

未解的難題：COPD用藥的心臟安全性



彰化基督教醫院中華路院區院長
林慶雄醫師

慢性阻塞性肺病文獻掃描

一、前言

在隨機對照的臨床試驗中，除了戒菸及長期氧氣給予，並未證實現有的COPD治療藥物可以減少死亡率。所以明瞭各種藥物的益處與風險比就顯得非常重要，尤其是在現實情況中，我們的COPD病人有許多是易受傷害族群，例如有心律不整、心臟衰竭、多重藥物使用或肝腎機能不全等。

此外在COPD的臨床試驗中，也排除多重共病及特別嚴重的病人，因此臨床試驗中關於安全性資料的有效性會受到質疑，而且對於易受傷害族群的長期安全性也無從得知。

二、各種吸入型藥物的心血管安全性

(一) LAMA

1. Tiotropium (TIO, 18µg in HandiHaler or 2.5µg in Respimat): 在UPLIFT試驗中，有超過六千位病人追蹤四年，TIO和安慰劑相比減少了心機梗塞 (HR0.71, 0.52-0.99)及心臟相關死亡 (HR0.86, 0.75-0.99)。美國FDA認可了TIO HandiHaler的心血管安全性。

不過後來一些觀察性及整合性安全分析發現TIO Respimat比TIO HandiHaler有較高的心血管相關死亡率，為了這個顧慮，百靈佳公司發起了TIO SPIR試驗，收進了17,135位病人，平均追蹤時間是2.3年來比較TIO HandiHaler和TIO Respimat的安全性，病人除非是前六個月有心機梗塞或心臟衰竭住院，或是前一年有發生生命危險的心律不整，不然有心臟共病也可以納入此研究，結果發現兩者在死亡率方面並無差別 (HR0.96, 0.84-1.09)。而且在主要的心血管不良事件發生也沒有增加。

2. Glycopyrronium (GLY, 50µg): 在臨床試驗，GLY的心血管安全性和安慰劑並無差別 (GLOW1, 2, 5, 7, SHINE及SPARK研究)

3. Umeclidinium (UME, 62.5µg): 在一個收納246位受試者的試驗中，UME和安慰劑相比在血壓、心跳或心電圖上，並無明顯不良事件。

4. Aclidinium (ACL, 400µg): 和安慰劑相比也沒有增加心血管危險性 (ACCORD及ATTAIN Study)，另外一個大型的心血管風險研究進行中 (ASCENT Study)，可以提供我們更多資料。

3. Aclidinium (400µg) + Formoterol (12µg): 在ACLIFORM及AUGMENT二個臨床試驗中，生命徵象、心電圖及24小時Holter EKG在各組沒有差異。

三、口服藥物的心血管安全性

1. Theophylline: 由於其支氣管擴張效果比β2-agonist及ipratropium差，在COPD治療上它已是屬於第三線的藥物，而且當血中濃度大於20µg/L或是更低時，心律不整的機率會增加。

2. Roflumilast: 在M2-124、M2-125及REACT試驗中，Roflumilast(500µg QD)和安慰劑相比並未增加心血管事件 (Roflumilast 7%，安慰劑8%)

3. Azithromycin: 巨環類藥物可以減少COPD惡化及改善病人症狀跟生活品質，但是在觀察性研究中發現Azithromycin比Amoxicillin有更多的心血管死亡事件，所以FDA也有發出警語，要特別注意Azithromycin是否引起QTc interval的延長。

結語

從COPD的眾多臨床試驗中得知，長效型支氣管擴張劑只要劑量使用正確並遵照醫囑，並沒有心臟安全性的疑慮，但是在現實中由於許多因素影響(例如有心臟共病、多重用藥等)，使用上仍需小心，Theophylline在心衰病人使用上也要特別小心，至於Macrolide在QT interval已經延長病人身上應該禁止使用。

參考文獻

Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease.

Lahousse L, Verhamme KM, Stricker BH, Brusselle GG.

Lancet Respir Med. 2016 Feb;4(2):149-64.

(二) LABA & LABA/ICS

在臨床試驗中，雖然LABA或是LABA/ICS的組合治療不良事件算多 (60-80%)，但是大部分是輕微且為時甚短，而且和安慰劑相比沒有增加心血管事件風險，不過在觀察性研究中，LABA增加了心律不整的機率。但是觀察性研究會有許多干擾因子影響，不能遽下結論。我們在臨床實務上還是要注意LABA會引起低血鉀，若有併用其他會造成低血鉀藥物如利尿劑、類固醇或Theophylline，可能引起威脅生命的副作用。

1. Salmeterol: 在TORCH Study中，無論是單方Salmeterol或是複方Seretide都未增加心血管風險。

2. Formoterol: 關於Formoterol的心血管安全性資料很少，無法有確定結論。

3. Indacaterol(150µg), Oldactrol(2.5µg), Vilanterol(22µg): 在臨床試驗中亦未增加心血管風險，其中關於Indacaterol的安全性資料最為齊全。

4. 一個收納16,485位病人比較Fluticasone Furoate(100µg)加上Vilanterol(25µg)的組合和其單方或安慰劑的療效及安全性大型實驗結果正為大家所熱烈期待中 (SUMMIT Study)。

(三) Indacaterol (110µg) + Glycopyrronium (50µg)

在一個11,404位病人的綜合分析中並未發現死亡率，重大心血管事件和安慰劑有差異。

1. Umeclidinium (125µg) + Vilanterol (25µg): 在大型RCT中 (n=1,493)，此組合治療和安慰劑相比並未增加生命徵象，心電圖及Holter EKG的變化。

2. Tiotropium (2.5µg) + Olodactrol (5µg): 在TONADO1及TONADO2的臨床試驗中無論是複方、單方或是安慰劑未見不良事件增加。