



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：璩大成

主編：吳淑娟

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智、吳宗修

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2780

創刊：94 年 03 月 15 日

112 年 06 月第 215 期

本期專題

1. 新藥介紹：lemborexant (Dayvigo®)
2. 淺談 2023 年慢性阻塞性肺病 GOLD 治療指引更新概要

新藥介紹：lemborexant (Dayvigo®)

撰稿：鄧筱叡藥師；校稿：許馨丰總藥師

壹、前言

許多人都曾經歷某種程度的失眠。研究顯示，約有 35%-50% 的成年人有失眠症狀^{1,2,3}。根據 2017 年臺灣睡眠醫學會，一個十年的橫斷性重覆調查結果顯示，臺灣慢性失眠症的盛行率為 11.3%，女性與男性慢性失眠分別是 13.9% 和 8.6%⁴。失眠的病因涉及遺傳、環境、行為和心理因素的結合，這些因素會導致過度的覺醒 (hyperarousal)²。藥物、飲食、精神疾患、生理時鐘改變等亦會造成失眠問題。2016 年美國醫師協會 (American College of Physicians)，無論導致失眠的潛在因素是否已確定，建議認知行為療法 (cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I) 為失眠的第一線治療方法，其次才是藥物治療⁵。依據藥理分類，目前主要治療失眠的藥物有苯二氮平類 (benzodiazepines, BZD)、非苯二氮平類苯二氮平受體作用劑 (non-benzodiazepine benzodiazepine receptor agonists, non-BZD；又稱 Z-drug)、雙重食慾素受體拮抗劑 (dual orexin receptor antagonist, DORA)、褪黑激素受體促效劑 (melatonin receptor agonist)、褪黑激素、鎮靜類抗憂鬱劑 (sedative antidepressants)⁶。美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 於 2014 年、2019 年和 2022 年核准了三個 DORA 藥物，分別是 suvorexant、lemborexant 和 daridorexant。目前臺灣衛生福利部食品藥物管理署僅核准了 lemborexant。因此，本文針對 lemborexant 的藥理機轉、藥物動力學、有效性與安全性等進行綜述。

貳、機轉與適應症

食慾素 (orexin) 有 orexin-A 和 orexin-B 兩種，它們存在於下視丘中，投射到大腦皮層 (cerebral cortex)、扣帶皮層 (cingulate cortex)、伏隔核 (nucleus accumbens)、背側縫核 (dorsal raphe nucleus)、藍斑 (locus coeruleus) 和視丘室旁核 (paraventricular thalamus)⁷。食慾素神經肽信號系統在調節睡眠與覺醒狀態方面起著重要的作用。食慾素第一型受體 (orexin 1 receptor, OX1R) 對 orexin-A 有較高的親和力，但對 orexin-B 的親和力則較低；食慾素第二型受體 (orexin 2 receptor, OX2R) 對 orexin-A 和 orexin-B 具相似的高親和力⁸。Lemborexant 是 OX1R 和 OX2R 的競爭性拮抗劑。

OX1R 和 OX2R 的活性略有不同。當被激活時，OX1R 可抑制快速動眼期 (rapid eye movement, REM) 啟動，而 OX2R 會同時抑制 REM 和非快速動眼期 (non-rapid eye movement, NREM)⁸。Lemborexant 透過阻止 OX1R 和 OX2R 的激活來促進睡眠。Lemborexant 阻斷促進覺醒的 orexin-A 和 orexin-B 在上述二個受體上的結合，抑制覺醒的維持，從而促進睡眠⁷。

臺灣衛生福利部食品藥物管理署於 110 年 9 月核准了 lemborexant (Dayvigo[®]) 5 mg 與 10 mg 兩種含量。其核准適應症為失眠症。該藥物劑型為膜衣錠。成人建議劑量為 5mg，每晚最多服用一次，睡前服用。建議預留 7 小時或以上的睡眠時間。最大建議劑量為每日一次 10 mg。與高脂飲食同時服用，藥物吸收率會略微降低，故隨餐或餐後立即服用，入睡時間可能會延遲。用於腎功能不全病人，毋需調整劑量；輕度肝功能不全的病人無需調整劑量；中度肝功能不全的病人，最大建議劑量為 5 mg；重度肝功能不全病人尚未進行相關研究，因此對於重度肝功能不全的病人不建議使用；老年病人不需要調整劑量，然而相對於成年病人，老年病人使用 lemborexant 的嗜睡發生率較高，特別是使用 10 mg 劑量相較於 5 mg 劑量，嗜睡的發生率更高，因此建議在使用高於 5 mg 的劑量時，需要謹慎使用，尤其是要注意跌倒的潛在風險⁹。

參、藥物動力學¹⁰

口服給藥 lemborexant 會被迅速吸收。空腹服藥時，到達最高血中藥物濃度所須時間 (Tmax) 約為 1-3 小時；與高脂肪食物併用，Tmax 會延長到 3-5 小時，最高血中藥物濃度 (Cmax) 則降低了 23%。Lemborexant 在肝臟中被廣泛代謝，其主要代謝途徑為 CYP3A4，少部分則由 CYP3A5 代謝。此藥主要循環代謝物為 M10 (原型藥的 12%)，其具有藥理活性且與 lemborexant 有相似的結合能力和親和力；其餘代謝物為 M4、M9 和 M18，這些代謝物總含量超過藥品總暴露量的 10%。此藥約有 57.4% 由糞便排除，29.1% 由尿液排除；lemborexant 5 mg 和 10 mg 的半衰期分別為 17 和 19 小時。

肆、交互作用^{9,11,12}

Lemborexant 應避免和中度或強效 CYP3A 抑制劑/誘導劑併用。當與弱效 CYP3A 抑制劑併用，lemborexant 的最大建議劑量是 5 mg。合併使用中度 CYP3A 抑制劑 (如 fluconazole) 或強效 CYP3A 抑制劑 (如 itraconazole)，會使 lemborexant 的暴露量 (area under curve, AUC)

增加 4 倍，C_{max} 增加 1.5 倍。與強效 CYP3A 誘導劑(如 rifampicin) 共同給藥，則 lemborexant 的 C_{max} 和 AUC_{0-inf} (時間零至無限大血清濃度對時間曲線下面積) 降低>90%，而導致療效降低。與酒精併用時，會增加藥物 C_{max} 35%和 AUC 70%，而使鎮靜副作用增強，故服用此藥，不可與酒精併服。

伍、臨床實證

SUNRISE 1 是由 Russell Rosenberg 等人所進行的一項第三期、多中心、雙盲、隨機分配、平行分組、安慰劑與活性藥物的對照試驗，其透過睡眠史、睡眠日誌 (sleep diary) 和睡眠多項生理檢查 (polysomnography) 來探討 lemborexant (LEM) 的療效與安全性。研究受試者女性需年滿 55 歲和男性年滿 65 歲，並且依據第五版精神疾病診斷與統計手冊 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) 診斷為失眠症 (insomnia disorder) 的病人，總共有 1006 名。研究地點為北美和歐洲，分為四組，病人隨機給予 lemborexant 5mg (LEM5) 和 lemborexant 10mg (LEM10) 為實驗組，以 zolpidem ER 6.25mg 和安慰劑為對照組。給藥 1 個月後，相比於 zolpidem ER 6.25mg 和安慰劑，兩組 LEM 的持續性睡眠所需潛伏時間 (latency to onset of persistent sleep, LPS)、睡眠效率 (sleep efficiency, SE) 和睡後醒來時間 (wake after sleep onset, WASO) 相對於基線，lemborexant 具有顯著統計學的改善¹³。對 SUNRISE 1 數據的進一步分析顯示，與安慰劑和 zolpidem ER 相比，LEM 導致快速眼動睡眠顯著增加，並顯著減少進入快速眼動睡眠的潛伏期。此數據表示，LEM 可能會解決老年人失眠患者常見的一些睡眠結構變化¹⁴。

SUNRISE 2 是 LEM 的第二個三期試驗，其目的是探討 LEM 與安慰劑相比在 6 個月 (第 1 期) 和 12 個月 (第 2 期) 期間對失眠症病人的長期療效和安全性。由 Mikko Kärppä 等人所進行的一項第三期、多中心、全球性 (北美、歐洲、亞洲和大洋洲)、雙盲、隨機分配、平行分組、安慰劑對照試驗。受試者需年滿 18 歲的男性與女性，DSM-5 診斷為失眠症者。SUNRISE 2 還包括以入睡和/或睡眠維持問題為特徵的失眠症患者；SUNRISE 1 則包含患有睡眠維持性失眠症的參與者，若入睡困難同時有睡眠維持困難者，也會納入。受試者需進行使用電子睡眠日記的訓練，並指示他們在第二次篩選訪問之前至少連續七個早晨完成日記。滿足研究資格的參與者，進入 14-17 天的單盲安慰劑導入期。接下來是第一個 6 個月的安慰劑對照治療期，受試者隨機 (1:1:1) 接受 LEM5、LEM10，和安慰劑。第二個 6 個月治療期間，原本接受安慰劑治療組，以 1:1 的比例重新隨機接受 LEM5、LEM10 治療。而原本 LEM 參與者繼續接受與他們最初接受的相同劑量治療。總共有 949 人參與了這項研究，其中 78.2% 完成了第一期；其中 91.2% 的參與者繼續完成了第二期。研究顯示，第一期的結果，與安慰劑相比，LEM5 和 LEM10 的入睡所需時間 (sleep onset latency, SOL) 在統計學上顯著降低，這些減少的現象在治療的第一週觀察到，並在為期 6 個月和 12 個月的治療期間持續保持，表明早期的益處能夠持久。此外，相比於安慰劑組，LEM 兩個劑量組在入睡 (sleep onset) 和睡眠維持 (sleep maintenance) 方面均有顯著統計學的改善¹⁵。兩個第三期臨床試驗的療效結果比較如表一。

表一、 SUNRISE 1 與 SUNRISE 2 的療效結果比較

療效指標	SUNRISE 1**				SUNRISE 2			
	監測時間	安慰劑 (n=208)	LEM 5 (n=266)	LEM 10 (n=269)	監測時間	安慰劑 (n=318)	LEM 5 (n=316)	LEM 10 (n=315)
入睡所需時間與基線的差異(分鐘)	一周後	-6.8	-22.5	-21.9	六個月後	-11.43	-21.81	-28.21
	一個月後	-8.1	-25.2	-24.8				
睡眠效率與基線的差異(%)	一周後	6.7	10.6	14		9.64	14.19	14.31
	一個月後	8.4	12.9	16.1				
睡後醒來時間與基線的差異(分鐘)	一周後	-27.9	-39.3	-55.1		-29.28	-46.75	-41.95
	一個月後	-36.0	-44.5	-58.0				
睡眠品質評分					0.9	1.2	1.2	
晨間警覺評分					0.78	0.93	1.04	

**實驗組：lemborexant 5mg (LEM5) 有 208 人；lemborexant 10mg (LEM10) 有 269 人。對照組：zolpidem ER 6.25mg 有 263 人；安慰劑有 208 人。

陸、副作用和注意事項

在安全性評估方面，lemborexant 5 mg 和 10 mg 皆具有良好的耐受性，因不良反應而停藥的發生率低，分別為 1.4% 和 2.6%。常見的不良反應包括嗜睡 (7% - 10%)、疲勞 (7% - 10%)、頭痛 (5% - 6%)、噩夢 ($\leq 2\%$) 或睡眠癱瘓 (1% - 2%)¹⁶。此藥沒有生理依賴性，也不會在停藥後產生明顯的戒斷症狀，但禁用於猝睡症 (narcolepsy) 病人⁹。

柒、結論

針對食慾素受體治療睡眠障礙的療法，成為失眠症成人患者 (包含 65 歲以上長者) 的新選擇。Lemborexant 在每晚 5mg 和 10mg 的劑量下，已經證明能夠治療以入睡困難、睡眠維持困難或兩者都存在的失眠症。根據目前研究結果，lemborexant 沒有生理依賴性，也沒有停藥後的戒斷症狀，這是相較於 BZD 與 Z-drug 的優勢。目前仍有其他的 DORA 正在臨床開發中，其研究結果有望能揭示它們如何特異性調節特定睡眠狀態。

捌、參考資料

1. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487-504.
2. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA*. 2013;309(7):706-16.
3. Deak MC, Winkelmann JW. Insomnia. *Neurol Clin*. 2012;30(4):1045-66.
4. Taiwan Society of Sleep Medicine. 2017 trend in prevalence of sleep problems in Taiwan: a 10-years cross sectional study. Available at <http://www.tssm.org.tw/file/1494489550.pdf> Accessed 05/2023.
5. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, et al. Clinical guidelines committee of the american college of physicians. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the american college of physicians. *Ann Intern Med*. 2016;165(2):125-33.
6. Perlis ML, Posner D, Riemann D, et al. Insomnia. *Lancet*. 2022;400(10357):1047-1060.
7. Sun Y, Tisdale RK, Kilduff TS. Hypocretin/orexin receptor pharmacology and sleep phases. *Front Neurol Neurosci*. 2021;45:22-37.
8. Waters K. Review of the efficacy and safety of lemborexant, a dual receptor orexin antagonist (DORA), in the treatment of adults with insomnia disorder. *Ann Pharmacother*. 2022 ;56(2):213-221.
9. 衛采製藥股份有限公司。達衛眠錠仿單。Available at <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D31.aspx?LicId=52028145>. Accessed 05/2023.
10. Micromedex : Lemborexant / pharmacokinetics. Available at <https://www.micromedexsolutions.com/> Accessed 05/2023.
11. Landry I, Aluri J, Nakai K, et al. Evaluation of the CYP3A and CYP2B6 drug-drug interaction potential of lemborexant. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021 ;10(6):681-690.

- 12.Landry I, Hall N, Aluri J, et al. Effect of alcohol coadministration on the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of lemborexant: A randomized, placebo-controlled crossover study. *Journal of Psychopharmacology*. 2022;36(6):745-755.
- 13.Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, et al. Comparison of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of older adults with insomnia disorder: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2019 ;2(12):e1918254.
- 14.Moline M, Zammit G, Cheng JY, et al. Comparison of the effect of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release on sleep architecture in older adults with insomnia disorder. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(6):1167-1174.
- 15.Kärppä M, Yardley J, Pinner K, et al. Long-term efficacy and tolerability of lemborexant compared with placebo in adults with insomnia disorder: results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2. *Sleep*. 2020;43(9):zsaa123.
- 16.UpToDate, Lemborexant: adverse reactions. Available at <https://www.uptodate.com/> Accessed 05/2023.

淺談 2023 年慢性阻塞性肺病 GOLD 治療指引更新概要

撰稿：林思雯藥師；校稿：陳又任藥師

壹、前言^{1,2,3}

慢性阻塞性肺病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）是醫院中經常看到的病症，為呼吸道長期發炎導致無法恢復之氣流阻塞，使得氣流無法在呼吸道暢通進出的疾病，是不可逆的呼吸道阻塞疾病，為了改善診斷和治療結果，每一年，慢性阻塞性肺病全球倡議組織（global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD）都會根據分析更新指引，進一步改善藥物治療和診斷方式。歷經數次細部修改，終於在 2022 年 11 月發表 2023 年 GOLD 治療指引。

世界衛生組織（WHO）曾估計 2030 年慢性阻塞性肺病會成為全球第三大死因，但卻早已在 2012 年搶先達到，2012 年全球因其死亡的人數超過 300 萬人，佔了全球死亡人數 6%，平均每 10 秒鐘全球就有一個人死於慢性阻塞性肺病。更有研究指出，未來十年內將晉升至十大死因首位。而在台灣，此疾病對於國人健康的影響同樣不可小覷，2021 年慢性阻塞性肺病為國人第八大死因，與 2020 年相較，2021 年死亡的人數增加了 10.3%，許多人患病多年因其或併發症而死亡。由於人口老化，死亡人口年齡主要分布在 65 歲以上，預期未來盛行率將逐年增加，慢性阻塞性肺病晚期患者甚至需靠呼吸器才能維生，且日常生活需要他人照料，因此相關的醫療支出和家庭經濟負擔相當龐大，不可忽視。

本篇探討 2023 年 GOLD 治療指引藥物治療之主要更新及建議內容，提供臨床最新的藥物治療選擇。

貳、慢性阻塞性肺病的定義^{1,4}

2023 年 GOLD 指引更新了對於 COPD 的定義，將 COPD 定義為一種異質性肺部疾病，其特點是由於呼吸道（支氣管炎、細支氣管炎）或肺泡（肺氣腫）異常引起的慢性呼吸道症狀（呼吸困難、咳嗽、痰液產生、急性惡化），導致持續且漸進性的氣流阻塞。

慢性阻塞性肺病通常是由吸入香菸或其他有害微粒或氣體等環境因素引起的慢性發炎導致。這種疾病是逐漸惡化的，可能會對日常生活造成嚴重影響。另外，最新指引中，除了以往著重的抽菸因素，更加強調環境因素和遺傳因素對疾病的影響。

參、疾病評估指標演進與發展^{1,4,5}

由於要儘早診斷出慢性阻塞性肺病，並進行預防疾病進展的干預措施，因此 2023 年 GOLD 指引加入了 PRISm（preserved ratio impaired spirometry）和 Pre-COPD 兩個新術語，PRISm 是指受測者在吸入支氣管擴張劑後，用肺量計（spirometry）作檢查，用力呼氣一秒呼氣量（forced expiratory volume in one second, FEV1）與肺活量（forced expiratory volume in one second, FVC）之比值（FEV1/FVC）仍然在正常範圍內（>0.7）但其 FEV1<80%。而 Pre-COPD 是指任何年紀的患者，在肺量計（spirometry）檢查後，FEV1/FVC 在正常範圍內（>0.7），

但卻已經有呼吸道症狀（respiratory symptoms）或結構性損傷（如肺氣腫）或功能異常（如肺部過度充氣或 FEV1 快速下降）的人，不論 PRISm 還是 Pre-COPD 都表示未來有發生氣流阻塞的風險。

2022 年版的 GOLD 指引以 modified medical research council dyspnea questionnaire (mMRC) 及 COPD assessment test (CAT) 分別評估呼吸困難程度及症狀嚴重度，加上急性惡化史，依上述指標將病人分為 ABCD 四組（圖一）。



圖一、2022 年 GOLD 評估慢性阻塞性肺病的嚴重度指標⁶

而 2023 年版的 GOLD 指引將之前的 C 和 D 組結合為 E 組（圖二），強調急性惡化的臨床重要性，並建議對於分類為 A、B 和 E 的患者進行不同的治療方案，所以現在不管症狀輕重，只要急性發作風險高都視為 E 組，E 其實就是 exacerbations（發作）的縮寫，而此 ABE 分組決定了起始的藥物治療。



圖二、2023 年 GOLD 修正後評估慢性阻塞性肺病的嚴重度指標¹

肆、藥物治療^{1,4,5}

在藥物治療方面，通常也會與非藥物治療一同施行，如：戒煙、教育病人疾病觀念、運動、疫苗、肺復健（pulmonary rehabilitation），而吸入治療是 COPD 治療的基石，因此病人正確使用吸入器及遵醫囑性對於病人至關重要。

一、穩定期慢性阻塞性肺病常用藥物

穩定期慢性阻塞性肺病主要治療目標在於減低肺阻塞所造成的症狀及風險，藥物治療部分以吸入型支氣管擴張劑治療為主。此類藥可分為乙二型交感神經刺激劑（beta2-agonists）與抗膽鹼藥物（anticholinergics），此兩種藥物可以單獨或合併給予，兩種藥物均有長效劑型和短效劑型。長效吸入型支氣管擴張劑是目前治療慢性阻塞性肺病最重要的藥物。常見的吸入型藥物及口服藥物如表一、表二。

表一、穩定期慢性阻塞性肺病常用吸入型藥物¹

藥物學名	吸入器種類	作用時間
乙二型交感神經刺激劑		
*SABA		
Fenoterol	aMDI	4-6 小時
Salbutamol (Albuterol)	aMDI, bDPI	4-6 小時
#LABA		
Indacaterol	bDPI	24 小時
Olodaterol	cSMI	24 小時
抗膽鹼藥物		
†LAMA		
Glycopyrronium	bDPI	12-24 小時
Tiotropium	cSMI	24 小時
Umeclidinium	bDPI	24 小時
SABA/#SAMA 複方		
Fenoterol/Ipratropium	aMDI	6-8 小時
LABA/LAMA 複方		
Indacaterol/Glycopyrronium	bDPI	12-24 小時
Formoterol/Glycopyrronium	aMDI	12 小時
Vilanterol/Umeclidinium	bDPI	24 小時
Olodaterol/Tiotropium	cSMI	24 小時
LABA/§ICS 複方		
Formoterol/Beclomethasone	aMDI, bDPI	12 小時
Formoterol/Budesonide	aMDI, bDPI	12 小時
Salmeterol/Fluticasone	aMDI, bDPI	12 小時
Vilanterol/Fluticasone furoate	bDPI	24 小時
Mometasone /Formoterol	aMDI	12 小時

藥物學名	吸入器種類	作用時間
LABA/LAMA/ICS 複方		
Fluticasone/Umeclidinium/Vilanterol	bDPI	24小時
Beclometasone/Formoterol/Glycopyrronium	aMDI	12 小時
Mometasone/Glycopyrronium/Indacaterol	aDPI	24 小時

* SABA (short-acting β_2 receptor agonists) =短效型乙二型擬交感作用劑;

LABA (long-acting β_2 receptor agonists) =長效型乙二型擬交感作用劑;

† LAMA (long-acting muscarinic antagonists) =長效型膽鹼拮抗劑;

‡ SAMA (short-acting muscarinic antagonists) =短效型膽鹼拮抗劑;

§ ICS (inhaled corticosteroids) =吸入型類固醇;

a MDI (metered-dose inhaler) =定量噴霧吸入器;

b DPI (dry powder inhaler) =乾粉吸入器;

c SMI (soft mist inhaler) =軟薄霧噴霧吸入器

表二、慢性肺阻塞肺病穩定期常見抗炎藥物種類¹

穩定期 COPD 的抗發炎治療	
吸入性類固醇	<ul style="list-style-type: none"> ● ICS 和 LABA 的治療組合比單用 ICS 更有效地改善 COPD 中度到重度嚴重患者的肺功能和健康狀況，並減少急性發作（證據 A）。 ● 常規使用 ICS 會增加肺炎的風險，尤其是患有嚴重疾病的患者（證據 A）。 ● 在血液及痰液中，較低數量的嗜伊紅性白血球與 proteobacteria（特別是嗜血桿菌）的存在具有相關性，因此會增加細菌感染和肺炎的風險。 ● 若單獨使用 ICS，證據顯示血液嗜伊紅性白血球數 < 2% 會增加肺炎的風險（證據 C）。 ● LABA + LAMA + ICS 的三合一療法相較於 LABA + ICS、LABA + LAMA 或單獨使用 LAMA 治療更可以改善肺功能和健康狀況，並減少惡化發作（證據 A）。最近的數據顯示，相對於 LABA + LAMA 的二合一療法，LABA + LAMA + ICS 的三合一療法對於頻繁發作或有嚴重急性惡化病史的 COPD 患者的死亡風險有降低的效果。 ● 單一吸入器治療可能比多個吸入器更方便且有效。
口服類固醇	<ul style="list-style-type: none"> ● 長期使用口服類固醇會有許多副作用（證據 A），並沒有證據顯示具有益處（證據 C）。
PDE4 抑制劑	<ul style="list-style-type: none"> ● 在患有慢性支氣管炎、重度到極重度及具有惡化發作病史的 COPD 患者中： ● PDE4 抑制劑可以改善肺功能，減少中度和重度急性惡化發作（證據 A）。 ● PDE4 抑制劑可以改善肺功能，減少 ICS + LABA 的治療組合中的急性惡化發作（證據 A）。
抗生素	<ul style="list-style-type: none"> ● 長期使用 azithromycin 及 erythromycin 治療可以在一年內減少急性惡化發作（證據 A）。 ● 使用 azithromycin 治療與細菌抗藥性的發生率增加有關（證據 A），以及可能與聽力測試障礙有關聯（證據 B）。
黏液調節劑和抗氧化劑	<ul style="list-style-type: none"> ● 定期使用黏液調節劑（mucoregulators，如：erdosteine、carbocysteine 和 NAC）可以降低特定人群惡化發作的風險（證據 B）。

穩定期 COPD 的抗發炎治療

其他抗發炎藥物

- Simvastatin 對於沒有存在相關適應症的 COPD 患者，在降低急性惡化發作風險上的效果並不顯著(證據 A)。然而，有一些觀察性研究指出，statin 類藥物對於因心血管或代謝方面疾病而接受該藥治療的 COPD 患者，可能具有好處(證據 C)。
- 目前，leukotriene 調節劑在 COPD 患者中的臨床數據較少，證據不足以支持其在 COPD 患者中的應用。

二、起始藥物治療

具有典型症狀的病人經由肺量計檢查後確診為慢性阻塞性肺病，並評估呼吸氣流受阻程度，依照症狀嚴重程度及急性惡化次數，由其結果整合性評估(圖二)，各組起始治療首選藥(圖三)。症狀嚴重程度可透過 CAT 及 mMRC 分級，分數越高代表症狀越嚴重。

(一) A 組：

A 組患者的用藥治療與 2022 年指引沒有變化，一樣是給予所有病人任何單方支氣管擴張劑治療呼吸道症狀，無論長效或是短效都可以，若條件許可的話，以長效型的支氣管擴張劑為優先選擇，若病人症狀改善，可持續使用該種藥物。

(二) B 組：

1.相較於 2022 年指引，B 組目前建議規則性使用一種長效支氣管擴張劑 LABA

(long-acting β 2 receptor agonists)加上 LAMA(long-acting muscarinic antagonists)。

因為雙重療法比單一療法更有效，且副作用相似。

2.使用單一複方吸入劑比起多重單方吸入劑便利性和順從性更佳。

3.B 組的病人必須找尋可能的共病症，因共病症可能會加重病人的症狀並影響預後。

(三) E 組：

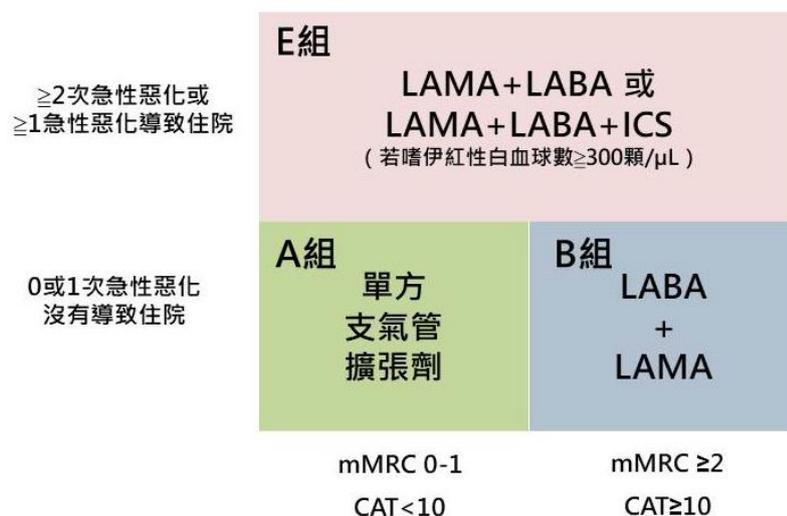
1.2023 年版的 GOLD 指引廢除了 C 和 D 組，創建了一個新組別，與 B 組相同的是，LAMA + LABA 也是推薦的初始治療選擇。

2.若病人若血液嗜伊紅性白血球(eosinophil)數 ≥ 300 顆/ μL ，可以考慮 LABA + LAMA + ICS。

3.相較於 2022 年版的 GOLD 指引，若有 ICS(inhaled corticosteroid)相關的適應症，不再鼓勵在 COPD 中使用 LABA + ICS，因為 LABA + LAMA + ICS 已在研究上顯示效益優於 LABA + ICS。

4.使用 ICS 可能增加肺炎風險，因此須評估效益及風險。近期研究表示血液嗜伊紅性白血球數量與 ICS 療效具有相關性，血液嗜伊紅性白血球數 < 100 顆/ μL 者使用 ICS 療效不大，血液嗜伊紅性白血球數 ≥ 300 顆/ μL 者，使用 ICS 療效較佳。

5.如果 COPD 患者合併氣喘，則治療方式與治療氣喘相似，使用 ICS 是必然的。

圖三、2023 年 GOLD 修正後慢性阻塞性肺病起始治療建議流程¹

三、追蹤藥物治療

(一) 後續追蹤治療應遵循檢視 (review)、評估 (assess)、調整 (adjust) 的原則。

1. 檢視：檢視症狀 (呼吸困難) 與急性惡化風險 (之前是否有過惡化、血中嗜伊紅性白血球數)。
2. 評估：評估吸入器技巧、遵從性與非藥物治療的方式。
3. 調整：調整藥物的使用 (包含升階或降階)。可以依需求考慮轉換同藥理但不同種類的吸入器。調整藥物後亦需再次檢視病人臨床反應及藥物的副作用。

(二) 慢性肺阻塞肺病追蹤仍是依據兩個關鍵可治療表徵 (treatable traits, TTs) 進行治療。這兩個可治療表徵是呼吸困難和急性惡化。

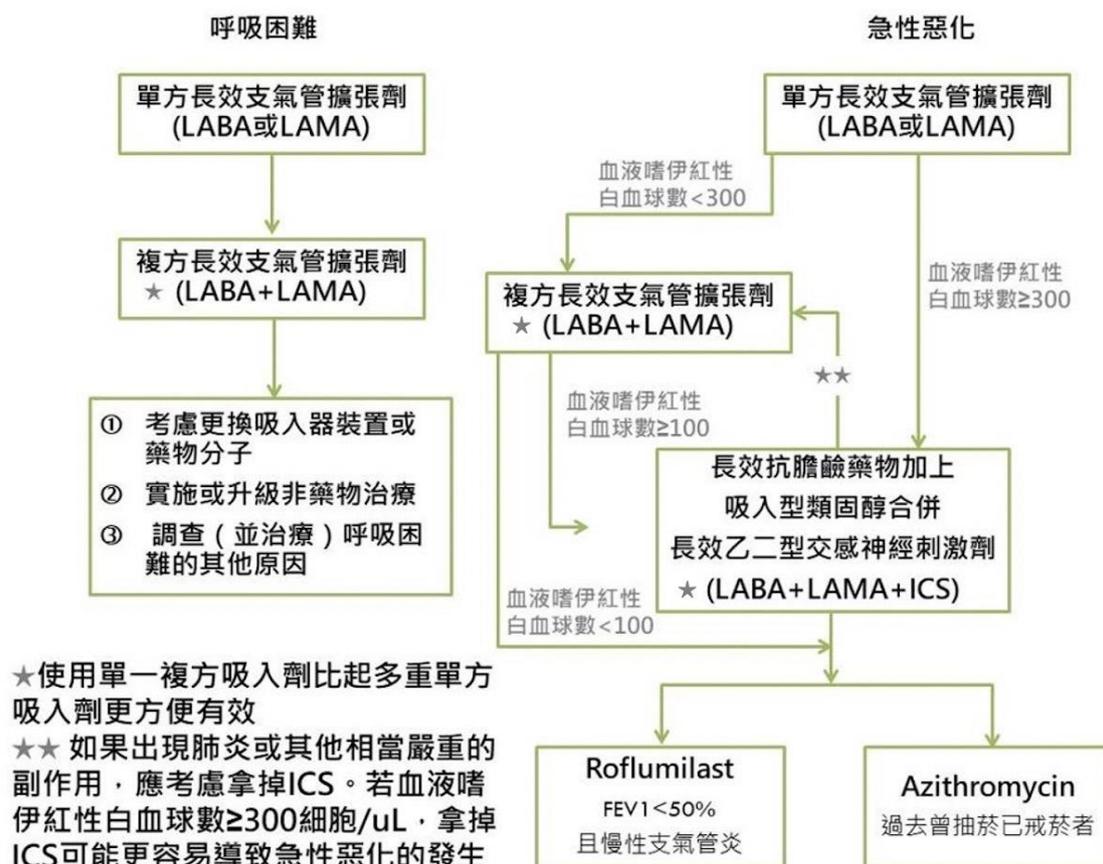
1. 呼吸困難症狀持續 (圖四-左)：

- (1) 使用單方長效支氣管擴張劑 (LABA 或 LAMA) 仍有呼吸困難症狀者及運動能力受限時，建議改用複方長效支氣管擴張劑 (LABA + LAMA)。
- (2) 若改用複方長效支氣管擴張劑 (LABA + LAMA) 症狀沒改善，則醫生應考慮更換吸入器裝置或藥物成分，並調查是否有可能為慢性阻塞性肺病以外的原因造成呼吸困難，同時評估是否病人是因不正確使用吸入器或順從性不佳導致療效不彰。
- (3) 相較於 2022 年的指引，對於後續追蹤以發生呼吸困難為主要表徵的病人，不建議加入 ICS 合併治療 (包括 LABA + ICS 和 LABA + LAMA + ICS)。
- (4) 如果同時存在呼吸困難和急性惡化兩種表徵，以急性惡化的路徑為主。

2. 持續發生急性惡化 (圖四-右)：

- (1) 使用單方長效支氣管擴張劑 (LABA 或 LAMA) 持續發生急性惡化的病人，若血液嗜伊紅性白血球數 ≥ 300 顆/μL，建議直接將用藥升階為三合一療法 (LABA + LAMA + ICS)。一旦發生肺炎或不良反應，建議降階為二合一療法 (LABA + LAMA)。

- (2) 已使用複方長效支氣管擴張劑 (LABA + LAMA) 仍持續發生急性惡化的病人，若血液嗜伊紅性白血球數 ≥ 100 顆/ μL ，可升階為三合一療法 (LABA + LAMA + ICS)。若病人血液嗜伊紅性白血球數 < 100 顆/ μL ，可以考慮加上 roflumilast 或 azithromycin 治療。
- (3) 使用三合一療法 (LABA + LAMA + ICS) 持續發生急性惡化的病人，若 $\text{FEV}_1 < 50\%$ 預測值且合併慢性支氣管炎，可考慮加上 roflumilast，已戒菸者可考慮加上 azithromycin 治療。



圖四、慢性阻塞性肺病追蹤治療建議流程¹

伍、結論^{1,4,5}

2023 年 GOLD 指引對於 COPD 的藥物治療更加進步，根據病人的症狀和發作史以及嗜伊紅性白血球濃度等因素來選擇最適合的藥物治療模式。另外，非藥物治療是 COPD 治療中重要的一環。COPD 患者應該進行適當的運動、定期接受肺功能康復治療、停止吸煙以及接受肺炎和流感疫苗的接種等。綜合考慮非藥物治療和藥物治療是最佳管理 COPD 的綜合策略。

早期診斷 COPD 能夠使患者在疾病的早期階段接受適當的治療與預防，降低疾病的進展和患者死亡率。此外，早期診斷還可以提高患者對自身健康的意識和保健意識，促進其積極參與健康管理和預防措施。2023 年的 GOLD 指引特別提出了 Pre-COPD 和 PRISm 這兩種新術語，雖然指引中並沒有明確提到對 PRISm 或 Pre-COPD 的藥物治療，但不論 PRISm 還是

Pre- COPD 都表示未來有較高發生氣流阻塞的風險，早期介入和治療是非常重要的，以防止疾病的進一步惡化和發展。

在 COPD 的治療中，正確使用吸入劑也是非常重要的一環，若吸入器沒有被正確使用，藥物可能無法有效到達肺部，或者只有小部分藥物被吸收，導致治療效果不佳，而誤以為是藥物選擇的問題。因此，必須確保患者理解和掌握這些技巧。

所有慢性阻塞性肺病患者也建議接種 COVID-19 疫苗、流感疫苗及肺炎鏈球菌疫苗。對於有症狀的呼吸困難或最近加重的患者，可以考慮進行肺復健。目前肺復健已被證明可以改善呼吸困難的症狀、運動耐能和健康狀況，並降低近期加重患者住院的風險。

GOLD 治療指引每年都會進行小幅度更新，以反應 COPD 診斷與治療的進展，並提供最新的醫學建議。透過定期更新，可以確保指引的實用性和可靠性，並提高 COPD 患者的治療成效。此治療指引為基於最新的臨床證據和專家共識制定，但並不能取代臨床醫生的判斷。在治療每個患者時，醫生需要根據患者的病情、臨床表現、生活方式等綜合因素進行評估和決策，而指引只是提供了一種參考。因此，臨床醫生應該結合自己的臨床經驗和判斷，為每個患者制定適合的治療方案。

COPD 是一種嚴重的疾病，需要全面的治療和照護，包括早期診斷、個體化治療方案、藥物和非藥物治療、病人教育等多個方面。期望醫療專業人員、病人和家屬、社會和政府機構等各方共同努力，一同提高大家對 COPD 的認識和重視，提高病人能有良好的預後及生活品質。

陸、參考資料

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2023 Report. Available at <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> Accessed 06/2023.
2. 衛生福利部國民健康署。110 年國人死因統計結果。Available at <https://www.mohw.gov.tw/cp-16-70314-1.html> Accessed 06/2023.
3. WHO. The top 10 causes of death in 2019. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> Accessed 06/2023.
4. 林孟志、王鶴健、鄭世隆等。2019 台灣肺阻塞臨床照護指引。台灣胸腔暨重症加護醫學會。Available at <https://www.tspccm.org.tw/media/7073> Accessed 06/2023.
5. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. American journal of respiratory and critical care medicine. 2023;207(7): 819-837.