



## 慢性阻塞性肺病的治療

郭明隆<sup>1</sup> 顏兆熊<sup>2</sup>



### 前言

肺功能會隨年齡增加而逐漸降低，在慢性阻塞性肺病患者此種肺功能惡化的速率會更快。慢性阻塞性肺病無法治癒，治療的目標乃是在減少症狀、改善運動耐受力、改善生活品質、預防疾病的急性惡化。

治療慢性阻塞性肺病的主要藥物為支氣管擴張劑，包括交感神經興奮劑、抗膽鹼藥物、茶鹼類藥物，這些藥物經由擴張呼吸道管徑、改善肺部過度膨脹情況，可改善症狀、增加患者的運動能力，但不一定能提升肺功能(FEV1)。

### $\beta_2$ -交感神經興奮劑 ( $\beta_2$ agonists)

這類藥物經由刺激交感神經使支氣管之平滑肌鬆弛，造成支氣管擴張。短效 $\beta_2$ 交感神經興奮劑salbutamol、fenoterol、terbutaline的藥效可維持4-6小時，每天需使用3-4次(表1)。Sestini等

人(2002)的系統性回顧顯示短效 $\beta_2$ 交感神經興奮劑可改善呼吸困難、疲憊等症狀以及生活品質，也可改善FEV1(forced expiratory volume at 1 second)與FVC(forced vital capacity)。短效 $\beta_2$ 交感神經興奮劑通常在有症狀時用來解除不適，固定使用短效藥物的效果不會比「必要時使用」更有效。短效 $\beta_2$ 交感神經興奮劑較常見之副作用為顫抖(特別是年齡較大者)，心律不整極罕見。吸入型之短效 $\beta_2$ 交感神經興奮劑為優先選擇，只有無法使用吸入型者才使用口服劑型。

長效 $\beta_2$ 交感神經興奮劑有formoterol與salmeterol，藥效維持時間>12小時，每天使用兩次。兩者之藥效與副作用差異不大，但formoterol作用起始時間較快(5分比20分)。長效 $\beta_2$ 交感神經興奮劑通常在第2期以上(FEV1/FVC <70%，且FEV1 <80%)的慢性阻塞性肺病患者固定使用，必要時可與其他長效支氣管擴張劑(抗膽鹼藥物或theophylline)合併使用。長效型之salmeterol與formoterol可減少急性惡化的發作，短效之支氣管擴張劑是否有同樣效果較不確定。

1 新泰醫院 胸腔科

2 新泰醫院 家庭醫學科

關鍵字：chronic obstructive pulmonary disease (COPD), exacerbation,  $\beta_2$  agonists, anticholinergic agents, inhaled corticosteroids

### 抗膽鹼藥物 (anticholinergic agents)



膽鹼性神經負責支氣管收縮，抗膽鹼藥物經由競爭性地抑制毒蕈鹼接受器(muscarinic receptor)而產生作用，可降低呼吸道的阻力，因而造成支氣管擴張。短效型之ipratropium可維持6-8小時的效果，每天需使用3-4次；長效型之tiotropium可有24小時的效果，每天使用一次即可(表1)。短效與長效吸入型都可改善症狀與生活品質；長效型tiotropium的效果較短效型之ipratropium好，但價格較貴。最常見的副作用為口乾、尿液滯留、便秘。

使用ipratropium未能減緩FEV1長期惡化的速度。最近完成的UPLIFT (Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium)研究顯示長期使用tiotropium可改善肺功能與生活品質，減少急性惡化的發作(14%)，但未能減緩FEV1的降低；此研究亦發現長期使用tiotropium者死亡率有降低的趨勢(風險比率0.89; 95%信心範圍0.79-1.02)。有些研究顯示tiotropium改善FEV1的效果比salbutamol好，但兩者對改善症狀或生活品質的效果並無差別。

### 茶鹼類

Theophylline可能經由平滑肌鬆弛而造成支氣管擴張。在慢性阻塞性肺病患者所使用的為口服長效型theophylline製劑，每天服用一次。與安慰劑比起來，theophylline可改善FEV1、FVC與氣

體交換，但是否能改善症狀、運動能力與生活品質並不確定。由於theophylline的副作用(頭痛、顫抖、心跳過快、噁心、嘔吐、腹瀉)較多，且效果不比其他支氣管擴張劑好，通常在其他長效支氣管擴張劑效果不好時或無法使用吸入劑者才使用。臨床使用時，希望將theophylline血液濃度維持在8-12 ug/mL，但患者並不需要例行性的監測藥物濃度，除非使用theophylline後反應不好或是出現毒性反應時才需要測。

### 吸入性類固醇

重度以上之慢性阻塞性肺病(FEV1/FVC <70%，且FEV1 < 50%)使用吸入型類固醇可減少急性惡化的機率(相對風險0.67)，但未能減少死亡率，輕度患者使用效果不明顯。Alsaedi等人(2002)的研究顯示要避免一例急性惡化，需治療5例慢性阻塞性肺病、為時一年。吸入型類固醇較常見的副作用為口腔咽喉念珠菌感染、皮膚瘀傷。Drummond等人(2008)收集分析11篇研究，發現使用吸入型類固醇者肺炎發生率增加(相對風險1.34)，骨折則未增加。

使用吸入型類固醇的目的主要在預防急性惡化，至於是否能改善症狀或生活品質則未有定論。Altose等人(2000)報告使用吸入型類固醇治療期間，呼吸症狀較少(21.1/100人年比28.2/100人年， $p = 0.005$ )。Vestbo等人(1999)則發現在輕度



與中度患者，使用吸入型類固醇未減少呼吸症狀。吸入型類固醇未能減緩FEV1的長期降低。

在治療慢性阻塞性肺病時，吸入型類固醇通常與支氣管擴張劑同時使用，不應單獨使用。全身性(口服或注射)類固醇在急性惡化時有好處，但有副作用且可能造成併發症與死亡率增加，不應長期用於穩定的患者。

### 合併治療

合併使用不同作用機轉的藥物，可加強其效果、減少副作用。目前市面上有合併不同藥物的複方產品。例如合併短效交感神經興奮劑與短效抗膽鹼藥物的combivent，合併長效交感神經興奮劑與吸入型類固醇的seretide與symbicort(表1)。

TORCH (Towards a Revolution in COPD Health)研究發現與安慰劑比起來，在使用salmeterol/fluticasone的3年期間可改善肺功能與健康狀況，相對死亡率可減少17.5%(但未達統計學上有意義之差異)；合併使用salmeterol與fluticasone改善肺功能與健康狀況的效果比單獨使用個別藥物好。Wedzicha等人(2008)報告與tiotropium比起來，合併使用salmeterol/fluticasone者發生急性惡化的機率無差別，但健康狀況改善較多、死亡率較低。

雖然類固醇主要用於預防急性惡化，最近有研究顯示長效交感神經興奮劑與吸入型類固醇合併使用的效果比單獨使

用長效交感神經興奮劑好，故對於單獨使用長效交感神經興奮劑而仍有呼吸困難者，也可考慮加上吸入型類固醇。

### 藥物之劑型

很多治療慢性阻塞性肺病的藥物有口服、注射或吸入性等不同劑型。吸入型藥物可產生最大的支氣管擴張效用，同時也可減少全身性副作用，為治療之優先選擇。吸入性的劑型又有定量吸入劑(metered dose inhaler, MDI)、乾粉吸入劑(dry powder inhaler, DPI)或霧化劑(nebulizer)。定量吸入劑可簡化治療、改善順從性、減少使用的藥物，支氣管擴張的效用與霧化器相當，通常為優先選擇。然而使用定量吸入劑須要訓練吸藥技巧，病人必需神智清楚且有足夠的靈敏度與體力。定量吸入劑加上輔助器(spacer)可改善患者使用吸入器的效率。霧化器使用最簡單，對某些無法使用定量吸入劑者可能是必要的選擇。

### 狀況穩定患者之治療

狀況穩定慢性阻塞性肺病患者的治療，依呼吸道阻塞的嚴重程度與症狀之有無而定(表2)。由於各患者對藥物的治療反應會有所不同，應隨個人反應而調整藥物與劑量。合併使用多種不同作用機轉的支氣管擴張劑，通常效果比使用單一藥物好。

輕度患者(FEV1/FVC <70%，且



表1. 慢性阻塞性肺病常用藥物

藥物與劑型	作用時間 (小時)
<b>B2交感神經興奮劑</b>	
短效B2交感神經興奮劑	
Salbutamol(albuterol)	4-6
MDI或DPI 100-200 ug/dose	
口服錠劑 5 mg 注射劑 0.1, 0.5 mg	
Fenoterol (berotec)	4-6
MDI 100-200 ug/dose 口服錠劑 2.5 mg	
Terbutaline (bricanyl)	4-6
DPI 400, 500 ug/dose	
霧化液 2.5 mg/mL 口服錠劑 2.5, 5 mg 注射劑 0.2, 0.25 mg	
長效B2交感神經興奮劑	
Formoterol	>12
MDI或DPI 4.5-12 ug/dose	
Salmeterol (serevent)	>12
MDI或DPI 25-50 ug/dose	
<b>抗膽鹼藥物</b>	
短效	
Ipratropium(atrovent)	6-8
MDI 20-40 ug/dose	
霧化液0.25-0.5 mg/mL	
長效	
Tiotropium (spiriva)	>24
DPI 18 ug/dose	
<b>甲基茶鹼類</b>	
Theophylline (SR)	24
口服錠劑100-600 mg	
<b>類固醇藥物</b>	
Budesonide	
MDI 或 DPI 50-400 ug/dose	
Fluticasone	
MDI 或 DPI 50-500 ug/dose	
Triamcinolone	
MDI 100 ug/dose	
<b>複方製劑</b>	
Salbutamol + ipratropium (combivent MDI)	6-8
Budesonide + formoterol (symbicort DPI)	12
Fluticasone + salmeterol (seretide DPI或MDI)	12

資料來源：Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention(updated 2008). Available at <http://www.goldcopd.org>.

FEV1 ≥ 80%)若是間歇性出現症狀，可於症狀出現時使用短效支氣管擴張劑「必要時使用」。B2交感神經興奮劑作用發生較快，可做為優先選擇，若效果不好可再加上ipratropium。有些研究顯示兩者合併使用時，支氣管擴張的效果更好。Appleton等人(2006)分析11篇研究，發現使用吸入型ipratropium比短效B2交感神經興奮劑稍好(在改善肺功能、改善生活品質、減少需使用口服類固醇等方面)；ipratropium+ B2交感神經興奮劑亦比單獨使用短效B2交感神經興奮劑在改善肺功能、減少需使用口服類固醇的效果稍好。但由於其間的差異性不大，尚未能據以建議以ipratropium或ipratropium+ B2交感神經興奮劑做為優先選擇

若症狀持續，則應使用長效支氣管擴張劑。規則使用長效型支氣管擴張劑比短效型藥物方便而有效。可先使用一種長效支氣管擴張劑(交感神經興奮劑或抗膽鹼藥物)，若效果不好可再加上另一種，使用之長效支氣管擴張劑以吸入型為優先選擇。口服長效型theophylline通常在其他長效支氣管擴張劑效果不好時再加入使用。使用長效支氣管擴張劑的患者若出現急性症狀，可使用短效支氣管擴張劑來救急。

重度與極重度患者(FEV1/FVC <70%，且FEV1小於預測值之50%)且有反覆急性惡化者，可考慮規則使用吸入型類固醇，可改善急性惡化的頻率以及改善病人健康狀況(通常與長效B2交感神經興奮劑合併使用)。



上述治療方式乃依據世界衛生組織與美國心肺血液機構共同合作的“慢性阻塞性肺病全球行動計畫”(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)所發表的診治指引。美國醫師學會則建議只有FEV1<60%且有呼吸症狀者才用藥物，維持性藥物的選擇為長效B2交感神經興奮劑、長效吸入型抗膽鹼藥物、吸入型類固醇三者之一，必要時可使用合併藥物。

大部分慢性阻塞性肺病患者有吸菸，吸菸可造成肺功能惡化速度加速。唯一能減緩慢性阻塞性肺病患者肺功能惡化(FEV1的長期降低)的方法為戒菸。戒菸仍無法使FEV1恢復到正常，但可使其惡化的速度恢復到與未吸菸者相同，也可改善症狀、減低死亡率。戒菸為治療慢性阻塞性肺病最重要、效益最好的處置。所有患者，不論疾病的輕重程度或年齡高低，都應鼓勵戒菸。即使年齡較大者戒菸也有好處。Taylor等人(2002)報告男性吸菸者在65歲戒菸可多活2年，女性則可多活3.7年。慢性阻塞性肺病患者若感染流行性感冒，發生併發症的機率較高，接種流感疫苗可減少因流感或肺炎而住院，也可減少死亡率，故慢性阻塞性肺病患者應每年接種流感疫苗。肺炎球菌疫苗對慢性阻塞性肺病患者的好處較不確定，GOLD建議年齡>65歲者或<65歲但FEV1<40%者應注射肺炎球菌疫苗。

肺部復健(包括病患教育、運動訓練、營養諮詢)可改善呼吸困難、改善運

動能力、改善生活品質、減少醫療使用，也可能減少死亡率。中度或重度的患者需要正式的復健計畫，較輕度的患者也要鼓勵養成規律的運動習慣。

在有慢性呼吸衰竭( $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ )的慢性阻塞性肺病患者，長期使用氧氣治療(每天>15小時，維持 $\text{PaO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ 、 $\text{SaO}_2 > 90\%$ )可改善生活品質、延長存活期。少數極重度患者且對其他治療無效，可考慮做肺容積縮減手術(lung volume reduction surgery)或肺移植。

慢性阻塞性肺病常有多量濃稠的痰液，理論上化痰藥物(如acetylcysteine, ambroxol, carbocysteine, iodinated glycerol)可減少痰液的黏稠性，使患者易於咳出，使肺功能得到改善。關於化痰劑的效用各研究常有不同的結論，Poole與Black(2006)收集26篇研究做統合分析，顯示在慢性支氣管炎或慢性阻塞性肺病患者，使用口服化痰藥物3-6個月可將急性惡化的頻率由每年2.6次減到每年2.0次(減少20%)，此效用在中重度慢性阻塞性肺病患者且未曾使用吸入型類固醇者較明顯。化痰藥未能改善肺功能，但亦無特別副作用。咳嗽雖會造成困擾，但咳嗽可將呼吸道內的痰與刺激物排出，有保護作用。故穩定的慢性阻塞性肺病患者不應長期使用止咳藥。

### 急性惡化之治療

慢性阻塞性肺病的急性惡化



表2 不同程度慢性阻塞性肺病的處置

期別	第1期：輕度	第2期：中度	第3期：重度	第4期：極重度
特徵	FEV1/FVC < 70% FEV1 > 預測值之80% 有或無症狀	FEV1/FVC < 70% FEV1 預測值之50%-80% 有或無症狀	FEV1/FVC < 70% FEV1 預測值之30%-50% 有或無症狀	FEV1/FVC < 70% FEV1 < 預測值之30%，或 FEV1 < 50%預測值且有慢性呼吸衰竭
處置	有症狀時使用短效型支氣管擴張劑。 避免接觸危險因子(戒菸)。接種流感疫苗。			
	規則使用一種以上的長效型支氣管擴張劑。 肺部復健。			
	如果有反覆急性惡化發作，可考慮加入吸入型類固醇。			
	如有慢性呼吸衰竭，加上長期氧氣治療。考慮手術治療。			

資料來源：Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention (updated 2008). Available at <http://www.goldcopd.org>.

(exacerbation)可能造成不適、影響生活品質之外，也可能造成肺功能的加速喪失，有些患者在急性惡化之後肺功能未能恢復到發作前的水準。治療視急性惡化之嚴重程度而定，較輕微者可門診治療，症狀嚴重、有呼吸性酸中毒、年齡較大、有重大共病(comorbidities)或需通氣治療者則需住院。

藥物治療主要為可快速產生作用的短效支氣管擴張劑。經由霧化器給與短效β<sub>2</sub>交感神經興奮劑(albuterol 2.5 mg Q4H，直到症狀改善)可有效地將藥物帶到呼吸道，為優先選擇；亦可經由定量吸入劑(必要時可加上輔助器)給與albuterol。皮下注射的β<sub>2</sub>交感神經興奮劑可能造成心律不整或心肌缺血，故只有在無法使用吸入型藥物時才用。若β<sub>2</sub>交感神經興奮劑的效果不好，可再加上ipratropium(經由霧化器給與0.5 mg Q4H PRN)。茶鹼類藥物在急性惡化時沒有效用，且副作用較多，不建議使用。

輕度慢性阻塞性肺病患者之急性惡化以肺炎鏈球菌為主要致病菌，較嚴重者、有共病者、惡化頻率較高者，感冒嗜血桿菌和黏膜菌(Moraxella catarrhalis)開始增加，嚴重氣流阻塞者則可能出現綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)。抗生素對於細菌性感染引起之急性惡化有治療效果，但對非細菌引起者則無效。臨床上當有膿性痰液再加上呼吸困難增加與(或)痰量增加，懷疑有細菌感染者，便可開始依經驗法則使用抗生素。抗生素的選擇視致病菌與當地的抗藥性而定。輕度發作可用amoxicillin/ clavulanic acid、第2代cephalosporins, doxycycline, azithromycin, clarithromycin。住院者可選擇口服amoxicillin/clavulanic acid或fluoroquinolones，注射藥物可選擇ampicillin/sulbactam、第2代/第3代cephalosporins或fluoroquinolones。研究未證實新的抗生素比傳統的抗生素有明顯好處。使用抗生素之前不必例行做痰液培



養或抹片，除非懷疑有抗藥性細菌(例如住院者、機構住民或免疫缺陷患者)。假使對依經驗法則選用的抗生素反應不佳，則應做痰液培養與敏感性試驗。通常使用抗生素的時間為3-7天(GOLD診治指引)。急性惡化時使用抗生素可減少治療失敗的機率46%，住院期間死亡率減少78%。在穩定的患者，預防性地使用抗生素無法減少急性惡化的發生。

急性惡化時給與全身性(口服或注射)類固醇可縮短恢復時間及加速肺功能的恢復，可將治療失敗機率減少46%，住院天數減少1.4天，治療3天後FEV1增加0.13 L。全身性類固醇治療急性惡化的理想劑量仍不確定，通常每天給口服prednisolone 30-40 mg，為時7-10天(GOLD診治指引)，使用更長的時間並不會有更多好處。全身性類固醇若使用期間不超過3週，可不必逐漸減量。治療急性惡化時，注射與口服類固醇的治療效果無差別，原則上可先使用口服藥物，只有特別嚴重、無法口服或對口服藥反應不好者才使用注射類固醇。全身性類固醇可能造成血糖過高。吸入型的類固醇對於慢性阻塞性肺病的急性惡化是否有效仍不清楚。

住院治療的急性惡化患者，應給予氧氣將動脈血氧分壓(PaO<sub>2</sub>)維持在60-70 mmHg或維持動脈血氧飽和度>90%。急性惡化症狀嚴重且有呼吸性酸中毒者，使用非侵襲性正壓通氣(noninvasive positive pressure ventilation)可將需要做氣管插管的機率減少65%，住院死亡率減少55%，住院天數減少1.94天。

### 結論

慢性阻塞性肺病為常見的慢性病，診斷必須靠肺量計檢查，臨床上有許多患者未被發現。慢性阻塞性肺病可能造成患者的痛苦、失能與死亡，也會耗費相當多的醫療資源。患者的肺功能會持續惡化，現有的藥物治療可減少症狀、改善運動耐受力、改善生活品質、預防疾病的急性惡化，但無法減緩肺功能的惡化或延長存活時間。慢性阻塞性肺病大多與吸菸有關，戒菸為經證實可有效預防慢性阻塞性肺病、減緩肺功能惡化與降低死亡率的方法。

### 參考資料

1. Celli BR: Update on the management of COPD. *Chest* 2008;133:1451-62.
2. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, et al: Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2407-16.
3. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al: Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007;147:633-8.
4. Quon BS, Gan WQ, Sin DD: Contemporary management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008;133:756-66.
5. 台灣胸腔暨重症加護醫學會。慢性阻塞性肺病診治指引，2007。 Available at <http://www.tspccm.org.tw>. Accessed 03/10/2009.