

# 淺談慢性阻塞肺病治療指引更新

臺北市立聯合醫院忠孝院區藥劑科藥師 張怡婷、楊瑛碧

## 摘要

慢性阻塞性肺部疾病 (COPD，台灣亦稱為肺阻塞) 一般定義為呼吸道與肺實質部位由於慢性發炎而導致之不可逆的呼吸道阻塞的現象。為全球主要致病及致死原因之一，更造成相當大的社會負擔且有日益增加之情形。肺阻塞之治療指引以 GOLD 指引 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 為主，其2017版本大幅更新了病人分類方式，強調定期評估吸入技巧及出院準備等團隊介入照護的重要性，提供更完整且連續性的照護模式。

關鍵字：COPD、肺阻塞、GOLD

## 壹、前言

關於慢性阻塞性肺部疾病 (COPD，台灣亦稱為肺阻塞) 的治療，雖然許多國家皆有創建各自的指引，但其中最具有代表性的仍屬 GOLD 指引。GOLD 指引在1998年依據當時醫學研究而開始，於2001年出版後，歷經數次細部更新，終於在2016年底發表最新的2017年版指引<sup>1</sup>。其中針對病理生理學、病人分類、藥品治療等均有重大更新，也強調吸入性使用技巧正確性及定期評估的重要性。2017年台灣除了有衛福部國健署及相關單位編著台灣肺阻塞臨床照護指引外，台灣胸腔暨重症加護醫學會也開始推行肺阻塞醫療資源整合方案及相關教育訓練課程，強調以病人為中心之完整照護，加強 COPD 病人之追蹤管理及衛教服務，提供更完整且連續

性的照護模式<sup>2</sup>。

## 貳、COPD 的定義與概要

COPD 一般定義為呼吸道與肺實質部位由於慢性發炎而導致之不可逆的呼吸道阻塞。肺泡慢性發炎後無法回彈且無法貼附在小呼吸道上，而小呼吸道的慢性發炎更造成黏膜腫脹及纖維化，進而造成阻塞，最終導致呼吸道氣流持續受阻的情形。

常見致病原因如吸入有害氣體或微粒導致之異常發炎反應。其他如氧化壓力、肺部蛋白酶調控異常、特定發炎細胞等，近年亦證實空氣汙染也是肺阻塞的危險因子之一<sup>3</sup>。

GOLD 2017指引則強調 COPD 涉及持續性的呼吸道症狀並指出每位病人疾病發展路徑不盡相同，進而強調病人本身特質的重要性。

通訊作者：楊瑛碧／通訊地址：台北市南港區同德路87號

服務單位：臺北市立聯合醫院忠孝院區藥劑科藥師／聯絡電話：(0)02-27861288 ext 8091

### 參、病人分類

病人分類是 GOLD 2017 指引中更新最大的一部分，分類方式由過去的1、2、3演進至 A、B、C、D 四個分級後，又一度細分為 A、B、C1-3、D1-3，最後在2017年回歸為1、2、3、4與 A、B、C、D 並存的分類標準。

先由肺功能量計確定 FEV<sub>1</sub> (用力肺活量時第一秒內所吐出的容積)/FVC (用力肺活量) < 0.7來確定診斷後，以過去1、2、3、4分類評估氣流阻塞程度，最後以症狀及急性惡化風險將病人分類為 A、B、C、D 4種類型。

此部分的更新主要基於2011年後的研究中指出，對單一病人的症狀、運動方面的限制以及疾病狀態而言，FEV<sub>1</sub>無法作為一個好的指標，且對病人而言，緩解症狀與預防惡化更為首要要務<sup>5</sup>。

所以 GOLD 2017指引最大改版之處在於肺功能不再影響病人分類，相對的治療策略也有更多可能。

### 肆、藥品治療

GOLD 2017指引在病人分類更新後，藥物治療策略也隨著更新。除了可根據表格，依病人症狀及急性惡化風險選擇相對應的治療策略外，也提供了升階和降階的選擇，使得治療可以更多元且適合病人(圖一)。

本次更新中也更確定吸入性支氣管擴張劑在 COPD 治療中的核心地位。

常用藥品分類縮寫：一、SABA: Short-acting beta-agonist。二、SAMA: Short-acting anti-muscarinic agent。三、LABA: Long-acting beta-agonist。四、LAMA: Long-acting muscarinic antagonists。五、ICS: inhaled corticosteroids。六、Dual bronchodilators:

LABA + LAMA。

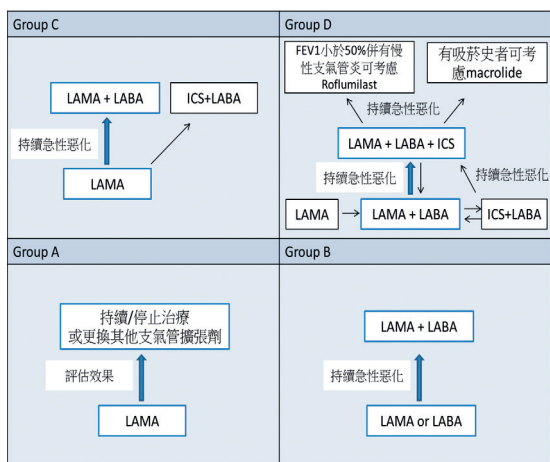
一、針對四個分類族群 (Group A、B、C、D) 的用藥策略簡單敘述：(一) Group A：所有 Group A 的病人都應該使用單方支氣管擴張劑<sup>5</sup>。不論短效 (SABA or SAMA) 或長效 (LABA or LAMA)，評估治療狀況後可選擇持續使用或更換為其他類支氣管擴張劑。(二) Group B：針對 Group B 的病人，長效支氣管擴張劑 (LABA or LAMA) 效果會優於 PRN 使用的短效擴張劑 (SABA or SAMA)<sup>6</sup>。一開始即應使用長效支氣管擴張劑 (LABA or LAMA) 來治療，可根據病人感受來選擇要持續使用 LABA 或是 LAMA。若使用單方藥品後仍有症狀或是一開始即有嚴重喘咳症狀的病人，應考慮使用 Dual bronchodilators (LABA + LAMA) 治療，但若狀況仍無改善，也可考慮改回單方治療。由於 Group B 常合併有共病症，而共病症除影響 COPD 預後外，其症狀也可能干擾 COPD 疾病的表現。故共病症及其症狀應一併列入評估。(三) Group C：Group C 的病人與 Group B 相似，一開始即應使用長效支氣管擴張劑來治療，有研究指出 LAMA 效果會優於 LABA，故建議一開始即使用 LAMA 來治療。持續急性惡化時應先考慮增加 LABA，或將治療組合調整為 LABA + ICS (加入 ICS 須注意可能增加肺炎之風險)<sup>7</sup>。(四) Group D：Group D 的病人一開始即應使用 LAMA + LABA 的組合，若仍考慮單方治療，可選擇預防急性惡化效果較優的 LAMA。若需加入 ICS 亦須注意可能增加肺炎之風險。

二、LABA + ICS 可作為在懷疑或確定是 ACOS (Asthma and COPD overlap syndrome) 病人的首選。嗜酸性白血球較高的族群也可考慮加入 ICS 來治療。

若使用 LAMA + LABA 仍持續急性發作，可考慮升階 (再加上 ICS)，或是更換治療組合 (換為 LABA + ICS，若無明顯改善，需再加 LAMA)。

已增加到 LAMA + LABA + ICS 仍急性惡化時，在 FEV1 小於 50% 併有慢性支氣管炎的病人，可考慮增加 Roflumilast，尤其是前一年至少有一次因急性惡化而住院之病史者<sup>8</sup>。亦或增加 Macrolide，目前證據建議使用 Azithromycin，但使用時須考量產生抗藥性<sup>9</sup>。

由於 ICS 會增加肺炎風險及無顯著療效，但目前此方面研究仍不完整，故若沒有合併氣喘、血液中嗜酸性球也未增加的病人可考慮將 ICS 移出治療組合。



圖一 依照新分類建議的治療準則<sup>1</sup>

## 伍、急性惡化處理

GOLD 2017 指引針對急性惡化處理更新了出院及追蹤標準，並朝向整合團隊照護為主 (表一)。

GOLD 2017 指引中 COPD 急性惡化診斷完全視病人症狀的急性變化而定，當病人出現與平常不一樣的症狀，包括呼吸困難度、

痰量增加或痰液變濃稠等，就可能是肺阻塞急性發作。

而急性惡化除了影響病人的生活品質及肺功能，也會增加死亡率及社會負擔。

表一 出院標準與建議追蹤事項<sup>1</sup>

| 出院標準與建議追蹤事項                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 全面檢視所有臨床及檢驗數據<br>確認病人或照顧者已完全了解如何正確用藥<br>重新評估吸入器使用技巧<br>病人或照顧者能完成急性發作藥物療程 (類固醇或抗生素治療療程)<br>評估是否需要繼續使用氧氣治療<br>提供共病的治療計劃及持續追蹤<br>確認後續追蹤治療：包括出院1個月內及3個月內的追蹤 |
| 追蹤1-4周                                                                                                                                                  |
| 確認適應日常生活環境之能力<br>確認病人或照顧者已完全了解療程<br>再度評估吸入器的使用技巧及是否需要繼續使用氧氣治療<br>能進行身體運動及日常活動的能力<br>CAT 或 mMRC 問卷分數<br>共病症狀態                                            |
| 追蹤12-16周                                                                                                                                                |
| 確認適應日常生活環境之能力<br>確認病人或照顧者已完全了解療程<br>再度評估吸入器的使用技巧及是否需要繼續使用氧氣治療<br>能進行身體運動及日常活動的能力<br>測量 FEV1<br>CAT 或 mMRC 問卷分數<br>共病症狀態                                 |

## 陸、共病

本次更新中，更詳盡的說明包括多重共病及多種藥物的治療策略。

肺阻塞常合併多種共病症，除了加重肺阻塞的失能，更讓治療策略難複雜化。2017

指引中建議應針對病人的共病症，依據共病之治療指引，建構個別化處置。

常見且須監測的共病症如心血管疾病、代謝症候群、骨質疏鬆、焦慮與憂鬱、感染、肺癌及胃食道逆流等<sup>1,10</sup>。

由於肺阻塞常合併有多種共病問題，用藥應力求簡單扼要，以避免因為多重用藥造成更多問題。

且因肺阻塞隨時間演進仍會持續惡化，進而呼吸衰竭。因此末期肺阻塞病人之預立醫療或臨終照護也日益重要，既可免除無效醫療，也能達到善終的目標<sup>11</sup>。

## 柒、總結

GOLD 2017指引中囊括許多研究結果做出大幅的更新，尤其是疾病定義、治療策略與團隊照護模式。台灣亦匯集相關專家後在106年3月推出台灣的治療指引，並推出一系列肺阻塞相關課程，相關照護的健保給付方案也在106年4月上路。顯示全球對於肺阻塞這個造成社會龐大負擔且致病及致死率高居不下的疾病皆付出相當大的心力。在治療與追蹤上，藥師均扮演相當重要的角色，除了協助治療策略執行、確認病人或照顧者能正確使用藥品及完成療程，更可進一步提供針對共病症或多重用藥之個別化照護。

# A Brief Talk about Talking about Renewal of Treatment Guidelines for COPD 2017

Yi-Ting Chang, Ying-Pi Yang

Department of Pharmacy, Taipei City Hospital Zhongxiao Branch

## Abstract

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation and is a major cause of chronic morbidity and mortality throughout the world. The ABCD assessment tool has been refined in the 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Report. Regular evaluation of inhaler technique has been added to attempt to improve therapeutic outcomes. The introduction of care bundles at hospital discharge provides a more complete and continuous care mode.

## 參考資料：

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017 report.
2. 台灣肺阻塞臨床照護指引
3. Salvi SS and Barnes PJ, Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. Lancet 2009; 374(9691): 733-

## Commentary

- 743.
4. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al: Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE) Eur Respir J. 2008 Apr;31(4):869-73.
5. Appleton, S., Jones T, Poole P et al: Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev, 2006(2): p. CD001387.
6. Calzetta, L., Rogliani P, Matera MG, et al: A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. Chest, 2016. 149(5): p. 1181-96.
7. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al: Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007; 356: 775-89. (TORCH study)
8. Chong J, Leung B and Poole P, Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013(11):CD002309.
9. Simoons S, Laekeman G and Decramer M, Preventing COPD exacerbations with macrolides: a review and budget impact analysis. Respiratory medicine 2013, 107(5):637-648.
10. National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>
11. 台灣胸腔暨重症加護醫學會肺阻塞衛教手冊系列—肺阻塞的緩和療護 (ISBN 978-986-92595-2-1) ([www.asthma-ciod.tw](http://www.asthma-ciod.tw))

## CAR-T 細胞免疫療法

## 專有名詞介紹

CAR-T 細胞免疫療法，英文全名為 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy，直譯為嵌合抗原受體 T 細胞免疫療法。CAR-T 細胞的腫瘤免疫治療，簡單來說一開始需要收集病人本身的 T 細胞，並將 T 細胞分離出來活化，再利用基因工程技術導入 CAR 基因，使 T 細胞表現 CAR 受體而能高度精準地辨識並殺死表面上具有該特異性抗原 (目前以標的 CD19 的療效最明確) 的癌細胞；再將武裝後的 T 細胞大

量複製，回輸至病人體內對腫瘤細胞進行撲殺，目前是當前最具威力的癌症免疫療法之一。然而，高抗原辨識度的 CAR-T 細胞在攻擊癌細胞後所產生的細胞因子，也會造成患者免疫系統的異常反應，包括細胞因子風暴 (細胞素過度釋放徵候群)、對非腫瘤細胞所產生的微量抗原而引發脫靶毒性，以及最令人關切的神經毒性，因此安全性上的問題仍需列入治療考量。

本期專有名詞介紹小組編寫人/審查人：于維寧/鄭奕帝