

長效吸入型乙二型交感神經興奮劑在治療阻塞性肺病的臨床應用

朱遠志 薛尊仁

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部胸腔內科

摘 要

長效吸入型乙二型交感神經興奮劑，對於呼吸道支氣管擴張，具有高度局部選擇性，極少有全身的副作用。目前在市面上有兩種藥物：Salmeterol 及 Formoterol，此二種藥品使用一次可以持續 12 小時，藥效相當長。除了 Formoterol 作用較快速外，其餘在臨床上的效果此二藥品相當。在氣喘病人的治療方面，長效吸入型乙二型交感神經興奮劑，不僅可以減少氣喘症狀，更可以減少口服或吸入型類固醇的使用劑量。此類藥物合併吸入型類固醇，可以達到加成的作用，且不會影響抗發炎效果，尤其是此二類藥物加在同一個吸入器時，效果更佳，但是，因為長效吸入型乙二型交感神經興奮劑本身只有輕微抗發炎作用，所以不可以單獨使用於氣喘病患。在慢性阻塞性肺疾病的治療上，角色較不明確。但在目前 GOLD 治療共識上，長效吸入型乙二型交感神經興奮劑，可以用於穩定且中度到嚴重程度肺功能障礙的病人身上。它們不只可以減輕此類病人的症狀，更可以改善肺功能及生活品質，但對於原先有心律不整的病人應小心使用，可能會併發加重心律不整。同時必須注意的是，對於動脈血氧含量在 59 毫米汞柱的病人，在使用此類藥品後，可能會有短暫的血氧降低情形。即使有上述的副作用，長效吸入型乙二型交感神經興奮劑在臨床應用上，效果可與抗乙醯膽鹼藥物並列，或許甚至更好，須要後續的觀察。

總結長效吸入型乙二型交感神經興奮劑，可以用於改善中度持續到重度持續氣喘病人的症狀及肺功能，但必須合併吸入型類固醇使用，二者有加成的效果。對於治療慢性阻塞性肺疾病方面，可用於穩定且中度到嚴重程度肺功能障礙的病人身上，其療效可與抗乙醯膽鹼藥物並列，而且效果持續較久且醫囑性更佳。

關鍵詞：長效吸入型乙二型交感神經興奮劑 (Long-acting β 2-agonist; LABA)
氣喘 (Asthma)
慢性阻塞性肺疾病 (Chronic obstructive pulmonary disease)
吸入型類固醇 (Inhaled corticosteroid; ICS)
茶鹼 (Theophylline)
白三烯素拮抗劑 (Leukotriene receptor antagonist)

前言

自從 1994 年，開始使用長效吸入型乙二型交感神經興奮劑以來，有很多文章在

探討它們對於氣喘及慢性阻塞性肺疾的治療上有何利弊、及臨床上應用上的角色定位。到目前為止，在氣喘治療方面比較有共識，且角色明確。然而在慢性阻塞性肺疾病上的治療角色上，儘管有些共識，但仍未很明確。因此以下就依最近的文章，綜合整理，希望能對於此類藥物在臨床上應用可以有所幫助。

一、長效吸入型乙二型交感神經興奮劑在氣喘治療的角色

在探討此類藥物在臨床上的角色前，首先必須對這類的藥理特性做一個介紹。目前在台灣市面上有二種：分別為 Formoterol (Oxis)及 Salmeterol (Serevent)二種。Formoterol 它本身特性為中度親油性 (lipophilic)，口服劑型做用快且短效的藥物，但是當它做成吸入型時，因為在氣道壁細胞膜上形成局部高濃度聚集，以倉儲型式釋放，不斷與乙二型交感神經接受體作用，達到長效 (約十二小時) 且局部快速之作用 (約五分鐘)¹。而 Salmeterol 它本身為高度親油性，當它被吸入氣道時會在細胞膜親油部分吸附，然後再與乙二型交感神經接受體作用，因為吸附能力強，不易被沖刷掉，故可以長時間的氣管擴張作用 (約十二小時)，但相對的它的效果出現較慢 (約十到十五分鐘)^{1,2}。

在明白藥性之後，臨床上的應用角色為何呢？依據 2002 年 GINA (Global Initiative for Asthma) 的治療準則³，此類藥物可用於中度持續到重度持續的氣喘病人身上，而實際上臨床經驗分敘如下：

(一)、首先要說明的是長效吸入型乙二型交感神經興奮劑 (LABA)，不可以單獨用於治療氣喘病人。因為它本身抗發炎的作用並不強，單獨使用雖然短暫有症狀改善，但長期而言會使氣道發炎症狀受到遮蔽，會造成氣喘更不易控制，而導致嚴重後果。

(二)、在標準劑量吸入型類固醇 (ICS) 使用下，如氣喘控制不好，可先考慮加上長效吸入型乙二型交感神經興奮劑，而非先增加吸入型類固醇的劑量。在 Greening 等人的研究指出⁴，對於 429 位輕度到中度持續的氣喘病人在 Beclome-thasone (BDP) 200 μ g, bid 使用下仍持續有症狀下，隨機給分配二組給予 Salmeterol 50 μ g, bid, 或增加 BDP 到 500 μ g, bid 的治療，發現給予 Salmeterol 這一組的病人在開始的一週到結束的 24 週，他們的肺功能 (呼氣尖峰流速值) 增加及症狀改善程度都比增加 2.5 倍 BDP 的這一組來的好，且有統計上的意義。

(三)、長效吸入型乙二型交感神經興奮劑合併吸入型類固醇的治療效果，比茶鹼 (theophylline) 或白三稀接受體拮抗劑 (leukotriene receptor antagonist) 合併吸入型類固醇來的有效。依據 Davies 等人⁵的分析 (meta-analysis) Salmeterol 合併 ICS 的治療，對於肺功能及肺部症狀改善程度，比茶鹼合併 ICS 來的好，且有統計上的意義。另一方面 Brusse 等人⁶的研究亦發現 Salmeterol 合併 ICS 的治療四週，發現無論在早上或下午的呼氣尖峰流速值都比 Zafirlukast 合併 ICS 來的高。

(四)、到目前為止，LABA 合併標準劑量的 ICS，並不會遮蔽氣道發炎反應。很多人也許會有疑慮，在標準劑量的 ICS 治療下，氣喘控制不好，如冒然加上 LABA，雖然症狀得到緩解，但是否意味會遮蔽氣道發炎呢？依據 Kips 等人的

研究 7，發現 Budesonide 100 μ g, bid. 合併 Formoterol 9 μ g, bid. 使用一年下來，做痰液中嗜伊紅性白血球分析，發現增加的程度與 Budesonide 400 μ g, bid. 並無統計學上意義。可見 LABA 不會遮蔽發炎反應。

(五)、合併 LABA 及 ICS 在同一個吸入容器 (combination therapy)，治療效果相當，甚至優於分別不同容器共同使用 (concurrent therapy)。目前愈來愈多的研究顯示合併使用 LABA 及 ICS，會使氣喘得到更好的控制。Pauwels 等人的研究中 8，無論標準劑量 (200 μ g, bid.) 或高劑量 (400 μ g, bid.) 的 Budesonide 使用下的病人加上 Formoterol 9 μ g, bid. 之後，一年中，他們氣喘惡化的次數都比單獨使用 Busedonide 的病人來的少。Chapman 等人的研究 9 發現，Salmeterol / Fluticasone (50/250 μ g) (Seretide) 1 puff, bid. 對於早上呼氣尖峰流速值的增加優於分開使用二種藥物 (Salmeterol 50 μ g, bid. 加上 Fluticasone 250 μ g, bid.)。同樣的 Zetterstrom 等人 10，用 Formoterol / Budesonide (4.5/160 μ g) (Symbicort) 2 puff, bid 與分別使 Formotero 14.5 μ g, bid 及 Budesonide 200 μ g, bid 做比較，亦得到同樣的結果。所以，二者合併使用，除了可以增加效果外，病人的醫囑性也相對的增加。到底是什麼原因會使得二者合併使用產生如此好的效果呢？很多的學者專家進行討論及研究後，歸納出三點可能的原因：1. ICS 本身具有抗氣道發炎的作用，而 LABA 則可使呼吸道平滑肌放鬆，二者相輔相成，造成細支氣管的保護及擴張作用的維持，使氣喘症狀得到改善 11。2. LABA 本身具有輕微的抗發炎效果，在動物及人體試驗上，可以得到証實。所以二者合併效果會加強。3. LABA 及 ICS 二者在分子生物學上亦証實，彼此可以增加各別接受體的活性 (LABA 可以使細胞質內的類固醇接受體活性增加，而 ICS 也可以使乙二型交感神經接受體數目及活性增加)，使抗發炎及支氣管擴張效果更明顯 11。依據 Erikelberg 等人 12，對人體肺部的纖維母細胞及血管平滑肌細胞所做的研究發現，吸入型乙二型交感神經接受體興奮劑，不僅可以使氣管平滑肌擴張外，更可進一步活化細胞質內的類固醇接受體，而不經由類固醇催化，達到抗發炎的作用，而當類固醇接受體活化後，同時也激發了乙二型交感神經接受體，使得支氣管擴張能力更加強。

由以上的討論，可以得到以下幾個結論：1. LABA 不可以單獨使用於中度持續至重度持續的氣喘治療，必需合併使用 ICS 才可以。2. 當使用標準劑量的 ICS 時，氣喘仍控制不好時，可以先考慮加上 LABA，這樣會比增加 ICS 的劑量來得好，且會使病情得到更好的控制。3. LABA 合併 ICS 對於氣喘的症狀改善及肺功能增加，都比茶鹼合併 ICS 或白三稀素接受體拮抗劑合併 ICS 來的好。4. 合併 LABA 及 ICS 於同一吸入容器，對於氣喘症狀改善、肺功能增加、及急性發作的次數降低，都比分開二個容器，同時使用來的好。5. 到目前為止，除了 Formoterol 作用較快速外，無論是 Salmeterol 或 Formoterol，在臨床應用上，二者效果是相當的。

二、長效吸入型乙二型交感神經興奮劑在慢性阻塞性肺疾的臨床應用

慢性阻塞性肺疾 (COPD)，目前是非感染性疾病中，全球排名第二，而死亡率

在 1998 年全球排名第六位，預估在公元 2020 年，其死亡率可能會提升到排名第三 13。可見 COPD 有愈來愈多且是全球公共衛生的隱憂。LABA 在治療 COPD 的角色較不確定，但有愈來愈多的研究顯示，它的角色愈來愈重要。依據 2001 年 GOLD

(Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 對於 COPD 的治療共識 14，LABA 可用於中度到重度阻塞性肺疾病的病人身上。至於真正在 COPD 的角色如何，則探討如下：

(一)、藥理特性：無論是 Salmeterol 或是 Formoterol，對 COPD 的病人而言，開始產生支氣管擴張作用的時間約在吸入 10 分鐘後，最大效果則約在 4-6 小時後，時間可以持續 12 小時 15,16。但是一點必須注意的是，對於動脈血中氧分壓 (PaO₂) 小於 59 mmHg 的病人，在使用 LABA 後，發現有短暫缺氧現象，時間可能持續 2 小時之久，但對於 PaO₂ ≥ 59 mmHg 者，則沒有此現象發生。所以使用 LABA 應注意血氧濃度的變化 17。

(二)、LABA 無論在短期 (4 個月) 或長期

(1 年) 的使用下，均會改善肺功能及臨床症狀。依據 Boyd 等人 18 對 674 個中度到嚴重程度的 COPD 病人，進行多中心，隨機分配試驗，發現使用 Salmeterol 50 μg 或 100 μg, bid 的組別，從第 4 週起到第 16 週止，第一秒呼氣容積 (FEV₁) 的數加值增加的程度，都比使用安慰劑這組來的大，可見使用 LABA 確實可以改善肺功能及臨床症狀。同樣的 Schultze-Werninghaus 等人 19 對於 Formoterol 對 COPD 治療所做的研究，也發現對於肺功能及臨床症狀的改善，都具有統計學上的意義。

(三)、LABA 對於 COPD 的治療上，無論是在肺功能增加、臨床症狀改善、及使用救急用的 Salbutamol 次數方面，與抗乙醯膽鹼藥物比較起來，二者的療效目前而言是相當的。Mahler 等人 20 對於 411 個，FEV₁ < 65% 的 COPD 病患所做的研究發現，在使用 Salmeterol 42 μg, bid 的病人，每日活動會喘的指數改善，及使用 Salbutamol 來治療喘息的次數降低都比用 Ipratropium 36 μg, qid 的病人來的好，且有統計學上的意義。而且在急性發作的次數降低及頻率降低方面，使用 Salmeterol 的病人比使用 Ipratropium 來的有效，且有統計學上的意義。同樣的 Dahl 等人 21 對於 Formoterol 使用在 COPD 病人的研究，也發現對於肺功能改善及臨床症狀減輕都比 Ipratropium 來的有效，且有統計學上的意義。但是 Rennard 等人 22 研究發現，在 405 位中度到重度的 COPD 病人身上隨機使用 Salmeterol 與 Ipratropium，將二組做一比較，二者在治療 COPD 的療效相當，但是使用 Salmeterol 這一組效果持續較久，使用次數少且方便，更增加醫囑性。至於新的抗乙醯膽鹼藥物 (Tiotropium)，與 Salmeterol 在治療中度到重度 COPD 的病人，臨床效果到底那一種較好呢？目前依照，Donohue 等人 23 的研究，623 位中度到重度的 COPD 病人，隨機分配，分成三組 (Tiotropium, Salmeterol, and placebo)，發現使用 Tiotropium 及 Salmeterol 二組的病人，無論在肺功能，呼吸喘氣嚴重度及生活品質改善 (transition dyspnea index (TDI), and the St. George 掇 Respiratory

Questionnaire (SGRQ) 等方面，均優於安慰劑組，而使用 Tiotropium 這組的病人，對於上述肺功能改善又優於 Salmeterol 組。所以綜合以上的討論，可得到一結論為：LABA 與抗乙醯膽鹼藥物，在治療 COPD 效果，目前二者相當。

(四)、到目前為止，LABA 合併使用 Ipratropium，加成治療效果並不明顯。但是最近有些研究報告指出，短期合併二者使用，可改善肺功能。Van Noord 等人 24 及 Chapman 等人 25 針對穩定的 COPD 病人的研究發現，Salmeterol 50 μ g, bid 合併 Ipratropium 40 μ g, qid 的治療組，他們的肺功能 (FEV1) 在治療 12 週後，有明顯比單獨用 Salmeterol 50 μ g, bid 治療組來的增加，但是在臨床症狀改善方面則沒有明顯的差別，所以合併使用到底是否對 COPD 的病人有幫助，則須要更進一步的研究。

(五)、LABA 在治療 COPD 方面，短期 (約 4 週)

而言，對肺功能增加及臨床症狀改善，都比用茶鹼來治療來的好。依據 Di Lorezo 等人 26，對於 178 位慢性細支氣管炎的病人，隨機給予 Salmeterol 50 μ g, bid 或口服 Theophylline (調整到血中治療濃度約在 10-22 μ g/L)，治療時間為 12 週，發現使用 Salmeterol 這組的病人，他們早上所量的尖峰呼氣流速值，都比使用 Theophylline 這組病人來的高，而且沒有臨床症狀的比例，使用 Salmeterol 這組的病人較高。同樣的，Kristufek 等人 27，對於 854 個 COPD 的病人，多中心，隨機使用 Formoterol 12 μ g, bid 或 24 μ g, bid，或 Theophylline 口服，調整到治療血中濃度的劑量，或安慰劑使用 12 個月後，發現肺功能 (FEV1) 增加的程度，以使用 Formoterol 這組最高 (無論是 12 μ g, bid 或 24 μ g, bid)，且有統計上的意義 (無論和 Theophylline 組比或安慰劑組比)。

(六)、LABA 合併吸入型類固醇對於 COPD 的病人治療是否可以減少死亡率或改善肺功能及症狀，目前在全球有很多研究正在進行。但本人相信二者合併使用，將會有利於 COPD 的控制，因為在有些初期的研究成果上發現，使用 Seretide (Salmeterol 50 / Fluticasone 252 μ g, bid) 的 COPD 病人，無論在 FEV1 及 PEFr (尖峰呼氣流速值) 增加或急性發作使用類固醇次數減低方面，都比單獨使用 Salmeterol 或 Fluticasone 來得好 28。

(七)、LABA 使用下，是否會使 COPD 的病人產生心律不整呢？目前很多小型的研究顯示，並不會增加心律不整的機會，但如果原本就有心律不整的病人，使用 LABA 之下，應該隨時注意自己心跳及血壓，防止致命的心律不整，所以有心律不整的病人，還是建議使用抗乙醯膽鹼藥物為佳。依據 Cazzola 等人 29 對 12 個原先有心律不整的 COPD 病人，隨機使用 Salmeterol 50 μ g, 或 Formoterol 12 μ g, 或 24 μ g, 或安慰劑，發現，雖然使用 Salmeterol 或 Formoterol 的人心律不整的次數有比使用安慰劑的人增改，但沒有統計上的意義。

(八)、LABA 在治療 COPD 時，是否會產生耐藥性呢？目前的一些研究報告指出，LABA 並不會有耐藥性的產生，儘管如此，仍有些學者，像 Lipworth 30 就持保留的態度，認為長期使用仍有耐藥性的可能，而需要更高的支氣管擴張劑才可緩解急性發作的症狀。但依據 Cazzola 等人 31 對於長期使用 Formoterol 或

Salmeterol 的 COPD 病人，所作的研究發現，當病人有急性發作時，而使用短效且作用快速的 Salbutamol 時，並不會影響其對支氣管擴張的程度，即肺功能增加程度與安慰劑組及使用抗乙醯膽鹼 (Oxitiropium) 組相同，可見 LABA 並不會有耐藥性的問題。

綜合以上討論，LABA 在使用於輕度持續到重度持續氣喘病人身上時，不可單獨使用，必須配合吸入型類固醇才可，而二者合併使用下，對於氣喘控制有加成的效果。同樣的 LABA 和抗乙醯膽鹼藥物用於中度到重度肺功能障礙的 COPD 病人身上，可並列為第一線用藥，可單獨或合併使用。當病人仍控制不好時，可加上吸入型類固醇使用，但有心律不整的病人則要小心使用 LABA，必要時可以改用抗乙醯膽鹼藥物當作第一線用藥 (見圖一)。

參考文獻

1. Anderson GP. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective β_2 -adrenoreceptor agonist bronchodilator. *Life Sci* 1993; 52: 2145-60.
2. Green SA, Spasoff AP, Coleman RA, et al. Sustained activation of a G protein coupled complex receptor via anchored agonist binding. Molecular localization of the salmeterol exosite within the β_2 -adrenergic receptor. *J Bio Chem* 1996; 271: 24029-45.
3. National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002.
4. Greening AP, Ind PW, Northfield M, et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219-24.
5. Davies B, Brooks G, Devoy M. The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. *Respir Med* 1998; 92: 256-63.
6. Busse W, Nelson H, Wolfe J, et al. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1075-80.
7. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, et al. A long-term study of the anti-inflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 996-1001.
8. Pauwels RA, Lofdahl C-G, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide in exacerbations of asthma. *N Eng J Med* 1997; 337: 1405-11.
9. Chapman KR, Ringdal N, Backer V, et al. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250m) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhaler. *Can Respir J* 1999; 6: 45-51.
10. Zetterstrom O, Buhl R, Mellem H, et al. Efficacy and safety of a new single inhaler product, containing both budesonide and formoterol, in adult asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: s455.

11. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting b₂-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19: 182-91.
12. Erickelberg O, Roth M, Lorx R, et al. Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by b₂-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 1005-10.
13. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2002. *Nat Med* 1998; 4: 1241-3
14. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; April 2001. NIH publication 2701.
15. Cazzola M, Santangelo G, Picolo A, et al. Effect of salmeterol and formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol* 1994; 7: 103-7.
16. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, et al. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995; 89: 357-62.
17. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1028-30.
18. Boyd G, Morice AH, Pounsford JC, et al. An evaluation of salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1997; 10: 815-21.
19. Schultze WG. Multicenter 1-year trial on formoterol, a new long-acting beta-agonist, in chronic obstructive airway disease. *Lung* 1990; 168 (Suppl): 83-9.
20. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957-65.
21. Dahl R, Greenforst APM, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus and ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778-84.
22. Rennard SI, Anderson W, Zu Wallack R, et al. Use of a long-acting inhaled 2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1087-92.
23. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD Patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47-55.
24. van Noord JA, de Munck DRAJ, Bantje ThA, et al. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15: 878-85.
25. Chapman K, Kuipers AF, Goldstein R, et al. Addition of salmeterol 50 mg bid to

anticholinergic in treatment patients with COPD: a randomized, placebo control trial. *Can Respir J* 2002; 9: 178-85.

26. Di Lorenzo G, Morici G, Drago A, et al. Tolerability and effects on quality of life of inhaled salmeterol 50 mg b.i.d. and oral twice daily dose-titrated theophylline in a patient population with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease: SLMT02 Italian Study Group. *Clin Ther* 1998; 20: 1130-48.

27. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in treatment of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 121: 1058-69.

28. Claverley PMA, Pauwels RA, Vestbo J, et al. Salmeterol/ fluticasone propionate combination for one year provided greater clinical benefit than its individual components in COPD, TRISTAN study, ERS 2001.

29. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998; 114: 411-5.

30. Lipworth BJ. Airway sub sensitivity with long-acting beta2-agonists: is there cause for concern? *Drug Saf* 1997; 16: 295-308.

31. Cazzola M, Di Perna F, Noschese P, et al. Effects of a pre-treatment with conventional dose of formoterol, salmeterol or oxitropium bromide on the dose-response curves to salbutamol in patients suffering from partially reversible COPD. *Eur Respir J* 1998; 11: 1337-41.

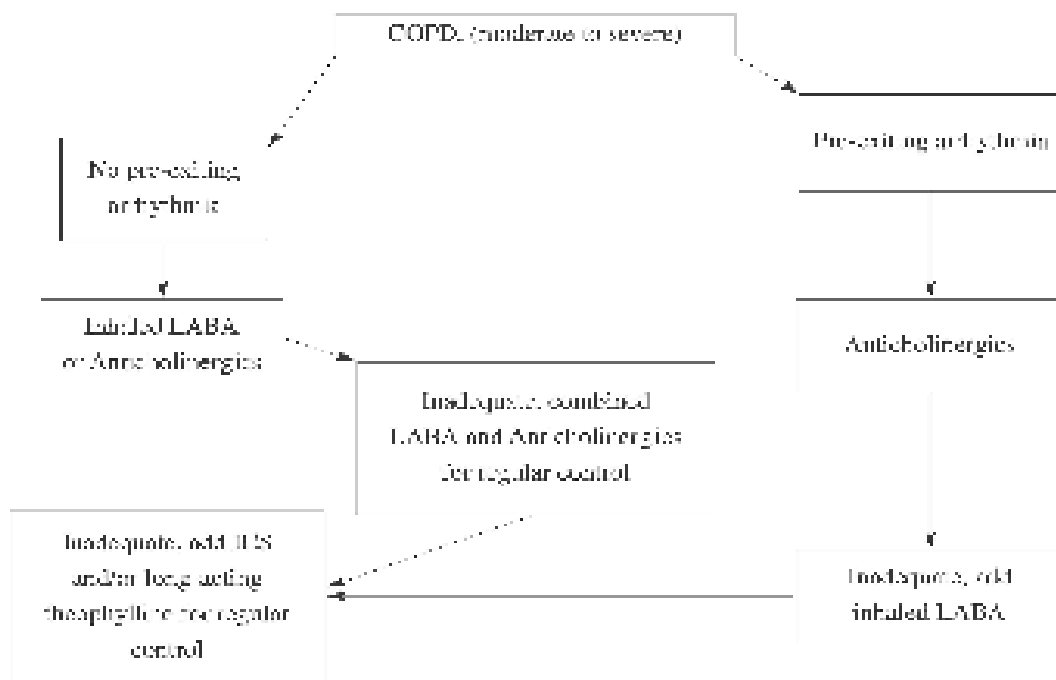
Clinical Application of Inhaled Long-acting Beta-2 Agonists for Obstructive Airway Diseases

Yuan-Chih Chu, and Tzuen-Ren Hsiue

Department of Internal medicine, National Cheng Kung University Hospital

Long-acting β_2 agonists (LABA) are highly selective for relaxation of smooth muscle of bronchial wall. Inhaled form of LABA can produce local effect of bronchial tree, and less systemic effect. At present, two products of inhaled LABA are Salmeterol, and Formoterol. They had 12 hours duration of bronchial wall dilatation after inhaled. In clinical effects of these two drugs are similar, except Formoterol is rapid onset. For management of patients with asthma, LABA can decrease symptoms and signs, active glucocorticosteroid receptors, and decrease doses of inhaled corticosteroid. It could not administrate lonely due to little anti-inflammation effect. Combination of LABA and ICS in one device can improve lung function in moderate to severe persistent

patients. Combination is superior or equal to concurrent therapy via two devices. LABA did not mask inflammation of airway and produce tolerance of short-acting β_2 agonists in long-term using. For management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), LABA role is not really clear at present. According GOLD criteria, they can prescribe for moderate to severe patients. LABA can decrease symptoms and signs, and improve lung function and quality of life in long-term using. LABA may induce cardiac arrhythmia in patients pre-existing arrhythmia and transient hypoxemia in patients with $\text{PaO}_2 > 59 \text{ mmHg}$. In spite of these adverse effects, they are superior or equal to anticholinergics in management of COPD. LABA are first choice for management of patients with poor control COPD. In conclusions, LABA can free symptoms and sings and improve lung function in moderate to severe persistent asthma. Combination is superior or equal to concurrent therapy in patents with asthma. LABA or anticholinergics can consider first choice therapy drugs in patients with moderate to severe COPD. (J Intern Med Taiwan 2002; 13: 269-275)



圖一：慢性阻塞性肺疾病穩定期用藥建議流程圖

圖一：慢性阻塞性肺疾穩定期用藥建議流程圖