



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：楊淑瑜

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 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

110 年 12 月第 201 期

## 本期專題

1. 新冠肺炎—中藥 Can Help
2. 慢性阻塞性肺病患者使用乙型交感神經阻斷劑之相關研究初探

### 新冠肺炎—中藥 Can Help

撰稿：莊岳霖藥師；校稿：吳淑娟主任

#### 壹、前言

2019 年 12 月以來，新型冠狀病毒肺炎（COVID-19）藉由邊境管制、檢疫隔離、疫情調查、接觸者追蹤與疫苗施打等措施，國內疫情已逐漸趨緩並獲得控制。

西醫對於確診個案臨床診治隨著 WHO 指引與國際最新文獻，採取的醫療處置亦隨之最佳化調整；中醫認為具有傳染性的流行病是「癘氣」之邪所致，稱之為疫病、疫癘、瘟疫等，然而過往歷史上還沒有藥物和疫苗的年代，除了物競天擇的規則，另外就是求助於大自然草藥，自古以來中醫診病採以八綱辯證論治，萬變不離其宗，根據辯證施予相應的中藥方劑來對症治療，便能收到好的療效。

#### 貳、臺灣清冠一號

在歷代中國醫學的發展過程中，有兩次具有劃時代意義的瘟疫理論創新與發展，是發生在東漢末年及明末清代時期，繼而誕生兩部臨床醫學典籍：東漢張仲景的《傷寒雜病論》及明朝吳又可的《瘟疫論》。

因應未來疫情可能再發展之需求，衛生福利部國家中醫藥研究所依據中醫典籍文獻中有關急性感染性疾病的治療，內容是漢代《傷寒雜病論》為主，明清溫病醫家分期治療方藥為輔，

以及 2003 年中醫治療 SARS 經驗為基礎，並參考現代醫學對 COVID-19 致病機轉及病程發展的瞭解，公布《新型冠狀病毒病中醫臨床分期治療指引》，採用「中西合作照護、中醫會診」模式，針對新冠肺炎輕症、重症、危重症及恢復期患者，擬定治療建議處方。處方分期遵循調和營衛（扶正）以抗邪（祛邪）之基本原理，組方包含解表宣肺、和胃降氣、寬胸化痰、清熱解毒、補益強心和涼血活血等法則<sup>1</sup>。

由於臨床上無症狀相較輕症及重症感染患者占 9 成以上，專病專方的「臺灣清冠一號」便應運而生，處方組成同《新型冠狀病毒病中醫臨床分期治療指引》<sup>1</sup>之輕症方，係以明代張時徹所輯《攝生眾妙方》中之荊防敗毒散為處方基礎，依照「病邪入肺化熱」為新冠肺炎患者臨床主要表現，進行組成調整與精緻化，重新組成十味藥材之新複方。依據患者病勢發展朝向瀰散性肺炎，屬肺熱痰壅之證，使用辛散解表的荊芥、防風、薄荷和桑葉為君藥；以清熱宣肺解毒的黃芩、板藍根、魚腥草為臣藥；以寬胸祛痰的栝樓實及降氣平喘的厚朴為佐藥，最後以甘草調和全方為使藥（表一）<sup>2,3</sup>。

表一、「臺灣清冠一號」中藥成分與功效<sup>3</sup>

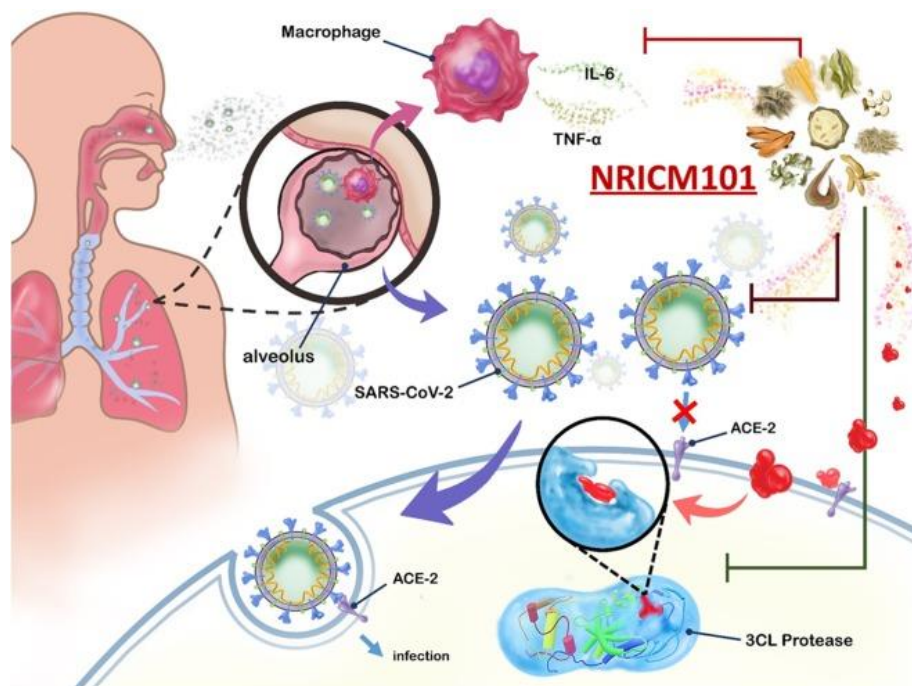
分 類	成 分	功 效
辛溫解表類	荊芥	祛風解表、透疹。
	防風	祛風解表、勝濕止痛、解痙。
辛涼解表類	薄荷	宣散風熱、清利頭目、利咽、透疹。
	桑葉	疏散風熱、清肺潤燥、清肝明目。
清熱燥濕類	黃芩	瀉肺火解毒、涼血止血、除熱安胎。
清熱解毒類	板藍根	清熱解毒、涼血利咽。
	魚腥草	清熱解毒、利水通淋、消癰排膿。
化痰類	栝樓實	清熱化痰、寬胸散結。
芳香化濕類	厚朴	燥濕消痰。
補氣類	甘草	補脾胃益氣、潤肺止咳祛痰、緩和藥性、調和諸藥。

「臺灣清冠一號」為衛生福利部國家中醫藥研究所與三軍總醫院合作研發之創新中藥複方，採用非專屬授權來擴大組成「中醫藥國家隊」，國內已有 8 家 GMP 中藥廠取得授權生產，並成功取得衛福部緊急使用授權 (emergency use authorization, EUA)，可申請臨時藥品許可證進行銷售。

## 參、作用機轉

臨床資料顯示，確診患者在服用「臺灣清冠一號」後，發燒症狀緩解，心跳、血壓及生理徵象明顯穩定，平均中位數 9 天即能獲得三採陰性檢驗結果，且無任何副作用或中西藥交互作用。該文章也已發表在國際知名的藥學領域期刊 *Biomedicine & Pharmacotherapy*<sup>4</sup>。

此複方成分具有多靶點的作用機轉<sup>4</sup>（圖一），包括拮抗宿主細胞 ACE2 膜蛋白與病毒棘蛋白之結合，阻止病毒入侵細胞。抑制病毒 3CL 蛋白酶之活性，阻斷病毒在細胞內的複製。抑制肺泡巨噬細胞分泌的細胞激素 IL-6 和 TNF- $\alpha$ ，調控所產生的發炎風暴，減少肺部的破壞及降低肺纖維化的發展。



圖一、「臺灣清冠一號」作用機轉<sup>4</sup>

#### 肆、「臺灣清冠一號」品質和服用劑量

每一家授權藥廠生產之「臺灣清冠一號」製劑，皆須先通過中醫藥研究所對其製造產品進行高效液相層析之「指紋圖譜」分析，確認其藥品成分，以及「抗病毒」與「免疫調節」作用之生物活性多重試驗，確保每家授權藥廠之「臺灣清冠一號」具有穩定可靠之製劑品質<sup>5</sup>。

「臺灣清冠一號」為方便攜帶服用，被開發成濃縮細顆粒劑，患者能透過溫水沖服，醫師得依照患者實際病況調整，加其他配方顆粒藥物以適合病情診治。由於各家藥廠產品包裝規格有所不同，中醫藥研究所依據產品之成分及生物活性分析結果，彙整歸納出各家產品臨床治療標準劑量對照表（表二）<sup>5</sup>。

表二、適用輕症及重症之「臺灣清冠一號」十日完整療程和一日成人治療劑量<sup>5</sup>

中文/英文名	臨床效價 (10天完整療效所需包數)	每日建議劑量 (包)	規格		品質		
			克/包	包/盒	**一日建議服用量， 是否符合2項指標成分的一日劑量要求	是否符合至少五項生物活性測試	
臺灣清冠一號	RespireAid	40	4	5	20	是	是
	COVRelief	30	3	10	10	是	是
	CoWipe Negatif	30	3	10	15	是	是
	COFLU REMEDY	30	3	10	10	是	是
	FORMOSA 1 BREATHE FREE	60	6	5	30	是	是
	“H.S.” RespireFree	60	6	5	30	是	是

中文/英文名	臨床效價 (10天完整療效所需包數)	每日建議劑量 (包)	規格		品質	
			克/包	包/盒	**一日建議服用量， 是否符合2項指標成分的一日劑量要求	是否符合至少五項生物 活性測試
COVI Away Respira-Relief	*60	*6	*5	*30	是	是
“Hua To” COV health	60	6	5	30	是	是

\*亦有罐裝，每瓶 150 克，建議劑量每日 30 克，10 天完整療程共需兩瓶。

\*\*臺灣清冠一號的建議服用劑量，是採用科學化的指標成分定量來設計一日服用量。並非採用飲片對應科中的濃縮倍率來換算。

## 伍、臺灣清冠一號與國家中醫藥所防疫茶差異

「臺灣清冠一號」經臨床實證指出，針對肺部發炎、風邪或風熱很有效，適用確診者積極治療，可減少住院天數；屬於處方用藥，須中醫師開立處方使用，但長期服用下會有身體弱化、腸胃損傷的副作用產生。

因此，國家中醫藥研究所特別提出以食品（屬於可供食品使用中藥材）組成的「國家中醫藥所防疫茶」簡稱防疫茶供大眾使用，其功效是益氣護衛、固表防疫，著重預防勝於治療，強化個人的免疫力，男女老少皆可以當茶飲喝，建議溫熱服用<sup>6</sup>。對於肝炎及自體免疫疾病患者則不宜使用，如全身性紅斑狼瘡（systemic lupus erythematosus, SLE）。

防疫茶建議處方中有黃耆三錢、桂枝二錢、桑葉三錢、薄荷三錢、魚腥草三錢、生薑三錢、紅棗五枚（捏破）、甘草二錢。製備方法是將藥材置鍋中加入 2000~3000 mL 的水，用大火煮沸，改小火熬煮約 15 分鐘即可熄火，濾出藥汁，當茶飲用。

## 陸、結語

流傳幾千年的中醫聖典《黃帝內經》記載「正氣存內，邪不可干，邪之所湊，其氣必虛」，意思指各種邪氣傷害人體的前提是身體「正氣不足」，邪氣才「乘虛而入」，雖然新冠肺炎是新型病毒，在遵循必要的防疫措施外，只要呵護好正氣，增強免疫力，自然可以抵禦各種病邪的入侵。

中醫常有相同病症卻給予不同治療方法，主要因每個人體質有所差異，必須針對患者的個別體質去量身訂做適合的藥方。建議在使用中藥防疫茶（保健茶飲）或任何中藥預防處方前，仍須由中醫師辨別診斷體質，才能選用適合的藥物，提高抵抗力。

## 柒、參考文獻

- 1.衛生福利部國家中醫藥研究所。《新型冠狀病毒病中醫臨床分期治療指引》。Available at <https://www.nricm.edu.tw/p/406-1000-6141,r11.php?Lang=zh-tw> Accessed 11/2021
- 2.衛生福利部國家中醫藥研究所。臺灣清冠一號(NRICM101)處方依據、方解和基礎研究。Available at <https://www.nricm.edu.tw/p/406-1000-6497,r61.php?Lang=zh-tw> Accessed 11/2021
- 3.陳時中主編：台灣中藥典，第三版。台北，衛生福利部，2018。
4. Tsai KC, Huang YC, Liaw CC, et al. A traditional Chinese medicine formula NRICM101 to

target COVID-19 through multiple pathways: A bedside-to-bench study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;133:111037.

- 5.衛生福利部國家中醫藥研究所。國家中醫藥研究所授權藥廠之「臺灣清冠一號」產品品質和劑量服用說明。Available at <https://www.nricm.edu.tw/p/406-1000-6500,r61.php?Lang=zh-tw> Accessed 11/2021
- 6.衛生福利部國家中醫藥研究所。國家中醫藥研究所提供給民眾「國家中醫藥所防疫茶」配方。Available at <https://www.nricm.edu.tw/p/406-1000-6513,r61.php?Lang=zh-tw> Accessed 11/2021

# 慢性阻塞性肺病患者使用乙型交感神經阻斷劑之相關研究初探

撰稿：陳怡晏藥師；校稿：林佳慧總藥師/許舒涵主任

## 壹、前言

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD, 以下簡稱肺阻塞) 是一種慢性且不可逆的呼吸氣流受阻疾病，環境中的有害微粒或氣體可能引發呼吸道產生慢性的發炎反應，使得支氣管氣流滯積及呼氣受阻，產生呼吸困難、多痰及咳嗽等肺阻塞的特有症狀，為一種漸進性的疾病<sup>1</sup>。在美國每年有超過 80 萬人因肺阻塞急性惡化 (COPD with acute exacerbation, COPD AE) 住院<sup>2</sup>，且根據世界衛生組織 (world health organization, WHO) 統計，2019 年時肺阻塞是全球第三大死因<sup>3</sup>。

PLATINO (The Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease) 在 2005 年研究顯示，肺阻塞盛行率會隨年齡增加至 7.8~19.7% 不等<sup>4</sup>。除了肺阻塞外，患者常伴有心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD)，在一篇台灣地區 2015 年肺阻塞研究，採用電話問卷調查方式，發現 40 歲以上受訪者中有 6,600 位符合肺阻塞診斷，比例為 6.1%，其中同時伴有心臟衰竭 (heart failure, HF) 或高血壓疾病者有 36.0%<sup>5,6</sup>，尤其伴有心臟衰竭的心血管事件死亡風險比無心臟衰竭患者多一倍；針對肺阻塞患者，未來發生心臟衰竭的風險則比相同年齡未患肺阻塞患者多三成五<sup>4,5</sup>。

乙型交感神經阻斷劑 ( $\beta$ -blockers) 是心血管疾病降血壓的利器，可降低心肌梗塞 (myocardial infarction, MI)、缺血性心臟病 (ischemic heart disease, IHD) 及心臟衰竭病人的死亡率<sup>7-11</sup>，但伴有心血管疾病的肺阻塞患者如欲使用  $\beta$ -blockers，藥理上選用選擇性乙型交感神經阻斷劑 (selective  $\beta$ -blockers) 會比非選擇性乙型交感神經阻斷劑 (nonselective  $\beta$ -blockers) 來得適合。Nonselective  $\beta$ -blockers 會同時抑制交感神經  $\beta_1$  及  $\beta_2$  受體，而抑制  $\beta_2$  會使支氣管收縮，比起 selective  $\beta$ -blockers 僅抑制  $\beta_1$  受體，發生 COPD AE 的風險更高<sup>15,16</sup>，以下闡述兩篇相關研究。

## 貳、兩篇相關研究簡述及比較

### 一、 $\beta$ -blockers 受體選擇性對 COPD AE 風險的影響<sup>12</sup>

一篇 2017 年巢式病例對照研究 (nested case-control study)，使用台灣全民健保資料庫截取 1998 到 2010 年診斷為肺阻塞 (ICD-9-CM 碼 491, 492, 及 496) 的患者共 673,676 人，研究的納入條件：(1) 年齡介於 40-100 歲；(2) 在 365 天內因肺阻塞至少住院 1 次或門診就診  $\geq 3$  次；(3) 同時使用選擇性或非選擇性  $\beta$ -blockers，和吸入性類固醇，以辨別嚴重及非常嚴重肺阻塞族群。排除條件：(1) 病人在診斷出肺阻塞的前後一年，未進行肺功能測試者；(2) 病人在做完肺功能測試後，未有肺阻塞診斷。

最後 27,799 位為同時使用  $\beta$ -blockers 及吸入性類固醇的肺阻塞患者，其中 16,067 人發生 COPD AE 事件成為病例組，採危險集合抽樣 (risk set sampling) 將每個病例以使用年齡、性別、肺阻塞診斷年來做配對，選取當下未有 COPD AE 的對照組共 55,970 人。所有納入的病人皆會觀察是否有第一次 COPD AE 事件直到被收入病例組、死亡或追蹤至 2011 年底，所有收入病例組的病人至少會追蹤一年。

此篇研究使用條件邏輯迴歸 (conditional logistic regression) 分析  $\beta$ -blockers 使用與 COPD AE 風險的關係，以勝算比 (odds ratios, ORs) 和 95% 信賴區間 (95% confidence intervals, CIs) 來呈現結果。進一步將病人分成正在使用者、過去使用者及無使用者：「正在使用者」定義為事件發生日前 60 天內至少開立一次處方者；「過去使用者」定義為事件發生日前 60 天至一年前至少開立一次處方、但事件發生日前 60 天內沒有開立處方者；「無使用者」作為上述兩類使用者的參考組。以雙尾  $p$ -value  $< 0.05$  為統計學上顯著差異的基準。

對於 selective  $\beta$ -blockers 來說，正在使用者比起無使用者有較低的 COPD AE 風險 (adjusted OR, 0.90; 95% CI, 0.85-0.96)，但過去使用者比起無使用者並沒有差異 (adjusted OR, 0.98; 95% CI, 0.92-1.04)；相對來說，nonselective  $\beta$ -blockers 正在使用者比起無使用者則有較高的 COPD AE 風險 (adjusted OR, 1.21; 95% CI, 1.14-1.27)，但同樣的過去使用者比起無使用者並沒有差異 (adjusted OR, 1.03; 95% CI, 0.98-1.09)。

在所選五項 selective  $\beta$ -blockers 中，僅有 betaxolol 在統計學上有顯著較低的 COPD AE 風險 (adjusted OR, 0.75; 95% CI, 0.60-0.95)，其他四項 selective  $\beta$ -blockers，包括 acebutolol、atenolol、bisoprolol 及 metoprolol，雖然也有較低的 COPD AE 風險，但沒有達到統計學上的顯著差異；所選八項 nonselective  $\beta$ -blockers 有 labetalol 及 propranolol 兩項，則是在統計學上有顯著較高的 COPD AE 風險 (labetalol: adjusted OR, 1.49; 95% CI, 1.32-1.67; propranolol: adjusted OR, 1.16; 95% CI, 1.10-1.23)。

## 二、CVD 合併 COPD AE 住院使用 $\beta$ -blockers 的預後<sup>13</sup>

另一篇 2012 年回溯性世代研究 (retrospective cohort study)，資料來自 Premier's Prespective 資料庫 (內含美國 404 間醫院病人住院期間的資料)，收納 2006 到 2007 年主診斷為 COPD AE (ICD-9-CM 碼 491.21, 491.22)、肺氣腫 (ICD-9-CM 碼 492.8)，或者是呼吸衰竭 (ICD-9-CM 碼 518.81, 518.82, 518.84) 併有次診斷為 COPD AE 或肺氣腫的住院患者，再限縮併有次診斷為缺血性心臟病、心臟衰竭及高血壓者共 125,299 人。

研究的納入條件：(1) 年齡  $\geq 40$  歲；(2) 在住院第一天或第二天有合併使用  $\beta_2$  致效劑吸入劑及口服類固醇，以增加 COPD AE 診斷的正確性。排除條件：(1)  $\beta$ -blockers 會抑制病人的呼吸代償反應，醫師可能會選擇停用，因此排除病人使用呼吸器或入住加護病房；(2) 病人使用高劑量利尿劑靜脈注射，以排除正在治療急性心臟衰竭發作者；(3) 病人於 3 天內出院、轉院或死亡；(4) 使用  $\beta$ -blockers 靜脈注射針劑。最後有 40,856 住院人次，隨機選擇其中一次住院事件歸入後剩餘 35,082 人，分成  $\beta$ -blockers 暴露及未暴露兩組，各是 10,070 人 (28.7%) 及 25,012 人 (71.3%)，以傾向分數配對 (propensity score matching, PS matching) 分別配對 9,161 人 (50%) 及 9,161 人 (50%)。此篇研究欲得知的主要結果是住院期間的死亡率 (in-hospital mortality)；次要結果包括延遲機械通氣率 (late mechanical ventilation) (住院 3 天後才使用侵襲性呼吸器) 及 30 天內再入院率 (30-day all-cause readmission)。另外將暴露組使用 selective  $\beta$ -blockers 及 nonselective  $\beta$ -blockers 進行次分析比較。

$\beta$ -blockers 暴露組 10,070 人中有 197 人 (2.0%) 在住院期間死亡、191 人 (1.9%) 延遲機械通氣及 1,992 人 (20.2%) 在 30 天內再入院；未暴露組 25,012 人中則有 620 人 (2.5%) 在住院期間死亡、543 人 (2.2%) 延遲機械通氣及 4,899 人 (20.1%) 在 30 天內再入院。兩組比較住院期間的死亡率單變量分析結果有達到統計學上的顯著差異 (OR, 0.79; 95% CI, 0.67-0.93)，暴露組「比起未暴露組有更低的住院期間死亡率；但進一步校正的結果，皆無達

到統計學上的顯著差異 (adjusted OR, 0.88; 95% CI, 0.71-1.09)。兩組在次要結果中的延遲機械通氣率及 30 天內再入院率，也沒有達到統計學上的顯著差異。

暴露組校正後的 nonselective  $\beta$ -blockers 比起 selective  $\beta$ -blockers 有更高的 30 天內再入院率 (adjusted OR, 1.25; 95% CI, 1.08-1.44)。住院期間死亡率及延遲機械通氣率則皆無顯著差異。

表一、兩篇研究比較表

作者 (國別, 年份)	Huang YL, et al. (Taiwan, 2017) <sup>12</sup>	Stefan MS, et al. (USA, 2012) <sup>13</sup>
收納資料時間	1998-2010	2006-2007
資料來源	台灣全民健保資料庫	美國 Premier's Prespective 住院資料庫
收納族群	肺阻塞病人	有 CVD 的病人因 COPD AE 住院者
研究設計	巢式病例對照研究	回溯性世代研究
納入條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 年齡介於 40-100 歲</li> <li>➤ 在 365 天內因肺阻塞至少住院 1 次或門診就診 <math>\geq 3</math> 次</li> <li>➤ 同時使用 <math>\beta</math>-blockers 及吸入性類固醇</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 年齡 <math>\geq 40</math> 歲</li> <li>➤ 在住院第一天或第二天有合併使用 <math>\beta_2</math> 致效劑吸入劑及口服類固醇</li> </ul>
排除條件	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 病人在診斷出肺阻塞的前後一年，未進行肺功能測試</li> <li>➤ 病人在做完肺功能測試後，未有肺阻塞診斷。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 病人使用呼吸器或入住加護病房</li> <li>➤ 病人使用高劑量利尿劑靜脈注射</li> <li>➤ 病人於 3 天內出院、轉院或死亡</li> <li>➤ 使用 <math>\beta</math>-blockers 靜脈注射針劑</li> </ul>
校正後結果	主要比較 COPD AE 風險 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 選擇性 <math>\beta</math>-blockers               <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ betaxolol: adjusted OR, 0.75 (95% CI, 0.60-0.95)</li> </ul> </li> <li>➤ 非選擇性 <math>\beta</math>-blockers               <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ labetalol : adjusted OR, 1.49 (95% CI, 1.32-1.67)</li> <li>◇ propranolol: adjusted OR, 1.16 (95% CI, 1.10-1.23)</li> </ul> </li> </ul>	主要比較住院後的預後選擇性及非選擇性 $\beta$ -blockers <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ mortality: adjusted OR, 0.75 (95% CI, 0.47-1.19)</li> <li>➤ late ventilation: adjusted OR, 1.06 (95% CI, 0.68-1.65)</li> <li>➤ 30-day readmission: adjusted OR, 1.25 (95% CI, 1.08-1.44)</li> </ul>

## 參、綜合結果

從上述兩篇主要研究可以看出肺阻塞病人使用 selective  $\beta$ -blockers 比起 nonselective  $\beta$ -blockers 發生 COPD AE 的風險相對較低；如果是有 CVD 的病人因 COPD AE 住院者，nonselective  $\beta$ -blockers 比起 selective  $\beta$ -blockers 有更高的 30 天內再入院率。2012 年的統合分析 (meta-analysis) 研究指出，使用 nonselective  $\beta$ -blockers 下降的第一秒吐氣量 (forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>) 比 selective  $\beta$ -blockers 下降的 FEV<sub>1</sub> 多 (nonselective  $\beta$ -blockers vs selective  $\beta$ -blockers: 0.14L vs 0.03L) <sup>14</sup>；如果同時使用  $\beta_2$  致效劑，則  $\beta_2$  致效劑對



FEV<sub>1</sub> 的效果在使用 nonselective  $\beta$ -blockers 後會下降 13.42%，而使用 selective  $\beta$ -blockers 則沒有統計學上的顯著差異，可見在生理上 nonselective  $\beta$ -blockers 的確會抑制  $\beta_2$  的效果，且使 FEV<sub>1</sub> 下降更多。

第一篇研究我們看到 selective  $\beta$ -blockers 中，以 betaxolol 有較低的 COPD AE 風險，因 betaxolol 有比較高的心臟選擇性，比起其他 selective  $\beta$ -blockers 造成的肺部不良反應會更少<sup>15</sup>，所以更適合使用在肺阻塞的病人。另外 nonselective  $\beta$ -blockers 中 labetalol 及 propranolol 有較高的 COPD AE 風險，且 labetalol 會降低 FEV<sub>1</sub> 及 24 小時肺活量(forced vital capacity in 24 hours, FVC24)； propranolol 會降低 FEV<sub>1</sub> 及 formoterol 支氣管擴張的效果，從而使呼吸道過度反應 (airway hyperresponsiveness)<sup>16</sup>，因此這兩項藥品比起其他 nonselective  $\beta$ -blockers 更不適合使用在肺阻塞的病人。

第二篇研究族群跟第一篇不同：第一篇研究族群很單純是肺阻塞的病人使用 nonselective  $\beta$ -blockers 或 selective  $\beta$ -blockers 觀察發生 COPD AE 的風險，而第二篇研究族群是 CVD 的病人合併 COPD AE 住院使用  $\beta$ -blockers 的預後，看到使用 nonselective  $\beta$ -blockers 除了會增加住院率，也會降低 FEV<sub>1</sub> 及抑制  $\beta_2$  致效劑氣管擴張的效果<sup>16, 17, 18</sup>。

## 肆、研究限制

綜合上述研究的限制：(1) 資料庫中沒有肺功能檢測報告等檢驗數據，以判斷疾病的嚴重度及診斷正確性，只能從併用藥物以間接的方式來判斷，第一篇研究以有使用吸入性類固醇來辨識為嚴重肺阻塞族群，第二篇以使用  $\beta_2$  致效劑吸入劑及口服類固醇來確認 COPD AE 的診斷正確性；(2) 無法排除併有氣喘 (asthma) 共病症的族群；(3) 不是隨機分派研究 (randomized controlled study)，第一篇研究是巢式病例對照研究，第二篇研究是回溯性世代研究，但二篇研究使用傾向分數配對的方式模仿隨機分派研究，將兩組病人配對成相同人數來比較，產生近似隨機分派的效果。

第二篇研究採用的資料庫來源是住院病人的就醫資料，由於缺乏病人在門診和急診的就醫資料，因此研究設計以使用藥物的時間，推論在入院前有沒有使用  $\beta$ -blockers，暴露組定義為住院第一天或第二天有使用  $\beta$ -blockers 者，故推論入院前就有使用  $\beta$ -blockers，及未暴露組定義為住院第二天後才使用  $\beta$ -blockers 或未使用者，故推論入院前未使用  $\beta$ -blockers。

## 伍、總結

肺阻塞病人發生 COPD AE 的風險偏高，學理上應避免使用 nonselective  $\beta$ -blockers，而是改用僅抑制  $\beta_1$  的 selective  $\beta$ -blockers，以減少 COPD AE 風險。從上述兩篇主要研究可以看出肺阻塞病人使用 selective  $\beta$ -blockers 比起 nonselective  $\beta$ -blockers 發生 COPD AE 的風險相對較低，如果是有 CVD 的病人因 COPD AE 住院者，nonselective  $\beta$ -blockers 比起 selective  $\beta$ -blockers 有更高的 30 天內再入院率。但研究中有許多結果仍未達統計學上的顯著差異，未來可進行更深入的研究。

## 陸、參考資料

- 1.林孟志、黃瑞仁。2020 台灣心胸共病專家共識手冊-心臟衰竭與肺阻塞共病症之診斷與治療。台灣胸腔暨重症加護醫學會、中華民國心臟學會，2020。
- 2.Wier LM, Elixhauser A, Pfunter A, et al. Overview of hospitalizations among patients with COPD, 2008. AHRQ statistical brief #106. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53969/> Accessed November 2021.
- 3.World Health Organization. Top 10 causes of death 2019. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> Accessed November 2021.
- 4.Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *The Lancet*. 2005;366(9500):1875-1881.
- 5.Cheng SL, Chan MC, Wang CC, et al. COPD in Taiwan: a national epidemiology survey. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2015;10:2459-2467.
- 6.Müllerova H, Agustí A, Erqou S, et al. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013;144(4):1163-1178.
- 7.Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(8):489-497.
- 8.Chen J, Radford MJ, Wang Y, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(7):1950-1956.
- 9.Smith Jr SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2001;104(13):1577-1579.
- 10.Smith SC, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the national heart, lung, and blood institute. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(10):2130-2139.
- 11.Doughty RN, Rodgers A, Sharpe N, et al. Effects of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure: A systematic overview of randomized controlled trials. *European heart journal*. 1997;18(4):560-565.
- 12.Huang YL, Lai CC, Wang YH, et al. Impact of selective and nonselective beta-blockers on the risk of severe exacerbations in patients with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017; 12: 2987-2996.
- 13.Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, et al. Association between beta-blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax*. 2012;67(11):977-984.
- 14.Ni Y, Shi G, Wan H. Use of cardioselective beta-blockers in patients with chronic obstructive

- pulmonary disease: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, blinded trials. *Journal of International Medical Research*. 2012;40(6): 2051-2065.
- 15.Ofner S, Smith TJ. Betaxolol in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 1987;3(2):171-176.
- 16.van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS, et al. Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for nonselective beta-blockers. *Chest*. 2005;127(3):818-824.
- 17.Brooks TW, Creekmore FM, Young DC, et al. Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers. *Pharmacotherapy*. 2007;27(5):684-690.
- 18.Chang CL, Mills GD, McLachlan JD, et al. Cardio-selective and non-selective beta-blockers in chronic obstructive pulmonary disease: effects on bronchodilator response and exercise. *Internal medicine journal*. 2009;40(3):193-200.