

# COPD治療的新選擇：Olodaterol(Striverdi®)

黃偉倫 吳奕璋

## 一、前言

慢性阻塞性肺部疾病 Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD)是一種因呼吸道氣流受阻而造成的常見呼吸道疾病，慢性阻塞性肺部疾病影響了全球約5%的人口而且伴隨著高致病率以及高死亡率。在美國，估計每年用在COPD方面的花費高達295億美元<sup>[1]</sup>。而在台灣，慢性阻塞性肺部疾病也高居十大死因的第七位，每年消耗健保數十億元的經費<sup>[2]</sup>。目前治療慢性阻塞性肺部疾病最常使用的治療指引是由美國國家衛生院國家心肺血液學院(The US National Heart, Lung, and Blood Institute)、世界衛生組織和世界主要醫學團體共同發起的 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) program所發行的Gold Guideline<sup>[3]</sup>。現行

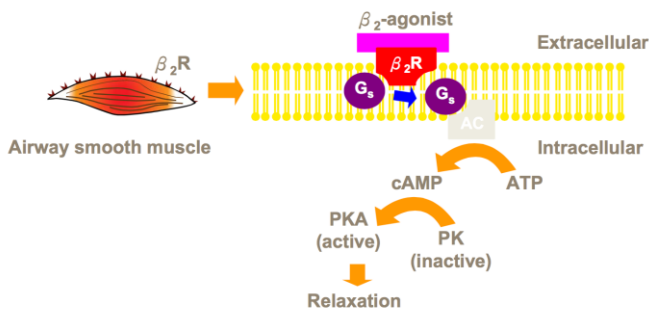
的Gold guideline依照COPD病人風險(使用支氣管擴張劑後的FEV1)與疾病嚴重度(以CAT或mMRC分數評估)或是病人急性發作次數，將病人分成四組；不論是哪組病人，支氣管擴張劑都是治療的重要角色。支氣管擴張劑的主要功用是使呼吸道平滑肌鬆弛進而達到減少呼吸道氣流阻塞的效果。臨床上常使用的吸入型長效支氣管擴張劑包括長效型抗膽鹼拮抗劑(Long-acting muscarinic antagonists, LAMAs)以及長效乙二型交感神經致效劑(Long-acting beta-2 agonists, LABAs)，本篇文章要介紹的是FDA於2014年核准用於COPD維持治療的長效型乙二型交感神經致效劑Olodaterol (Striverdi® RESPIMAT®)。

## 二、適應症與作用機轉<sup>[4]</sup>

2014年7月美國食品藥物管理局(FDA)核准了一個全新的長效型乙二交感神經致效劑Olodaterol，作為COPD病人每日一次、長期使用的支氣管擴張治療藥物。台灣衛生福利部食品藥物管理署也在同年五月核准Olodaterol上市，核准適應症為慢性阻塞性肺疾(COPD)之長期維持治療。

Olodaterol 是一種 long-acting beta2-adrenergic agonist (LABA)，以吸入方式局

部投藥後，Olodaterol可與體內β2-腎上腺素受體結合，將其活化進而產生療效。呼吸道內的β2-腎上腺素受體受到活化時，會導致細胞內的腺苷酸環化酶(adenyl cyclase)受到刺激，使cAMP濃度上升，cAMP會使無活性的PK(Protein Kinase)活化成具有活性的PKA(Protein Kinase A)，最終促使呼吸道平滑肌鬆弛，達到支氣管擴張的效果[圖一]。



圖一： $\beta_2$ -agonist促使平滑肌舒張的機轉

Stimulation of  $\beta_2$ -adrenoreceptors results in activation of adenylyl cyclase, increased intracellular cAMP and subsequent airway smooth muscle relaxation

Olodaterol對人類的Beta-2 adrenergic agonist receptor具有很高的親和力跟選擇性，體外研究顯示，Olodaterol對Beta-2 adrenergic agonist receptor的活性，相較於對Beta-1 adrenergic agonist receptor高出219倍以上，而和Beta-3 adrenergic agonist receptor相比更是高出1622倍。Beta adrenergic agonist receptor在人體內可以區分成三個亞型，Beta-1 adrenergic agonist receptor主要存在於心臟的平滑肌，Beta-2

adrenergic agonist receptor主要存在於呼吸道平滑肌細胞，而Beta-3 adrenergic agonist receptor則存在於脂肪細胞。雖然Beta-2 adrenergic agonist receptor主要分布在呼吸道平滑肌細胞，但同時也存在於其他細胞上，包括肺臟的上皮細胞與內皮細胞，以及心臟細胞。雖然Beta-2 adrenergic agonist receptor在心臟的確切作用機轉尚不明確，但其存在表示Beta-2 agonist receptor亦可能影響心臟。

### 三、臨床研究

2014年一篇發表在International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease期刊上<sup>[5]</sup>，比較Olodaterol、Formoterol與Placebo用於慢性阻塞性肺部疾病效果之研究，是一項全球性、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗，一共收納了1838名中到重度(Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease 2-4)慢性阻塞性肺部疾病的患者，以1:1:1:1隨機分派，分別給患者使用Placebo(460人)、Olodaterol 5 $\mu$ g每天一次

(459人)、Olodaterol 10 $\mu$ g每天一次(459人)以及Formoterol 12  $\mu$ g一天兩次(460人)，除了試驗用藥之外，病人在試驗期間仍然可以使用原本的慢性阻塞性肺部疾病治療藥物，包括short-acting muscarinic antagonists、long-acting muscarinic antagonists、inhaled corticosteroids,以及xanthines等，主要評估病人肺功能的辦法是觀察病人在第24周時的FEV1 AUC 0-3以及trough FEV1。試驗結果顯示，和Placebo相比，有用藥的組別在FEV1

AUC 0-3以及trough FEV1都有明顯的進步且達到統計學上的顯著差異( $P<0.0001$ 以及 $P<0.01$ )，而在through FVC的部分，Olodaterol 10 $\mu$ g的效果明顯優於Formoterol 12 $\mu$ g BID且達到統計學上的顯著差異( $P=0.041$ )。

在安全性的部分，另一篇發表在Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease的文章<sup>[6]</sup>，收納了3104名中到重度(Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease 2-4)慢性阻塞性肺部疾病的患者，以2:2:2:1的比例隨機分派，同樣是給患者使用Placebo(460人)、

Olodaterol 5 $\mu$ g 每天一次(459人)、Olodaterol 10 $\mu$ g 每天一次(459人)以及Formoterol 12  $\mu$ g一天兩次(460人)，並記錄病人在48周治療期間內所發生的副作用。實驗結果顯示，在所有的副作用發生率部分，四組病人副作用發生率都很接近(總體發生率71.2%)。常見的副作用(發生率>2%)有：呼吸道相關疾病，細菌及原蟲感染，骨骼及結締組織疾病，消化道疾病以及神經系統疾病等。而在嚴重副作用發生率也是相似的(總發生率16.1%)；腫瘤則是最常發生的嚴重副作用。

#### 四、用法用量<sup>[4]</sup>

Olodaterol以吸入方式給藥，成人建議劑量為每日5mcg Olodaterol，亦即每日同一時間以吸入器吸入兩個劑量的Olodaterol；老年人的劑量與成年人相同。因為慢性阻塞性肺部疾病通常不會發生在兒童族群的身上，臨床試驗也未針對兒童進行研究

，因此Olodaterol在兒童的有效性安全性尚未建立。對於輕到中度的肝功能不全患者，可以使用一般成年人的劑量，但臨床試驗並未針對重度肝功能不全患者進行研究，因此目前並無建議劑量。腎功能不全的患者則不需要調整劑量。

#### 五、懷孕與哺乳<sup>[4]</sup>

Olodaterol在美國FDA的懷孕分級是C級，動物實驗顯示兔子在使用極高的劑量下(約人類劑量的7000倍以上)才會發生胎兒毒性，而在相對較低的劑量下(約人類劑量的1350倍)則是沒有觀察到顯著的影響。但是仿單仍然建議唯有當藥物對孕婦的預期利益大於對胎兒的風險時，方可考慮在懷孕期間使用，且仍然需要考慮到

beta-adrenergic agonist可能會造成的子宮收縮抑制作用。

動物實驗可以在大鼠的乳汁中偵測到Olodaterol以及活性代謝物的存在，但目前並不清楚Olodaterol是否會分泌到人類的乳汁中，因此仿單也是建議比較藥物對孕婦的預期利益與哺乳對嬰兒的益處，來決定是否繼續使用Olodaterol。

## 六、副作用

根據 Micromedex 資料庫<sup>[7]</sup>，使用 Olodaterol 後常見的副作用有鼻咽炎(發生率 11.3%)與上呼吸道感染(發生率 8.2%)，而嚴重的副作用(發生率未定義)在心血管方面會造成心血管系統問題以及心電圖異

常；在內分泌及新陳代謝方面則是會造成低血鉀；與免疫相關的問題是可能導致過敏反應；在呼吸系統則是會導致反常性支氣管痙攣以及肺炎(發生率 >2%)等。

## 七、警語與注意事項

針對氣喘病人，因為目前尚無相關療效及安全性研究，且過去研究曾發現長效乙二型交感神經致效劑會增加氣喘相關的死亡率，因此氣喘病人不可使用<sup>[8]</sup>。在急性支氣管痙攣發作時 Olodaterol 也不應做為救援藥物。若病人使用後發生反常性支氣管痙攣(Paradoxical bronchospasm)的副作用，也應立即停藥並改用其他藥物治療。

Olodaterol 用在心血管疾病患者、癲癇

、甲狀腺毒症、已知或疑似 QT-prolong 的病人及曾經對 sympathomimetic amine 有異常反應的患者都要特別謹慎。Olodaterol 可能會產生嚴重的低血鉀症狀，進而導致心血管相關的副作用，但低血鉀的現象通常是暫時性的，不須特別補充鉀離子。此外吸入高劑量的 beta-adrenergic agonist 可能會造成病人血糖升高，糖尿病患者使用也需特別注意。

## 九、結論

長效乙二型交感神經致效劑(Long-acting beta-2 agonists, LABAs)在 COPD 的治療中佔了很重要的角色，而 Olodaterol 給臨床醫師有更多的治療選擇。除了規律的使用藥物之外，戒菸是延緩 COPD 惡化最有效的方法之一，因為戒菸可以有效延緩

病人 FEV1 下降的速率，進而使肺功能惡化的速率減慢<sup>[9]</sup>。雖然目前醫學仍然無法完全治癒 COPD，若能透過適當的藥物選擇，改變生活習慣以及運動多管齊下，才能夠達到最好的疾病控制，改善病人的生活品質。

## 十、參考資料

1. <http://www.hpa.gov.tw/BHPNet/Web/News/News.aspx?No=201311190001>
2. <http://www.hpa.gov.tw/Bhpnet/Web/News/News.aspx?no=201111150001>
3. <http://goldcopd.org/>
4. Striverdi 中文仿單
5. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014 Jul 5;9:697-714. doi: 10.2147/COPD.S62502. eCollection 2014.
6. COPD. 2015;12(5):484-93. doi: 10.3109/15412555.2014.991864. Epub 2015 Feb 18.
7. Micromedex
8. Striverdi 英文仿單
9. Uptodate