

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

探討秋水仙素在急性心包膜炎的治療角色

洪千惠、許美英

前言

急性心包膜炎(acute pericarditis)是常見的心包膜疾病之一，傳統上以抗發炎藥物治療，例如非類固醇抗發炎藥(以下簡稱 NSAIDs)或類固醇；同時降低嚴重併發症的發生風險，例如復發性心包膜炎(recurrent pericarditis)、縮窄性心疾病(constrictive disease)和心包膜填塞(cardiac tamponade)。近來陸續有文獻指出，使用秋水仙素(colchicine)可以有效緩解心包膜炎症狀並降低疾病復發的機率，因此本文將簡介秋水仙素在急性心包膜炎的治療現況。

疾病介紹

心包膜炎乃是心包膜(pericardium)不正常的發炎反應，造成的原因包括感染、免疫疾病、內分泌疾病、心臟疾病，甚至腫瘤或創傷等，以病毒感染和自發性(idiopathic causes)最常見。胸痛是最常見且明確的症狀，也是大部分病人的主訴，這種疼痛在躺著、吸氣甚至是吞嚥的時候較明顯，而身體前傾時疼痛會緩解；通常發生在心前區或胸骨後的位置，有可能延伸到肩頸甚至手臂的地方。另外可能伴隨著發燒、呼吸急促、呼吸困難、咳嗽、吞嚥困難等其他症狀。可以聽到心摩擦音(pericardial

本期要目

- 探討秋水仙素在急性心包膜炎的治療角色
.....洪千惠、許美英
- 代謝症候群-危險因子及建議..黃洛琪、戴淑華
- 新藥通知.....藥品諮詢組

friction rub)，但伴隨嚴重積水則心音會變小。必要時可進行心電圖監測、超音波檢查、胸部放射檢查和其他生化檢驗數據，例如全血細胞計數、紅血球沉降速率和 C 反應蛋白、肝腎功能等。超音波是確認心包膜積水與否的重要檢查，而胸部放射線檢查通常要積水到一定程度才具診斷意義。

急性心包膜炎的併發症包括復發性心包膜炎、心包膜填塞、縮窄性心疾病等。心包膜炎的復發率約 10~15%，從治療結束到再復發的時間長度，區分成間歇型(intermittent type)和連續型(incessant type)；時間長度小於六週者屬於續發型，反之則屬間歇型，而大部分復發性心包膜炎指的是間歇型。發生復發性心包膜炎的原因還不明確，但有文獻推測危險因子包括：藥物劑量、治療時間不足、治療初期給予類固醇、組織再感染及周圍結締組織疾病再發作等。

當心包膜腔室中大量積水而造成心臟受到壓迫的狀況，稱為心包膜填塞。正常情況下心包膜積液約 50 mL，主要提供心臟潤滑和緩衝作用，以降低心臟與周邊器官的摩擦；另心包膜本身具彈性，可緩衝心臟和心包膜之間的

壓力。發生心包膜填塞時，心臟功能下降，主要徵狀包括低血壓、靜脈壓上升、心音模糊，另可能伴隨心跳速率上升、四肢水腫等。

縮窄性心包炎是指心包膜因發炎等原因而反覆受到傷害，進而產生斑痕組織，甚至變厚、鈣化而失去彈性，心臟活動受限進而影響心臟輸出等功能。一般而言，需要經過一段較長的時間才有可能發展成縮窄性心包炎，症狀包括疲勞、呼吸困難、肝脾腫大、胸腔積水、腹水等。

目前無有效預防心包膜填塞、縮窄性心包炎的方法，幸好發生這類嚴重併發症的機率極低。判別心包膜炎患者是否屬於高風險群至為重要，危險因子包括：發燒、白血球增多、大量的心包膜積水、免疫功能低下、曾使用過維他命 K 拮抗劑、急性創傷、使用 NSAIDs 超過七天但未能顯著控制發炎症狀及心包膜明顯鈣化等。高風險病人需要進一步住院觀察及治療，反之，單純心包膜炎以藥物治療即可。

治療

大部分急性心包膜炎患者，尤其是自發性和病毒感染所引起者，只要給予基本症狀治療即可，但其他特定原因造成者，則須積極釐清根本原因並治療。減少併發症及復發是另一個重要治療目標。治療方式主要分成藥物和手術兩類。另外，因劇烈運動可能會提升復發機會，所以須衛教病人於症狀完全緩解前應減少劇烈運動。

藥物治療包含 NSAIDs、類固醇和秋水仙素，可以緩解心包膜發炎之症狀和疼痛。NSAIDs 為治療自發性急性心包膜炎最常使用的藥物，而且通常可以在兩週內達到良好效果；劑量調整對降低復發率扮演重要角色，所以病情穩定後須慢慢減低劑量，直到症狀完全解除。臨床上較常用於急性心包膜炎的 NSAIDs 及其使用劑量、頻次、治療時間詳見

表一。2004 年歐洲心臟協會 (European Society of Cardiology) 的治療標準中，ibuprofen 因副作用較少、安全劑量範圍較廣且可增加冠狀動脈血流，被認為是 NSAIDs 中治療心包膜炎的首選藥品。

心肌梗塞後症候群心包膜炎 (post infarction syndrome，又稱 Dressler syndrome) 的首選用藥是高劑量 aspirin，ibuprofen 也被列為選項之一，其餘 NSAIDs 因為會抑制壞死組織的癒合，並不適用。

NSAIDs 胃腸道副作用風險高，尤其是高劑量、治療期間長、使用於有胃潰瘍病史、老年人、及併用 aspirin、類固醇或抗凝血藥物的患者時。一般加入質子幫浦阻斷劑 (proton pump inhibitor) 或者 H₂ 拮抗劑作為胃腸道保護劑。

使用全身性類固醇可以快速緩解心包膜炎症狀，但可能提高心包膜炎的復發率；而且長期類固醇治療可能伴隨全身性的不良反應，因此對 NSAIDs 治療反應不佳時才會考慮使用類固醇。直接將類固醇注入心包的局部給藥方式，可降低全身性吸收機率。2004 年歐洲心臟協會治療標準建議 prednisone 劑量為 1 mg/kg/day，但後來的臨床試驗結果發現 0.25 到 0.5 mg/kg/day 療效已讓人滿意。總之，類固醇應依症狀緩解情形調降劑量，可併用 NSAIDs 或秋水仙素來降低心包膜炎的復發機率。

秋水仙素乃藉由阻斷細胞微管蛋白 (tubulin) 的聚合作用 (polymerization)、干擾細胞轉移 (migration) 和胞吞作用 (phagocytosis) 達到抗發炎的效果。用於心包膜炎的治療已行之有年，亦有臨床研究和案例佐證其療效，但局限樣本數和研究方法，目前還未取得美國食品藥物管理局用於治療心包膜炎適應症的許可。急性心包膜炎和復發性心包膜炎的治療在劑量上沒有差別，皆須視病人體重及耐受度作

表一、常用於急性心包膜炎的 NSAIDs 及其用法

藥名	劑量	療程	劑量調整
Ibuprofen	600-800 mg Q8H-Q6H Max. 3.2 g/day	1-2 wks	Decrease the total daily dose by 200-400 mg every 2-3 days
Aspirin	3 g/day, Q4H-Q8H (2-4 g/day)	1-2 wks	Decrease the total daily dose by 500-650 mg every 2-3 days
Indomethacin	50 mg Q8H (75-225 mg/day)	1-2 wks	Decrease the total daily dose by 50 mg every 2-3 days

調整；急性心包膜炎的治療期至少需要 12 週，若是復發性心包膜炎甚至須達到一年以上，詳細用法見表二。秋水仙素的代謝與肝臟酵素 CYP3A4 及運輸蛋白 P-glycoprotein 相關，因此需要特別注意藥物之間甚至藥物與食物之間的交互作用。

表二、秋水仙素的劑量及用法

	Body weight	Days 1-2 (Q12H)	Maintenance dose (Q12H)
First attack	>70 kg	1-2 mg/day	0.5-1 mg/day x 3 months
	≤70 kg /intolerant	1 mg/day	0.5 mg/day x 3 months
Recurrent	>70 kg	1-2 mg/day	0.5-1 mg/day x 6-12 months
	≤70 kg /Intolerant	1 mg/day	0.5 mg/day x 6-12 months

文獻回顧

2005 年發表的 The Colchicine for acute Pericarditis (COPE) 和 Colchicine for REcurrent pericarditis (CORE)，為前瞻性、隨機分組、開放性的臨床試驗。COPE 針對首次發生急性心包膜炎之患者，比較單獨使用傳統療法 aspirin 及 aspirin 加上秋水仙素合併療法，兩者對心包膜炎復發率的差異，不適合服用 aspirin 者，則改以類固醇治療；CORE 則是分析心包膜炎復發的病患中，aspirin 與合併 aspirin 與秋水仙素兩種療法對心包膜炎再復

發率的差異。從這兩篇文獻的結果發現，在開始治療後的第十八個月，併用秋水仙素的組別較單獨使用高劑量 aspirin 之對照組，發生復發性心包膜炎的比例大幅降低 20% (COPE；10.7% vs. 32.4%; $P=0.004$) 和 25% (CORE；24% vs. 50.6%; $P=0.02$)；而以類固醇 prednisone 代替傳統治療的個案，發生復發性心包膜炎的比率較其他組高。不良反應以腹瀉為主，研究者推測與高劑量秋水仙素有關。從這兩個試驗中可以得知，在傳統治療中加上秋水仙素可能可以降低心包膜炎復發的比率，而早期加入類固醇治療則可能與心包膜炎復發有關。

2011 年發表的 Colchicine for Recurrent Pericarditis (CORP)，是前瞻性、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，將 120 位第一次發生復發性心包膜炎的病人，除了給予傳統的抗發炎藥 (aspirin 800-1,000 mg 或 ibuprofen 600 mg q8h 或 prednisone 0.2-0.5 mg/kg/day) 治療之外，再隨機分成秋水仙素組和安慰劑組；治療十八個月後，秋水仙素組較安慰劑組復發的比例差異達 30% 以上 (24% vs. 55% recurrence, respectively; $P<0.0001$)。作者指出，在傳統治療中加上秋水仙素可以降低心包膜炎的復發率。

2013 年，NEJM 發表的 The Investigation on Colchicine for Acute Pericarditis (ICAP) 探討秋水仙素用在心包膜炎治療的療效和安全

性。此為一隨機、雙盲、安慰劑對照組、多中心的研究。240 位急性心包膜炎患者，隨機分配至安慰劑組或秋水仙素組。兩組患者同時接受傳統治療 (aspirin 800 mg、ibuprofen 600 mg q8h 或 prednisone)。秋水仙素組服用的劑量為：>70 kg: 0.5-1 mg daily × 3 months; ≤70 kg: 0.5 mg daily × 3 months。治療後的第 18 個月，秋水仙素組較安慰劑組降低再復發的機率差異大於 20% (16.7% vs. 37.5% recurrence, respectively; $P < 0.0001$)；另外 72 小時之內症狀緩解率、7 天復發率、試驗期間復發次數、第一次復發時間、導致住院的比例等參數，秋水仙素組表現較安慰劑組佳。其中安慰劑組有 3 人發生心包膜填塞，1 人發生阻塞性心包膜炎，而秋水仙素組沒有發現相關嚴重不良反應。本研究結果證實秋水仙素能提高症狀緩解的效率、有效降低復發率，並且能降低嚴重併發症的發生率。

ICAP 的研究結果顯示秋水仙素在急性心包膜炎的治療有一定的效益，然受限於研究設計，部分特殊個案如孕婦、哺乳期婦女、發炎性腸病(inflammatory bowel disease)、血液惡質症(blood dyscrasias)之患者已被排除，因此試驗結果無法延伸應用在這些特殊狀況的病人身上。此外，試驗的個案數量不多，故無法發現罕見不良反應。

結論

急性心包膜炎是常見心臟疾患之一，常使用 NSAIDs、類固醇、秋水仙素來治療；但關於秋水仙素的療效與治療劑量、治療期間、不良反應等，專家學者見解仍分歧。近來較多文獻報導證實秋水仙素能有效降低心包膜炎復發機率，也讓醫療人員了解秋水仙素是心包膜炎患者的治療選擇之一。

參考資料

1. Imazio M et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the Colchicine for acute Pericarditis (COPE) trial. *Circulation*. 2005; 112(13):2012-2016.
2. Imazio M et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (Colchicine for Recurrent pericarditis) trial. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1987-1991.
3. Imazio M et al. Colchicine for Recurrent Pericarditis (CORP) A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(7):409-414.
4. Imazio M et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N Engl J Med*. 2013;369:1522-1528.