痛、焦躁不安、甚至抽筋、毒性腦症； 3) 心臟毒性作用：以竇性心跳過速最為常見。通常其早期毒性症狀的產生，常見於醫師急於迅速達到病人茶鹼血清治療濃度時。一歲以下的病兒由於其對茶鹼代謝及排除能力尚未成熟，故其每公斤使用劑量需隨著年齡減少而降低。

為了要維持治療所需血清濃度(10-20 微克/毫升)並避免其不必要的副作用，茶鹼(Theophylline)隨著年齡不同而建議的最大使用劑量如下(但在剛開始使用的一週內只能給與 2/3 劑量，往後再視需要進行調整)：

嬰兒 小於一歲  $5 + 0.2 \times \text{週齡}$  毫克/公斤/24 小時

孩童 一至十六歲 16 毫克/公斤/24 小時

孩童 大於十六歲 12-13 毫克/公斤/24 小時

茶鹼目前的主要臨床用途乃於慢性氣喘病的維持治療，尤其是對夜間症狀的壓抑。它對已使用吸入性類固醇的病人，仍有非常顯著的加成作用，可幫助病人進一步地穩定其氣喘病症狀。

有關氣喘病治療藥物在臨床使用方面，茶鹼是最容易受到藥物、食物、或病人本身疾病等多種因素影響的，故當氣喘病兒平常即有規則在服用茶鹼類藥物時，其家屬須要了解下列狀況，以避免造成病兒茶鹼中毒或因血清中茶鹼濃度突然不足而導致氣喘病發作。常見的影響藥物包括 Allopurinol、Cimetidine、Ciprofloxacin、Erythromycin、Propranolol、和 troleandomycin 等皆會降低茶鹼在體內的代謝，故合併使用時常會造成茶鹼中毒現象的產生。而 Carbamazepine、Phenobarbital、Phenytoin、Rifapin、和 Terbutaline 等，則會提昇茶鹼在體內的代謝，故合併使用上述藥物時，為了維持茶鹼之療效需增加其劑量。在任何期間，若病人的日常飲食中蛋白質與醣類的比例有太顯著的改變，則會影響茶鹼的藥物代謝，如高蛋白低醣飲食能促進茶鹼的代謝，而低蛋白高醣飲食則會使其代謝變慢。炭烤食物中的某些成分可能會活化體內重要的 cytochrome P-450 酵素系統，而加速茶鹼的代謝，故上述食物不宜突然長期且大量服用。持續 24 小時以上的發燒、心臟衰竭、肝臟疾病、會降低茶鹼在體內的代謝，而抽煙或二手煙則會增加茶鹼在體內的代謝。

## 抗發炎藥物

### 咽達永樂 (cromolyn 鈉, SCG)

SCG 乃由 Khellin 的衍生物發展而得，可抑制人類因過敏原刺激所引起的支氣管收縮現象。SCG 主要作用機轉為 1) 抑制立即型過敏反應，抑制肥大細胞介質的釋放； 2) 抑制過敏反應中各種發炎細胞(如嗜中性白血球、嗜酸性白血球、血小板、和巨噬細胞)的被激活； 3) 抑制自主 C 纖維神經及某些神經原的被活化，藉此可抑制神經反射所引起的支氣管收縮。

SCG 目前多被視為肥大細胞的穩定劑，當投與於受過敏原刺激之前時，才能對外來的多種過敏原及刺激物質所引起的氣管收縮有預防的效果，可抑制其立即型及其後之遲發型過敏反應，並防止氣道敏感度的昇高。但是對於已經發生收縮的氣管，卻是沒有立即性之作用。

SCG 目前依其噴霧投與方式可分為：1)膠囊劑型； 2)定量噴霧劑型； 和 3)噴霧機投與等三種劑

型。

SCG 為一種相當安全的藥物，其副作用如局部喉頭刺激，或偶發的輕微支氣管收縮。此現象尤其較容易出現於使用乾粉吸入劑型者。SCG 的使用應只局限於預防作用，它對於急性氣喘發作並沒有治療效果。目前我們認為輕度(間歇型或持續型)氣喘病兒可先使用 SCG 來當其控制藥物，其病情通常可於兩個禮拜內改善。若氣喘病兒使用了 SCG 四到六個禮拜後，氣喘病情不見改善，則加入或取代以吸入型類固醇的使用是適當且有須要的。當病兒病情穩定時，SCG 的維持使用可減為一天三次或兩次。

### NEDOCROMIL

Nedocromil 為一種 pyranoquinoline dicarboxylic acid。Nedocromil 也是一種預防性的抗過敏性發炎藥物，當投與於受過敏原刺激之前時，可抑制過敏原刺激所引起的立即性及遲發性過敏反應。在氣喘實驗模式研究中，這個抗過敏性發炎的 pyranoquinoline 藥物在避免誘發性支氣管收縮的作用上比咽達永樂更強 4 到 10 倍。雖然此藥物的確實作用機轉尚未完全了解，但是現有的研究已經顯示 Nedocromil 會抑制多種過敏性炎症細胞的激活作用和介質釋放作用。它也會抑制神經元的傳導途徑。目前並沒有研究顯示 Nedocromil 對氣喘病的慢性發炎反應有長期的治療效果。Nedocromil 對過敏或非過敏性氣喘病人皆具明顯地療效。但每天使用兩次四毫克的 Nedocromil，其療效顯然仍低於每天使用吸入性類固醇(Beclomethasone dipropionate)兩百微克兩次。目前 Nedocromil 在氣喘病兒的使用時機與治療地位和 SCG 相當。

Nedocromil 的副作用包括此藥物的味道不佳及偶而的局部喉頭和氣道刺激作用外，有時尚會產生頭痛現象。

### 類固醇 (Corticosteroids)

用來治療或預防氣喘病發炎反應的抗發炎藥物中，最有效的要屬類固醇 (Corticosteroids)。類固醇可調節各種免疫或非免疫性的組織反應，且又可穩定肺部的微細血管循環。再加上近年來引進的噴霧吸入性類固醇，可避免掉其絕大多數的副作用，故目前對輕度持續型到重度持續型氣喘病人的治療上，類固醇已被大部分的學者建議成第一線的治療藥物。

類固醇的作用機轉主要經由其進入體內後，循環至標的細胞，與細胞內接受體結合後被帶到細胞核內作用於細胞之染色體，進而誘發標的細胞產生新的 mRNA 和蛋白質，以發揮類固醇的各種生體作用。類固醇的另一主要作用則為可增加標的細胞  $\beta 2$  交感神經接受體的合成數目及其穩定性，進而促進且加速了  $\beta 2$  交感神經興奮劑的氣管擴張作用。類固醇其他的作用，尚可以減少氣道微細血管的滲漏及氣道黏液腺的黏液產生。

臨床上最常使用的口服藥劑為 prednisolone；最常使用的靜脈注射藥物則為 hydrocortisone 和 methylprednisolone；而最常使用的噴霧吸入劑型則包括 Beclomethasone dipropionate、Budesonide 和 Fluticasone propionate。近年來由於噴霧吸入類固醇新製劑的局部抗發炎作用增加，系統清除率加速，經肝臟的第一次通過代謝率近乎完全，且生體獲得率大幅降低，使得依照過敏免疫學專科醫師處方，適當使用吸入型類固醇的氣喘病人，幾乎不可能產生不當使用類固醇所造成的任何全身性或局部性的副作用。

Prednisolone 口服藥為目前最被廣泛使用的類固醇，若能每天於早上投與一次或更進一步地改成每兩天於早上服用一次，則其各種副作用會減至最小。靜脈注射型的類固醇主要使用於急性嚴重性氣喘發作病人之處理，以 hydrocortisone hemisuccinate 與 methylprednisolone 最為常用。Hydrocortisone 若每六小時每公斤體重投與 3.5 毫克則可維持其血漿濃度持續大於 100 微克/毫升，如此可改善氣喘病人的

自覺症狀、肺功能、動脈血氧，並與單獨使用 $\beta 2$  交感神經興奮劑比較，可明顯減少氣喘再發次數。

當氣喘病人使用類固醇，尤其是噴霧吸入劑型，達一至兩週以上後，對組織胺或 methacholine 刺激所產生的氣道高敏感性得以獲得一定程度的降低，此現象通常伴隨有顯著地夜間和凌晨喘鳴症狀的改善。而支氣管擴張劑，如 $\beta 2$  交感神經興奮劑、茶鹼、抗膽鹼激導性劑等，則並無法對病人支氣管敏感度有所改善。使用個人控制氣喘發作最低有效劑量的噴霧吸入型類固醇以維持氣喘病兒不產生臨床症狀持續達三個月以上，是有效且必要的預防性治療。低劑量噴霧吸入型類固醇(每天使用 100-400 微克)配合吸入輔助器的使用以及吸入噴霧劑後的漱口，很少造成氣喘病兒的副作用。罕見的副作用包括口腔念珠菌感染、聲音沙啞、或反射性咳嗽和支氣管收縮，經過給與抗黴菌藥以及適當地調整吸入噴霧劑的種類、用法、和用量，病兒皆可獲得改善。

短期性高劑量類固醇(每天每公斤體重 1 毫克 Prednisolone)的使用於急性氣喘發作的病兒，不但可減少支氣管的發炎反應而且可以加強選擇性 $\beta 2$  交感神經興奮劑的療效，對病兒常有異想不到的救命效果。使用高劑量短時期的類固醇使用十天之內，可立即停藥不必減量，當間歇性短時期使用時，即使每年長達十二週，除偶而對孩童的生長有些許影響外，很少產生其他副作用。反之，若不適當的使用類固醇(如與病人病情需要不符的超過時間或超過劑量的無節制使用)則會造成不必要的全身性副作用，包括生長遲緩、骨質疏鬆、Cushing 氏症候群、白內障、血糖代謝不穩、和腎上腺功能受壓抑等現象。

### 白三烯調節劑 (Leukotriene Modifiers)

參與過敏性發炎反應的脂類介質，例如白三烯素、前列腺素、和 thromboxanes，可由包括肥胖細胞、上皮細胞、和嗜伊紅性白血球等的許多細胞產生。白三烯是具有強力的生物化學活性的介質，它們可造成氣道平滑肌的收縮，增加血管的通透性，增加黏液的分泌，並且可吸引及活化過敏性發炎細胞趨化並滯留於氣喘病人的發炎氣道處。最近美國食品藥物管理局已正式通過了三種口服的白三烯調節劑，Zafirlukast(商品名 Accolate)、Montelukast(商品名 Singulair) 和 Zileuton(商品名 Zyflo)的臨床使用。Zafirlukast 與 Montelukast 是一種白三烯受體拮抗劑。Zafirlukast 製劑分為 20mg 錠劑供大於十二歲的氣喘病人使用和 10mg 錠劑供七至十一歲的氣喘病兒使用，每日兩次不可於飯前一小時內和飯後兩小時內服用。Montelukast 製劑分為 10mg 錠劑供大於十四歲的氣喘病人使用，和 5mg 嚼劑(chewable)供六至十四歲的氣喘病兒使用和 4mg 嚼劑(chewable)供二至五歲的氣喘病兒使用，每日一次於傍晚使用。Zileuton 是一種 5-lipoxygenase 的抑制劑，目前台灣尚未引進。白三烯調節劑的使用會使得氣喘病人的氣喘臨床症狀與肺功能獲得改善，可減少氣喘病的急性發作(當白三烯調節劑與抗組織胺合併使用時效果更佳)進而減少支氣管擴張劑與類固醇的使用頻率，以及可部分降低氣道的過敏性炎症反應。白三烯調節劑也具有支氣管擴張作用，其作用效果約為 $\beta 2$  型交感神經興奮劑的一半。白三烯調節劑與 $\beta 2$  型交感神經興奮劑合併使用時，其支氣管擴張作用有加成效果，由此顯示此兩類藥物的支氣管擴張作用機轉並不相同。白三烯調節劑用於氣喘病人治療的正確使用定位，目前仍在評估之中。然而，在 1997 年二月出版的氣喘病治療指引“US Expert Panel Report II: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma”書中，白三烯調節劑被推薦可被考慮當作低劑量吸入型皮質類固醇的替代，使用於輕微持續型的氣喘病人的治療。在 2002 年出版的氣喘病治療指引“Global strategy for asthma management and prevention; National Heart, Lung, Blood Institute; National Institutes of Health. Global initiative for asthma. Revised 2002.”書中，白三烯調節劑也被推薦可被考慮當作低劑量吸入型皮質類固醇的替代，使用於輕微持續型的氣喘病人的治療。目前多數學者認為白三烯調節劑可與吸入型類固醇合併使用於已使用吸入型類固醇治療達一個月以上的持續型氣喘病人，當其療效仍然不佳(尤其有明顯夜間症狀者時)。白三烯調節劑與吸入型類固醇合

併使用的療效比不上長效型噴霧式 $\beta_2$ 交感神經興奮劑與吸入型類固醇合併使用的療效。白三烯調節劑特別適用於預防運動或冷空氣誘發型氣喘。白三烯調節劑是阿斯匹林誘發型氣喘病人的首選治療藥物。白三烯調節劑的療效通常於開始治療後的二到四個禮拜內即可呈現。

### 白三烯調節劑的副作用主要為

1. 當使用 Zafirlukast 超過建議使用劑量 20 mg 一天兩次時，有些病人會產生肝功能異常。
2. 使用 Zileuton 600mg 一天四次時，氣喘病人產生肝功能異常的比例會增加(4.6% vs 1.6%)。此現象在使用此藥物後的最初三個月最容易產生，但是會隨著藥物的停止使用或繼續使用而獲得改善。
3. 有極少數本來須使用高劑量噴霧吸入或口服類固醇的氣喘病人，當使用了 Zafirlukast 或 Montelukast 而減少了類固醇的使用劑量後，會產生類似 Churg-Strauss 症候群(病人呈現血中嗜酸性白血球明顯增加嗜酸性白血球性血管炎以及心臟衰竭)。  
。此類似 Churg-Strauss 症候群的發生頻率於每 15,000 至 20,000 病人在接受了一年 Zafirlukast 或 Montelukast 的治療後，只有小於一個病例的產生。此類似 Churg-Strauss 症候群產生的致病機轉是否與 Zafirlukast 或 Montelukast 的使用直接有關或與類固醇的減少使用有關，尚無定論。

### 兒童氣喘病的噴霧治療

由於治療小兒過敏性氣喘病所使用的藥物，若能以噴霧方式直接投與到病兒的氣道，即其持續性過敏性炎症的發生部位，會具有下列優點：1. 所須劑量較小；2. 治療作用快速；3. 有最大的肺部效用及最小的肺部外作用；4. 可自行投與。所以對於小兒過敏性氣喘病無論是急性發作的治療，或長期疾病的藥物控制上，噴霧方式直接投與藥物都佔有相當重要的地位。而用在醫療上的噴霧劑，其粒子直徑通常局限於 1-10  $\mu\text{m}$  的範圍。粒子的直徑在 1-5  $\mu\text{m}$  者，依據重力沉降原理，其主要作用部位是在小的支氣管及肺泡，故為治療氣喘病最有效的噴霧。

目前臨床上使用於氣喘兒的噴霧產生方式，主要可經由超音波式氣霧機，壓縮空氣推進式噴嘴氣霧機，和定量噴霧劑（可合併吸入輔助器使用）等三種。

1) 使用氣霧機投與藥物的最大缺點乃是須經常清潔維修，否則易造成細菌的污染。而使用定量噴霧吸入劑(MDI)合併使用有兩個單向瓣膜裝置的吸入輔助器來投與支氣管擴張劑，已被証實治療效果優於氣霧機的使用，故我們並不建議規則性的使用氣霧機來治療氣喘病人。

2) 定量噴霧劑依其使用原理可分為以氟氯碳化物為推進劑來投與藥物或將有效藥物成份製成超微粒乾燥粉末（微粉化）讓病人吸入肺部等兩種方式。

a)

氟氯碳化物噴霧推進劑：以氟氯碳化物為推進劑投與藥物來治療氣喘病時，其吸入粒子的直徑以 1-5  $\mu\text{m}$  大小者，吸入速率以 10-20 L/min 有最大的周邊肺部沉積率。此種最佳療效可藉由裝設長度大於 10 cm，容量等於 750 mL 的圓錐型吸入輔助器而得到其最大肺部沉積量達百分之三十。而通常不使用吸入

輔助器時，其最佳的肺部沉積量只能達到百分之十。對於小於四歲的病童，因其呼吸潮氣量較小，目前以容量為 150 mL 附有面罩有兩個單向瓣膜裝置的吸入輔助器(aerochamber)效果最為理想。

我們建議所有的小兒過敏性氣喘病兒使用定量噴霧吸入劑(MDI)治療時，皆須合併使用吸入輔助器，乃因它有下列的好處：1) 增加噴霧劑的有效肺部沉積量，可增加療效；2) 減少噴霧劑喉嚨及咽喉沉積量，可降低副作用；3) 消除起動噴霧器與吸入噴霧劑所需的繁複動作配合。此吸入輔助器的合併使用對嬰幼兒特別重要，因為它不但可以使噴霧吸入治療得以應用於迫切須要治療的嬰幼兒氣喘病兒，並且可以幫忙我們避免掉幾乎所有的治療氣喘病藥物的副作用。

以氟氯碳化物為推進劑的定量噴霧劑其最大的問題乃在於環境的破壞，因氟氯碳化物會與大氣中的臭氧產生反應而消耗掉保護地球上生物免於受到紫外線-B 傷害的臭氧層。目前不含氟氯碳化物的新冷媒(HFA)已經開發成功，並且已經使用於各種氣喘病噴霧藥物的製劑中。

b)

乾粉化定量噴霧劑：目前可分為三種劑型，單劑量膠囊型(Spinaler, Rotahaler)，八劑量圓盤型(Diskhaler)和多劑量的不同乾粉藥物劑型(Turbuhaler, Accuhaler, Easyhaler)。它們對治療氣喘病的療效和肺部沉積作用與不附加吸入輔助器的氟氯碳化物噴霧推進劑相似。由於單劑量膠囊型和八劑量圓盤型含有噴霧粒子穩定劑（如乳糖或葡萄糖），於噴霧使用時，較易引起咳嗽、咽喉刺激、甚致喘鳴。

關於乾粉化定量噴霧劑的使用雖然不會產生環保問題，但由於病童須於吐氣後，再用嘴含住噴霧器吸氣，此時若不小心往噴霧器裡吐氣，往往會造成藥物的散失與潮濕，以致無法有效地吸入肺部，故對於年齡小於 3 至 5 歲的病童可能不易使用。目前部份使用 Turbuhaler 的劑型中，有的噴霧器已增加了防範吐氣會影響藥效的措施。