



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8905002號

第三章

肺阻塞的藥物治療



穩定期肺阻塞治療目標





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。

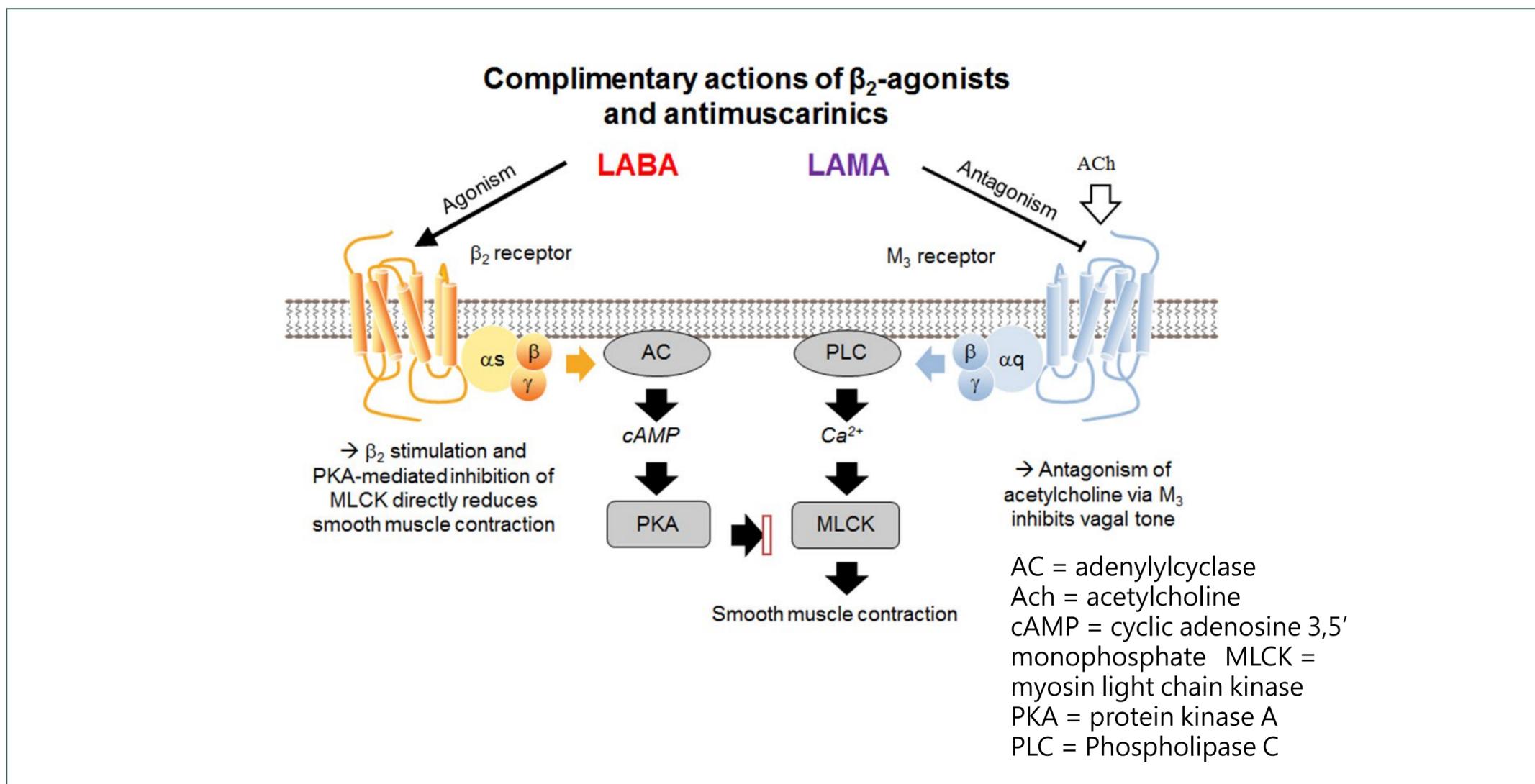
吸入型藥物主要是吸入型支氣管擴張劑和吸入型類固醇。

■ 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





短效支氣管擴張劑

- 吸入型支氣管擴張劑是改善肺阻塞病人症狀的主要藥物，常規性的使用可以減緩及預防症狀 (Evidence A)。
- 常規及需要時使用短效型支氣管擴張劑(SABA或SAMA) 可以改善肺功能 FEV_1 及症狀 (Evidence A)。
- 短效型支氣管擴張劑(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(Evidence A)。



長效支氣管擴張劑

■ 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，總共有16 篇RCTs 在比較LAMA 與LABA 在穩定期肺阻塞中的療效²⁴。經過統合分析後，發現在肺功能 (FEV₁)，症狀 (TDI score) 及生活品質 (SGRQ score) 方面，LAMA 與LABA 並無統計上的顯著的差異。但在預防急性惡化效果與安全性方面，LAMA 比起LABA 有較佳預防急性惡化的效果，與較好的安全性。

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。但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)



長效支氣管擴張劑

■ 合併兩種長效型支氣管擴張劑LAMA+LABA

- 目前台灣常見的 dual bronchodilators:
 - Glycopyrronium-Indacaterol (Ultibro)
 - Umeclidinium-Vilanterol (Anoro)
 - Tiotropium-Olodaterol (Spiolto)
 - Glycopyrronium-Formoterol (Bevespi)
- 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更為方便性及有效。



長效支氣管擴張劑

■ 對於穩定期肺阻塞病人，應選用單一支氣管擴張劑或固定劑量複方支氣管擴張劑？

- 2016年一篇統合分析（包含15篇RCTs），比較了固定劑量複方支氣管擴張劑（LAMA+LABA）與單一支氣管擴張劑（LAMA or LABA）在穩定期肺阻塞的療效。結果顯示在肺功能（FEV1）、症狀（TDI score）及生活品質（SGRQ score）方面的改善，LAMA+LABA皆明顯優於單獨使用LAMA或LABA。在心血管副作用方面，兩者並無明顯差異。但文章中並未提到兩者在預防急性惡化的差異性。
- 在2018年，一篇大型的RCT比較了 tiotropium-olodaterol 與tiotropium，在一年內降低急性惡化風險的療效。結果發現 tiotropium-olodaterol 比 tiotropium 減少7%中重度急性惡化的風險。
- 在有症狀且低惡化風險未使用吸入型類固醇藥物肺阻塞病人，使用複方支氣管擴張劑比單一支氣管擴張劑明顯改善肺功能及症狀。



長效支氣管擴張劑

- 對於穩定期肺阻塞病人，應選用單一支氣管擴張劑或固定劑量複方支氣管擴張劑？

GRADE 建議等級	臨床建議內容
1A	建議在症狀較不嚴重且急性惡化風險較低的病人(Group A)，優先使用LAMA (或LABA) 之單一支氣管擴張劑作為起始治療藥物。若在使用單一支氣管擴張劑後，病人症狀仍控制不佳，可以改用固定劑量複方支氣管擴張劑 (LABA + LAMA) 。但在症狀較嚴重的病人(Group B)，優先使用固定劑量複方支氣管擴張劑。(強建議，證據等級高)



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

■ 單獨使用吸入型類固醇 (ICS) 於肺阻塞之療效

- 大多數的試驗均指出，單獨使用ICS治療無法改善肺阻塞病人肺功能 (FEV1) 長期下降趨勢，亦無法減少死亡率。
- 在TORCH試驗中，與接受安慰劑、接受LABA或接受ICS+LABA合併療法的肺阻塞病人相較，單獨接受ICS治療的肺阻塞病人死亡率有較高的趨勢。
- 在SUMMIT試驗中，接受ICS治療之肺阻塞病人的死亡率則並未增高。
- 根據試驗結論，目前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。



吸入型類固醇

■ ICS合併LABA治療於肺阻塞之療效

- 2018年一篇大型的統合分析比較了ICS+LABA與其他不同肺阻塞治療策略的療效及安全性。

- 與單獨使用LABA治療相較:

ICS+LABA較能改善肺功能、健康狀況與減少急性惡化

- 與單獨使用LAMA治療相較:

在改善肺功能、健康狀況與減少急性惡化上兩者並無差異

- 與LABA+LAMA治療相較:

在改善肺功能與健康狀況上，LABA+LAMA均明顯優於ICS+LABA與LABA、LAMA、LABA+LAMA這三種肺阻塞治療策略相較，ICS+LABA均明顯有更高的肺炎風險。

- 2023年版GOLD治療指引建議若有 ICS+LABA 的需求，可考慮以效果較好的 ICS + LABA + LAMA 三合一治療代替。



三合一治療

■ 三合一治療 (Triple Therapy , ICS+LABA+LAMA) 於肺阻塞之療效

- 三合一療法 (ICS+LABA+LAMA) 可透過多種方法進行，可改善肺功能並防止急性惡化。
- 研究指出，在現有的ICS+LABA治療外加上LAMA，可改善肺功能與惡化風險。
- 目前已有將三種長效型藥物結合在同一吸入器內的固定劑量組合。近期的試驗指出，其臨床療效優於LAMA、LABA+LAMA及LABA+ICS合併治療。
- 依據IMPACT及ETHOS study針對Triple therapy在高風險惡化肺阻塞病人的研究結果顯示，比起複方長效型支氣管擴張劑能降低一年的死亡率分別為28%及49%。



血液嗜酸性球數與ICS療效

- 近年來研究證實，血中嗜酸性血球數量與氣道中嗜酸性血球數量及第二型發炎指標具有相關性。
- 但須注意，高血中嗜酸性數量病人，後續追蹤時可能呈現較高變異性，但是低血中嗜酸性數量 (< 100 顆/ μL)則有較好的重現性。
- 血液中嗜酸性球數與ICS效果之間存在連續性關係：嗜酸性球數較低時，使用ICS效果較不顯著；嗜酸性球數增高時，ICS之效果逐漸增大。
- 血液中嗜酸性球數 < 100 顆/ μL 時，含ICS之療法的效果極小或無效果。
- 血液中嗜酸性球數 ≥ 300 顆/ μL 的界限值可確認嗜酸性球與ICS間之持續關係，可用於識別最可能受益於ICS治療的病人。
- 因此在決定是否使用ICS時，血中嗜酸性球數必須與臨床惡化評估指標(如：過去惡化次數及風險)一併納入考慮。



ICS可能的副作用

- 長期使用ICS 可能增加不良反應，如發生肺部感染（肺炎及肺結核）的機會增高，並可能造成的口腔局部副作用（念珠菌感染及聲音沙啞）。
- 研究指出肺炎發生的機率與使用ICS的劑量高低及時間長短有關，同時也和病人的年齡、吸菸狀況、身體質量指數（BMI）、肺功能好壞、及先前的急性惡化和肺炎病史有關。



哪些肺阻塞病人建議使用吸入性類固醇？

■ 有氣喘病史或治療時同時有診斷氣喘的肺阻塞病人（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。

■ 經常急性惡化且血液（或痰液）中嗜酸性球增高的高風險肺阻塞病人之初始治療

- 對於每年有2次或以上的急性惡化，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。
- 若這類高風險肺阻塞病人其血液中嗜酸性球 ≥ 300 顆/ μL ，可以於初始治療即考慮使用包含ICS之治療策略，來降低此類病人急性惡化的風險。



哪些肺阻塞病人應考慮使用吸入性類固醇？

- 已使用一種或兩種長效型支氣管擴張劑後仍持續有急性惡化的肺阻塞病人之後續治療
 - 已使用LABA或LAMA單一種長效型支氣管擴張劑的肺阻塞病人，若仍有急性惡化，應考慮升階治療。
 - 已使用LABA+LAMA兩種長效型支氣管擴張劑的肺阻塞病人，若仍有急性惡化且血液中嗜酸性球數 ≥ 100 顆/ μL ，應考慮加上ICS做三合一治療。



哪些肺阻塞病人不建議使用吸入性類固醇？

- 反覆肺炎發生
- 血液中嗜酸性球數 < 100顆/ μ L
- 具有肺部結核感染病史



穩定期肺阻塞病人的藥物治療

- 對於穩定期肺阻塞病人，固定劑量複方支氣管擴張劑(LAMA/LABA)是否比LABA/ICS更能降低急性惡化的機率？
 - 在2016年Wedzicha JA 研究顯示，肺阻塞病人具有過去一年一次急性惡化病史(低風險族群)，使用LAMA/LABA比起LABA/ICS可以更有效降低未來急性惡化風險。
 - 2018年Liposon DA 等人針對肺阻塞病人具有過去一年有兩次惡化或一次住院(高風險族群)研究中的次族群分析顯示，當血中嗜酸性血球數量高時，LABA/ICS 比起LAMA/LABA更有較低急性惡化發生。



穩定期肺阻塞病人的藥物治療

■穩定期肺阻塞病人可否停用ICS？

- 關於穩定期肺阻塞病人停用ICS的研究並未有一致的結果，2011年一篇統合分析納入四篇臨床試驗，結果顯示停用ICS並不會明顯增加急性惡化的風險。
- 在OPTIMO Study中也發現，低惡化風險（一年內急性惡化次數小於兩次及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。
- GLUCOLD Study 則發現停用ICS之肺阻塞病人會有較明顯的肺功能下降，同時亦會惡化呼吸道過度反應及降低生活品質。
- 2014年WISDOM Trial納入了2,485位曾有急性惡化病史，正接受tiotropium、salmeterol及fluticasone三種吸入型藥物治療的嚴重肺阻塞病人。實驗組於三個月期間逐步停用ICS，對照組則繼續使用ICS。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43mL）。



穩定期肺阻塞病人的藥物治療

■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，且且血液中嗜酸性球未 ≥ 300 顆/ μL ，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
1B	對於持續使用LABA+LAMA+ICS之穩定期肺阻塞病人，若其血液中嗜酸性球 < 300 顆/ μL ，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。 (強建議，證據等級中)



穩定期肺阻塞病人的藥物治療

■ 穩定期肺阻塞病人是否應長期使用口服類固醇？

- 在一個為期兩年比較ICS、口服類固醇與安慰劑療效的隨機對照試驗，顯示口服類固醇加入ICS對於肺功能降低速度、急性惡化風險與天數，與單純使用ICS相比，並無明顯差別。
- 在整合4個分析骨折發生的回溯觀察性研究，顯示穩定肺阻塞病人每日使用prednisolone 大於5mg，其脊椎骨折的風險有顯著上升(OR,2.31 ; p = 0.03)。

GRADE 建議等級	臨床建議內容
1C	對於穩定期肺阻塞病人，長期使用口服類固醇一年以上可能會增加死亡風險和脊椎骨折風險，故建議不應常規使用。(強建議，證據等級低)



穩定期肺阻塞病人的藥物治療

■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 $5\mu\text{g}/\text{ml}$) 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 $10\mu\text{g}/\text{ml}$) 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 $20-25\mu\text{g}/\text{ml}$) 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。



穩定期肺阻塞病人的藥物治療

■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	已使用任一種吸入型支氣管擴張劑的穩定期肺阻塞病人，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)



穩定期肺阻塞病人的藥物治療

■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。



穩定期肺阻塞病人的藥物治療

■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。
- 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。
- 使用口服第四型磷酸二酯抑制劑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。
- 使用 roflumilast 500 μ g 治療可能會增加憂鬱、焦慮、失眠等精神事件。



穩定期肺阻塞病人的藥物治療

■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

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，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，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)



穩定期肺阻塞病人的藥物治療

■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。
- 大環內酯類抗生素中，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。
- 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和每人每年急性惡化頻率。
 - 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。



穩定期肺阻塞病人的藥物治療

■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

- 胃腸道反應
- Azithromycin會增加聽力減弱事件
- 抗藥性菌株增加
- 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ICS、LABA和LAMA合併治療後，仍發生一次或以上之急性惡化，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)



穩定期肺阻塞病人的藥物治療

■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未使用ICS，可以使用口服抗氧化型化痰藥（如N-acetylcysteine, carbocysteine 來降低急性惡化的風險、改善生活品質、和降低住院風險。Erdosteine可以有效較減少輕度惡化風險。 (弱建議，證據等級中)



穩定期肺阻塞病人的藥物治療

■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。



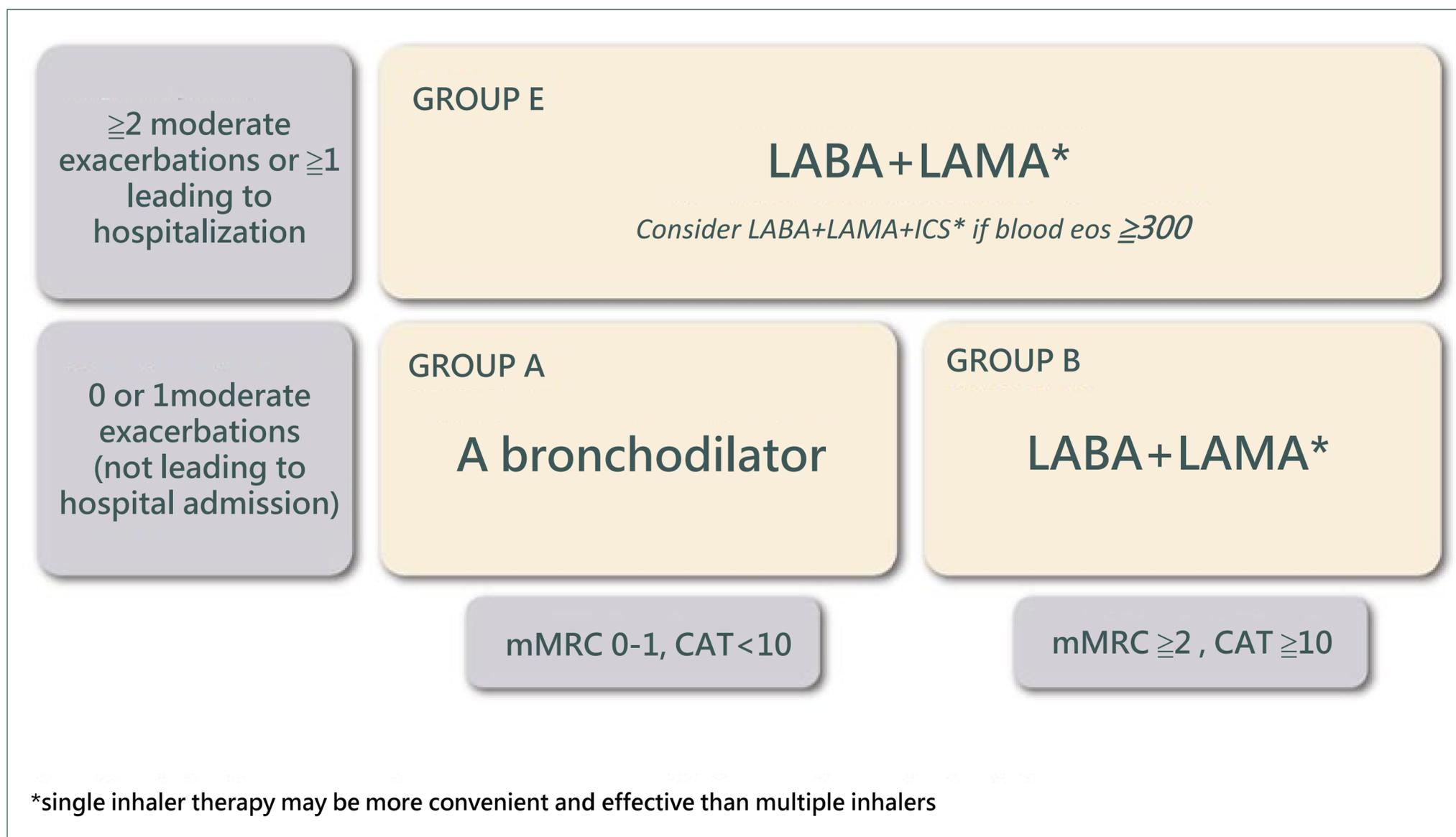
穩定期肺阻塞病人的藥物治療

- 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)

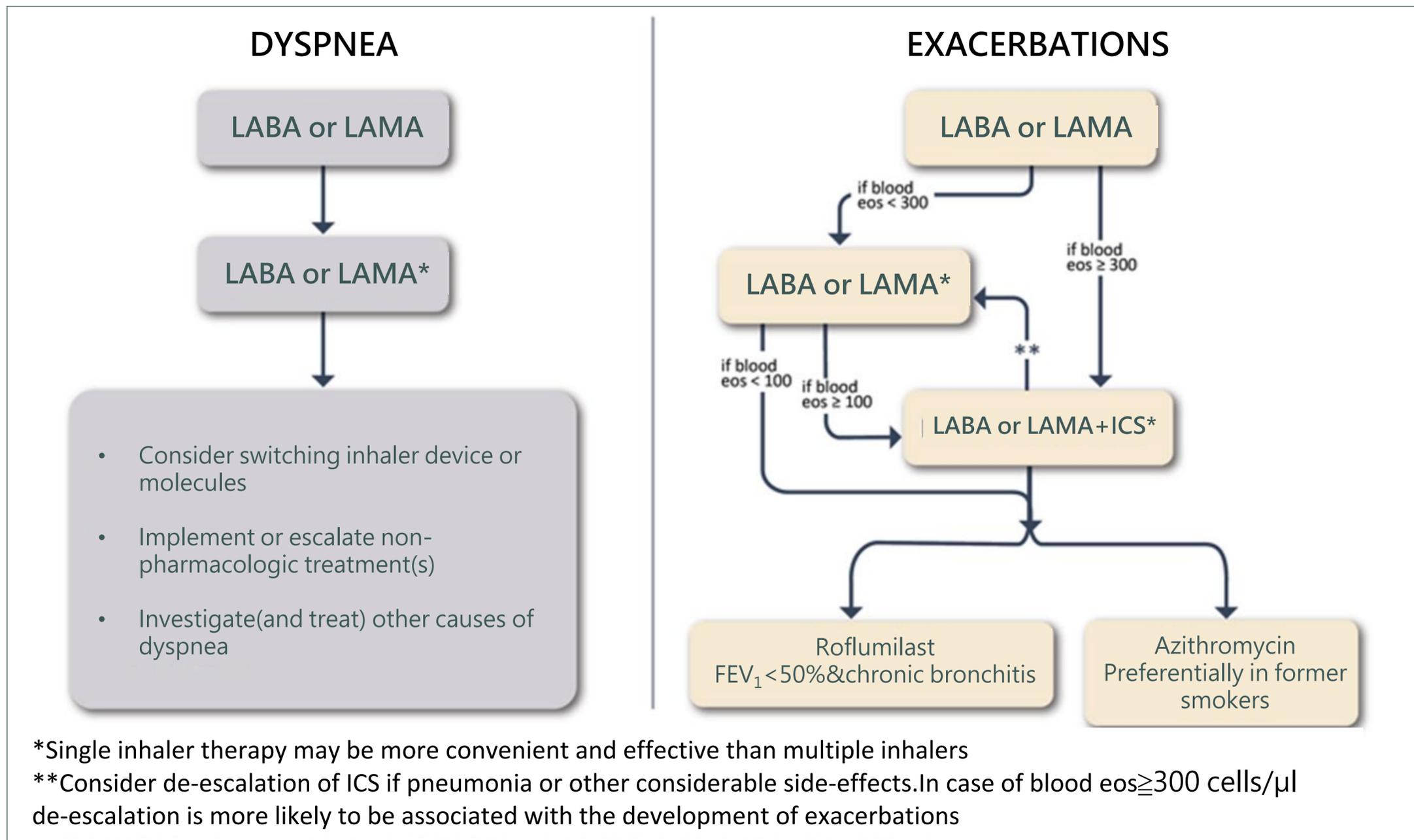


肺阻塞建議治療流程





肺阻塞建議治療流程





肺阻塞建議治療流程

■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。
- 在可負擔情形下，長效型擴張劑優於短效型擴張劑藥物，除非病人是偶爾才有呼吸困難症狀。



肺阻塞建議治療流程

■B族群

- 應給予固定劑量複方支氣管擴張劑 (LABA+LAMA) 作為起始治療。
- B族群的病人使用複方(LABA+LAMA)效果優於LAMA。
- 如果複方LABA/LAMA無法取得情形下，目前研究無法給予建議使用LABA還是LAMA作為初始治療藥物，此時以病人個別對藥物使用後症狀上的改善作為選用參考。
- B族群的病人很有可能同時存在共病症造成症狀加重及影響病人預後，其治療依據指引之建議。



肺阻塞建議治療流程

■E族群

- E族群的病人建議使用LABA +LAMA做為起始治療，因為複方長效型擴張劑具有預防急性惡化的最佳效果。
- LABA+ICS不建議作為初始治療使用，如有使用ICS的適應症，建議使用Triple therapy (LABA+LAMA+ICS)，其優於LABA+ICS的臨床效果。
- 當血液中嗜酸性球增高 (≥ 300 顆/ μL) 之病人，可以考慮LABA+LAMA+ICS作為起始治療。目前並無針對新診斷肺阻塞病人直接使用triple therapy之研究，以Triple therapy 做為初始治療此為臨床建議。
- 假如肺阻塞病人同時有氣喘，其治療應遵循氣喘之診療原則。



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8905002號

Thank You!