



藥訊

Ten-Chan Medical group

健康、真愛、天成心

出版單位：藥劑科
聯絡電話：
4629292-22525

期別 No.10211

淺談 Acute Exacerbation of COPD

一、 前言

慢性阻塞性肺部疾病的急性惡化(Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 簡稱 AECOPD), 對於所有的醫師及病人本身皆是一場夢魘。根據統計, COPD 之病人中會發生急性惡化的情形每年至少有 1~4 位, 因此即使慢性阻塞性肺病能有充分的控制, 但當開始發生急性惡化時, 就病人的身體或精神方面而言, 都會使其整體健康狀況產生巨大的影響。此外, AECOPD 不但會增加醫療成本之花費, 對病人之肺部功能及生活品質都有明顯地降低; 因此, 對於臨床醫療照護人員應特別著重以下幾點:

- 及早認識疾病的危機。
- 在適當的設置中進行最佳的管理。
- 根據病人的病況, 給予升階或降階的治療。
- 將病人的病況降至最初始基準狀態。
- 提供足夠的支持, 得以協助病人及家屬了解病況。

- 出院病人在臨床狀態之穩定度。
- 給予必要的衛教指導及適當的後續追蹤。

二、 定義

AECOPD 的定義為慢性阻塞性肺部疾病之病人其呼吸道症狀(如呼吸困難、咳嗽、咳痰等)逐日地急性加重，其病情程度已超越平時的正常變化；且急性惡化可能導因於感染(如肺炎)或非感染(如空氣汙染)兩種不同的層面，但仍有三分之一的發生個案原因不明。此外，每年發生兩次以上的 AECOPD 病人被定義為“經常性急性惡化”。

三、 成因

大約有 50% 的慢性阻塞性肺病病情惡化是因下呼吸道感染所造成的，其常見菌種多為 *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Pseudomonas spp.*，而其次為因暴露於空氣汙染之環境、天氣變化，和一些宿主因素，凡舉病人的年齡、COPD 病程、抗生素治療史、一年內有相關 COPD 的住院病史、或同時伴有其他合併疾病，像是缺血性心臟疾病、慢性心臟衰竭、心律不整、氣胸、肋膜積水或糖尿病，甚至胃食道逆流(GERD)等所引起的 AECOPD (如表一及表二)。

Precipitating factors for AECOPD (表一)	
Infectious process	✓ Viral (<i>Rhinovirus spp.</i> , <i>influenza</i>) ✓ Bacteria (<i>Streptococcus pneumonia</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Enterobacteriaceae spp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
Environmental conditions	Sudden change in temperature and humidity, air pollution, exposure to tobacco smoke, noxious gases or irritating chemicals
Host factors	Patients with poor general health condition, poor nutritional status, immunocompromised status, lack of compliance with prescribed medical therapy.
1 Director, National Allergy Asthma Bronchitis Institute, Kolkata – 700017. 2 Consultant Pulmonologist, Fortis Hospital, Kolkata. 3 Associate Professor, Institute of Post Graduate Medical Education and Research, Kolkata	

Relative frequency of bacterial pathogens isolated from 14 antibiotic comparison trials in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (表二)	
Pathogen	Percentage of bacterial isolates (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	13 to 50
<i>Moraxella catarrhalis</i>	9 to 21
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 to 26
<i>Enterobacteriaceae</i>	3 to 19
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 to 20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 to 13
Modified with permission from the American Thoracic Society. Copyright © 2004 American Thoracic Society. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of the American Thoracic Society 2004; 1:109. Official Journal of the American Thoracic Society.	

四、 症狀

慢性阻塞性肺病急性發作的症狀包括：咳嗽增加、呼吸困難增加、痰量增加和其顏色改變（如白綠色、黃色或帶有血絲）、發燒、胸痛、疲勞感增加、氧氣的需求量增加（如長期氧氣治療）等，甚至有相對之臨床表徵可評估其嚴重程度是否加劇(如表三)。

AECOPD 嚴重度加劇的臨床表徵(表三)	
使用呼吸輔助器	胸腹呼吸運動不協調 (呼氣時胸壁凸出, 吸氣時胸壁凹陷)
週邊水腫	出現或更嚴重的系統性發紺
意識不清	血液流體力學不穩

五、 分類

根據美國胸腔科學會(ATS)、歐洲呼吸學會(ERS)的臨床指引中, 可依據病人的臨床呈現表徵和預測的結果作為分類排序, 以便選出最適當的治療。(如表四)

- ✓ Level 1: 輕度至中度的慢性阻塞性肺病且無合併疾病的病人, 大多就診於門診即可居家治療。
- ✓ Level 2: 中度至重度慢性阻塞性肺病且常有合併疾病的病人, 通常需要住院治療並觀察。
- ✓ Level 3: 嚴重的慢性阻塞性肺病伴有合併疾病, 此類病人常可能導致呼吸衰竭, 故需於加護病房給予治療和持續監測。

Classification of AECOPD (表四)			
	Level 1	Level 2	Level 3
Clinical history			
Co-morbid conditions	+	+++	+++
Frequent exacerbations	+	+++	+++
Severity of COPD	Mild/Moderate	Moderate/Severe	Severe
Physical findings			
Haemodynamics	Stable	Stable	Stable/unstable
Use of accessory muscles while	Not present	++	+++
Persistent symptoms after initial therapy	No	++	+++
Diagnostic procedures			
Oxygen saturation	Yes	Yes	Yes

Arterial blood gases	No	Yes	Yes
Chest radiograph	No	Yes	Yes
Blood tests	No	Yes	Yes
Serum drug concentration	If applicable	If applicable	If applicable
Sputum gram stain and culture	No	Yes	Yes
Electrocardiogram	No	Yes	Yes
+ unlikely to be present; ++ likely to be present; +++ very likely to be present			

六、 評估嚴重度的檢查與參考數值

根據動脈血液氣體分析，當呼吸室內空氣時 $\text{PaO}_2 < 8.0 \text{ kPa}$ (60mmHg)，亦或是 $\text{PaCO}_2 > 6.7 \text{ kPa}$ (50mmHg)時，病人可能有急性呼吸衰竭的傾向；胸部X光有助於與其他疾病之鑑別和診斷；心電圖可協助診斷共存之肺心病、心血管疾病等；全血細胞計數可分辨如紅血球過多症 ($\text{Hct} > 55\%$)、貧血或出血；若急性惡化期間產生膿痰的病人可給予經驗性抗生素治療；另外，像電解質及血糖等生化檢驗值若顯示異常，其原因除了跟急性惡化有關，也可能是合併疾病所造成。

七、 治療

治療目的是防止住院或減少住院時間，預防急性呼吸衰竭和死亡，分辨發病的症狀，使病人的臨床狀況可回歸最初基準點，並且改善生活品質。

此外，可依照是否為居家或住院病人作為治療指引之區別(如表五)，最常用於治療 COPD 的三類藥物為支氣管擴張劑、類固醇、及抗生素，除了藥物外，住院病人另給予支持性呼吸治療(包含氧氣治療及呼吸器)。

1. 支氣管擴張劑：第一線常用的是短效吸入性的乙二型交感神經作用劑，當AECOPD發生時，可經由霧化器給予或是定量噴霧劑加上輔助器給藥；亦可添加抗膽鹼藥物，此二類藥物在合併使用時，療效有協同效果且副作用並不會增加；茶鹼類藥物(如Theophylline)，起始劑量為2.5~5mg/kg，在30分鐘注射完畢，需要時可於30分鐘後再給一次以3mg/kg的起始劑量，之後給予適量的維持劑量0.5mg/kg/hr，給藥之後須監測血中的藥物濃度來調整劑量，大多數病人濃度維持在8~12mcg/ml即有良好的療效。
2. 類固醇：建議每日口服使用30-40mg Prednisolone 7~14天。如口服效果不彰，亦可考慮改為靜脈注射。
3. 抗生素：當病情出現呼吸困難加重、痰量增多、膿痰或需要機械供氧時，應給予抗生素治療。具抗藥性的微生物出現是增加感染的最有可能的原因；給藥途徑取決於病人本身的藥物動力學的所求得的抗微生物能力，所以首選通常還是為口服，其持續時間為

3~7天。

4. 輔助給氧治療(assisted ventilation)：於急性惡化時期輔助使用非侵入性正壓呼吸(non invasive positive pressure ventilation, NIPPV)，有助於急性惡化的病人改善血氧量及體內酸鹼度，並且降低住院死亡率與住院天數、減少使用插管執行侵入性機械式供氧(mechanical ventilation, MV)機會。
(其適用條件與指引請參考表七與圖二)

AECOPD of Treatment (表五)		
	Outpatient	Inpatient
Classification	Level 1	Level 2、Level 3
Bronchodilators	SABA/ LABA ± Ipratropium MDI	SABA (Salbutamol 100-200 mcg inhaler/levosalbutamol) ± Ipratropium MDI(20-40mcg)
Corticosteroids	oral Prednisone 30–40 mg/ day for 10 days or an inhaled corticosteroid	oral Prednisone 30–40 mg/ day for 7-14 days or an inhaled corticosteroid or IV for 14 days
Antibiotics	(如表六)	
Theophylline and other Methylxanthines	Oral or not	IV theophylline (TDM)
Respiratory Stimulants	-	doxapram (only when NIV is unavailable)
Oxygen Therapy	±	(SaO ₂) at >90%.
Assisted Ventilation	-	(如表七)

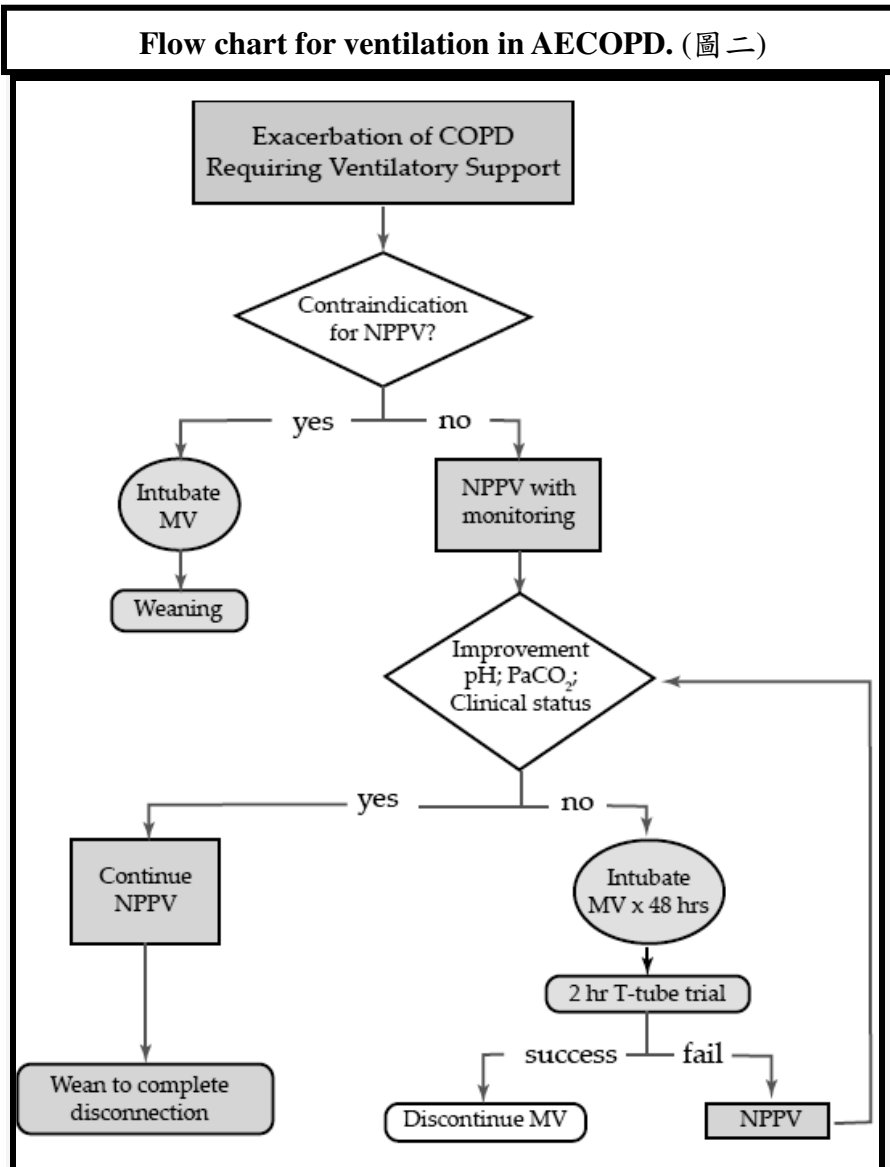
Stratification of AECOPD with likely bacteriological profile and treatment (表六)

Group	Microorganisms	Oral Treatment	Alternative Oral Treatment	Parenteral Treatment
Group A Mild exacerbations : no risk factor for poor outcome	<ul style="list-style-type: none"> ● <i>H.influenzae</i> ● <i>S.pneumoniae</i> ● <i>M.catarrhalis</i> ● <i>Chlamydia pneumoniae</i> ● Viruses 	Patient with only one cardinal symptom need not receive antibiotics ● If indication then : - β -lactum (penicillin, ampicillin/amoxicillin) - Doxycycline - Trimethoprim/ sulfamethoxazole	<ul style="list-style-type: none"> ● β-lactum/β-lactamase inhibitor (co-amoxyclav). ● Macrolides (azithromycin,clarithromycin, roxithromycin). ● Cephalosporins (2nd and 3rd generations) 	
Group B Moderate exacerbations with risk factors for poor outcome	Enterobacteriace (<i>K.pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> , etc)	β -lactum/ β -lactamase inhibitor (co-amoxyclav)	Fluoroquinolones (gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)	<ul style="list-style-type: none"> ● β-lactum/β-lactamase inhibitor (co-amoxyclav, ampicillin/salbactum) ● Cephelosporins (2nd and 3rd generations) ● Fluoroquinolones (levofloxacin, moxifloxacin)
Group C Severe exacerbations with risk factors for P. aeruginosa infection	Group B plus <i>P.aeruginosa</i>	In patients at risk for <i>Pseudomonas</i> infections : ● Fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin high dose)		

NIPPV 與 MV 之各適用條件(表七)

NIPPV	MV
1. 中度至重度呼吸困難，且有胸腹部運動不協調之現象(paradoxical abdominal motion)	1. 不適用 NIPPV 或其方式失敗者 2. 嚴重呼吸困難且有胸腹部運動不協調之現象
2. 中度至重度酸中毒(pH < 7.35)和 PaCO ₂ > 45mmHg	3. 嚴重酸中毒(pH<7.25)，或動脈 PaCO ₂ >60mmHg
3. 呼吸次數大於 25 次/分鐘 (以上三項須符合其中兩項)	4. 呼吸停止或呼吸次數大於 35 次/分鐘
	5. 意志不清昏睡之病人
	6. 伴有其併發症(低血壓、休克、心衰竭、敗血症、肺炎、肺栓塞等)

Flow chart for ventilation in AECOPD. (圖二)



八、 參考資料

1. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging, Stephen I Rennard, Section Editor, Helen Hollingsworth, MD, *Sep, 2013*
2. Treatment of acute exacerbation of COPD, AG Ghoshal¹, Raja Dhar², Susmita Kundu³, *FEB, 2012*
3. Wilson R, Tillotson G, Ball P. Clinical studies in chronic bronchitis: a need for better definition and classification of severity. *J Antimicrob Chemother 1996;37:205-208.*
4. GOLD guideline, 2012

5. 台灣慢性阻塞性肺病學會
6. 台灣胸腔暨重症醫學會慢性阻塞性肺病診治指引
7. America Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes,2013:33:S11-S61
8. The Washington Manual of Medical Therapeutics,MAR 2010