

哮喘的时间治疗

- 哮喘发生的节律性
- ✓ 哮喘发病时间多在24:00至5:00
- ✓ 主要病理生理变化为：

支气管平滑肌的张力增加

气道炎症加重

气道粘膜水肿，粘液分泌增加

哮喘的时间治疗

- 夜间哮喘发生的生物节律特点
 - ✓ 迷走神经张力在夜间亢进，伴有气道内径缩小，气道阻力在**4:00**相对增高；
 - ✓ 哮喘患者支气管肺泡灌洗液在**4:00**时白细胞、嗜酸性细胞、中性粒细胞数较**16:00**显著增高；
 - ✓ 皮质醇分泌存在午夜零点最低而凌晨**6:00**后分泌逐渐增高的规律；
 - ✓ 组胺释放在凌晨**4:00**最高。

哮喘的时间治疗

- 针对哮喘的生物节律特点进行的药物治疗方案
- ✓ 每晚**22:00**时服用 β_2 肾上腺素受体激动剂，扩张支气管平滑肌，并使作用维持到跨过凌晨4:00气流量最低时间；
- ✓ 在凌晨**6:00**给与人体需要量1/3至1/2的糖皮质激素1次顿服，达到与自身糖皮质激素分泌同步并加强抗炎作用；
- ✓ 服用抗组胺药息斯敏帮助患者度过组胺释放的高峰时间。
- ✓ 以上治疗方案的目的是从多个环节上改善凌晨4:00时哮喘的病理生理机制，控制哮喘的症状。

哮喘的时间治疗

- 生物节律组治疗方法
 - ✓ 凌晨6:00顿服泼尼松1次，， 1周；
 - ✓ 晚上22:00服用支气管扩张药博利康尼2.5mg，抗组胺药息斯敏3mg，连服2个月；
- 普通治疗组治疗方法
 - ✓ 服用博利康尼2.5mg，3次/d，连服2个月；
 - ✓ 哮喘严重时不定期加服泼尼松0.5mg/kg，分3次口服；
 - ✓ 息斯敏3mg，1次/d。

哮喘的时间治疗

表 1 两种不同疗法的疗效比较 (例)

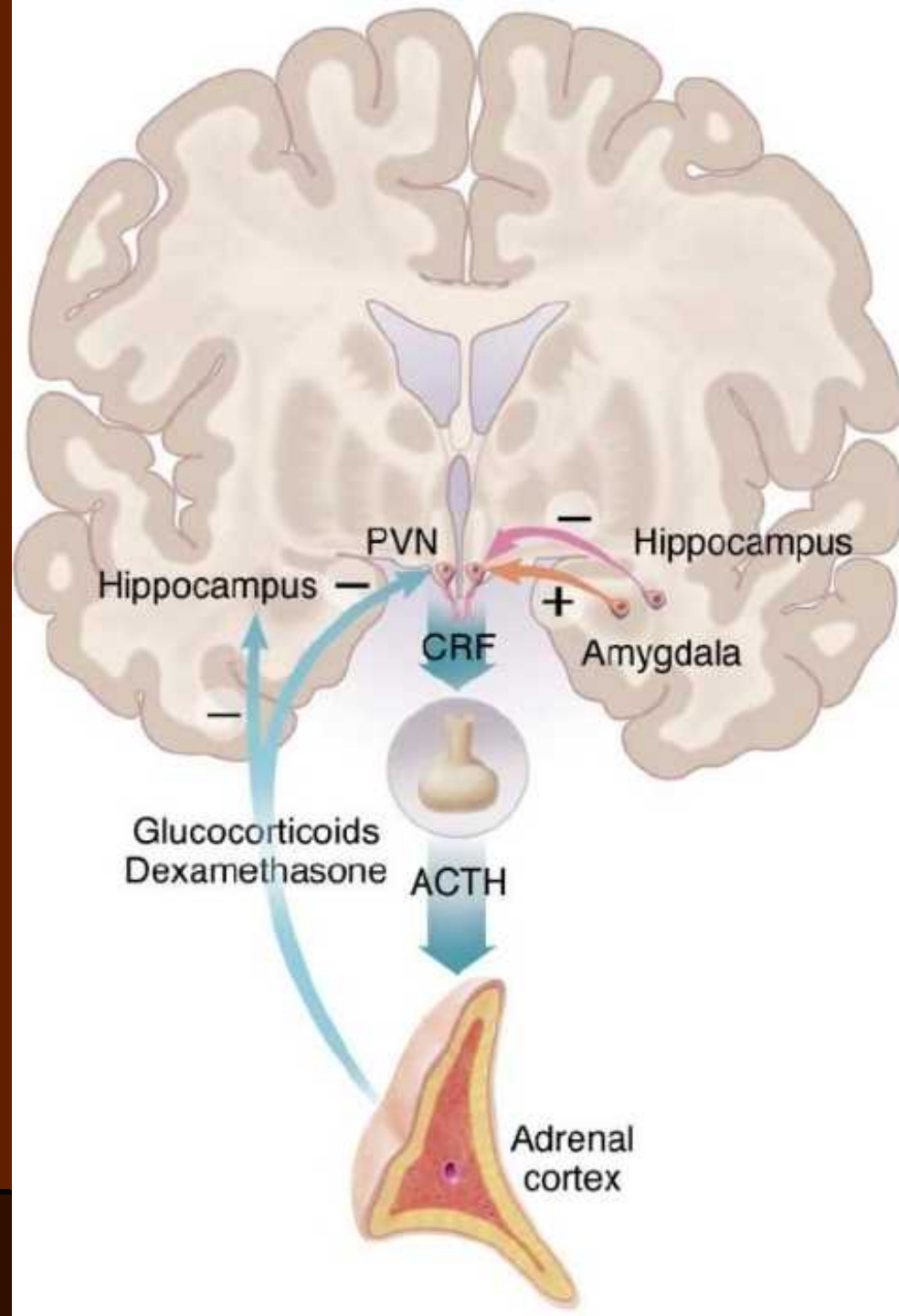
组别	例数	临床控制	显效	好转	无效	总有效率 (%)
生物节律治疗组	52	28	13	6	5	78.8
普通治疗组	30	6	7	5	12	43.3

哮喘的时间治疗

- 抗喘药物茶碱的时间药理学特点
 - ✓ 茶碱类药物白天吸收较快，晚间吸收较慢；
 - ✓ 给药剂量可以采取日低夜高的方法，例如慢性肺病患者，可于8:00服茶碱缓释剂250mg，20:00服用500mg，服药后8:00和20:00的茶碱血药浓度分别达到10.4 μ g/ml和12.7 μ g/ml。
 - ✓ 与8:00和20:00分别等量给与茶碱缓释片相比，时间治疗使茶碱有效血药浓度维持时间长，疗效好。

糖皮质激素的时间疗法

- 糖皮质激素能够治疗很多疾病，主要是发挥抗炎、抗免疫的作用。
- 由于体内皮质激素的分泌有昼夜节律性，用药时如果扰乱皮质激素的生物节律，可导致许多不良反应，因此临床用药时既要考虑达到满意的临床效果，又要最大限度的减轻对HPA轴负反馈的影响。



糖皮质激素时间疗法

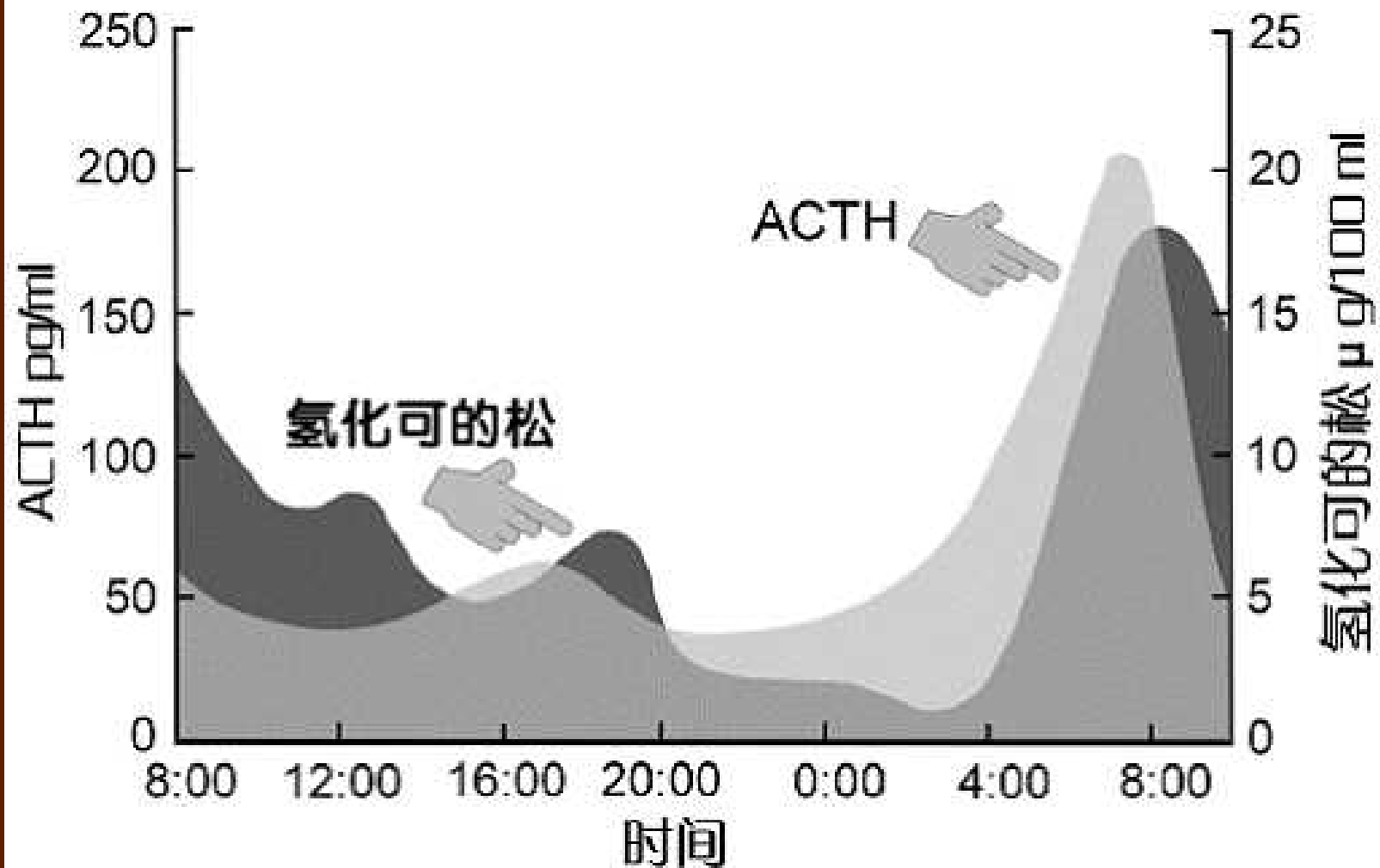


图 30-3 氢化可的松和促肾上腺皮质激素（ACTH）的昼夜节律性变化

糖皮质激素的时间疗法

- 从时间药理学的角度看糖皮质激素的使用注意事项
 - ✓ 给药时间放在血浆皮质激素的自然峰值时间（早上**7:00-8:00**），单次给药；
 - ✓ 如果单次给药皮质激素用量过大，对促皮质激素的抑制作用可持续**2**天，到第三个周期才能恢复正常节律。所以一般大剂量冲击治疗一般不超过**3**天。
- 外源性糖皮质激素对**HPA**轴的抑制作用短于它的抗炎作用。因此可以实施间歇治疗，既不影响疗效，又给了**HPA**轴恢复敏感性的时间。

糖皮质激素的时间疗法

- 中等时效的泼尼松或泼尼松龙较大剂量给与后，血浆药物浓度约5h小时，对HPA轴的抑制作用持续约24h，抗炎作用持续约3天。
- 使用糖皮质激素间歇给药可以选择的方案
 - ✓ 将泼尼松2天的剂量在一天的上午给药，既隔天一次的给药方法。
 - ✓ 每周服药3-4天，停药3-4天，均可以使HPA轴保持较好的功能状态。

恶性肿瘤的时辰化疗

- 许多肿瘤的标记物质均有昼夜节律性波动，提示肿瘤的增长和细胞周期动力学显示昼夜节律性。
- 临床上发现抗肿瘤药物在不同时间内应用，其毒性是不同的。机体对大约**30**种抗肿瘤药物的耐受性或药物疗效随日周期节律的改变而波动，其波动范围可达**50%**或更多，可称为时辰耐受性或时辰效力。
- 某些细胞毒药物的药动学参数可随给药时间不同而发生波动，这与细胞中某些酶活性的周期性变化有关。如二氢嘧啶脱氢酶参与**5-FU**的分解代谢。
- 临床实践证明在时辰耐受性条件允许下制定大剂量化疗方案，可获取高效低毒的效果，此即时辰化疗的意义。

恶性肿瘤的时辰化疗

- 典型的动物实验

连续6天在白天或睡眠期给小鼠注射一定计量的阿拉伯糖苷，大约**15%**的小鼠会因为药物毒性而死亡；

如果在夜间或活动期注射同样剂量的药物，小鼠的死亡率会增加至**75%**。

- 表阿霉素和顺铂治疗晚期卵巢癌

6:00给表阿霉素，**18:00**给顺铂的方案疗效好，副作用小。

晚间给表阿霉素降低了药物对白细胞和血小板的毒性，停药后**21**天血细胞恢复正常；而如果白天给表阿霉素，停药**28**天后血细胞仍不能恢复。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/095334141324011134>