

全身性類固醇治療慢性阻塞性肺疾病急性發作的最佳治療劑量—文獻回顧暨實證醫學證據

葉金水 林慶雄 陳正雄 林國川¹

彰化基督教醫院 胸腔內科¹ 內科部

摘要

短期全身性類固醇是慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 急性發作時對中度及重度病患之標準療法，數個前瞻性隨機對照臨床試驗顯示了全身性類固醇治療之臨床效益。然而對其最適治療劑量至今仍未有定論。大部分臨床試驗比較全身性類固醇與安慰劑之效果，並無直接比較低、中、高不同劑量之療效。全身性類固醇明顯改善FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 second) 及低血氧 (PaO₂) 並且縮短平均住院日數。全身性類固醇治療之副作用與使用之劑量及期間長短有關，最常見的併發症是高血糖，可發生於高、中到低劑量之全身性類固醇治療。至於嚴重之感染併發症，多發生於高劑量且長時間之治療，然而續發感染之發生率在類固醇使用組及對照組之間並無顯著差異。基於療效、安全與副作用之考量，現今 "The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)" 臨床治療指引對治療COPD 急性發作建議使用低劑量 30-40 mg prednisolone 口服每天一次7-10 天。延長治療期間並不能得到更大益處反而會增加副作用之危險。

關鍵詞：慢性阻塞性肺疾病 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)
急性發作 (Acute exacerbation)
皮質類固醇 (Corticosteroid)
實證醫學 (Evidence-based medicine)

前言

慢性阻塞性肺疾病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 是一種呼吸道氣流阻塞之疾病，其氣流阻塞是進行性且非完全可逆性，乃有毒氣體或物質所引起之異常發炎反應所致。2000 年在美國 COPD 是排行第四大死亡疾病¹，COPD 也是台灣重要疾病之一，依行政院

衛生署公佈 2006 年台灣地區因支氣管炎、肺氣腫及氣喘之死亡人數為主要死亡原因排名第十一名²。COPD 在台灣四十歲以上人口年度盛行率為 2.48/100 人，而住院率達 2.2/100 人³。

COPD 的患者平均每年急性發作次數約為 2 至 3 次⁴，這些急性發作患者需要送急診處置或者住院治療，其中部分病人可能因各種原因反覆住院或者短期再入院，所需醫療藥物及人力照顧

資源甚多。抗生素 (Antibiotics)、支氣管擴張劑 (Bronchodilators) 及類固醇 (Corticosteroid) 是慢性阻塞性肺疾病急性發作時對中度到重度病患之標準治療稱為 ABC 療法 (ABC approach)⁵，其中短期全身性類固醇之治療效果已經有研究證實^{6,7}，不僅可以縮短恢復期並且可改善肺功能及低血氧現象。然而全身性類固醇在 COPD 病患急性發作治療之最佳劑量及治療天數在許多研究中仍有爭議，而現今之臨床治療指引也仍有模糊存在⁸，例如高劑量全身性類固醇之治療效果是否優於低劑量，低劑量治療是否有較低之副作用及併發症。本文以文獻回顧及從實證醫學的角度來探討治療 COPD 病患急性發作最佳之全身性類固醇劑量。

慢性阻塞性肺疾病急性發作之定義

對於 COPD 急性發作的定義，目前全球醫界並沒有有一致的共識。早期由 Anthonisen NR 等提出 COPD 急性發作之定義為⁹：呼吸喘息加劇，痰量增加，痰逐漸化膿。此定義乃著重於症狀的變化。

第二種 COPD 急性發作之定義由美國胸腔學會 American Thoracic Society (ATS) 及歐洲呼吸學會 European Respiratory Society (ERS) 於 2000 年提出，定義如下^{10,11}：COPD 之自然病程中病人出現急性呼吸困難，咳嗽及咳痰，而此明顯的改變促使醫師需介入調整藥物治療。

第三種 COPD 急性發作之定義於 2007 年由 P.Barnes 及 B.Celli 所提出¹²：咳嗽、咳痰及呼吸困難情況加劇、呼吸急促 (> 24 次呼吸/每分鐘)、發燒、白血球升高 (> 9000 cells/dL)、CRP (> 10 mg/dL)，且胸部 X 光沒有出現浸潤。此定義

之優點是增加較為客觀的評估。

類固醇治療 COPD 之作用機轉

呼吸道發炎是 COPD 的主要特徵，浸潤於呼吸道壁的發炎細胞有巨噬細胞、嗜中性白血球、CD4、CD8T 淋巴球，這些細胞所釋放之發炎調節物質如 tumor necrosis factor- α (TNF- α) 及 leukotriene B4 (LB4)，在呼吸道發炎扮演著重要角色。COPD 急性發作病人痰中的 Interleukin-6 (IL-6) 濃度增加，而急性發作次數較頻繁的病人其痰液中 IL-6 和 IL-8 之基礎濃度較高¹³，同時痰液中的淋巴球及嗜酸性白血球計數也同步上升。

類固醇經由複雜的細胞及生化途徑來抑制發炎反應，它可以減少淋巴球、嗜伊紅性白血球、嗜鹼性球的流通。類固醇會壓制釋放 macrophage inflammatory protein 1- α (MIP-1 α)，inetracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)，IL1~6，IL8，IL11~13 及 TNF- α 。類固醇透過數個訊息傳遞途徑達成抑制發炎效果¹⁴。其中很重要的是經由抑制 histone acetyltransferases (HAT) 並加強 histone deacetylases (HDAC2) 的活性而關閉發炎基因表現。此外類固醇會活化抗發炎基因，且加強裂解會轉譯成發炎蛋白質的 mRNA。

文獻搜尋及評判

本文蒐錄之臨床試驗文獻是於 PubMed 網站的由 Haynes RB 發展出來 Clinical Queries 搜尋功能中鍵入關鍵詞 (copd acute exacerbation and corticosteroid) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized

表一：實證醫學證據等級

證據等級	證據來源	定義
A	隨機對照研究，具有相當豐富數量之研究族群及數據 (Randomized controlled trials, RCTs, Rich body of data.)	證據源自設計良好之隨機臨床試驗的一致性發現，需參與研究病人數目豐富之研究
B	隨機對照研究，數量有限之研究族群及數據 (Randomized controlled trials RCTs, Limited body of data.)	證據源自病人數量有限或次集團之隨機臨床試驗、隨機臨床試驗之系統分析(meta-analysis of RCT),或者研究結果不一致
C	非隨機之觀察性研究 (Nonrandomized trials. Observational studies).	證據源自非對照、非隨機或者觀察性研究
D	依據臨床經驗之專家共識 (Panel Consensus Judgment).	證據源自臨床經驗

[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) 搜尋治療類別，再從其中擇取人類的臨床試驗隨機對照研究文獻。將文獻內容依其證據來源，大致分成4級實證醫學證據等級(表一)。

全身性類固醇對 COPD 急性發作的治療效果

在 COPD 急性發作病患一般建議使用口服或靜脈注射全身性類固醇¹⁵，在平均住院日數、改善 FEV₁ 及改善低血氧 (PaO₂) 方面，全身性類固醇治療效果有顯著優於安慰劑對照組¹⁵⁻¹⁷。而且可減少早期復發及治療失敗率^{17,18}。

在 Wood-Baker RR. 於 2005 年所進行的整合性分析 (meta-analysis) 共收錄 9 個隨機分配試驗總共 921 人的研究，對於 COPD 急性發作之治療失敗率 (包括死亡、氣管內管插管、因 COPD 再入院)，使用全身性類固醇與安慰劑對照組相比較其 odds ratio 為 0.48 (95% CI 0.34-0.68)，每治療 9 個病患可避免 1 個治療失敗 (95% CI 6-14)⁶。

高劑量、中度劑量及低劑量類固醇暨短期、長期治療之定義

在文獻查證中對於類固醇的使用劑量及時間長短有許多不同的組合，我們把使用類固醇的劑量區分為高、中、低劑量三組¹⁹，定義高劑量類固醇為每日施打 Methylprednisolone 500 mg，中度劑量為每日施打 Methylprednisolone 160 mg 或每日 2 mg/每公斤體重，或者每日注射 600 mg 之 hydrocortisone，而低劑量則為每日施打 40 mg 之 Methylprednisolone 或者每日口服 30-60 mg 的 prednisolone。至於類固醇短期或長期治療，至今尚未有明確之時程定義，但是多數的類固醇研究其治療期間為 3 至 56 天。

不同劑量全身性類固醇治療效果之比較暨干擾因素探討

在高劑量類固醇 (表二) 最大型之 SCCOPE (Systemic Corticosteroid in Chronic Obstructive Disease Exacerbation) 研究中¹⁵，主要比較結果項目為治療失敗率、次要結果為住院日天數、FEV₁

變化值及六個月內死亡率。全身性類固醇治療組的 30 天及 90 天治療失敗率明顯低於安慰劑組 (第 30 天，23% vs. 33%，P=0.04; 第 90 天，37% vs. 48%，P=0.04)。治療組之住院日數顯著低於安慰劑組 (8.5 天 vs. 9.7 天, P=0.03)。FEV₁ 在治療組進步較快，但是二週後與安慰劑組之 FEV₁ 就無明顯差異。至於追蹤六個月內死亡率兩組之間並無顯著差異。整體而言，全身性類固醇治療可得到中度效益，最大的治療效果出現於前二週，為期八週之治療效果並未優於二週之治療。

中度劑量全身性類固醇 (表三) 之治療效果，Sayiner A.²⁰ 等人之研究顯示 3 天及 10 天的治療都能明顯改善氧氣分壓 (PaO₂) 及 FEV₁。而治療十天之效果優於 3 天之療程。另外一個 113 個病人的隨機對照研究²¹ 亦顯示中度劑量全身性類固醇治療可增進 FEV₁ (0.14 L vs. 0.02L，經 6 小時類固醇，P < 0.05)。類固醇治療除了考量劑量因素，欲了解口服與靜脈注射是否為干擾因子，Shortall A22 及 de Jong YP²³ 進行之臨床試驗研究顯示口服與靜脈注射全身性類固醇之療效並無差異，後者更建議使用口服類固醇治療 COPD 急性發作。

至於低劑量全身性類固醇 (表四)，Davies L¹⁶ 在 COPD 急性發作病人除標準治療之支氣管擴張劑、抗生素和氧氣外，加用 prednisolone 每天 30 mg 共治療 14 天，類固醇治療組之 FEV₁ 增加率明顯優於安慰劑組 (安慰劑組 FEV₁ 預測值百分率由 25.7% 升至 32.2%; 治療組由 28.2% 升至 41.5%，P < 0.0001)，類固醇治療組之住院日數亦短於安慰劑組 (7 天 vs. 9 天，P=0.027)。但是此研究排除了動脈血 pH 值小於 7.26 的 COPD 急性發作病人，值得深思的問題如此是否會導致選擇偏差 (Selection bias)。在 Shawn D¹⁸ 之研究以口服 prednisolone 每天 30 mg，治療十天，則治療組之 30 天 COPD 惡化復發率小於安慰劑組 (27% vs. 43%，P=0.05)，FEV₁ 亦達顯著進步，呼吸困難之症狀改善亦優於安慰劑組 (transitional dyspnea index score, 3.95 ± 4.62 vs. 2.07 ± 5.53, P=0.04)。另外在 Maltais F¹⁷ 同樣發現類固醇治療組之 FEV₁ 增加率優於安慰劑組。

短期全身性類固醇治療之副作用

在 Wood-Baker RR 之整合性分析研究⁶，接

表二：高劑量全身性類固醇

研究文獻	隨機對照試驗	雙盲試驗	病患數目	全身性類固醇劑量	全身性類固醇使用時間	主要觀測結果項目
Niewoehner et al ¹⁵ , 1999	是	是	N=271	Solu-medrol, 靜脈注射	3天後遞減劑量	治療失敗率*
			第一組 (n=80)	125 mg/每6小時	共治療8週	住院日數
			第二組 (n=80)	Solu-medrol, 靜脈注射	3天後遞減劑量	治療副作用
			對照組 (n=111)	5% dextrose, 靜注 每6小時	3天後使用安慰劑	

*治療失敗率-任何因素導致之死亡，必須插氣管內管及呼吸器使用，因COPD再入院，或者需加強藥物治療。

表三：中劑量全身性類固醇

研究文獻	隨機對照試驗	雙盲試驗	病患數目	全身性類固醇劑量	全身性類固醇使用時間	主要觀測結果項目
eBullard MJ et al ²¹ , 1996	是	是	N=113	Hydrocortisone:	4天後改口服	治療6小時後
			治療組 (n=60)	100 mg/每4小時	prednisolone 每天	FEV1, PEFR
			對照組 (n=53)		40 mg, 續用4天	
Sayiner A et al ²⁰ , 2001	是	否	N=34	Methylprednisolone	3天後給予安慰劑	第3天及第10天
			第一組 (n=17)	0.5 mg/kg 每6小時	共治療10天	之FEV1, PaO2
			第二組 (n=17)	Methylprednisolone		
			無對照組			
Shortall SP et al ²² , 2002	是	否	N=34	Methylprednisolone:		FEV1, 住院日數
			第一組 (n=19)	口服每6小時40 mg, 喘鳴消失後改每天口服40 mg		
			第二組 (n=15)	靜脈注射每6小時40 mg 喘鳴消失後改每天口服40 mg		

受類固醇治療的病患比較對照組有顯著較高之副作用發生率 (odds ration 2.29; 95% CI 1.55-3.38)。短期全身性類固醇治療可能導致之許多副作用包括高血糖、骨質流失、精神異常、高血壓、皮膚容易瘀傷及二度感染等²⁴。這些副作用中最常見的是高血糖。Conn H. 進行系統性分析臨床試驗顯示短期全身性類固醇治療會稍微增加二度感染之風險，也會增加急性精神病變之發生率²⁵，急性精神病變之發生率於每日接受小於40 mg prednisolone 治療的病人為1.3%，而每日接受 prednisolone 80 mg 治療則為18.4%，所幸在停止類固

醇後可很快恢復。此外全身性類固醇亦可導致呼吸肌及周邊肌肉無力，此肌病變和類固醇劑量高低有相關性²⁶。

多數臨床醫師認為全身性類固醇容易引起腸胃道出血，在一個針對全身性類固醇產生副作用的系統性分析²⁵，收集93篇隨機、雙盲對照研究文獻，類固醇治療組3335個病患中有13人出現消化性潰瘍，安慰劑組3267人有9人出現消化性潰瘍 (P > 0.05)，其差異並無統計學意義。

COPD 急性發作以高劑量類固醇治療之併發症¹⁵，其高血糖發生率顯著高於安慰劑組。至於

表四：低劑量全身性類固醇

研究文獻	隨機對照試驗	雙盲試驗	病患數目	全身性類固醇劑量	全身性類固醇使用時間	主要觀測結果項目
Davies L, et al ¹⁶ ,1999	是	否	N=56 實驗組 (n=29) 對照組 (n=27)	Prednisolone, 口服 30 mg/每天	14 天	FEV1, 住院日數
Shawn D, et al ¹⁸ ,2003	是	是	N=147 實驗組 (n=74) 對照組 (n=73)	Prednisone, 口服 40 mg/每天一次	10 天	FEV1,COPD 惡化復發率
Maltais F, et al ¹⁷ ,2002	是	是	N=128 實驗組 (n=62) 對照組 (n=66)	Prednisolone, 口服 30 mg/ 每 12 小時 x3 天	3 天後改劑量 40 mg/每天， 共 10 天	FEV1

表五：高劑量、中劑量、及低劑量全身性類固醇治療 OPD 急性發作之成效

	高劑量/對照組	中劑量/對照組	低劑量/對照組
治療失敗率	23% vs.33%,P=0.04 (第 30 天) 37% vs.48%,P=0.04 (第 90 天) 50.5 vs.54,P=0.58 (第 182 天)	NA*	NA*
住院日數 (天)	8.5/9.7 日,顯著縮短 ¹⁵ P=0.03	NA*	7/9 日,顯著縮短 ¹⁶ ,P=0.027 6/8 日,未達統計意義 ¹⁷
FEV1 改善 (mL)	二週後 FEV1 並無明顯差異 ¹⁵	236 vs.68,P=0.019 顯著改善 ²⁰ (治療第十天),	30 vs.16,P=0.007 顯著改善 ¹⁸ (治療第十天),
Pao2 增加 (mmHg)	NA*	21.2 vs.11.3,P < 0.01 顯著改善 ²⁰ (治療第十天)	7 ± 14 vs.4 ± 12, P < 0.05 顯著改善 ¹⁷ (治療第三天)
症狀改善	NA*	患者自覺症狀等級, 兩組皆顯著改善 ²¹	3.95 ± 4.62 vs.2.07 ± 5.53,P=0.04 ¹⁸ (過渡期的喘息指標分數)
COPD 惡化復發率	NA*	NA*	27% vs.43%,P=0.05, 顯著改善 ¹⁸ (30 天復發率)

NA* 無研究數據

嚴重之感染併發症，因為二度感染而需住院者，長時間八週的治療 (80 個病患中有 11 個) (80 個病患中有 1 個) 及安慰劑組 (111 個病患中有 4 個)，然而此差異並未達統計學顯著意義。

以中度劑量全身性類固醇治療 COPD 急性發作，Sayiner A.²⁰ 之研究發現 17 個病患中有 2 個

併發高血糖，此外並無發現其它併發症。

低劑量全身性類固醇與副作用之臨床研究¹⁸，治療組有顯著較高之食慾增加 (P=0.003)、體重上升 (P=0.01) 及失眠 (P=0.001)。在 Maltais F¹⁷ 的研究，低劑量全身性類固醇治療組有較高之高血糖發生率 (62 個病患中有 7 個)，安慰劑組 (66

表六：全身性類固醇治療 COPD 急性發作之實證醫學證據

全身性類固醇治療 COPD 急性發作	實證醫學證據等級
可改善 FEV ₁ ，縮短平均住院日數，可改善低血氧(PaO ₂)	Evidence A
建議使用口服或靜脈注射全身性類固醇於 COPD 急性發作之住院病患	Evidence A
全身性類固醇治療不會顯著引起腸胃道出血	Evidence A
高劑量類固醇長期八週之治療效果並未優於二週之短期治療	Evidence B
高劑量類固醇比低劑量有較多的嚴重感染併發症	Evidence B
高劑量和低劑量全身性類固醇治療組皆有較高之高血糖發生率	Evidence B
7-10 天的口服 30-40 mg prednisolone 是有效且安全的	Evidence C

個病患中有 0 個)。

目前研究之侷限及未來展望

對於目前 COPD 急性發作的臨床試驗研究仍受限於下列幾點 (1).COPD 急性發作之標準定義不一，目前全球醫界並沒有一致的定義。(2).各研究之主要觀測項目不同，包括治療失敗率、住院日數、FEV₁之改變、PaO₂值或 COPD 急性發作復發率，因此各研究之間難以直接比較數據。(3).欠缺臨床、生化或生理學上一個簡單優良的指標，此指標可提供 COPD 惡化或治療後進步的量化數據。(4).大部分研究乃比較全身性類固醇與安慰劑之效果，並無直接比較低、中、高不同劑量之療效，期待未來有此類大型隨機臨床試驗。

結論

歸納全身性類固醇治療 COPD 急性發作之實證醫學證據如表六。

對於 COPD 急性發作之住院病患建議使用口服或靜脈注射全身性類固醇。回顧數個隨機對照研究，高劑量全身性類固醇治療所獲得的益處並不優於低劑量全身性類固醇。長期之治療效果似乎也未優於短期 7 至 14 天之治療，併發症亦隨著治療期間增長而增加。

至於類固醇的最佳治療劑量尚待由大型隨機對照臨床試驗直接比較高劑量、中劑量、及低劑量時治療效果，並評估其併發症之產生。

基於療效、副作用與病人安全之考量，2006 年 "The Global Initiative for Chronic

Obstructive Lung Disease (GOLD)" 臨床治療指引對 COPD 急性發作治療之建議如下：口服或靜脈注射全身性類固醇被建議使用於 COPD 急性發作之住院病患^{15,16}。精確之建議劑量尚未清楚，但採用 7-10 天的每天口服一次 30-40 mg prednisolone 是有效且安全的。延長治療期間並不能得到更大益處反而會增加副作用之危險。

參考文獻

- 1.Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ,Ford ES,Redd SC. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Surveillance---United States, 1971--2000. MMWR 2002; 51: 1-16.
- 2.Department of Health Executive Yuan, Taiwan, ROC. Health and National Insurance Annual Statistics information service 2007;www.doh.gov.tw/統計資料/95 年主要死因統計.
- 3.Wang YC, Lin JM, Li CY, Lee LT, Guo YL, Sung FC. Prevalence and risks of chronic airway obstruction: a population cohort study in taiwan. Chest 2007; 131: 705-10.
- 4.Seemungal TR, Donaldson G, Bhowmik A, Jeffries D, Wedzicha J. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1608-13.
- 5.Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932-46.
- 6.Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, Walters EH, Walters JAE. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005; 25.
- 7.Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Arch Intern Med 2002; 162: 2527-36.
- 8.Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD - 2006 Update. Am J Respir Crit Care Med 2007.
- 9.Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106: 196-204.

10. Roberto RR. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398s-401s.
11. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003; 21: 46s-53s.
12. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224-38.
13. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114-20.
14. Barnes PJ. Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25: 451-68.
15. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941-7.
16. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 456-60.
17. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 698-703.
18. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2618-25.
19. Vondracek SF, Hemstreet BA. Is there an optimal corticosteroid regimen for the management of an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Pharmacotherapy* 2006; 26: 522-32.
20. Sayiner A, Aytemur ZA, Cirit M. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. *chest* 2001; 119: 726-30.
21. Bullard MJ, Liaw SJ, Tsai YH, Min HP. Early corticosteroid use in acute exacerbations of chronic airflow obstruction. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 139-43.
22. Shortall SP, Blum J, Oldenburg FA, Odgers L, Branscombe JM, Harrow EM. Treatment of patients hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: comparison of an oral/metered-dose inhaler regimen and an intravenous/nebulizer regimen. *Respir Care* 2002; 47: 154-8.
23. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or intravenous prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized controlled, double blind study. *Chest* 2007; 23.
24. Peter M.A. Calverley. The role of corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 235-45.
25. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994; 236: 619-32.
26. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 11-6.

Optimal Dosage of Systemic Corticosteroid for COPD with Acute Exacerbation— Evidence-Based Review

Chin-Shui Yeh, Ching-Hsiung Lin, Cheng-Hsiung Chen, and Kwo-Chuan Lin¹

Division of Chest Medicine, ¹Department of Internal Medicine, Changhua Christian Hospital, Taiwan

Short term therapy of systemic corticosteroids is the standard treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Several prospective randomized controlled trials demonstrated the clinical benefits of systemic corticosteroids to patients of COPD with acute exacerbation. However, the most optimal dosage regimen of systemic corticosteroid remains controversial. Most trials compared the effects of systemic corticosteroid and placebo without directly comparing medium-, high-, and low-dose regimens. Systemic corticosteroids improved the FEV₁ (Forced Expiratory Volume in 1 second) and the partial pressure of oxygen (PaO₂) significantly. The average length of stay in hospital was also shorter with the use of corticosteroid. Systemic corticosteroid use is associated with several adverse effects that are dose or duration dependent. Hyperglycemia is most common side effect ranging from low to high dose of steroid. Reported rates of secondary infection did not differ significantly among the corticosteroid and placebo, but the eight-week glucocorticoid group had the highest proportion of patients with serious infections. Based on efficacy, safety and adverse effects, the clinical guideline of American Thoracic Society (ATS) and European Respiratory Society (ERS) recommend the low dose corticosteroid regimens such as prednisone 30 to 40 mg orally once/day for 7-10 days in most patients with an acute exacerbation of COPD. (*J Intern Med Taiwan* 2008; 19: 387-393)