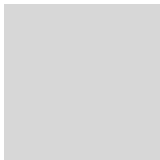
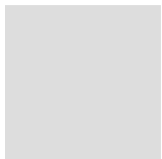


第二十九章

作用于呼吸系统的药物





支气管哮喘

支气管哮喘是由多种细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病，这种慢性炎症与气道高反应性相关，通常出现广泛而多变的可逆性气流受限，导致反复发作的喘息、气促、胸闷和（或）咳嗽等症状，多在夜间和（或）清晨发作、加剧，多数患者可自行缓解或经治疗缓解。

吸入过敏原是哮喘的诱因，这一观点已广为接受。





1

平喘药

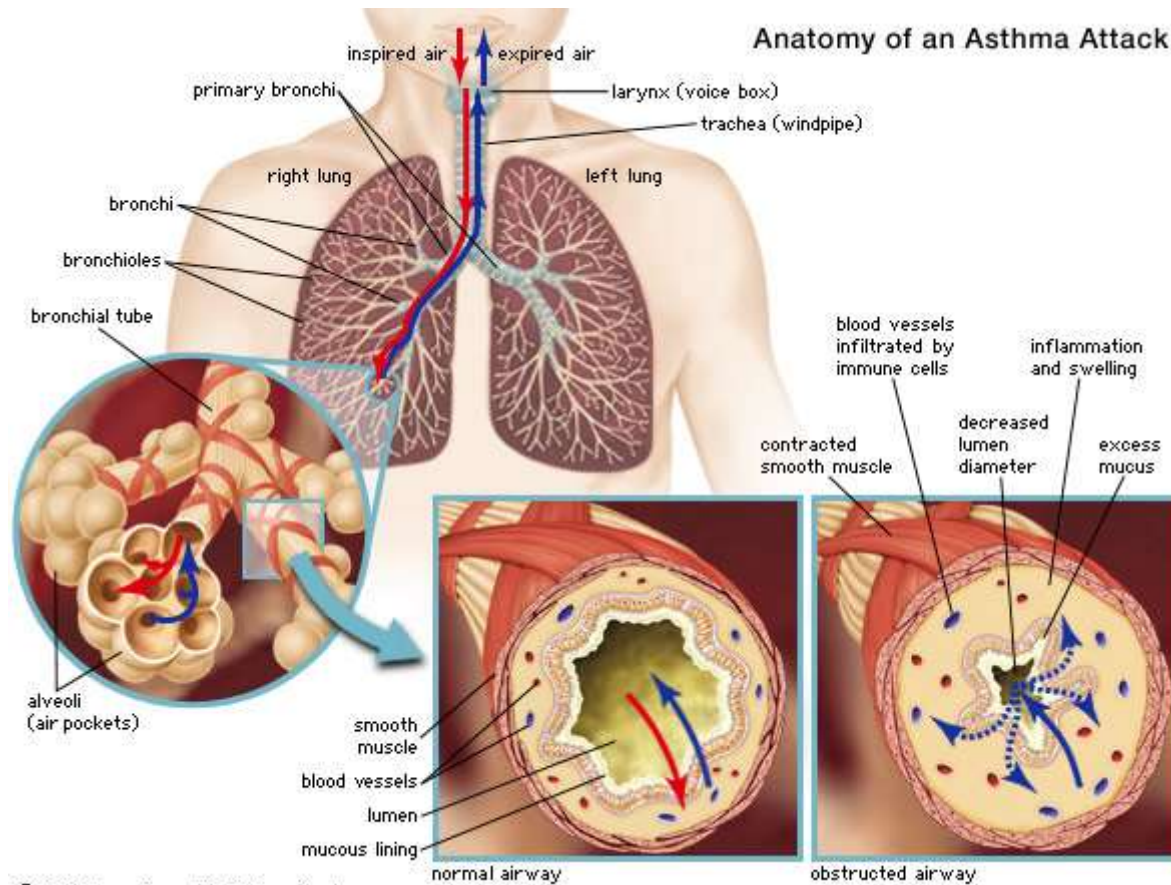
2

镇咳药

3

祛痰药





支气管哮喘发病机制

环境因素

遗传易感个体

抗过敏
平喘药

炎症细胞、炎症介质、
细胞因子的相互作用

使用糖皮质激素
与其他抗炎药控
制气道炎症

神经调节失衡及气道
平滑肌结构功能失常

气道炎症

气道高反应性

环境激发因子

支气管平滑肌痉挛

支气管哮喘

支气管扩
张药

平喘药



▪ 抗炎平喘

▪ 支气管扩张药

▪ 抗过敏平喘药



抗炎平喘药-糖皮质激素



药理作用

抑制多种参与哮喘发病的炎性细胞因子和粘附分子的生成

诱导炎症抑制蛋白和某些酶

抑制免疫系统功能和抗过敏作用

抑制气道高反应性

增强支气管以及血管平滑肌对儿茶酚胺的敏感性

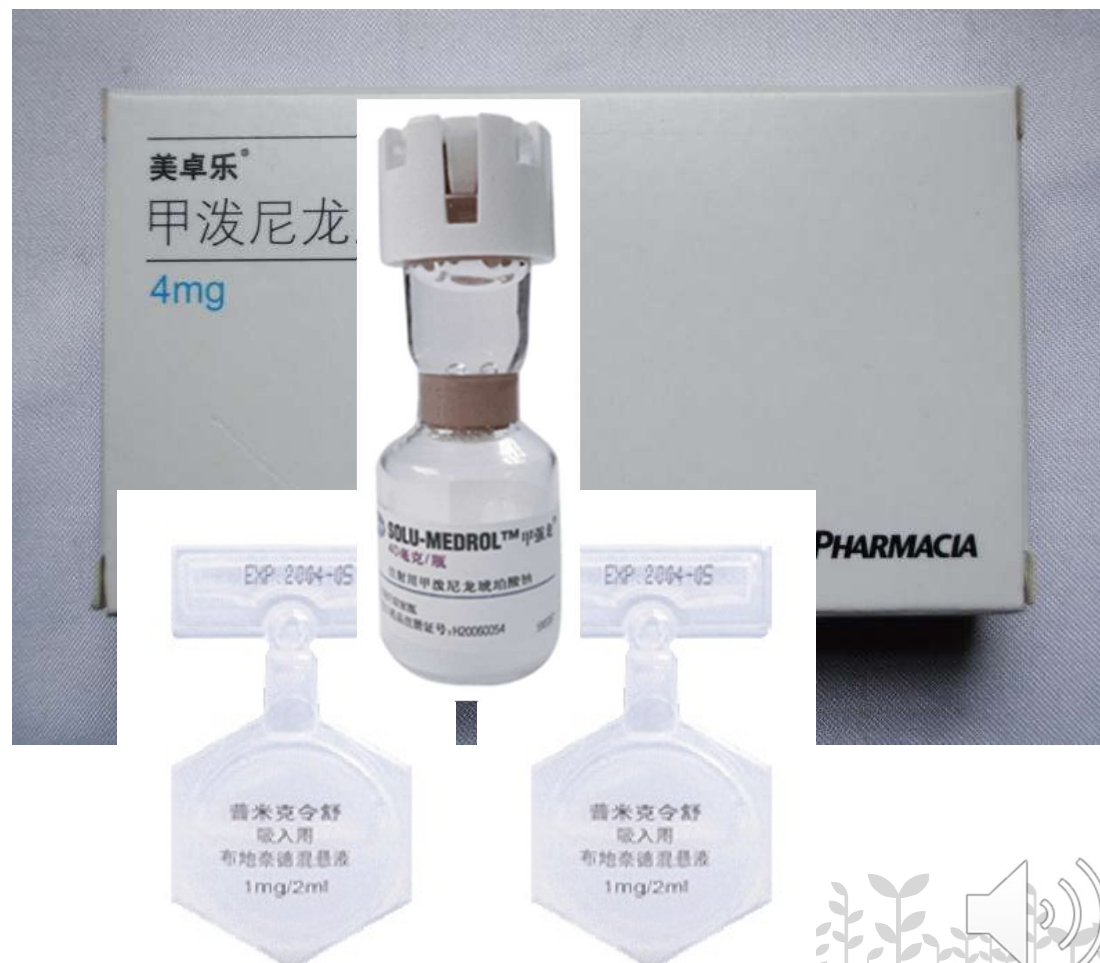


抗炎平喘药-糖皮质激素



给药途径

- 吸入
- 口服
- 静脉滴注



抗炎平喘药-糖皮质激素



不良反应

声音嘶哑、声带萎缩变形

诱发口咽部念珠菌感染

常用吸入糖皮质激素

丙酸倍氯米松 (BDP)、布地奈德 (BUD)、丙酸氟替卡松 (FP)

脂溶性 $FP > BDP > BUD$

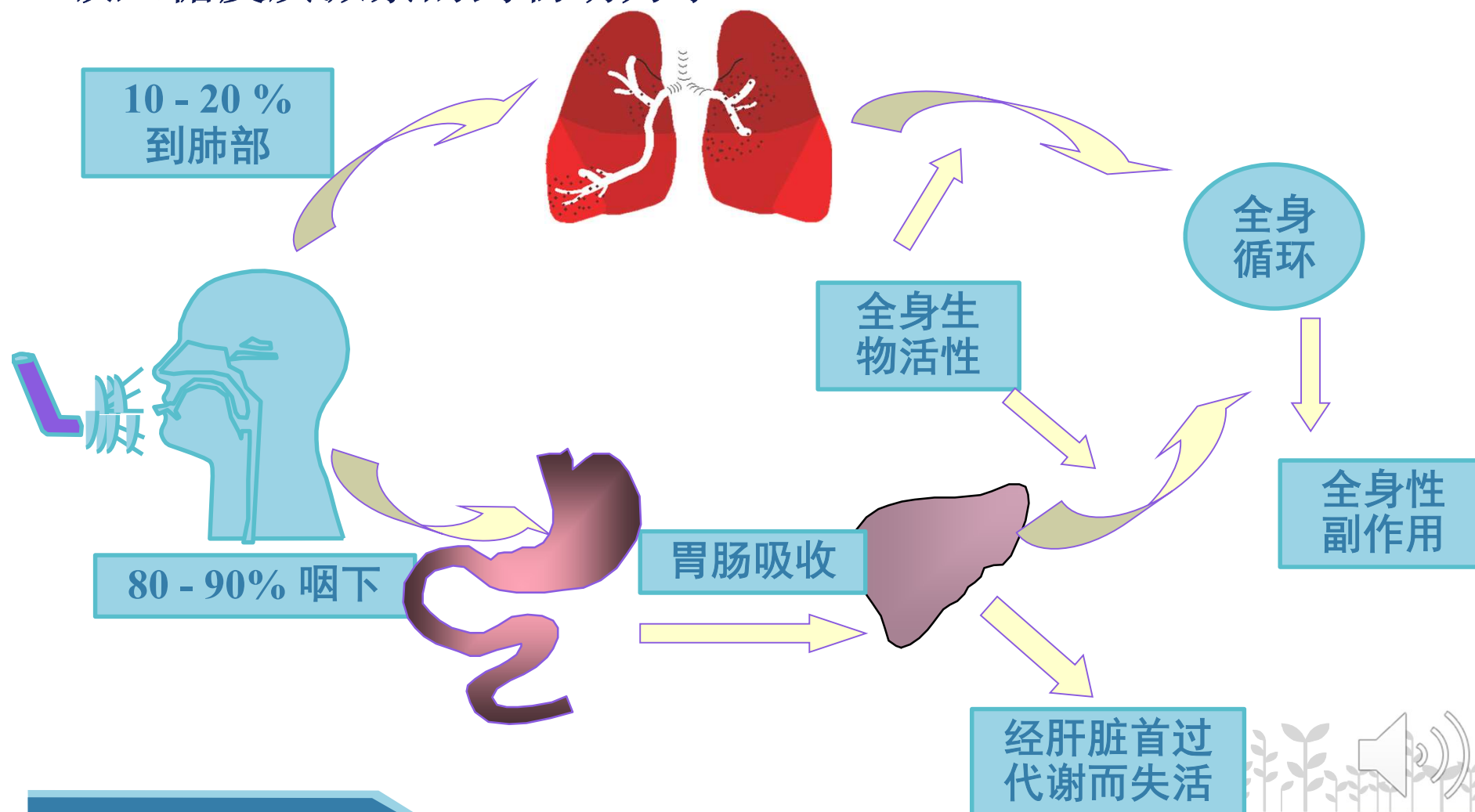
脂溶性与抗炎活性正相关



抗炎平喘药-糖皮质激素



吸入糖皮质激素的药物动力学



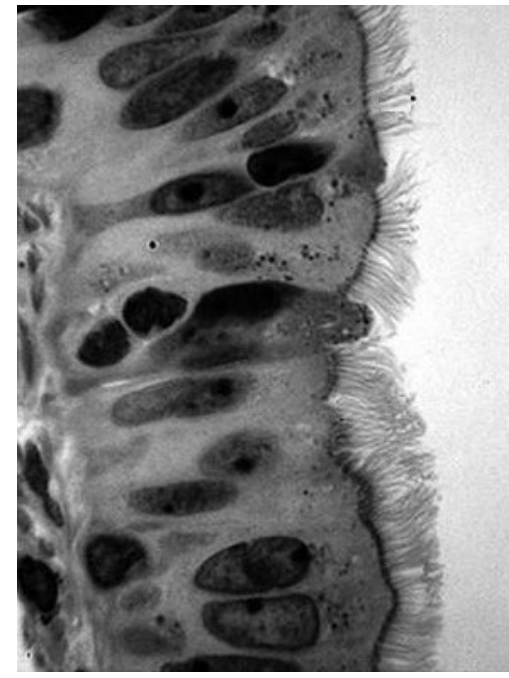
抗炎平喘药-糖皮质激素



正常人



哮喘患者



ICS治疗后



抗炎平喘药-糖皮质激素



常用吸入型糖皮质激素剂量高低与互换关系

药 物	低剂量（ug）	中剂量（ug）	高剂量（ug）
二丙酸 倍氯米松	200～500	500～1000	>1000
布地奈德	200～400	400～800	>800
丙酸氟替卡松	100～250	250～500	>500



案例分析



××× 男性 20岁 气喘复发3日，有8年气喘史。伴有轻度咳嗽，痰显泡沫状，量不多。诊断：支气管哮喘。医生为该病人开出了下列治疗处方，是否合理？

Rp: ①醋酸泼尼松片 5mg×30

用法：1片/次 3次/日

②氨茶碱片 0.1g×20

用法：1片/次 3次/日

分析：此处方属合理处方。醋酸泼尼松片为抗炎性平喘药，适用于哮喘急性发作及其它平喘药物无效的重症患者，氨茶碱为疗效可靠的平喘药并与糖皮质激素有协同作用。



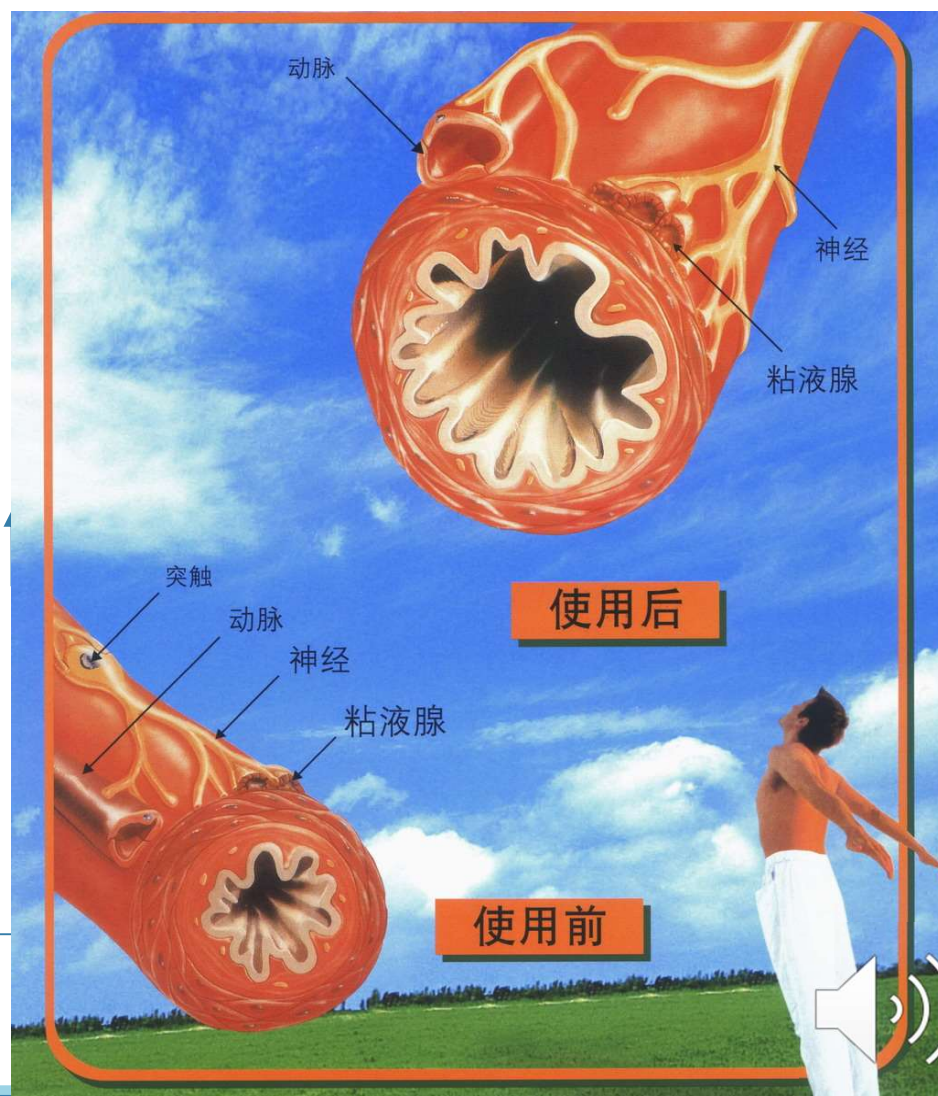
支气管扩张药—肾上腺素受体激动药



选择性和非选择性 β_2 受体激动药

* 非选择性 β 受体激动药，平喘作用强大，但可引起严重的心脏不良反应。

* 选择性 β_2 受体激动药对 β_2 受体有强大的兴奋性，对 β_1 受体的亲和力低，常规剂量口服或吸入给药时很少产生心血管反应。

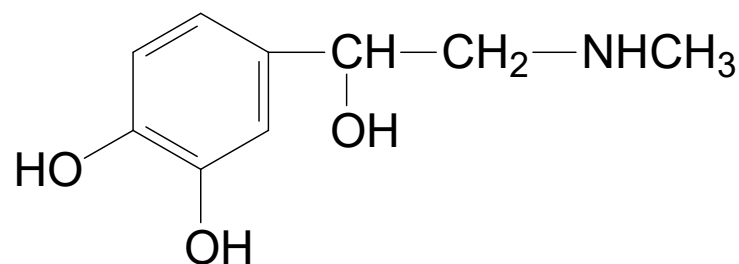
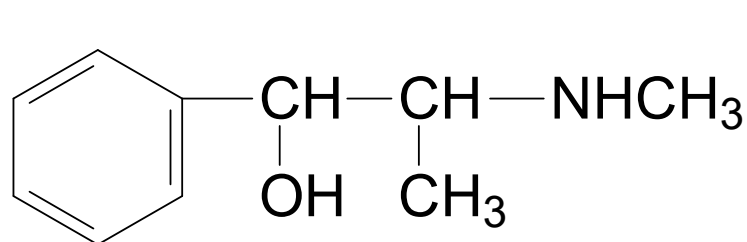
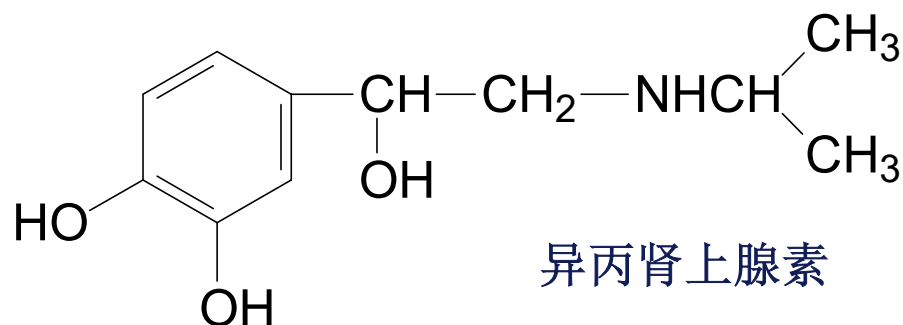


支气管扩张药—肾上腺素受体激动药



非选择性 β 受体激动剂

肾上腺素 异丙肾上腺素 麻黄碱。

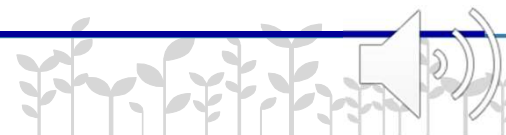


支气管扩张药—肾上腺素受体激动药



非选择性肾上腺素受体激动药

药物	机制	特点	临床应用	不良反应
肾上腺素 (Adrenaline)	α 、 β -R	快而强， 皮下注射	哮喘急性发作	心脏反应
麻黄碱 (Ephedrine)	α 、 β -R	慢、弱、长， 口服有效	与其他药配伍 使用，用于轻 症和预防	失眠
异丙肾上腺素 (Isoprenaline)	β_1 、 β_2 -R	松弛支气管平 滑肌的作用强 于肾上腺素， 吸入给药	哮喘急性发作	心脏反应 肌肉震颤



支气管扩张药—肾上腺素受体激动药



选择性 β_2 受体激动剂

特点

**选择性高； β_2 -R > β_1 -R亲和力，对 α -R无效；
作用持久；对心血管影响小；仅控制症状。**

药物

**中效制剂（4-8h）：沙丁胺醇, 克仑特罗, 特布他林
中长效制剂（8-12h）：福莫特罗, 沙美特罗
长效制剂（24h以上）：班布特罗**



支气管扩张药—肾上腺素受体激动药



β_2 受体激动药作用表现

- * 气道平滑肌松弛
- * 抑制肥大细胞与中性粒细胞释放炎症介质与过敏介质
- * 增强气道纤毛运动
- * 促进气道分泌
- * 降低血管通透性
- * 减轻气道粘膜下水肿



支气管扩张药—肾上腺素受体激动药



β_2 受体激动药松弛支气管平滑肌作用机制

β_2 受体激动药与 β_2 受体结合



受体构型改变

激活兴奋性G蛋白



活化腺苷酸环化酶



细胞内cAMP水平



激活cAMP依赖性蛋白激酶



细胞内游离钙 $[Ca^{2+}]_i$



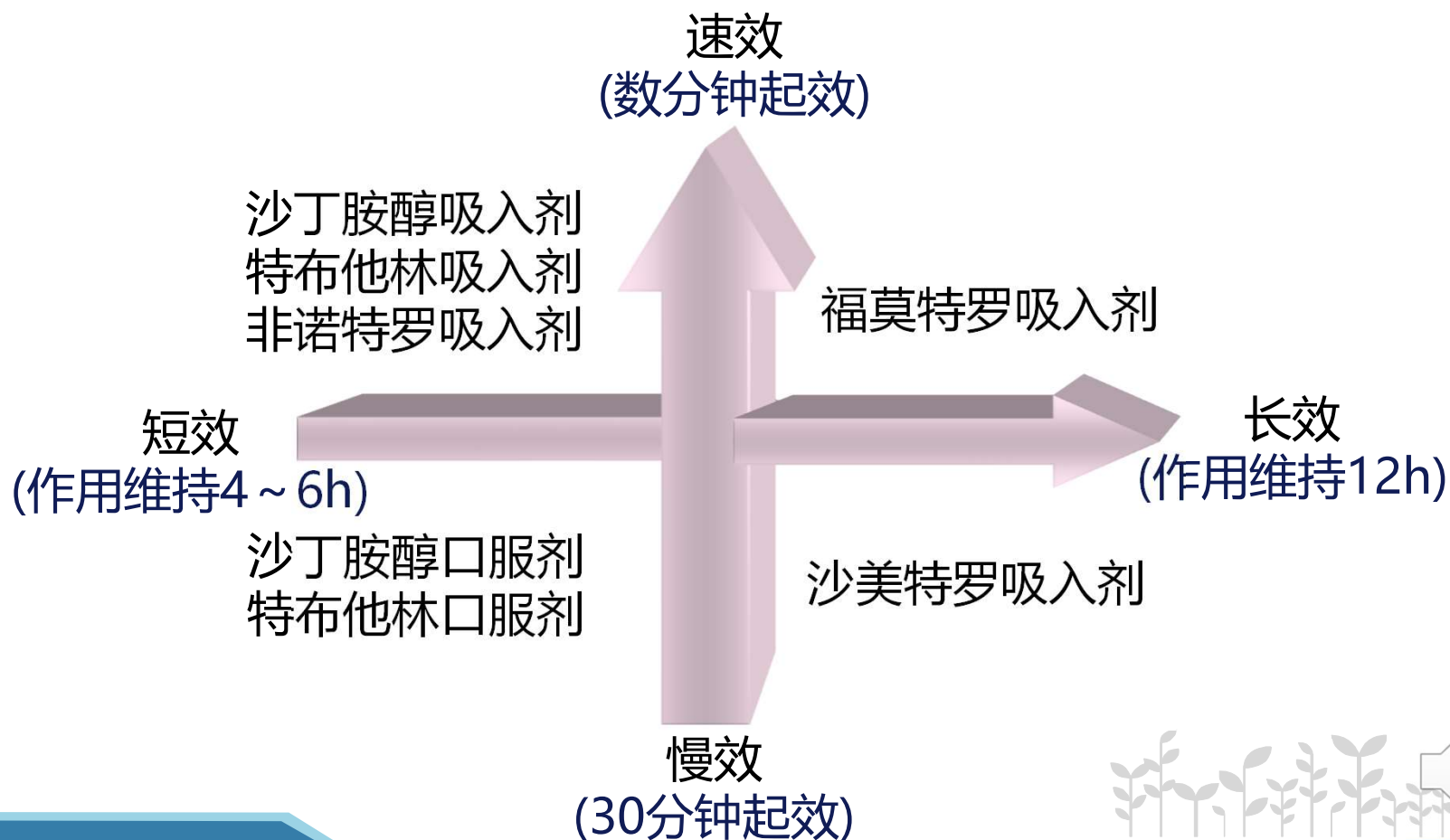
开放钾通道



肌球蛋白轻链激酶失活



支气管扩张药—肾上腺素受体激动药



支气管扩张药—肾上腺素受体激动药

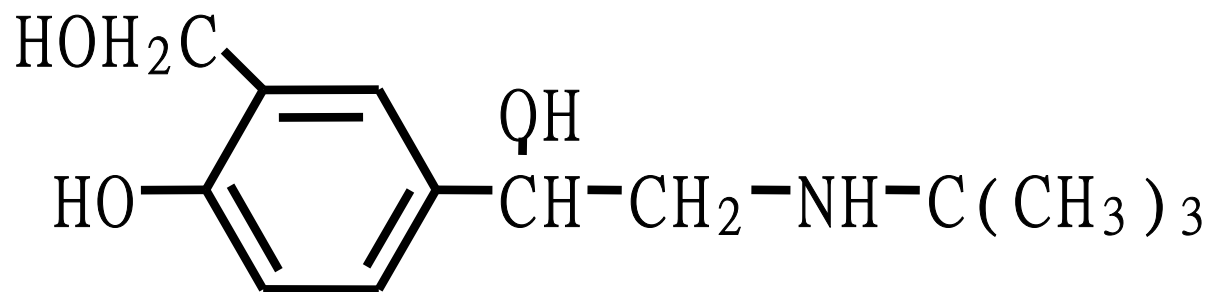


沙丁胺醇（舒喘灵）

选择性兴奋 β_2 受体；口服或雾化吸入；

吸入10-20%进入下呼吸道，吸入及吞咽入消化道均经肝代谢。

缓释和控释剂型作用时间延长，适用于夜间哮喘发作。



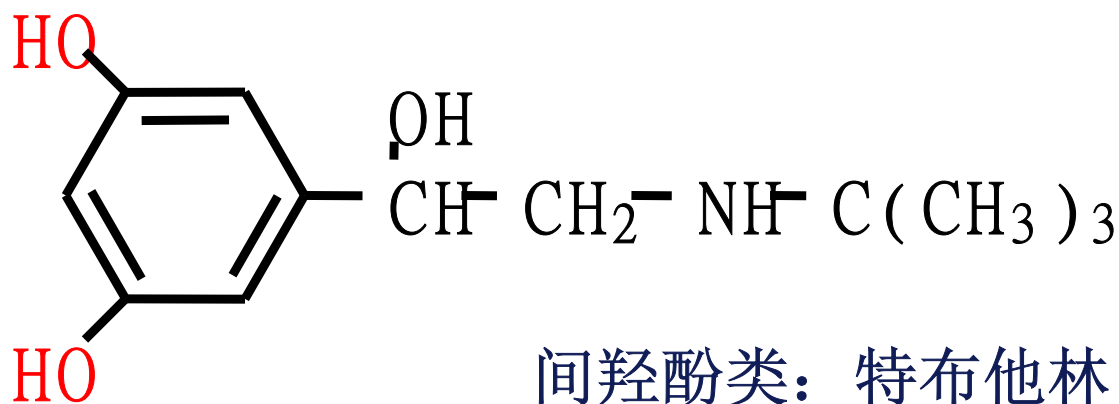
支气管扩张药—肾上腺素受体激动药



特布他林

可多种给药途径，作用持久。

较强大的肥大细胞膜稳定作用， 支气管扩张作用弱于沙丁胺醇。



支气管扩张药—肾上腺素受体激动药

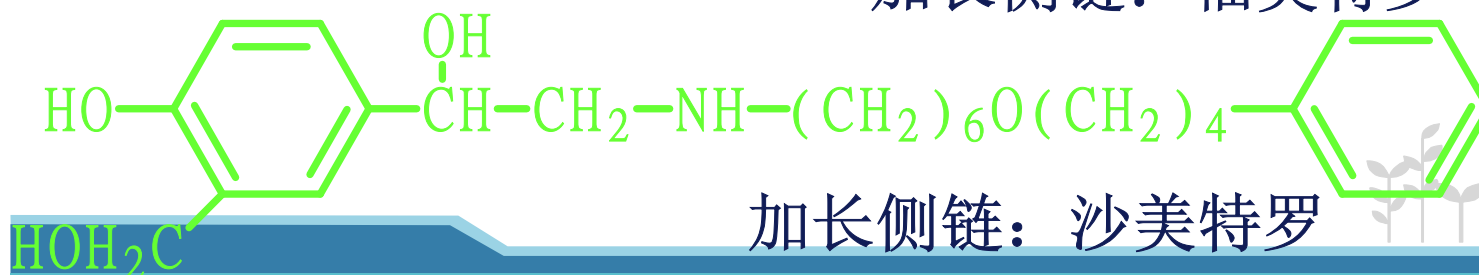
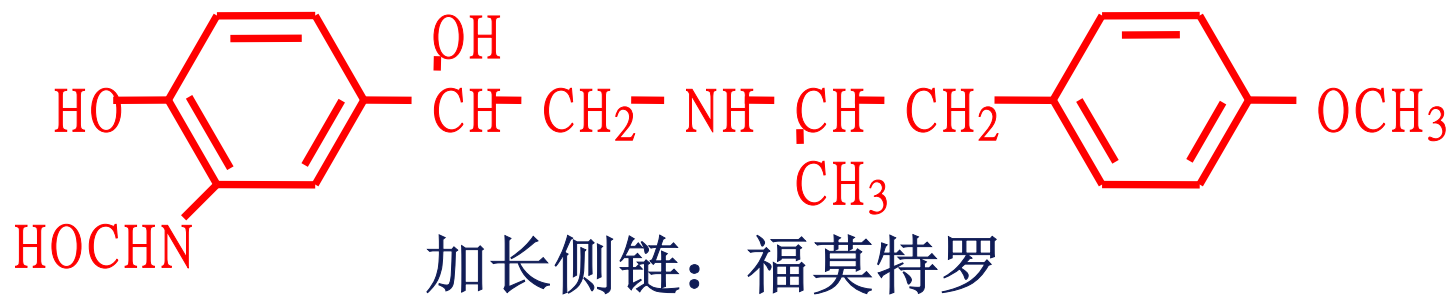


福莫特罗；沙美特罗

长效选择性兴奋 β_2 受体；作用强而持久。

也有抗炎作用，能抑制炎症细胞浸润和抑制炎症介质释放。

用于慢性哮喘及慢阻肺。



支气管扩张药—肾上腺素受体激动药



β_2 受体激动剂

不良反应

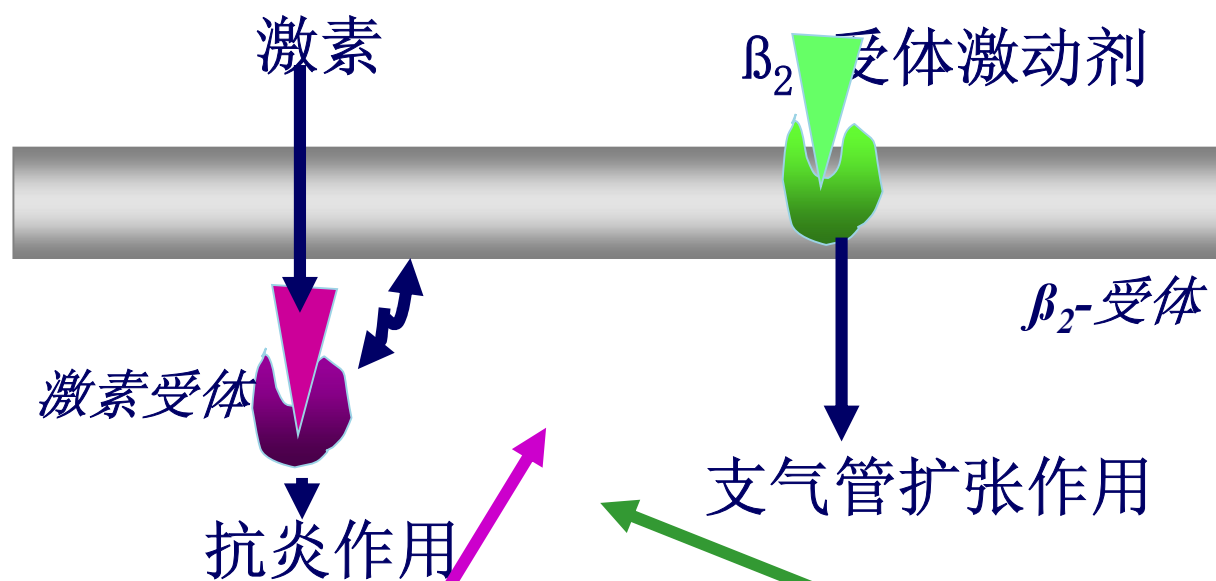
- 心脏反应 心律失常 特别使原有心律失常的病人
- 肌肉震颤
- 代谢紊乱



ICS+LABA联合治疗哮喘



激素与 β_2 受体激动剂之间的相互作用



- 诱导 β_2 受体的转录，增加 β_2 -受体蛋白的合成
- 对抗炎症诱导的 β_2 受体水平下调和解偶联等所致敏感性降低

- 可通过磷酸化作用机制来活化无活性的糖皮质激素受体，增加其对糖皮质激素的敏感性，从而减少激素的使用量
- 增加糖皮质激素受体核位
- 延长糖皮质激素受体核内停留时间

ICS+LABA联合治疗哮喘



信必可®

(布地奈德 + 福莫特罗)

规格：80/4.5 μ g;
160/4.5 μ g
吸入装置：都保
适应症：12岁及以上
患者
用法用量：一次一吸;
一日两次

舒利迭

(丙酸氟替卡松+沙美特罗)

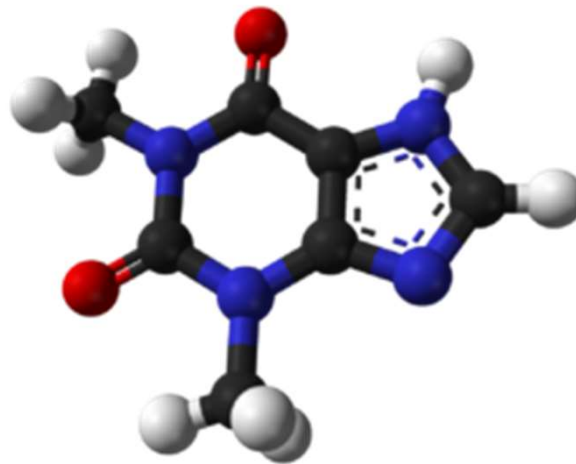
规格：50/100 μ g;
50/250 μ g; 50/500 μ g
吸入装置：准纳器
™(Accuhaler®)
适应症：4岁及4岁以上儿
童和成人哮喘
用法用量：一次一吸; 一日
两次



支气管扩张药—茶碱类



茶碱类



支气管扩张药—茶碱类



茶碱作用机制

- 抑制磷酸二酯酶 升高气道平滑肌细胞内cAMP 水平。
- 阻断腺苷受体 对抗内源性腺苷诱发的支气管平滑肌收缩和促组胺释放。
- 促进内源性儿茶酚胺类物质释放 而直接兴奋 β_2 受体。
- 干扰呼吸道平滑肌的钙离子转运 抑制细胞外 Ca^{2+} 内流 和细胞内质网贮 Ca^{2+} 的释放。
- 低血药浓度时具有免疫调节作用与抗炎作用
- 增加各级收缩力，减轻膈肌疲劳
- 促进纤毛运动，加速黏膜纤毛的清除
- 抗炎作用



支气管扩张药—茶碱类



临床应用：

支气管哮喘：茶碱主要用于慢性哮喘的维持治疗，以防止急性发作。

慢性阻塞性肺病：对病人的气促症状有明显改善的疗效。

中枢型睡眠呼吸暂停综合征：茶碱有较好疗效，使通气功能明显增强，改善症状。



支气管扩张药—茶碱类



不良反应

上腹部痛、恶心、呕吐、失眠、震颤、激动、胃食道返流、心动过速等症状。

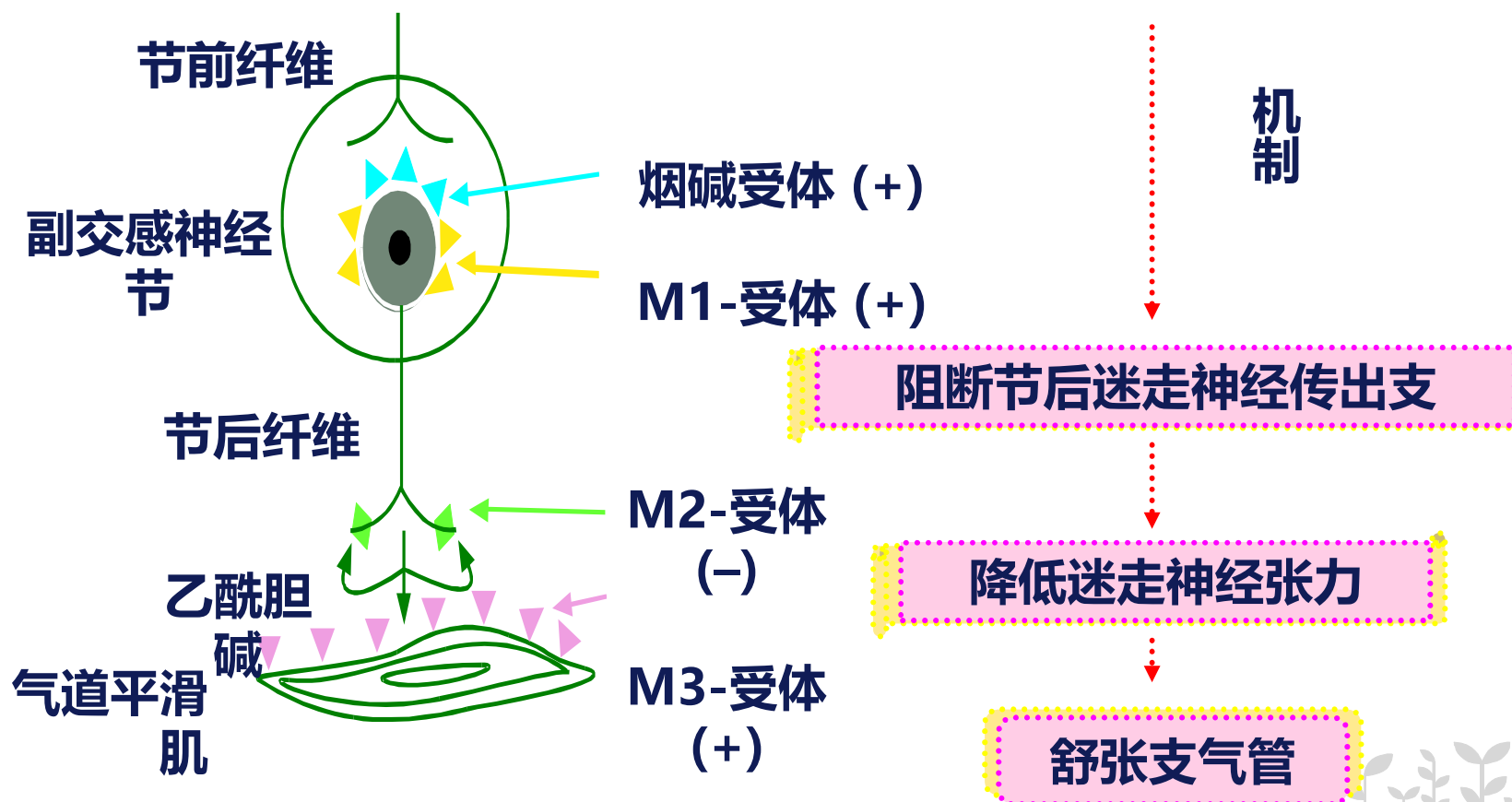
用量过大时出现严重的不良反应如心律失常、低血压、低钾血症、低镁血症、血糖升高、代谢性酸中毒、惊厥、昏迷等症象，甚至呼吸心跳停止致死。



支气管扩张药—吸入性抗胆碱药



抗胆碱能药物



支气管扩张药—吸入性抗胆碱药

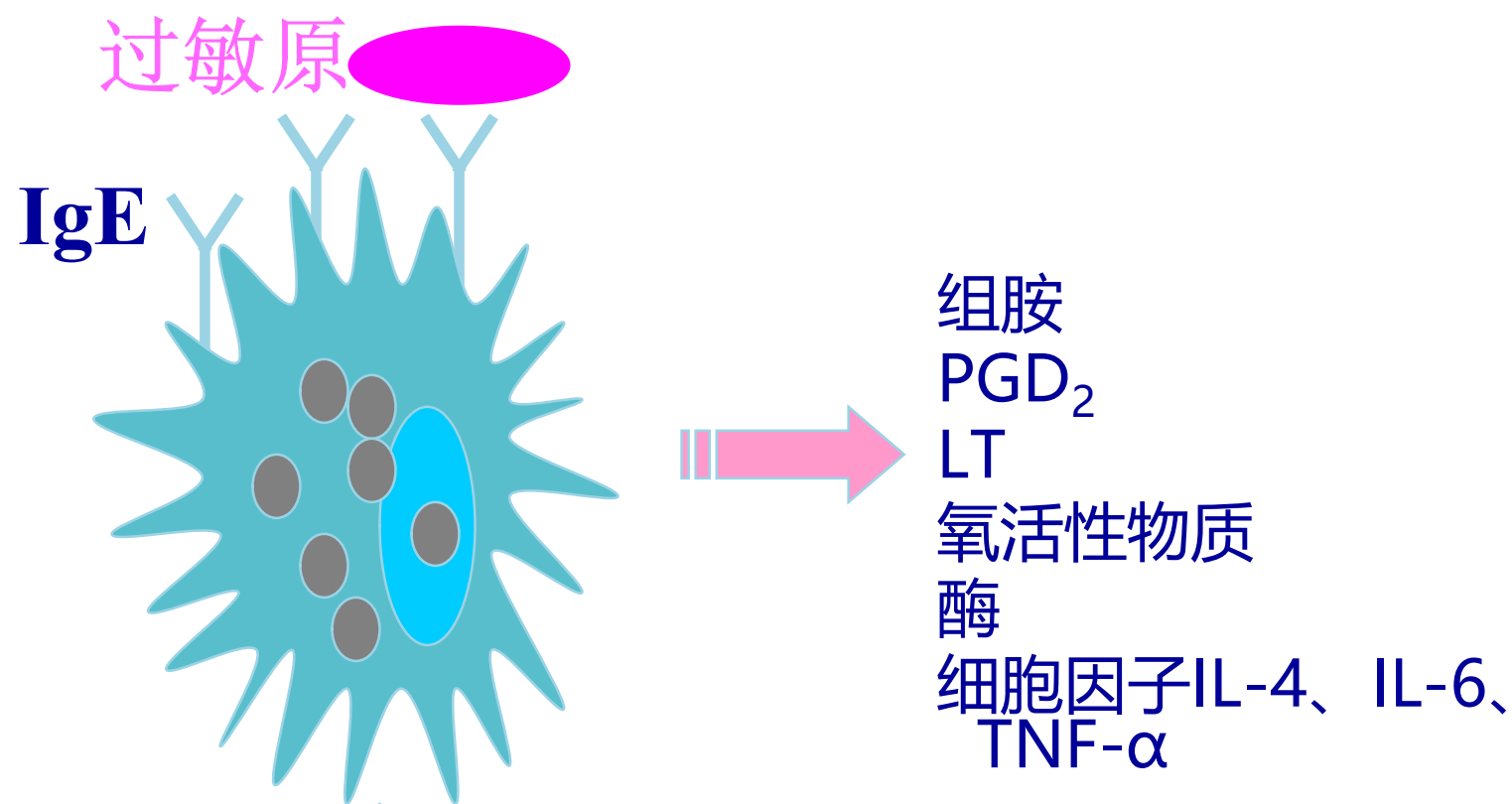


异丙托溴胺

- 异丙托溴胺是一种吸入性抗胆碱药物，对 M_1 、 M_2 、 M_3 胆碱受体无选择性，但对气道平滑肌有一定的选择作用。
- 单独或与沙丁胺醇一起使用均可奏效，具有扩张气管的作用。
- 治疗老年性哮喘特别有效。还可用于治疗由 β 受体阻断药引起的支气管痉挛。



抗过敏平喘药



职业过敏、运动、阿斯匹林、刺激等。



抗过敏平喘药-肥大细胞稳定药



色甘酸二钠

机制：

- ①稳定肥大细胞膜，减少 Ca^{2+} 向细胞内转运，抑制抗原抗体结合所致肥大细胞脱颗粒和释放过敏介质；
- ②抑制气道感觉神经末梢功能和气道神经源性炎症，防止二氧化硫、冷空气、缓激肽、运动等引起的气管痉挛；
- ③抑制非特异性支气管高反应性。



抗过敏平喘药-H₁受体阻断药



酮替芬

类似色甘酸钠的作用

还有：①强大的H₁受体阻断作用；

②预防和逆转β₂受体的“向下调节”，加强β₂激动剂的平喘作用。

临床应用：

在临床上可单独应用或与茶碱类、β₂激动剂合用来防治轻、中度哮喘。

不良反应：

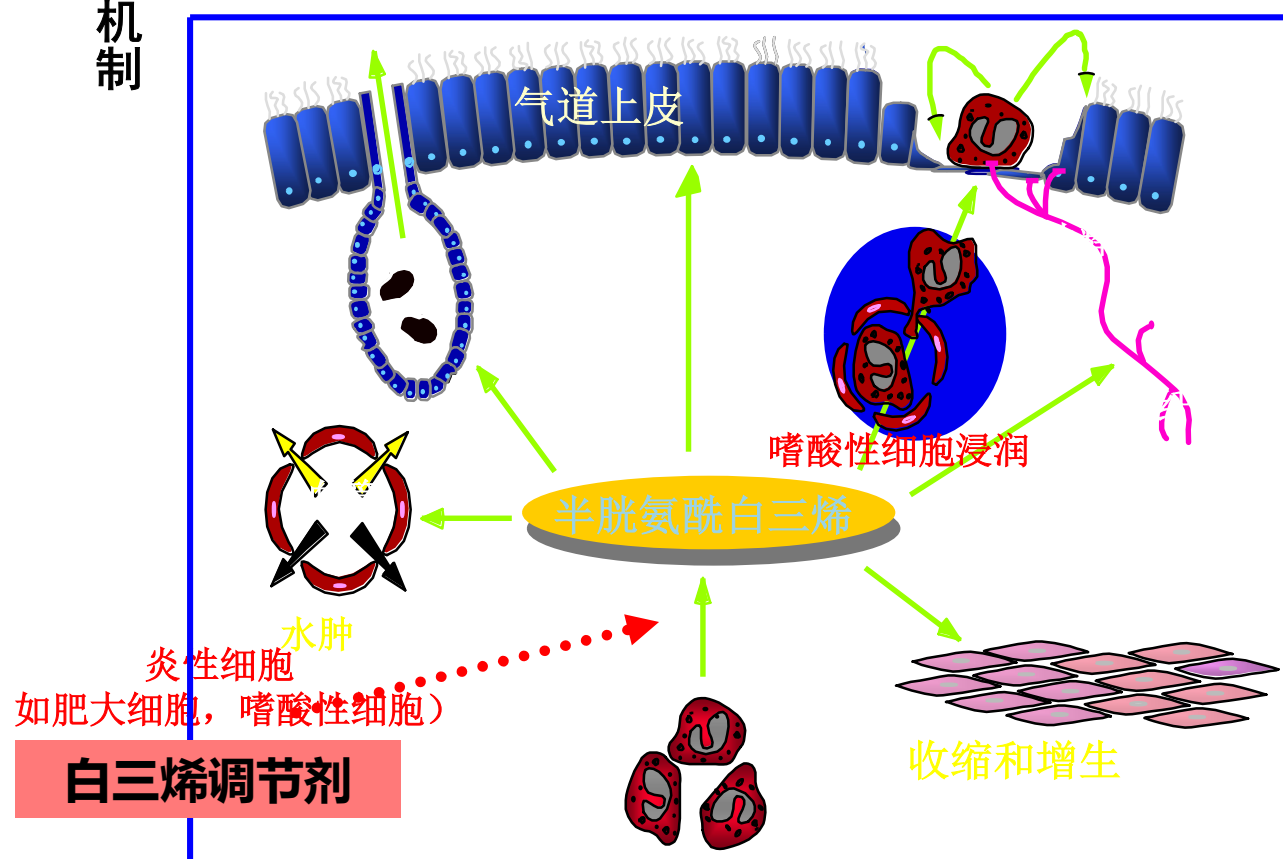
疲倦、头晕、口干症状，连续用药可减轻；偶有皮疹及转氨酶升高。



抗过敏平喘药-抗白三烯药物



机制



致喘和致炎作用

轻度舒张支气管

减轻支气管痉挛

具有一定程度的抗炎作用



镇咳药



中枢性镇咳药



•可待因、喷托维林、右美沙芬

外周性镇咳药



•苯佐那酯、苯丙哌林



镇咳药-中枢性镇咳药



可选择性地直接抑制延脑咳嗽中枢而镇咳

药物	作用特点和用途	不良反应
可待因:	对延脑咳嗽中枢有高度选择性，是目前最有效的镇咳药。用于剧烈刺激性干咳和中度疼痛	痰多者禁用
喷托维林	兼有中枢和外周镇咳作用；有镇咳、麻醉和轻度阿托品样作用；用于呼吸道炎症引起的干咳、阵咳和小儿百日咳。	偶见轻度头晕、恶心、口干、便秘等，无成瘾性。青光眼禁用
右美沙芬	镇咳作用与可待因相当。是目前临床应用最广的镇咳药	偶见头晕、轻度嗜睡、口干、便秘。无依赖性



镇咳药-中枢性镇咳药



可抑制咳嗽反射弧中的末梢感受器、传入神经、传出神经或效应器中任何一个环节而发挥镇咳作用

药物	作用特点和用途	不良反应
苯丙哌林	有局麻、镇咳、平滑肌解痉作用。用于刺激性干咳。	偶有口干、头晕、困倦等
苯佐那酯	有较强的局麻作用，抑制牵拉感受器和感觉神经末梢。用于干咳、阵咳，也用于支气管镜检查前预防咳嗽。	轻度嗜睡、头痛。服用时切勿嚼碎，以免引起口腔麻木。



祛痰药



祛痰药是指能稀释痰液或降低痰液粘稠度，使之易于咳出的药物。



祛痰药-刺激性祛痰药



氯化铵

祛痰机制

刺激胃粘膜，引起轻度恶心，反射性增加呼吸道腺体分泌，使痰液稀释而易于咳出

临床应用

祛痰作用：祛痰作用较弱，主要作为合剂的成分，用于急、慢性呼吸道炎症痰多而粘稠不易咳出者。

酸化血液和尿液 ---用于碱血症

不良反应

胃肠道反应，消化性溃疡及肝、肾功能不全者慎用。



祛痰药-粘痰溶解药



乙酰半胱氨酸

特点:

- 裂解痰液中的粘蛋白多肽链中的二硫键，使之变成小分子肽链，降低痰液粘度。
- 雾化吸入用于大量粘稠阻塞气道而咳出困难者。
- 有特殊臭味，易引起恶心、呕吐、呛咳及支气管痉挛，哮喘者禁用。



祛痰药-粘痰溶解药



溴己新 盐酸氨溴索

- 裂解痰液粘多糖，并抑制其合成，降低痰液粘稠度。
- 祛痰作用较强，用于急慢性支气管炎、哮喘、支气管扩张等痰液粘稠不易咳出者。



