

藥物誘發型氣喘

馬偕醫學院醫學系臨床教授
台灣氣喘衛教學會榮譽理事長
馬偕兒童醫院過敏免疫科
徐世達醫師

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)、乙型交感神經阻斷劑眼藥或口服藥、抗精神藥物(如 Chlorpromazine)、口服避孕藥、非類固醇抗發炎藥以及 Persantin。

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。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，氣喘病人症狀的主因，就是肥大細胞所釋放出來的組織胺，和白三烯素。

口服欣流(白三烯調節劑)與吸入型類固醇可預防 Adenosine 誘發氣喘。Adenosine 誘發氣喘之藥物處置方法為給予茶鹼的針劑。茶鹼為非選擇性的 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。Aminophylline 應作為 Dipyridamole 或是 adenosine 誘發支氣管痙攣的首選治療藥物。

乙型交感神經阻斷劑誘發氣喘

為大家所熟知的，不具其數的隨機臨床研究已知乙型交感神經阻斷劑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，乙型交感神經阻斷劑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，乙型交感神經阻斷劑的禁忌症為嚴重 COPD 的病人，和即使已規則使用乙型交感神經促進劑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乙型交感神經阻斷劑。

此外，我們比較容易忽略的，是乙型交感神經阻斷劑的局部用藥—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乙型交感神經阻斷劑($\beta 1$ & $\beta 2$)。曾有研究報告指出，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乙型交感神經阻斷劑的使用。在 1984 年的研究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 因為是選擇性的乙一型交感神經阻斷劑，所以造成的副作用較低。

血管收縮素轉化抑制劑(ACEI)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。乾咳是 ACEI 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。

阿斯匹林誘發呼吸道疾病(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 阿斯匹林吸入激發測試。

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。

阿斯匹林誘發呼吸道疾病的致病機轉乃是因阿斯匹林與其他的非類固醇抗發炎藥會抑制 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，使用口服阿斯匹林挑戰試驗的方式，來研究阿斯匹林在氣喘病人引發的過度敏感反應報告中顯示：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%。而阿斯匹林或非類固醇抗發炎藥的過度敏感反應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，可能與廣泛性嗜酸性白血球的浸潤與肥胖細胞的顆粒分解有關；同時與 proinflammatory 細胞激素在上皮細胞的合成有關，與 Th2 淋巴球的啟動增加也有相關。

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。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。