

氣喘治療回顧及新藥 omalizumab 介紹

文 葉盈池藥師

氣喘在全世界近幾十年來不論是大人或是小孩都變得越來越普遍，氣喘人數日益增加，除了造成個人與家庭的困擾外，更增加醫療系統與政府方面沉重的負擔，因此我們必須正視氣喘預防及治療的問題。

一般而言，氣喘是一種呼吸道的慢性發炎反應及反覆發作的氣流阻滯病變，而氣流阻滯病變主要是由於急性支氣管收縮、氣管管壁腫脹、慢性的黏液栓塞和氣管壁變形所引起。急性支氣管收縮是在接觸過敏原數分鐘內發生，主要是經由 IgE 的作用誘發出許多物質，包括呼吸道中肥大細胞製造的組織胺(histamine)、前列腺素(prostaglandin)和白三烯(leukotriene)引起的平滑肌收縮；此種反應，稱為早期的氣喘反應。氣管管壁的腫脹則在接觸過敏原 6 到 24 小時後出現，稱為晚期的氣喘反應。慢性的黏液栓塞主要是因為黏液分泌及滲出的血清蛋白及細胞碎片所造成，在嚴重的氣喘，黏液會完全堵住細小的支氣管。氣管管壁的變形是因為長期及嚴重的氣喘導致氣管管壁間質產生結構性變化。氣喘病患通常會呈現胸悶、咳嗽、喘鳴與呼吸困難等症狀；為預防氣喘的發生，首先要儘可能避免氣喘危險因子，好比塵蹣、香煙、動物的皮毛、蟑螂、花粉、黴菌...等，另外就是要依醫囑用藥。

藥物的使用又可區分為控制藥物(controller medications)以及緩解藥物(reliever medications)，控制藥物指的是必須每天使用，具有抗發炎效果，可避免氣喘發作的藥物，例如 glucocorticosteroids，其中包含吸入劑(Flixotide, Pulmicort)及口服劑型(prednisolone)。吸入劑一般是依照氣喘的嚴重程度來給藥，口服劑型則是在早晨或兩天一次投予 5-40 mg prednisone，若在急性發作時，成人一天投予 40-60 mg 的劑量，孩童則是 1-2 mg/kg，一般而言，使用吸入性類固醇是很少發生嚴重副作用的，而且可利用 spacer 裝置加上使用後漱口，即能減低發生鵝口瘡的機率；cromones，具 MDI 及 nebuliser 劑型，發生副作用的機率很低，通常使用 4-6 週後會產生最大效果；長效性 $\beta 2$ agonist，也有吸入劑(Oxis, Buventol)及口服藥(Volmax)，這類藥物的副作用是心悸、骨骼肌震顫、焦慮、頭痛，吸入劑的副作用會比口服藥來的小，可作為抗發炎藥物的輔助療法；長效型 theophylline，此類藥品常見的副作用為噁心、嘔吐，而較嚴重的副作用包括癲癇、心悸、心律不整；最後是 leukotriene modifier，成人是睡前投予 montelukast 10 mg 或一天兩次 zafirlukast 20 mg，6-14 歲孩童則建議睡前投予 montelukast 5 mg，2-5 歲則是 4 mg 或是 7-11 歲孩童一天兩次 zafirlukast 10 mg，在健保給付規定中提到 zafirlukast 限用於成人「輕度至中度持續支氣管哮喘」疾患，每月最大量限 60 粒，montelukast 限用於 2-5 歲嬰幼兒「輕度至中度持續支氣管哮喘」疾患，每月最大量限 30 粒。而緩解藥物則是針對急性發作時的支氣管擴張劑，像是 $\beta 2$ agonist、anticholinergic agents 或是短效型 theophylline 等。

目前氣喘的藥物治療決定於疾病的嚴重程度，根據全球氣喘創議組織(Global Initiative for Asthma, GINA)理事會訂出氣喘診治指引指出，氣喘的嚴重度可分為四級：第一級為間歇性氣喘，也就是白天症狀每週小於 1 次或夜間症狀每月小於 2 次者稱之，是不需要使用控制藥物的；第二級為輕度持續性氣喘，白天症狀每天小於 1 次或夜間症狀每月大於 2 次者稱之，需要使用

低劑量吸入型類固醇或是長效型 theophylline、cromone、leukotriene modifier(montelukast, zafirlukast)替代治療；第三級為中度持續性氣喘，白天症狀每天大於 1 次或夜間症狀每週大於 1 次者稱之，在大於 5 歲以上病患需要低至中等劑量吸入型類固醇加上長效性吸入型 $\beta 2$ agonist 治療，而 5 歲以下孩童則用中等劑量類固醇控制；若是第四級重度持續性氣喘，白天連續發作或夜間常常發作的病患，則需要高劑量吸入型類固醇加上長效性吸入型 $\beta 2$ agonist 和 theophylline、leukotriene modifier 或是口服類固醇治療(參見附件)。氣喘的治療目標是以最少的藥物達到最大的療效，若是一個階段氣喘控制不好，即可升階進入下個階段；一旦氣喘得到控制且維持三個月以上，原來的用藥劑量可逐漸減輕。

為達到有效控制氣喘,其處置目標如下：

1. 輕微(或全無)慢性症狀(包括夜間症狀)。
2. 很少急性發作，且症狀很輕微。
3. 沒有緊急求診的記錄，不需要(或很少)急用 $\beta 2$ agonist。
4. 日常活動(包括運動)不受限制。
5. 接近正常的尖峰呼氣流速，早晚差異小於 20%。
6. 輕微或沒有藥物引起的副作用。
7. 避免發生致命狀況。

不過有一些特殊的病患因為是嚴重且持續的氣喘，必須使用高劑量吸入型類固醇及加上長期使用口服類固醇，而使副作用發生的機會大大提升，其中包括下視丘—腦下垂體—腎上腺軸的抑制、生長遲滯、骨質疏鬆、高血糖、高血壓、食慾增加、體重增加、白內障、皮膚變薄、傷口不易癒合、消化性潰瘍和容易遭受感染等情況產生，因此目前發展出一種 anti-IgE 抗體—omalizumab，可避免類固醇使用造成的副作用。

Omalizumab 是一種 anti-IgE 的 IgG 單株抗體，目前 FDA 核准其使用在吸入性類固醇控制不佳的中到重度氣喘及常年的過敏性氣喘，當皮下注射 omalizumab 之後，此藥會快速且專一與血漿中 IgE 結合，因此無法繼續活化 mast cells 及 basophils，而對治療氣喘有效。建議劑量是每 2 至 4 星期皮下注射 150 -375mg，給藥的劑量及頻率決定於治療前體內的 IgE 程度以及個人的體重，一般建議如下：

A. 每四週給一次 Omalizumab 的劑量：

治療前血漿中的 IgE (IU/mL)	體重(kg)			
	30-60	61-70	71-90	91-150
30-100	150 mg	150mg	150 mg	300 mg
101-200	300 mg	300 mg	300 mg	
201-300	300 mg			

B. 每兩週給一次 Omalizumab 的劑量：

治療前血漿中的 IgE (IU/mL)	體重(kg)			
	30-60	61-70	71-90	91-150
101-200				225 mg
201-300		225 mg	225 mg	300 mg
301-400	225 mg	225 mg	300 mg	X
401-500	300 mg	300 mg	375 mg	X
501-600	300 mg	375 mg	X	X
601-700	375 mg	X	X	X

X= do not dose

當皮下注射劑量超過 150mg 時，必須選擇在不同部位注射，且注射時間約 5-10 秒；以藥物動力學的觀點來看：此藥的分布體積為 78±32 mL/kg，生體可用率是 62%，排除半衰期 26 天，到達血漿中最高濃度約 7-8 天，omalizumab 主要由肝臟分解，少部分由膽汁排除，由於它不經由 CYP450 系統代謝，因此少有藥物交互作用的問題；此外懷孕分級為 B 級。目前此藥可當作是 add-on therapy，意即它的使用可減低類固醇的用量，可改善氣喘的情況，加上副作用很輕微，因此 FDA 已在 2003 年 6 月核准此新藥的上市，惟獨此藥的藥價昂貴，平均一支 150mg 的 vial 藥價為美金 541.25 元，且是注射劑型，因此在使用上受到了限制。

氣喘已是全世界最常見的慢性疾病之一，目前國內已成立了台灣氣喘衛教學會，經過專家學者根據最新醫學研究報告共同修訂了氣喘衛教資訊，希望對我國氣喘防治及全民之健康福祉提供最大幫助。

參考資料：

1. <http://www.ginasthma.com>
2. Lorrie AD. Omalizumab: a novel therapy for allergic asthma. The annals of pharmacotherapy 2004; 38: 1236-42.
3. 摘錄自氣喘診療指引簡明版

附件：

Classification of asthma severity by clinical features before treatment

STEP 1: Intermittent
Symptoms less than once a week Brief exacerbations Nocturnal symptoms not more than twice a month <ul style="list-style-type: none">• FEV₁ or PEF ≥ 80% predicted• PEF or FEV₁ variability < 20%
STEP 2: Mild Persistent
Symptoms more than once a week but less than once a day Exacerbations may affect activity and sleep Nocturnal symptoms more than twice a month <ul style="list-style-type: none">• FEV₁ or PEF ≥ 80% predicted• PEF or FEV₁ variability 20-30%
STEP 3: Moderate Persistent
Symptoms daily Exacerbations may affect activity and sleep Nocturnal symptoms more than once a week Daily use of inhaled short-acting β ₂ -agonist <ul style="list-style-type: none">• FEV₁ or PEF 60-80% predicted• PEF or FEV₁ variability > 30%
STEP 4: Severe Persistent
Symptoms daily Frequent exacerbations Frequent nocturnal asthma symptoms Limitation of physical activities <ul style="list-style-type: none">• FEV₁ or PEF ≤ 60% predicted• PEF or FEV₁ variability > 30%

Recommended medications by level of severity: adults

All Steps: In addition to regular daily controller therapy, rapid-acting inhaled β_2 -agonist* should be taken as needed to relieve symptoms, but should not be taken more than 3 to 4 times a day.		
Level of Severity**	Daily Controller Medications	Other Treatment Options***
Step 1 Intermittent Asthma****	<ul style="list-style-type: none"> • None necessary 	
Step 2 Mild Persistent Asthma	<ul style="list-style-type: none"> • Inhaled glucocorticosteroid (≤ 500 μg BDP or equivalent) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustained-release theophylline, <i>or</i> • Cromone, <i>or</i> • Leukotriene modifier
Step 3 Moderate Persistent Asthma	<ul style="list-style-type: none"> • Inhaled glucocorticosteroid (200-1,000 μg BDP or equivalent) <i>plus</i> long-acting inhaled β_2-agonist 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhaled glucocorticosteroid (500-1,000 μg BDP or equivalent) <i>plus</i> sustained-release theophylline, <i>or</i> • Inhaled glucocorticosteroid (500-1,000 μg BDP or equivalent) <i>plus</i> long-acting oral β_2-agonist, <i>or</i> • Inhaled glucocorticosteroid at higher doses ($> 1,000$ μg BDP or equivalent), <i>or</i> • Inhaled glucocorticosteroid (500-1,000 μg BDP or equivalent) <i>plus</i> leukotriene modifier
Step 4 Severe Persistent Asthma	<ul style="list-style-type: none"> • Inhaled glucocorticosteroid ($> 1,000$ μg BDP or equivalent) <i>plus</i> long-acting inhaled β_2-agonist, <i>plus</i> one or more of the following, if needed: • Sustained-release theophylline • Leukotriene modifier • Long-acting oral β_2-agonist • Oral glucocorticosteroid 	
All Steps: Once control of asthma is achieved and maintained for at least 3 months, a gradual reduction of the maintenance therapy should be tried in order to identify the minimum therapy required to maintain control.		

Recommended medications by level of severity: children

All Steps: In addition to daily controller therapy, rapid-acting inhaled β_2 -agonist* should be taken as needed to relieve symptoms, but should not be taken more than 3 to 4 times a day.		
Level of Severity**	Daily Controller Medications	Other Treatment Options***
Step 1 Intermittent Asthma****	<ul style="list-style-type: none"> • None necessary 	
Step 2 Mild Persistent Asthma	<ul style="list-style-type: none"> • Inhaled glucocorticosteroid (100-400 μg budesonide or equivalent) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sustained-release theophylline, <i>or</i> • Cromone, <i>or</i> • Leukotriene modifier
Step 3 Moderate Persistent Asthma	<ul style="list-style-type: none"> • Inhaled glucocorticosteroid (400-800 μg budesonide or equivalent) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhaled glucocorticosteroid (< 800 μg budesonide or equivalent) <i>plus</i> sustained-release theophylline, <i>or</i> • Inhaled glucocorticosteroid (< 800 μg budesonide or equivalent) <i>plus</i> long-acting inhaled β_2-agonist, <i>or</i> • Inhaled glucocorticosteroid at higher doses (> 800 μg budesonide or equivalent), <i>or</i> • Inhaled glucocorticosteroid (< 800 μg budesonide or equivalent) <i>plus</i> leukotriene modifier
Step 4 Severe Persistent Asthma	<ul style="list-style-type: none"> • Inhaled glucocorticosteroid (> 800 μg budesonide or equivalent) <i>plus</i> one or more of the following, if needed: • Sustained-release theophylline • Long-acting inhaled β_2-agonist • Leukotriene modifier • Oral glucocorticosteroid 	
All Steps: Once control of asthma is achieved and maintained for at least 3 months, a gradual reduction of the maintenance therapy should be tried in order to identify the minimum therapy required to maintain control.		