

藥物誘發型氣喘

台灣過敏氣喘及臨床免疫學會 理事長
台灣兒科醫學會過敏免疫風濕次專科委員會 主任委員
馬偕兒童醫院過敏免疫風濕科
徐世達醫師

病例報告

一位 67 歲的男性發生突發性的胸悶與呼吸窘迫。此病患本身為一位有中度持續性氣喘的病患，平常接受吸入型類固醇與長效性支氣管擴張劑的治療 (Symbicort) 並且在門診規則的追蹤治療。據病人所述，在最近的一個月常常覺得呼吸困難，胸悶，以及運動後有呼吸急促的情形；也因此到某醫院心臟專科門診求診。心臟超音波及其他的檢查顯示此病人有心臟瓣膜疾病與中度的二尖瓣逆流，以及冠狀動脈疾患。在 10 月 20 日的下午，嚴重的胸悶不適，以及呼吸困難的情況再度加重，此病患在使用了數次的吸入藥物 (Symbicort) 之後仍無法緩解，因此來到門診。病人的理學檢查發現病人看起來有呼吸困難，以及用力呼吸，呼吸急促的情形；呼吸次數每分鐘約 35 下，可觀察到胸骨上切跡的凹陷和肋骨間隙的凹陷，吸氣胸鎖乳突肌變得明顯；聽診上則有廣泛的喘鳴聲。我們在門診給予了數次劑量的 symbicort 以及 combivent，以及立即給予口服的類固醇及支氣管擴張劑之後，病患的症狀逐漸緩解。病人的過去病史有高血壓，非胰島素依賴型糖尿病，高血脂症，以及中度持續型氣喘使用 (Symbicort) 做長期保養。病人過去並無藥物過敏病史。病人的初步診斷為原因不明的氣喘急性惡化。

由於病人平時都有規則的使用氣喘控制藥物，最近也沒有急性的上呼吸道感染，對於誘發氣喘的環境因素也很注意，在臨床上應不至於發生如此嚴重的氣喘急性發作；因此在門診又詳細的詢問了病患的病史。結果發現，這位病人在心臟科醫師的建議之下，在 10 月 20 日當天早上安排做了核子醫學心肌灌注檢查；由於此病人有氣喘，無法負荷檢查中所需的運動，故以注射藥物代替之 (注射 Persantin)，檢查的結果在心肌的前壁和後壁的中間，遠端都可以看到灌注的缺損，也就是心肌缺氧的情形；然而，就在檢查做完的數小時後，發生了上述嚴重的氣喘急性發作。

也因此這位病人最後的診斷為藥物 (Persantin) 所引發的急性支氣管痙攣。

討論

藥物誘發型氣喘

在文獻上記載會誘發氣喘發作的藥物有抗高血壓藥物 (如 Reserpine、Guanethidine、Phentolamine、Methyldopa、ACE inhibitors、 α -adrenoceptor antagonists)、Intraocular or oral preparations of s-blockers、抗精神藥物 (如 Chlorpromazine)、Oral contraceptives、NSAIDs 以及 Persantin。

以下以下將以 Persantin 引發氣喘討論為主並且簡單再就 ACE inhibitors、

Intraocular or oral preparations of s-blockers、NSAIDs 進行個別討論。
Persantin 引發氣喘

在成人，心血管疾病常與支氣管性氣喘並存。在臨床上常常以核子醫學心肌灌注檢查來測定心肌缺氧的程度；一般來說，這樣的檢查是病人運動中測定，在病人身體有疾患無法負荷運動的狀況下，注射冠狀動脈擴張劑是施行此檢查的另一個做法。有氣喘的病人往往需要這種替代檢查方案。這樣的檢查稱為休息心肌灌注檢查，所使用的藥物為 Persantin。

Persantin 的學名為 dipyridamole，是一種嘧啶核苷酸，會阻斷細胞外腺苷酸的回收。其化學式與作用機轉如下：

圖一右半部：Dipyridamole 本身為一種 PDE inhibitor(PDE-5)，可以藉由增加 cGMP 的濃度，來達到血管擴張的效果。(PDE inhibitor 的種類有很多，作用各不同，如 theophylline 就是一種 non-selective 的 PDE inhibitor，對於支氣管痙攣，氣喘有治療效果；而如目前尚餘臨床試驗中的 PDE-4B inhibitor 則可藉由增加 cAMP 的濃度，達成抗發炎的效果，可用於治療氣喘或慢性阻塞性肺病的病人)。

圖一左半部：Dipyridamole 可以抑制 adenosine 在細胞外的回收，使的 adenosine 的濃度升高，胞外的 adenosine 會與細胞上的 adenosine type2A receptor 結合，再藉由 Gs protein 活化 adenylyl cyclase，使細胞內 cAMP 濃度上升，活化 protein kinase，使 ATP dependent 的鉀離子通道打開，血管平滑肌過極化，造成肌肉的放鬆，達到血管擴張的效果。

圖二：至於 adenosine 與支氣管的關係；則是藉由刺激氣道的肥大細胞核糖與釋放某些調節物質，再因為這些調節物質對氣管平滑肌的作用，間接的造成支氣管的收縮。

Adenosine 誘發氣喘之相關研究

在 2002 年的 Am J Respir Med. 期刊中指出，早在 1983 年就有報告發現，不管是過敏或非過敏性氣喘的病人，吸入的 adenosine 劑量越多，就越容易誘發支氣管收縮；而 adenosine 對支氣管的作用就是藉由刺激肥大細胞來完成。該篇研究並指出，造成氣道阻塞，氣管病人症狀的主因，就是肥大細胞所釋放出來的 Histamine，和 cysteinyl leukotriene-1。

另外，在 1999 年的 Mayo Clin Proc. 期刊也發現：臨床上以快速針劑給予 adenosine 治療心室上頻脈的病人，若本來有氣喘，有些人會因此被誘發氣喘發作。在同一篇研究裡，有 94 位 COPD 的病人，在核醫心肌灌注檢查前給予針劑的 adenosine 來使血管擴張；全部的病人已肺功能測量都有輕度的氣道阻塞。

其實，早在 1990 年刊登在 Circulation 期刊上的一篇 Ranhosky and Rawson 所做的大型統計(Retrospective multicenter review，共 3911 位病人)，發現這些接受核醫心肌灌注試驗的病患中，有 6 位病人(約佔 0.15%)再給予針劑的 Dipyridamole 後發生急性氣喘發作；其中更有多達 770 位病人(約佔 19.7%)發生

了胸悶與呼吸困難的情形。Shaffer et al 也報告過即使是先給予 albuterol 的預防性治療；在其研究中的 72 位(約佔 39%)原本有氣喘或慢性肺病的病人在接受了針劑的 Dipyridamole 後有明顯的喘鳴增加的現象。而 Thurnheer et al 的研究也發現：在接受 Dipyridamole 的注射後，20 位嚴重 COPD 的病人中，有 9 位的 FEV1 下降大於 15%。

預防 Adenosine 誘發氣喘之藥物與方法

口服欣流(montelukast, Singulair)

在 2002 年 Thorax 期刊中的一篇隨機雙盲交叉研究提到：使用口服的欣流 10mg 每天一次，再檢查前連續給予兩天；實驗對象為 18 位輕度到中度持續型氣喘的病患，分為實驗組與對照組；並給予 adenosine 5'-monophosphate(AMP: adenosine 前身)當作誘發因子，給予的劑量從 0.39 到 400mg/ml 不等，將可以產生 FEV1 20%下降時所需的 AMP 劑量定義為 PC20AMP 並紀錄之。結果發現事先給予 Montelukast 確實可以預防因為 adenosine 所引發的支氣管收縮；且要誘發氣喘的 adenosine 劑量(PC20AMP)在實驗組確實比對照組來的高(123.9mg/ml v. s. 52.6mg/ml)並具有統計學上的意義。結論是：欣流為選擇性的 CysLT1(cysteinyl leukotrienes)接受器拮抗劑可以減少氣喘病人因 AMP 所誘發的支氣管收縮；且又進一步又暗示了 cysteinyl leukotrienes 是由氣道的 mast cell 所產生的。

吸入型類固醇

此外，在 2002 年的 Asthma Allergy Clin Immunol (AACI)期刊中三篇連續雙盲隨機交叉研究中，以輕度氣喘，之前未接受過類固醇治療的病人為對象；藉由給予吸入型 AMP(間接引起支氣管收縮)與吸入型 histamine(直接引起支氣管收縮)，來評估早期事先給予吸入型類固醇(使用 Fluticasone propionate: FP)，是否可以減低氣道的反應，達成預防保護的效果。

在研究一中：12 位病患分別接受安慰劑與 FP 1000 μ g，以 q12h 給予 7 次吸入；對於 AMP 的氣道反應與 FEV1 分別在吸入第三與第七次 FP 之後的兩小時做測定。結果發現高劑量的 FP 1000 μ g 確實可以顯著降低氣道對 AMP 的反應(在第三與第七次吸入後，要產生氣道反應的 AMP 劑量分別為 2.7 與 2.5 倍)($P < 0.0001$)。

研究二則試驗 FP 劑量的高低是否具保護效果。12 位病患分別接受 100 μ g, 250 μ g, 1000 μ g 的 FP，以 q12h 的頻率給予三次吸入；並且在吸入第一與第三次 FP 兩小時後測定氣道對 AMP 的反應。結果發現皆可減少氣道對 AMP 的反應：三種劑量(100, 250, 1000)吸入一次後，要引發氣道反應的 AMP 劑量分別為 1.9, 2.2, 2.7 倍(P 值不具統計學意義)；吸入三次後，要引發氣道反應的 AMP 劑量分別為 2.4, 2.2, 3.2 倍($P < 0.0001$)；另外，在吸入三次後，不管三種中的何種劑量，都會讓 FEV1 有小幅度的上升(大於 0.15L)。

在研究三中，分別給予 8 位受試者安慰劑與單一高劑量(1000 μ g)的 FP，並在給予 histamine 2 小時後測定氣道對 histamine 的反應。結果發現單一劑量的 FP 1000 μ g 吸入並無法降低因 histamine 造成的氣道反應；不過卻可以減少 AMP 造成的氣道反應。至於類固醇快速，局部性抗發炎的效果在此種情況下的機轉仍然有待研究。

Adenosine 誘發氣喘之藥物處置方法

Aminophylline

Adenosine 誘發氣喘之藥物處置方法為給予 aminophylline 的針劑。aminophylline 為非選擇性的 PDE inhibitors，會透過特殊的細胞表面接受器，與細胞外的 adenosine 有競爭性的拮抗作用。

在 1990 年的 Circulation 期刊上的一篇研究，就針對這點做了一個大規模的研究；對象為 3911 位成人，在注射 Persantin 之後，真正發生氣喘急性發作的病人只有 6 位(約佔 0.15%)，並且在給予針劑 aminophylline 後，症狀皆獲得緩解。但是在 1999 年的 Eur J Ned Med. 期刊中另一篇研究，則以嚴重 COPD 病人為研究對象，來監測 Persantin 的安全性與管狀動脈血管手術前的風險評估；共有 20 位病人，13 位男性，7 位女性，平均年齡為 57+/- 2y/o；以肺功能來監測注射 Persantin 之前，4 分鐘，12 分鐘，16 分鐘，30 分鐘後病人的功能。有 9 位病人因為無法耐受的呼吸困難需要針劑的 aminophylline。有 9 位病人有 >15% FEV1 的下降。因此，研究的結論為：即使所有 dipyridamole 所引發的副作用可以用 aminophylline 予以緩解；dipyridamole 在嚴重 COPD 的病人是無法耐受且會引發顯著支氣管收縮的。在另外一篇更大規模，73806 位病人的 multicenter Dipyridamole 的安全性研究中(J Nucl Cardiol. 1995)，回溯性的收集了來自 85 位研究者的報告，共來自於 59 所醫院與 19 個國家。使用的 dipyridamole 劑量在 64740 位病人為 0.56mg/kg；在 6551 位病人為 0.74mg/kg；在 2515 位病人為 0.84mg/kg。並且來統計長發生的副作用。結果如下：

7 位死於心臟病發作。

13 位發生非致死性的心肌梗塞。

6 位發生非致死性的心室頻脈。

9 位有暫時性的腦部缺氧發作。

1 位發生中風。

9 位有嚴重的支氣管痙攣。(比例上為萬分之 1.22；有 1 位需要插管，8 位近乎插管)。

結論：

嚴重的副作用的比例其實相當低 (45/73806: 約萬分之 6)；且與正常以運動方式進行的核醫心肌灌注檢查的風險性相差不大。

綜合以上所述，因為有阻塞性氣道疾病的病人在施行核醫心肌管瘤檢查時有支氣管痙攣的風險，所以幾乎所有的心臟專科醫師都會在施行檢查時準備針

劑的 aminophylline。而平時沒有做這樣檢查的臨床醫師可能就不知道在接受過 Dipyridamole 或是 adenosine 後支氣管痙攣的風險性。而事實上，許多氣喘病患在將來年長時，可能會需要做心臟功能的檢查。所有氣喘照護者與病人本身都應該了解這樣的風險性。而在檢查前應該知道的包括：

考慮其他種類的冠狀動脈擴張劑，如 dobutamine。

在檢查前給予預防性的治療，如 leukotriene inhibitors (singulair)或吸入型類固醇。

事先給予吸入性 β -agonist 並沒有足夠的預防效果；且其是否可以扭轉這樣機轉之下造成的支氣管收縮仍未知。

Aminophylline 應作為 Dipyridamole 或是 adenosine 誘發支氣管痙攣的首選治療藥物。

接下來我們再來看看幾種常見與氣喘誘發有關的藥物：

β -blocker 誘發氣喘之相關研究

為大家所熟知的，不具其數的隨機臨床研究已知 β -blockers 可以顯著降低心肌梗塞，慢性心臟衰竭病人的死亡率。然而，這樣的救命藥物在 COPD 與氣喘的病人卻是要禁止使用的。目前的研究都顯示，在 COPD 或即使是只有輕微氣喘的病人，同時伴隨有心臟的問題， β -blocker 對降低心臟病死亡率的好處，仍不及其造成支氣管痙攣發作的風險。因此， β -blockers 的禁忌症為嚴重 COPD 的病人，和即使已規則使用 β -agonist 治療中的中重度氣喘病人。如果真的非得要使用，也應該以低劑量開始，審慎評估好處與壞處的平衡性，且使用具心臟選擇性的 β -blocker。

此外，我們比較容易忽略的，是 β -blockers 的局部用藥——用作開放性青光眼第一線治療的眼滴劑：Timolol，為一種不具選擇性的 β -blockers (β_1 & β_2)。曾有研究報告(Pulmonary effects of topical timolol. Arch Intern Med. 1980 Jun;140(6):843-4)指出，在之前無症狀的氣喘病人，在使用 Timolol 之後，發生急性支氣管痙攣；在事件發生且緩解的四週後，此病人再度以 2 滴的 0.5% Timolol 作挑戰測試；結果在用藥後第一個小時有 25% FEV1 的下降，在給予四滴後，FEV1 的下降更達到 47%之多。因此最後研究建議氣喘病人應避免局部 β -blockers 的使用。在 1990 年的另一篇期刊(A case of fatal asthma induced by timolol eye-drop Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1990 Jan;28(1):156-9)指出，有位 74 歲的氣喘病患，使用 Timolol 治療急性青光眼，結果數小時候因為急性氣喘發作死亡；解剖發現肺部符合氣喘重積的病理特徵。在 1984 年的研究(Betaxolol and timolol. A comparison of efficacy and side effects Arch Ophthalmol. 1984 Jan;102(1):42-5)則提供氣喘病人有青光眼治療上的選擇，研究中比較 Betaxolol 與 timolol 使用 26 個禮拜，隨機，雙盲試驗在 46 位有開放性青光眼的病人；結果發現治療效果相同，但 Betaxolol 因為是選擇性的 β_1 -blocker，所以造成的副作用較低。

ACE inhibitors 與咳嗽和氣喘的關聯性

所有的 ACEI 都已知會有引發咳嗽的副作用。而是否會引發氣喘機會升高，與使用在氣喘，COPD 病人的安全性也有一些相關的研究。目前已知 ACEI 增加咳嗽反射的機轉可能與抑制 kininase II 的活性，進一步的造成 kinins, substance P 與 prostaglandins 的累積有關。而臨床醫師應該要知道乾咳是其最常見的副作用，可以在剛開始使用此藥物，或是停藥數月後發生。一旦發生，停藥是最適當的治療，咳嗽通常在停藥後數天內緩解。

Aspirin 誘發呼吸道疾病(AERD)

有高達 28% 的成年氣喘病人，使用阿斯匹林和其他非類固醇抗炎劑會引起氣喘惡化，但氣喘的兒童較少有這種情形。服用阿斯匹林激發試驗來確定阿斯匹林引起的氣喘是危險的方法，應改用較安全的 lysine-aspirin 吸入激發測試。

這種病的過程和它的臨床症狀相當特殊，多數病人在 30~40 歲之間才首次出現症狀。典型的病患會先呈現有間歇性大量鼻涕的嚴重血管運動型鼻炎 (vasomotor rhinitis) 的特徵，幾個月後，才會出現慢性鼻腔充血。理學檢查常發現合併有鼻息肉。接著會出現氣喘及對阿斯匹林的不耐受性。這種氣喘通常會拖延許久，對阿斯匹林不耐受性的表現是：在服下阿斯匹林一個小時內，急性氣喘發作，常同時有流鼻涕，結膜炎和頭頸部潮紅等症狀。這些類似過敏的反應是非常危險的，而且有時只要單一劑量的阿斯匹林或其他類似的抗環狀氧化酵素 (anti-cyclooxygenase) 等藥物，都會引起劇烈的支氣管痙攣、休克、意識喪失和呼吸停止。

Aspirin 誘發呼吸道疾病的致病機轉乃是因 Aspirin 與其他的 NSAIDs 會抑制 COX-1，引發特殊非過敏性的反應，造成與急性鼻炎或氣喘發作相同的結果。在一個以 meta-analysis 分析 15 個在 1990 年後的研究群，使用口服 aspirin 挑戰試驗的方式，來研究 aspirin 在氣喘病人引發的 hypersensitivity 報告中顯示：盛行率約為 21%，在其中五個族群為兒童的研究，盛行率則為 5%。而 Aspirin 或 NSAIDs 的 hypersensitivity 在學齡前兒童則是令人難以至信的少。這樣的反應通常在用藥的 30 到 60 分鐘後發生，可能與廣泛性 eosinophils 的浸潤與 mast cell 的分解有關；同時與 proinflammatory cytokines 在上皮細胞的合成有關，與 Th2 淋巴球的啟動增加也有相關。