



台灣胸腔暨重症加護醫學會

Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine

內政部立案證書台內社字第89050025號

第三章

肺阻塞的藥物治療

肺阻塞醫療給付改善方案教育訓練核心教材

遠離肺阻塞  自在深呼吸



肺阻塞治療目標

減低症狀



緩解症狀



改善運動耐受力



改善健康狀態



減低風險



預防疾病進程



預防及治療
急性惡化



降低致死率



肺阻塞藥物名稱簡介

| 英文 | 全名 |
|----------------------|------------------------------------|
| SABA | Short-acting beta-agonist |
| SAMA | Short-acting anti-muscarinic agent |
| LABA | Long-acting beta-agonist |
| LAMA | Long-acting muscarinic antagonists |
| ICS | inhaled corticosteroids |
| Dual bronchodilators | LABA+LAMA |
| PDE4 inhibitors | type 4 phosphodiesterase inhibitor |
| NAC | N-acetylcysteine |



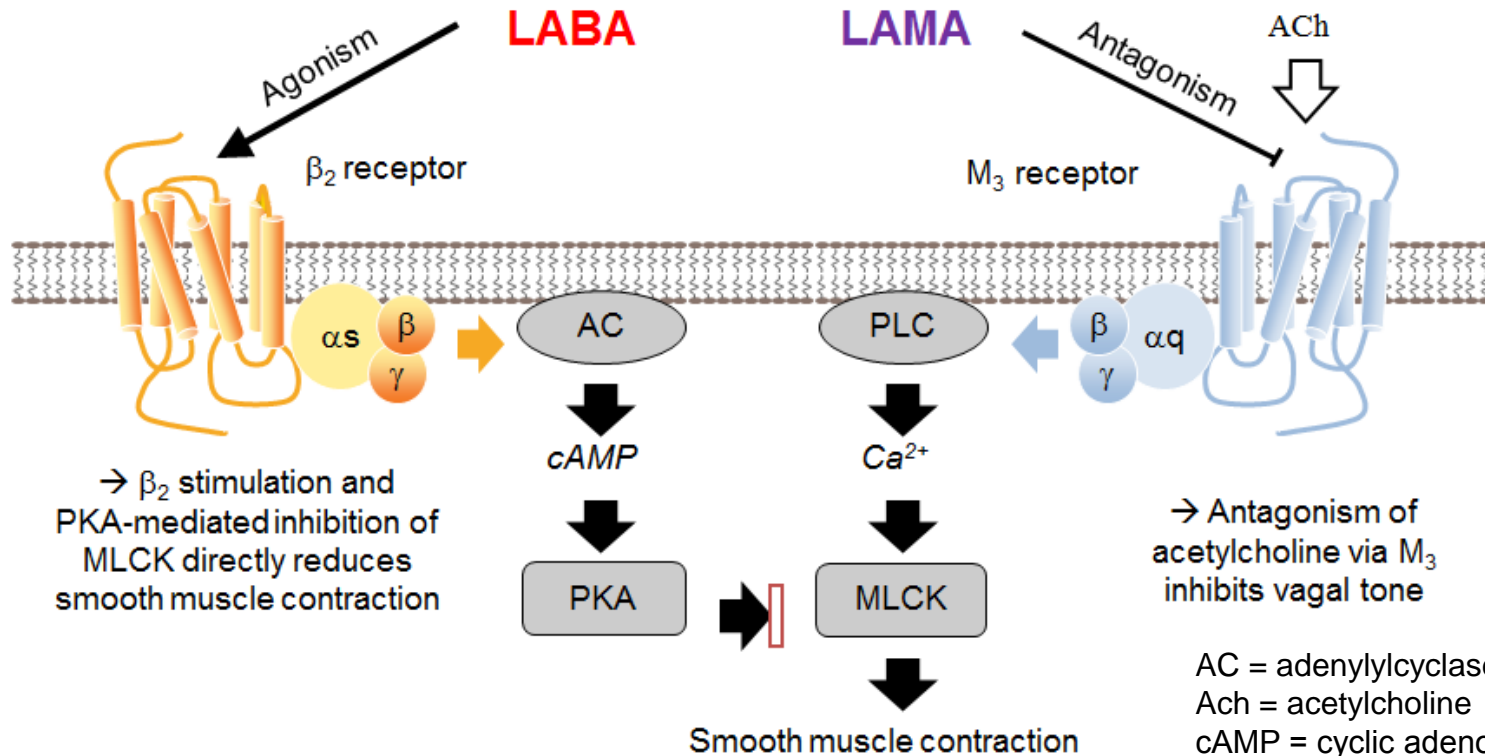
吸入型藥物

- 穩定期肺阻塞的藥物治療選擇極為多樣，依給藥途徑可分為吸入型藥物及口服藥物。吸入型藥物主要是吸入型支氣管擴張劑和吸入型類固醇。
- 吸入型支氣管擴張劑依其藥理機轉可分兩大類：乙二型交感神經刺激劑和抗膽鹼藥物，此兩類藥物均有長效劑型和短效劑型。



Optimizing bronchodilation in COPD

Complimentary actions of β_2 -agonists and antimuscarinics



Adapted from Cazzola & Molimard. Pulm Pharmacol Ther 2010

AC = adenylyl cyclase
Ach = acetylcholine
cAMP = cyclic adenosine 3',5'
monophosphate MLCK = myosin light
chain kinase
PKA = protein kinase A
PLC = Phospholipase C



短效型支氣管擴張劑

- 短效型支氣管擴張劑可以迅速改善病人的症狀及肺功能，因此，應該處方給所有的肺阻塞病人作為急性發作時的用藥。短效型支氣管擴張劑包含了SABA與SAMA，它們對於肺功能改善的程度類似，可以單獨或合併使用，研究顯示合併使用效果較單獨使用為佳，但單獨使用也可以接受

| GRADE 建議等級 | 臨床建議內容 |
|---------------|---|
| 1A | 應該處方給所有的肺阻塞病人短效型支氣管擴張劑，作為急性發作時的用藥。(強建議，證據等級強) |



長效型支氣管擴張劑

- 長效型支氣管擴張劑包含了LABA與LAMA，它們可以單獨使用，或合併使用在疾病嚴重程度（包含肺功能、症狀及急性惡化病史）相對較高的病人。
- 當短效型支氣管擴張劑間歇使用仍無法有效控制症狀，或疾病診斷時嚴重程度較高的病人，建議規則使用長效型支氣管擴張劑。

| GRADE 建議等級 | 臨床建議內容 |
|---------------|---|
| 1B | 當短效型支氣管擴張劑間歇使用仍無法有效控制症狀，或疾病嚴重程度較高（包含肺功能、症狀、及急性惡化病史），建議規則使用長效型支氣管擴張劑。(強建議，證據等級中) |



對於穩定期肺阻塞的病人，使用單一支氣管擴張劑時，要如何選用LAMA或LABA？

- 從2002到2016年的文獻中，共收錄了14篇RCT，有比較LAMA與LABA在穩定期肺阻塞治療的文章。經過統合分析後，發現在肺功能（trough FEV1），症狀（TDI score）及生活品質（SGRQ score）方面的改善，LAMA與LABA並無明顯統計的差異。但在急性惡化與副作用方面，LAMA有較佳預防急性惡化的效果（OR, 0.84；p = 0.01），與較低的副作用（OR 0.91；p = 0.005）。

| GRADE 建議等級 | 臨床建議內容 |
|---------------|---|
| 1A | 對於穩定期肺阻塞的病人，在選擇使用單一支氣管擴張劑時， LAMA 與 LABA 二者均可考慮使用。在急性惡化風險較高的病人，建議優先選擇 LAMA 作為治療藥物。(強建議，證據等級高) |



合併兩種長效型支氣管擴張劑LAMA+LABA

- Glycopyrronium-Indacaterol (Ultibro)
- Umeclidinium-Vilanterol (Anoro)
- Tiotropium-Olodaterol (Spiolto)
- 對於單一長效型支氣管擴張劑正確使用後仍無法改善症狀，或疾病嚴重度較高的病人，可以考慮合併兩種長效型支氣管擴張劑（LAMA+LABA）使用。建議使用單一吸入器以提高病人用藥的順從性。



對於穩定期肺阻塞病人，應選用單一支氣管擴張劑（single bronchodilator）或固定劑量複方支氣管擴張劑（Fixed-dose dual bronchodilator，LABA+ LAMA）？

| GRADE 建議等級 | 臨床建議內容 |
|---------------|--|
| 1B | 在症狀較不嚴重、肺功能未達嚴重障礙且急性惡化風險較低的病人，可以優先使用LAMA或LABA之單一支氣管擴張劑作為起始治療藥物。若症狀控制不佳或反覆急性發作，可以改用固定劑量複方支氣管擴張劑（LAMA+LABA）。在症狀較嚴重、嚴重肺功能障礙、或急性惡化風險高的病人，可以優先使用固定劑量複方支氣管擴張劑（強建議，證據等級中） |



吸入型類固醇

- 吸入型類固醇 (inhaled corticosteroid, ICS) 是治療肺阻塞的重要藥物之一，通常合併吸入型長效乙二型交感神經刺激劑 (long-acting beta2-agonist, LABA) 一起使用。
- ICS在治療肺阻塞的藥理機轉是直接作用在呼吸道，藉其抗發炎的藥效，減少呼吸道的黏液分泌及上皮組織腫脹，而LABA可以作用在呼吸道平滑肌使其擴張。

| | 低劑量(μg) | 中劑量(μg) | 高劑量(μg) |
|------------------------|---------|----------|-----------|
| beclomethasone | 200-500 | 500-1000 | 1000-2000 |
| budesonide | 200-400 | 400-800 | 800-1600 |
| fluticasone propionate | 100-250 | 250-500 | 500-1000 |
| fluticasone furoate | 100 | | 200 |



吸入型類固醇（ICS）於肺阻塞之療效

- 肺阻塞發生急性惡化的比率高低與全身性炎症有關，C-反應蛋白（C-Reactive Protein, CRP）升高或周邊血液嗜酸性球升高的病人，可預期其發生急性惡化的比率高，存活率較差。
- 對於穩定期肺阻塞的病人，合併使用ICS+LABA的好處，包括減少急性惡化發生、改善病人肺功能及生活品質
- TORCH study同時發現，合併使用ICS +LABA的病人比單用LABA病人得到肺炎的比率高。因此在肺阻塞病人並不建議單獨使用ICS，且應避免長期使用高劑量ICS。



哪些肺阻塞病人應考慮使用吸入性類固醇？

1. 合併氣喘的肺阻塞病人（Asthma-COPD Overlap syndrome，ACO病人）
 - 相較於肺阻塞病人，ACO病人比較年輕、且不吸菸者較多、有較高過敏史及住院風險、肺功能下降速度較快
 - 過去這類病人常因未被正確診斷而疏於治療，因為此類病人亦有氣喘之特性，如嗜酸性球增多等表現，若未獲得良好控制，其肺功能可能會快速的惡化。ICS被認為可改善這類病人支氣管發炎現象，並能降低其呼吸困難、咳嗽等症狀。



哪些肺阻塞病人應考慮使用吸入性類固醇？

2. 經常急性惡化的高風險肺阻塞病人

- 對於每年有2次或以上急性惡化，或曾因此住院一次或以上的高風險肺阻塞族群，每次惡化都可能導致肺功能進一步下降，甚至造成死亡。藉由使用ICS合併LABA的治療，可降低其發生急性惡化的風險。



哪些肺阻塞病人應考慮使用吸入性類固醇？

3. 使用吸入型長效支氣管擴張劑症狀仍未改善之嚴重肺阻塞病人
 - ICS對肺功能及症狀之改善效果雖不如LAMA或LABA，但仍有其療效。對於LAMA+LABA治療效果不佳的嚴重肺阻塞病人，可再加上ICS來增強治療效果。



哪些肺阻塞病人應考慮使用吸入性類固醇？

4. 血液或痰液中嗜酸性球增高的肺阻塞病人

- 目前認為血液或痰液中嗜酸性球增高，血液中嗜酸性球在4%或300顆/ μ L以上者的病人有較高急性惡化的風險，可以考慮使用ICS來降低此類病人急性惡化的機率。然而目前並無足夠的實證來支持對於這類病人應常規使用ICS。



對於穩定期肺阻塞的病人，使用LAMA+LABA或ICS+LABA，何者對於急性發作的預防較佳？

- 從2008到2016年的文獻中，共有8篇比較LAMA+LABA (dual bronchodilator) 和ICS+LABA在穩定期肺阻塞治療的RCT文章。其中有比較預防急性惡化作為預後的有5篇。統合分析顯示LAMA+LABA有較佳預防急性惡化的效果 (OR, 0.74 ; $p < 0.0001$)。

| GRADE 建議等級 | 臨床建議內容 |
|---------------|--|
| 2B | 在穩定期肺阻塞的病人，建議使用LAMA+LABA來預防急性發作，效果較ICS+LABA佳。(弱建議，建議等級中) |



穩定期肺阻塞病人要不要用吸入型類固醇 (ICS) ?

- **ICS**是除了長效吸入型支氣管擴張劑之外，對肺阻塞最重要的治療藥物。對於穩定期肺阻塞病人，規則使用吸入型類固醇治療可改善症狀、肺功能、生活品質，同時也可下降急性惡化的風險，但並無法改變長期肺功能 (**FEV1**) 下降的趨勢，亦無法減少死亡率。 **ICS**可能帶來不良的效應，除了增加局部副作用如口腔念珠菌感染、聲音沙啞外，近年來研究證實長期使用**ICS**治療的肺阻塞病人有較高的風險會發生肺炎或肺結核。



穩定期肺阻塞病人可否停用吸入型類固醇 (ICS) ?

- 在OPTIMO Study中也發現，低惡化風險(一年內急性發作次數小於兩次及FEV1大於50%)的病人，停用ICS並不會造成肺阻塞病人的肺功能下降，或增加急性惡化的比率。
- 最近的GLUCOLD Study發現停用ICS之肺阻塞病人會有較明顯的肺功能下降，同時在呼吸道過度反應及生活品質亦有些許惡化。
- WISDOM Trial研究結果發現，停用ICS並不會增加急性惡化的風險，但會造成肺功能的惡化 (FEV1一年後相差43 mL) 。WISDOM Trial的後續分析進一步發現，血液中嗜酸性球在4%或300顆/ μ L以上者在停用ICS會有較高急性惡化的風險。



穩定期肺阻塞病人可否停用吸入型類固醇 (ICS) ?

- 若是肺阻塞病人處於穩定期，未合併有氣喘，且未有血液或痰液中嗜酸性球增加現象，停用ICS並不會明顯增加急性惡化風險，但可能造成肺功能下降。
- 然而停用ICS可能導致肺功能的下降，因此我們建議應持續使用具有較佳支氣管擴張效果的固定劑量複方支氣管擴張劑 (LAMA+LABA) ，也應密切監控這些病人的肺功能及急性惡化的風險。

| GRADE 建議等級 | 臨床建議內容 |
|---------------|---|
| 2B | 對於持續使用LABA+LAMA+ICS之穩定期肺阻塞病人，建議在適當的評估後可考慮停止ICS的使用，但應密切監控肺功能並注意急性惡化的風險。(弱建議，證據等級中) |



口服類固醇 (corticosteroids)

| GRADE 建議等級 | 臨床建議內容 |
|---------------|---|
| 2B | 對於穩定期肺阻塞病人，若其肺功能欠佳，可以短期使用最低劑量的口服類固醇，惟應注意其副作用。(弱建議，證據等級中) |
| 2C | 對於穩定期肺阻塞病人，若其生活品質或運動耐受性欠佳，可以短期使用最低劑量的口服類固醇，惟應注意其副作用。(弱建議，證據等級低) |



穩定期肺阻塞病人是否應長期使用口服類固醇？

| GRADE 建議等級 | 臨床建議內容 |
|----------------------|---|
| 1C | 穩定期肺阻塞病人，長期使用口服類固醇一年以上可能與死亡風險和脊椎骨折風險的增加有相關性，故建議不應常規使用。(強建議，證據等級低) |



口服茶鹼 (theophylline) 單一治療在 穩定期肺阻塞病人的使用

- 低血清濃度的茶鹼 (大於 $5\mu\text{g/ml}$) 可經由抑制第四型磷酸二酯和第二型組蛋白去乙醯酶產生抗發炎作用，
- 高血清濃度的茶鹼 (大於 $10\mu\text{g/ml}$) 則可經由抑制第三型磷酸二酯和第一、二型腺苷酶受器產生支氣管擴張作用。
- 更高血清濃度的茶鹼 (大於 $20-25\mu\text{g/ml}$) 會產生明顯的副作用。許多藥物、飲食、和合併症會產生交互作用進而提高或降低茶鹼的血清濃度。



口服茶鹼 (theophylline) 在穩定期肺阻塞病人的使用

- 口服茶鹼單一治療可改善穩定期肺阻塞病人的肺功能和運動耐受性，並且降低急性惡化的風險，但是也會增加胃腸道和神經系統副作用。因此，當其它吸入性支氣管擴張劑或吸入型類固醇無法取得或困難使用時，我們有條件地建議使用口服茶鹼單一治療。但是應儘可能使用最低有效劑量以避免其副作用。

| GRADE 建議等級 | 臨床建議內容 |
|----------------------|--|
| 2B | 穩定期肺阻塞病人，已使用任一種吸入性支氣管擴張劑，若其肺功能仍然不佳，可以使用最低有效劑量的口服茶鹼附加治療來改善其肺功能，惟應注意其副作用。(弱建議，證據等級中) |



口服第四型磷酸二酯抑制劑 (PDE4 inhibitor , type 4 phosphodiesterase inhibitor) 單一或附加治療在穩定期肺阻塞的使用

- 第四型磷酸二酯抑制劑可經由抑制環狀單磷酸腺苷的分解，活化型蛋白質激酶，而抑制發炎物質的釋放，尤其會顯著抑制嗜中性球和嗜酸性球的添補。
- 分析整合了兩個隨機對照試驗，發現針對重度和極重度病人，每日投予roflumilast 500 µg附加治療，與單獨使用吸入性類固醇和吸入型長效乙二型作用劑比較，若其為慢性支氣管炎的臨床表現型 (咳嗽有痰)，則對FEV1、急性惡化頻率、和生活品質皆會顯著改善；若其為單獨肺氣腫的臨床表現型，則只對FEV1有顯著改善。



口服第四型磷酸二酯抑制劑 (PDE4 inhibitor , type 4 phosphodiesterase inhibitor) 單一或附加治療在穩定期肺阻塞的使用

- 口服第四型磷酸二酯抑制劑單一或附加治療，可以改善肺功能、急性惡化頻率、和生活品質；但是，使用口服第四型磷酸二酯抑制劑會顯著增加胃腸道副作用，如腹瀉、噁心、頭痛、嘔吐、消化不良、腹痛、體重減輕等症狀，但是不會顯著增加類流感、上呼吸道感染或非致命性嚴重副作用的事件。



口服第四型磷酸二酯抑制劑 (PDE4 inhibitor , type 4 phosphodiesterase inhibitor) 附加治療 在穩定期肺阻塞的使用

| GRADE 建議等級 | 臨床建議內容 |
|---------------|--|
| 2B | 對於穩定期肺阻塞病人，無論是肺氣腫或慢性支氣管炎的臨床表現型者若其肺功能為嚴重或非常嚴重障礙，可以使用口服第四型磷酸二酯抑制劑 (roflumilast) 治療。(弱建議，證據等級中) |
| 2B | 對於穩定期肺阻塞病人，而且是慢性支氣管炎的臨床表現型者，若其生活品質不佳，可以使用口服第四型磷酸二酯抑制劑 (roflumilast) 治療(弱建議，證據等級中) |
| 1A | 對於穩定期肺阻塞病人，而且是慢性支氣管炎的臨床表現型者，若其急性惡化頻繁，建議應該使用口服第四型磷酸二酯抑制劑 (roflumilast) 治療。(強建議，證據等級強) |



連續口服大環內酯類 (macrolide) 抗生素附加治療在穩定期肺阻塞的使用

- 大環內酯類抗生素對許多呼吸道致病菌，包括革蘭氏陽性菌、非結核性分枝桿菌、披衣菌、黴漿菌、退伍軍人菌都有殺菌效果。其中，只有erythromycin、clarithromycin、roxithromycin 和azithromycin有免疫調節的作用；但是需要數週才會生效；它們會經由抑制嗜中性球的存活和促進巨噬細胞的吞噬而產生抗發炎的作用。



連續口服大環內酯類 (macrolide) 抗生素附加治療在穩定期肺阻塞的使用

- 一項統合分析整合了六個隨機對照試驗顯示每日投予 azithromycin 250mg 或 erythromycin 200-750mg、或 clarithromycin 500mg，使用三個月到三十六個月，可顯著降低有一次或以上急性惡化的比率 (OR 0.55) 和每人每年急性惡化頻率 (RR 0.73)。
- 對於生活品質中的總評分、症狀評分及衝擊評分 皆有顯著改善。



連續口服大環內酯類 (macrolide) 抗生素附加治療在穩定期肺阻塞的使用

- 在副作用方面
 1. 胃腸道反應
 2. azithromycin會增加聽力減弱事件
 3. 抗藥性菌株增加
 4. 延長QT間隔時間

| GRADE 建議等級 | 臨床建議內容 |
|---------------|--|
| 1A | 對於穩定期肺阻塞病人，已使用吸入性類固醇、口服茶鹼、吸入性抗膽鹼和吸入性乙二型交感神經刺激劑合併治療後，若仍有一次或以上急性惡化事件，可以使用大環內酯類抗生素 (erythromycin或azithromycin) 附加治療，來減少急性惡化的發生，惟應注意其副作用。(強建議，證據等級強) |



口服化痰藥 (mucolytic agents) 在穩定期肺阻塞的使用

| GRADE 建議等級 | 臨床建議內容 |
|----------------------|--|
| 2B | 對於穩定期肺阻塞病人，可以使用口服化痰藥 (如NAC)來降低急性惡化的風險、改善生活品質、和降低住院風險。(弱建議，證據等級中) |



口服乙型交感神經受器阻斷劑 (β -adrenoceptor blocker, β -blocker) 在穩定期肺阻塞的使用

- 統合分析整合了九個回溯性族群觀察性研究比較口服長期使用乙型交感神經受器阻斷劑與對照組的預後，顯示前者與死亡率降低有顯著相關性
- 另一項統合分析整合了十五個回溯性族群觀察性研究急性惡化頻率降低也有顯著相關性
- 第三項統合分析整合了五個隨機對照試驗，比較心臟選擇性(乙一型選擇性)或非心臟選擇性乙型交感神經受器阻斷劑使用一天到四個月與安慰劑的結果，顯示對於穩定期肺阻塞病人肺功能的影響，兩者都會顯著降低FEV1
- 所以，穩定期肺阻塞並非心臟選擇性乙一型交感神經受器阻斷劑的使用禁忌。

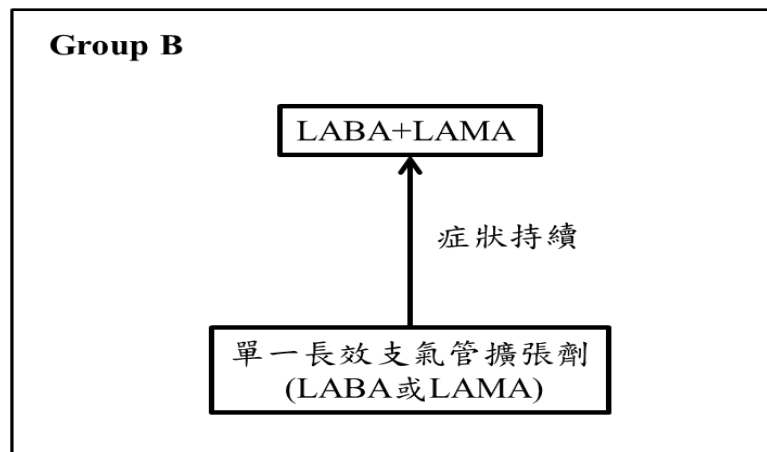
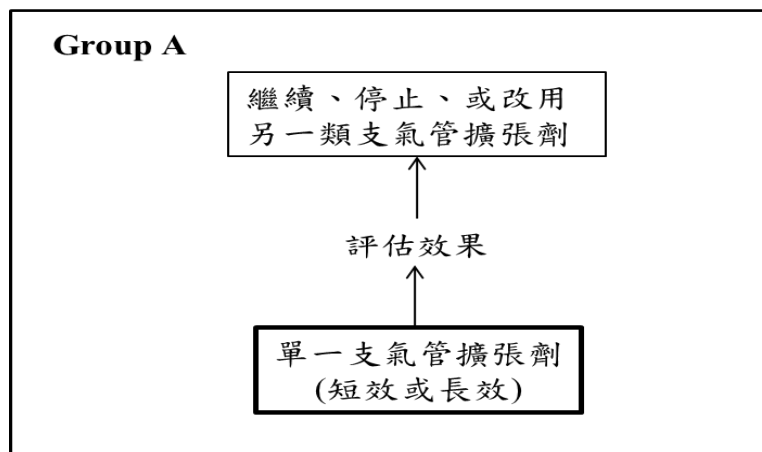
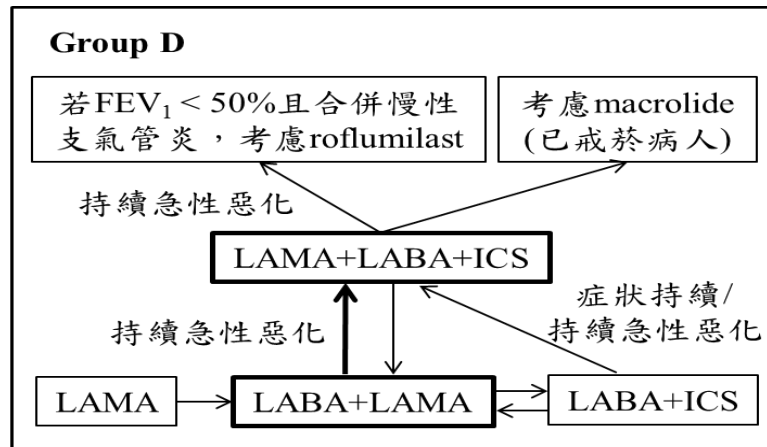
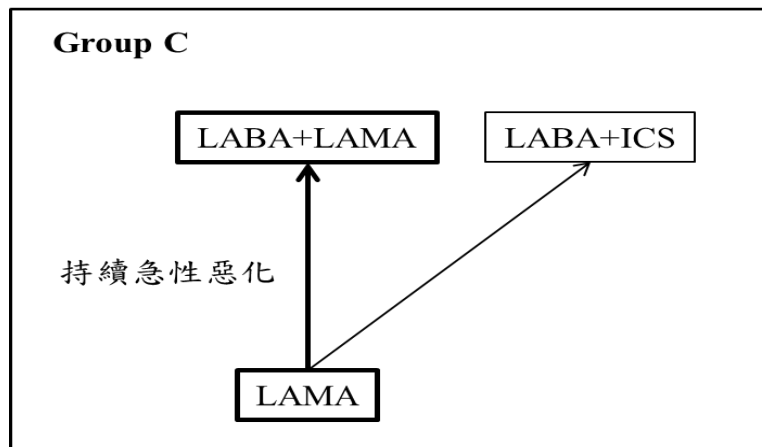


口服乙型交感神經受器阻斷劑 (β -adrenoceptor blocker, β -blocker) 在穩定期肺阻塞合併新血管疾病的使用

| GRADE 建議等級 | 臨床建議內容 |
|----------------------|--|
| 1C | 對於穩定期肺阻塞合併心血管疾病病人，可以使用心臟選擇性乙一型交感神經受器阻斷劑來改善其預後，惟應注意其肺功能是否下降。(強建議，證據等級低) |



GOLD 2017 肺阻塞建議治療流程



粗框為優先建議治療

Adapted from GOLD 2017



A族群

- 所有A族群的病人必須給予支氣管擴張劑來治療呼吸道症狀。不論短效或長效，若病人症狀確實獲得改善，可以持續該種藥物治療。



B族群

- B族群的病人必須給予一種長效的支氣管擴張劑來治療。長效支氣管擴張劑規則性使用會比短效支氣管擴張劑間歇性使用效果來的好。
- 要選擇哪一類長效支氣管擴張劑取決於病人主觀症狀的改善與否。
- 當一種長效支氣管擴張劑無法有效改善病人症狀，建議可加上另一類長效支氣管擴張劑。
- 當病人症狀較嚴重時，可以考慮使用固定劑量複方支氣管擴張劑（LABA+LAMA）作為起始治療。
- 當加上另一類長效支氣管擴張劑仍無法有效改善病人症狀，建議可以改回一種支氣管擴張劑即可。
- B族群的病人必須找尋可能的共病症，因為共病症可能會加重病人的症狀並使預後變差。



C族群

- C族群的病人必須給予一種長效的支氣管擴張劑來治療。臨床證據顯示LAMA預防急性惡化效果較LABA來的好，我們建議可以使用LAMA來當此族群的起始治療。
- 仍持續急性惡化的病人可以改用LABA+LAMA或LABA+ICS來治療。但因為ICS可能會增加肺炎的風險，我們建議優先使用LABA+LAMA來治療這一類病人。



D族群

- D族群的病人建議優先使用LABA+LAMA治療。因為證據顯示LABA+LAMA的治療效果比單一LABA或LAMA來的好。
- 若要選擇單一長效支氣管擴張劑來治療，我們建議使用LAMA做為起始治療，因為預防急性惡化效果較LABA為佳。
- 臨床證據顯示此族群的病人，LABA+LAMA預防急性惡化效果較LABA+ICS為佳，且ICS可能會增加此族群發生肺炎的風險。
- 在某些族群，如合併氣喘或血液中嗜酸性球增高（目前仍有爭議）的病人，可以考慮LABA+ICS作為起始治療。



D族群

- 病人使用LABA+LAMA治療但仍持續急性惡化的病人，可以使用LABA+LAMA+ICS來治療，或改用LABA+ICS來治療。但目前並無LABA+LAMA改用LABA+ICS可以減少急性惡化的證據。
- 若病人使用LABA+ICS治療但症狀未改善或仍持續急性惡化，可以加上LAMA來治療
- 若病人使用LABA+LAMA+ICS治療但仍持續急性惡化，若FEV1 < 50%且合併慢性支氣管炎，可以考慮加上roflumilast。若已戒菸病人，可以考慮加上macrolide來治療。在適當評估後，也可以考慮停用ICS。



肺阻塞的藥物治療

Thank you! Any questions?