

慢性阻塞性肺病藥物治療新趨勢— 長效型支氣管擴張吸入劑

盧慶祥¹ 蕭詩如² 吳企華²

高雄健仁醫院 胸腔內科¹ 藥劑科²

摘要

慢性阻塞性肺病 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是常見且容易導致死亡的呼吸道疾病，吸入型支氣管擴張劑是治療 COPD 患者主要藥物。近年來新型長效型乙二型交感神經刺激劑和長效型抗膽鹼藥物陸續研發，臨床上也證實可有效改善 COPD 症狀及肺功能，且無明顯副作用，只要一天一次，更方便的給藥。因此目前在 2017 年 GOLD 指引，對於穩定型 COPD 患者，建議使用長效劑型支氣管擴張劑。

關鍵詞：慢性阻塞性肺病 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease; COPD)
長效型乙二型交感神經刺激劑 (Long-acting β_2 Sympathomimetic Agonists; LABA)
長效型抗膽鹼劑 (Long-acting Muscarinic Antagonists; LAMA)

前言

COPD 是相當常見的慢性病，根據我國行政院衛生福利部 2014 年統計，是台灣十大死因的第 7 位，約有 6% 的人口罹患此病¹，世界衛生組織統計 2010 年 COPD 是世界十大死因的第 3 位²。

COPD 是可預防也可治療的疾病，其特徵為持續性的呼氣氣流受阻，具漸進性且伴隨有呼吸道的慢性發炎反應。治療包括：預防、藥物、非藥物及外科手術，其中最重要的是預防，避免有害物質的接觸，如：戒菸。非藥物治療包括氧氣治療、肺部復健 (pulmonary rehabilitation)，外科手術通常用於嚴重的 COPD 患者^{1,3}。

COPD 藥物治療是為了降低病人症狀、

急性發作的頻率和嚴重度、改善病人健康狀態並增加運動耐受力 (exercise tolerance)，治療藥物種類分為支氣管擴張劑、類固醇藥物 (corticosteroids)、磷酸雙酯酶 4 型抑制劑 (phosphodiesterase-4 inhibitors) 等。依據 2017 年全球慢性阻塞性肺病倡議 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)，對於 COPD 穩定期的綜合評估與治療等方面進行了更新。第一步先使用肺計量器確診 (forced expiratory volume in one second/ forced vital capacity 小於 0.7；即， $FEV_1 / FVC < 0.7$)，第二步評估呼氣氣流阻塞程度，依 FEV_1 分成 GOLD1、2、3、4，第三步依據疾病症狀和急性惡化次數採用 ABCD 分組，如表一，其建議藥物如表二³。

支氣管擴張劑

支氣管擴張劑是 COPD 治療的主要藥物，常用藥物包含：乙二型交感神經刺激劑 (β_2 -agonists)、抗膽鹼藥物 (anticholinergics) 和茶鹼類藥物 (methylxanthines) 三種。支氣管擴張劑可以藉由吸入、口服、皮下或靜脈注射，但對於 COPD 患者，吸入劑是最好的投予方式，因為可在呼吸道發揮最大效果，而全身性副作用最少^{3,4}。病人接受吸入劑治療時，應指導病人正確吸入技巧，才能得到有效的治療。目前市面上有的吸入劑有定量吸入劑 (metered-dose inhaler, MDI)、乾粉吸入劑 (dry powder inhaler, DPI)、霧化液吸入劑 (soft mist inhaler, SMI) 及小容積噴霧器 (small volume nebulizer, SVN)，使用方式都不同，應依據病人情況與吸入裝置使用方法及配方，選擇適合病人的吸入劑⁵。

β_2 -agonists 又分為短效及長效，短效有 albuterol、fenoterol 和 terbutaline，於緊急需要時立即投予；長效有 salmeterol 和 formoterol，於平常規律使用。除 salmeterol 外，其他藥物均具有快速起始作用，可用於急性氣管痙攣，能快速緩解呼吸短促。 β_2 -agonists 的常見副作用包

含：震顫、竇性心搏過速、心律不整、低血鉀等，雖然吸入劑副作用相對較少，但在老年人仍需小心使用^{4,6,8}。

抗膽鹼藥物主要是阻斷乙醯膽鹼對蕈鹼類接受器 (muscarinic receptor) 的作用，也分為短效及長效，短效有 ipratropium；長效為 tiotropium。如果病人 COPD 症狀輕微且發作次數少，建議需要時再投予短效吸入劑，如果症狀嚴重且發作次數多，則建議規律使用長效吸入劑，以控制 COPD 症狀，由於長效抗膽鹼吸入劑藥效作用較慢，急性支氣管痙攣時不可使用。一般而言，抗膽鹼藥物吸收差，吸入劑型較不會造成全身性作用，常見副作用為口乾及味覺異常^{4,6,8}。

近年來研究學者致力於發展長效劑型來控制穩定型 COPD，新的長效型支氣管擴張劑主要分成兩部分：長效抗膽鹼製劑 (long-acting muscarinic antagonists, LAMA)、長效乙二型交感神經刺激劑 (long acting β_2 sympathomimetic agonists, LABA)，LAMA 主要藉由抑制蕈鹼類接受器上的乙醯膽鹼作用，而 LABA 主要是藉由增加 Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 的訊息傳遞而刺激 β_2 接受器，在過去十年，

表一：COPD 病人分類³

肺計量器確診		吸入支氣管擴張劑後 FEV ₁ /FVC 小於 0.7			
呼吸氣流受阻之嚴重程度分級	FEV ₁ 預測值				
	GOLD 1 : ≥ 80%				
	GOLD 2 : 50-79%				
	GOLD 3 : 30-49%				
	GOLD 4 : <30%				
評估症狀 / 惡化次數	族群	特徵	惡化次數 / 年	CAT	mMRC
	A	低風險 症狀少	≤ 1	<10	0-1
	B	低風險 症狀多	≤ 1	≥ 10	≥ 2
	C	高風險 症狀少	≥ 2	<10	0-1
	D	高風險 症狀多	≥ 2	≥ 10	≥ 2

症狀嚴重度評估問卷：CAT(COPD Assessment Test)、mMRC (modified British Medical Research Council)，CAT ≥ 10 或 mMRC ≥ 2 即屬生活品質不良。

一天使用一次的 tiotropium、一天使用兩次的 salmeterol、formoterol，已經被廣泛使用，不過近年來有許多新的長效劑型陸續被研發出來，因此接下來文章會介紹這些新的藥物及其角色，見表三。

一、新型長效抗膽鹼製劑 (LAMA)

新的 LAMA 目前在台灣取得許可證共有兩個藥物：glycopyrronium bromide、umeclidinium。

Glycopyrronium bromide 是一個合成的四級銨化物，屬於非選擇性作用於蕈鹼類接受器上，有口服及注射劑，可以抗唾液分泌、治療尿失禁，近年來研發出吸入劑型，作為 COPD 治療藥物。和 tiotropium 比較，作用時間較快，使用於中重度 COPD 患者，可以有效改善 FEV₁、臨床症狀、運動耐受力，常見副作用為口乾，發生率約 2.4%，2012 年以 Seebri[®]Breezhaler[®] 獲得歐盟許可證^{6,8}。

Umeclidinium 主要作用於呼吸道的平滑肌 M3 受體接受器上，常見副作用為鼻咽炎

(8%)、上呼吸道感染 (5%)，62.5μg 每天一次的乾粉吸入劑 (Incruse[®]Ellipta[®]) 已經在 2014 年獲得美國 FDA 許可證^{6,8}。

二、新型長效乙二型交感神經刺激劑 (LABA)

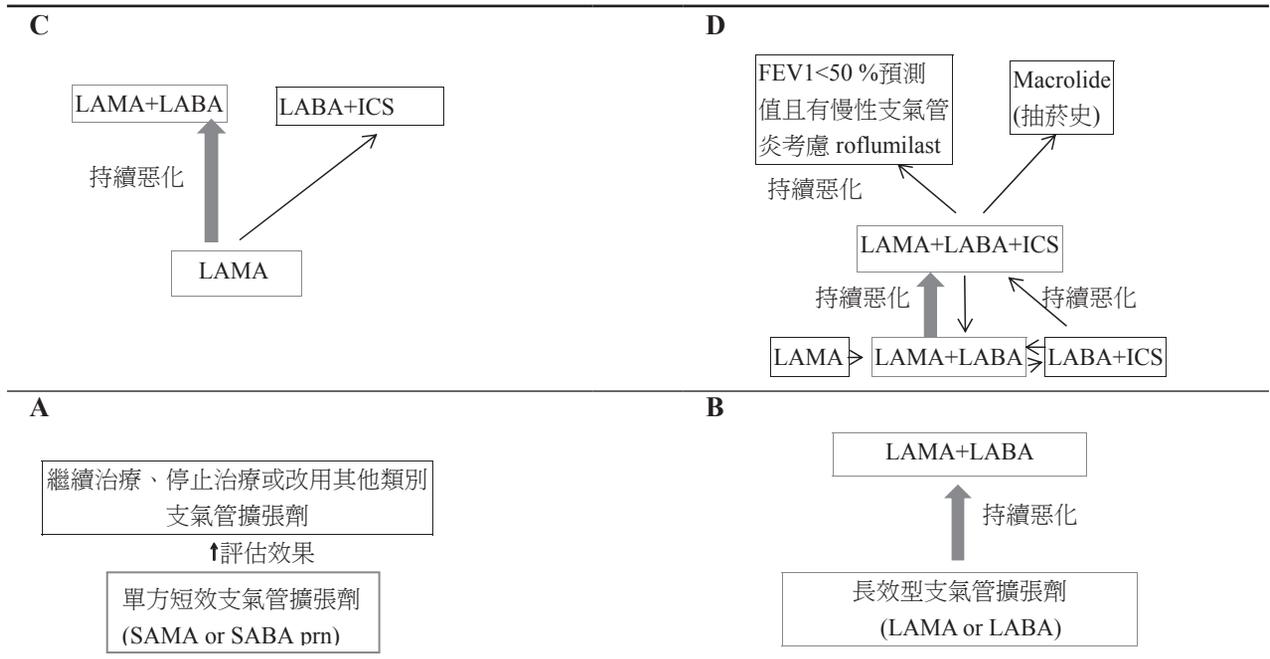
LABA 最近取得台灣許可證共有三個藥物：indacaterol、vilanterol、olodaterol。

其中 indacaterol 和 salmeterol 比較起來作用時間快、作用時間長，主要的副作用為頭痛 (5.1%)、咳嗽 (6.5-24%)、鼻咽炎 (5.3%)、顫抖、心搏過快，2009 年在歐盟以 150 μg、300μg Onbrez[®]Breezhaler[®] 取得許可證，2011 年在美国以 75 μg Arcapta[®]Neohaler[®] 取得許可證。

Vilanterol 屬於長效型且對於 β₂ 受體有極高專一性，和 salmeterol 比起來作用時間快、作用時間長，在市場上和吸入型類固醇 fluticasone (Relvar[®]Ellipta[®]) 或和 umeclidinium (Anoro[®]Ellipta[®]) 合併使用。

Olodaterol 是另一個長效 β₂ agonist，具有劑量依賴 (dose dependent) 的支氣管擴張效果，而且支氣管擴張效果可以維持 24 小時，目前有

表二：COPD 患者藥物治療選擇³



SABA: short-acting β₂ agonist; SAMA: short-acting muscarinic antagonist.

LABA: long-acting β₂ agonist; LAMA: long-acting muscarinic antagonist.

ICS: inhaled corticosteroid; prn: when necessary.

➡ 較推薦之升階藥物。

和 tiotropium 一起使用 (Spiolto[®]Respimat[®])，以及單獨使用 (Striverdi[®]Respimat[®])⁶。

三、LAMA-LABA 複方製劑

複方治療包含兩個機轉不同的長效支氣管擴張劑，主要用於單方治療後仍無法控制良好的病患，LAMA 和 LABA 一起併用具有加乘支氣管擴張的效果，在實驗室研究顯示 β_2 agonist 可以活化 β_2 節前神經而降低 acetylcholine 的釋放。而且在低劑量時呈現線性反應，但隨著劑量增加會出現平緩曲線的效果，因此臨床上認為使用單一成分高劑量，只會增加少許臨床效益，但可能增加副作用⁷。除此之外，複方劑型可以減少給藥次數，增加病人對藥品的依順性。因此目前 2017 年 GOLD 指引建議，除了族群 A (低風險、症狀少) 的患者，有症狀時使用短效支氣管擴張劑，其他穩定型 COPD 患者，應優先使用長效劑型³，而 LAMA+LABA 複方劑型則用於單方劑型無法控制症狀者，見

表二。目前台灣已取得許可證複方劑型包括 glycopyrronium + indacaterol、umeclidinium + vilanterol、olodaterol + tiotropium (表三)。

Glycopyrronium + indacaterol (Ultibro[®]Breezhaler[®]) 是歐洲 LAMA-LABA 複方第一個取得 COPD 治療許可證的藥物，2014 年 Ulrik CS 學者進行系統性研究，共蒐集 9 個研究 (6116 人)，使用複方劑型 glycopyrronium + indacaterol，和其他長效型支氣管擴張劑 (indacaterol、glycopyrronium、tiotropium、salmeterol/fluticasone) 比較，發現 glycopyrronium + indacaterol 可以明顯改善患者臨床症狀包括：健康狀態、FEV1、惡化次數、運動耐力時間⁹。

Umeclidinium + vilanterol (UMEC/VI, Anoro[®]Ellipta[®]) 是 LAMA-LABA 複方在美國最早取得許可證的藥物，所以至今已經有許多研究證實其療效及安全性，2016 年 Singh D 學者採取事後分析研究 (post hoc analysis) 發現，在統計 24 週治療期間，UMEC/VI 62.5/25 μ g 和

表三：新型長效吸入劑之比較

	各國許可證	GOLD 等級	劑型	健保價 (元)
LAMA		B, C, D		
Glycopyrronium (Seebri [®])	EU, TW		Breezhaler [®] Dry powder	1201
Umeclidinium (Incruse [®])	EU, US, TW		Ellipta [®] Dry powder	1156
LABA		B, C, D		
Indacaterol (Onbrez [®])	EU, US, TW		Breezhaler [®] Dry powder	933
Olodaterol (Striverdi [®])	US, TW		Respimat [®] Soft-mist inhaler	1041
LAMA+LABA		B, C, D		
Glycopyrronium+Indacaterol (Ultibro [®])	EU, TW		Breezhaler [®] Dry powder	1611
Umeclidinium+Vilanterol (Anoro [®])	EU, US, TW		Ellipta [®] Dry powder	1502
Olodaterol+tiotropium (Spiolto [®])	EU, US, TW		Respimat [®] Soft-mist inhaler	1585
LABA+ICS		C, D		
Vilanterol/fluticasone (Relvar [®])	EU, US, TW		Ellipta [®] Dry powder	861

EU: European Union, US: United States, TW: Taiwan.

UMEC 62.5 μ g、VI 25 μ g、安慰劑、tiotropium 18 μ g 相比，UMEC/VI (44%) 比 UMEC (50%)、VI (56%)、安慰劑 (75%)，有效降低發生急性惡化的風險，而 UMEC/VI 和 tiotropium 比較也有較低急性惡化比率 (41% vs.59%, HR 0.57)¹⁰。

四、新型 LABA-ICS 複方製劑

研究證據顯示 LABA 併用 ICS 於 COPD 患者具有加乘的效果，尤其是嚴重氣道發炎患者，ICS 可以減少 β 接受器過度表現，LABA 具有減少類固醇用量的效果 (steroid-sparing effect)。之前市面上 LABA-ICS 複方製劑屬於一天兩次的劑型，如：fluticasone/salmeterol (Seretide[®])、budesonide/formoterol (Symbicort[®])，而台灣最近取得許可證的是 vilanterol/fluticasone (Relvar[®]Ellipta[®])，為一天使用一次的新劑型，與 fluticasone/salmeterol 比較療效相當，副作用亦無明顯差異¹¹。

結 論

長效型藥物是目前 COPD 治療的新趨勢，相較於之前傳統支氣管擴張劑，這些藥物作用更強、時間更長，只要一天一次，可以提升病人服藥依順性。不過仍有些問題值得我們去思考，如臨床上應該先用 LABA 或 LAMA、何時開始合併治療、藥物使用的成本效益等，而且這些新的複方製劑其劑型不盡相同，目前也缺乏彼此直接比較 (head-to-head) 的研究，以及長期使用的安全性，希望未來能提供更多相關研究，做為臨床使用及參考。

參考文獻

1. 台灣胸腔暨重症加護醫學會。慢性阻塞性肺病2014診治指引。
2. Burney PG, Patel J, Newson R, et al. Global and regional trends in COPD mortality, 1990-2010. *Eur Respir J* 2015; 45: 1239-47.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. www.goldcopd.org.
4. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease. UpToDate online. Available at <http://www.uptodate.com>. (cited:2016/11/3)
5. 台灣胸腔暨重症加護醫學會。自在呼吸健康網。 <http://www.asthma-copd.tw/inhaler.php>.
6. Barjaktarevic IZ, Arredondo AF, Cooper CB. Positioning new pharmacotherapies for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 24:1427-42.
7. Singh D. New combination bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and future perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79: 695-708.
8. Cohen JS, Miles MC, Donohue JF, et al. Dual therapy strategies for COPD: the scientific rationale for LAMA + LABA. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 785-97
9. Ulrik CS. Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 331-8.
10. Singh D, Maleki-Yazdi MR, Tombs L, et al. Prevention of clinically important deteriorations in COPD with umeclidinium/vilanterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1413-24.
11. Dransfield MT, Feldman G, Korenblat P, et al. Efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol (100/25 mcg) versus twice-daily fluticasone propionate/salmeterol (250/50 mcg) in COPD patients. *Respir Med* 2014; 108: 1171-9.

A New Era of Therapeutic Strategies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease — Long-acting Bronchodilator Inhalers

Ching-Hsiang Lu¹, Shih-Ju Hsiao², and Chi-Hua Wu²

¹Division of Chest Medicine, ²Department of Pharmacy, Jiannren Hospital, Kaohsiung, Taiwan

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the leading cause of morbidity and mortality in pulmonary diseases worldwide. Inhaled bronchodilators are the main therapeutic agents for COPD. Long-acting muscarinic antagonists and long-acting β_2 sympathomimetic agonists have been developed in recent years. These agents have been proven to improve COPD symptoms and pulmonary functions. They have no significant adverse effects. The once-daily dosing is also more convenient for patients. Both agents are now recommended by the GOLD Strategy as a mainstay treatment for stable COPD patients. (J Intern Med Taiwan 2017; 28: 59-64)