



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：葉馨智

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

107 年 10 月第 163 期

本期專題

1. 全身性糖皮質類固醇於成人加護病房之使用

2. Daclatasvir 引起血小板低下之案例報告

全身性糖皮質類固醇於成人加護病房之使用

撰稿：余芝瑤藥師；校稿：許舒涵藥師

壹、前言

20 世紀初研究人員觀察到，腎上腺在人體面臨壓力時，糖皮質類固醇（glucocorticoids）對生存致關重要。因此糖皮質類固醇在重症疾病的病理生理學角色受到重視，而陸續應用於各種疾病的治療，減輕症狀的嚴重程度，使病情獲得緩解。

在成人加護病房（intensive care unit, ICU）的用藥中，全身性糖皮質類固醇是最常使用的藥物之一。它用於許多適應症仍具爭議性，尤其合理性與臨床效益上廣為各方一再探討。本篇收集最新的各疾病臨床指引/治療準則，及文獻證據加以整理後，提供醫療專業人員參考，以利正確使用全身性糖皮質類固醇，提升病人用藥安全。

貳、糖皮質類固醇之臨床應用

人體內各種生理功能的控制，主要是由腦神經系統和內分泌系統來共同完成，而影響人類存活的重要關鍵為心血管系統及呼吸系統的運作，這四大系統的維持對重症病人是否可脫離危險顯得格外重要，糖皮質類固醇於 ICU 常使用的適應症也可依據此四大系統做分類。經歷重症的 ICU 病人，所伴隨的器官損傷，通常是由於感染、事故、手術、灌注不足、代謝異常引起，這些因素會導致失控性發炎反應。當投予全身性糖皮質類固醇治療時，藉由廣泛的

藥理作用，介入後可以抑制發炎反應。當今建議使用的適應症包括：過敏性休克、呼吸道水腫、嚴重慢性阻塞性肺病惡化、嚴重氣喘惡化、急性呼吸窘迫症候群、細菌性腦膜炎、腎上腺危機、甲狀腺風暴；仍具有爭議的適應症包括：敗血性休克、社區型肺炎；而在創傷性腦損傷、急性脊髓損傷則不建議給予（表一）。

表一、全身性糖皮質類固醇的臨床應用

適應症	劑量、用法	使用時間	參考來源
心血管系統			
敗血性休克	hydrocortisone 200 mg/day IV	當病人不再使用升壓劑時， 應盡早進行劑量遞減	2016 SSC
	hydrocortisone <400 mg /day IV	≥ 3 天	2017 SCCM/EISCM
過敏性休克	hydrocortisone 1.5-3mg/kg 或 200mg IV、 methylprednisolone 1-2mg/kg IV 或 prednisone 1 mg / kg 最高至 50 mg PO	1-2 天後直接停藥	[1]
呼吸系統			
呼吸道水腫	methylprednisolone 40mg 或 dexamethasone 5mg q6h IV	於拔管前 24 小時 (或至少 4 小時) 開始給予，直到拔管 後 24 小時	2017 ATS
嚴重慢性阻 塞性肺病惡 化	prednisone 或 prednisolone 40mg PO 或 IV	持續 5 天，之後直接停藥	2018 GOLD
	prednisolone 30 mg/day PO	持續 7-14 天，之後直接停藥	2016 NICE
嚴重氣喘惡 化	prednisone 40-80mg/day PO	至呼氣峰值流速 (PEF) 達到 70%預測值	2007 NIH
	prednisolone 40-50 mg/day PO 或 hydrocortisone 100 mg q6h IV	持續至少 5 天	2016 BTS/SIGN
急性呼吸窘 迫症候群	methylprednisolone IV 第 1-14 天 1mg/kg/day 第 15-21 天 0.5mg/kg/day 第 22-25 天 0.25mg/kg/day 第 26-28 天 0.125mg/ kg/day	如果病人在前 14 天內拔 管，拔管後 methylprednisolone 的藥物 治療便進入第 15 天的劑 量，並依後續的時程安排劑 量遞減	2017 SCCM/EISCM
社區型肺炎	不建議常規使用	--	2014 NICE
腦神經系統			
細菌性腦膜 炎	dexamethasone 0.15 mg/kg q6h IV	第一劑需在抗生素給藥前的 10-20 分鐘投予，或最遲需與 第一劑抗生素同時給予，持	[2,3]

適應症	劑量、用法	使用時間	參考來源
		續 4 天	
創傷性腦損傷	不建議使用	--	[4]
急性脊髓損傷	不建議使用	--	2013 AANS/CNS 2016 NICE
	起始劑量 methylprednisolone 30 mg/kg IV 15 min，然後 5.4 mg/kg/hr	損傷後 8 小時內開始投予， 連續輸注 24 小時	[5.6]
內分泌系統			
腎上腺危機	起始劑量 hydrocortisone 100 mg IV，然後 200mg/day	應在 1-3 天內逐漸劑量遞減	[7.8]
甲狀腺風暴	起始劑量 hydrocortisone 300mg IV，然後 100mg q8h	--	2016 ATA
	Hydrocortisone 300 mg/day IV 或 dexamethasone 8 mg/day IV	--	2016 JTA/JES

註：AANS/CNS-American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons; ATA- American Thyroid Association; ATS- American Thoracic Society; BTS/SIGN- British Thoracic Society/ Scottish Intercollegiate Guidelines Network; GOLD- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; JTA/JES- Japan Thyroid Association/ Japan Endocrine Society; NICE-National Institute for Health and Care Excellence; NIH- National Institutes of Health; SCCM/ESICM- Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine; SSC-Surviving Sepsis Campaign.

參、糖皮質類固醇使用注意事項

重症病人使用糖皮質類固醇常見於短期使用，不易發生像長期使用所造成的不良反應，然而，當考慮投予這類藥物於病人時，仍必須考量到當下列藥物不良反應發生時可能對其有負面的影響：

- 一、高血糖：不論潛在疾病為何，外源性糖皮質類固醇可能影響葡萄糖在體內的恆定。
- 二、高血鈉和體液滯留：外源性糖皮質類固醇的礦物皮質活性可能加強腎臟對鈉離子和水的再吸收及對鉀離子的排泄，導致體內電解質和液體的不平衡。
- 三、免疫抑制：外源性糖皮質類固醇可能造成重症病人成為院內感染的高風險族群，提高發病率和死亡率。
- 四、精神狀態：糖皮質類固醇的使用與急重症病人譫妄發生率增加有關。
- 五、ICU 病人的神經肌肉虛弱：全身性糖皮質類固醇的使用、敗血症、多重器官衰竭、高血糖等，皆是 ICU 病人產生神經肌肉無力的危險因子。

肆、結論

全身性糖皮質類固醇的使用，對重症病人的病情控制可能有多方面的助益，但在現代重症照護領域中仍有一些爭議。值得注意的是，只有少數的臨床使用被證實是有益的，所以臨床醫療人員應該了解所選藥物的適應症和特性，若使用不當可能產生藥物不良反應，處方前應審慎評估病人，使用的潛在好處是否超過可能導致的危害。

伍、院內品項

處置代碼	商品名	成分
IHYDR1	Hydrocortisone 100mg inj./舒爾體爽注射劑 100 毫克	Hydrocortisone
IMETH4	Methasone 5mg/ml inj./敏速平注射液 5 毫克/毫升	Dexamethasone
IMEDA1	Medason 125mg inj./命得生注射劑 125 公絲	Methylprednisolone
IMEDA2	Medason 40mg inj./命得生乾粉注射劑 40 毫克	Methylprednisolone
IMETH6	Methylprednisolone 40mg inj./甲基普立朗注射劑 40 毫克	Methylprednisolone
ISOLU5	Solu-Medrol 500mg inj./舒汝美卓佑注射劑 500 公絲	Methylprednisolone
OCOMP2	Compesolon 5mg tab/康速龍錠 5 公絲	Prednisolone

拾、參考資料

1. Brown AF. Current management of anaphylaxis. *Emergencias*. 2009; 21(3), 213-223.
2. Hoffman O, Weber RJ. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2009 ; 2(6), 1-7. doi: 10.1177/1756285609337975.
3. Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(18), 1849-1859.
4. Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9442), 1321-1328.
5. Fehlings MG, Tetreault L A, Wilson J R, et al. A clinical practice guideline for the management of acute spinal cord injury: introduction, rationale, and scope. *Global Spine Journal*. 2017; 7(3S), 84S-94S. doi: 10.1177/2192568217703387.
6. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. *Journal of neurosurgery*. 1992; 76, 23-31.
7. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016; 101(2), 364-389.
8. Arlt W. Society for Endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocrine Connections*. 2016; 5(5), G1-G3.

Daclatasvir 引起血小板低下之案例報告

撰稿：陳蕙帆藥師；校稿：吳淑娟藥師

壹、前言

在早期 C 型肝炎的治療，主要以干擾素合併 ribavirin 來做治療。干擾素需皮下注射，且治療時間約需半年至一年，療程長。近年來，新型的口服抗病毒藥品發展迅速，不須皮下注射，一個療程約 12-24 週，依疾病的嚴重程度決定，不只療程減短，副作用較少，且治癒率高達九成以上，提供治療 C 型肝炎患者不一樣的選擇；惟有在價格方面，相較就昂貴多了。在 106 年 1 月 24 日衛生福利部中央健康保險署公告，開始將治療 C 型肝炎口服抗病毒藥品納入給付，所需的費用下降後，口服治療 C 型肝炎的抗病毒藥物的使用也逐漸增加。相對地，不良反應的出現也漸受到重視，本篇為疑似服用 daclatasvir 所引起的血小板低下。

貳、案例報告

個案為 82 歲女性，過去有高血壓、糖尿病、慢性 C 型肝炎病史。病患使用 daclatasvir 前，最近一次 106/12/27 檢測天門冬胺酸轉胺酵素 (aspartate aminotransferase, AST) 值為 70 U/L、丙胺酸轉胺酵素 (alanine aminotransferase, ALT) 值為 110 U/L、血小板 (platelet) 值為 $161 \times 10^3 / \text{uL}$ (正常值： $150-361 \times 10^3 / \text{uL}$)，及使用 silymarin (Luckyhepa®) 每天二次各一顆。

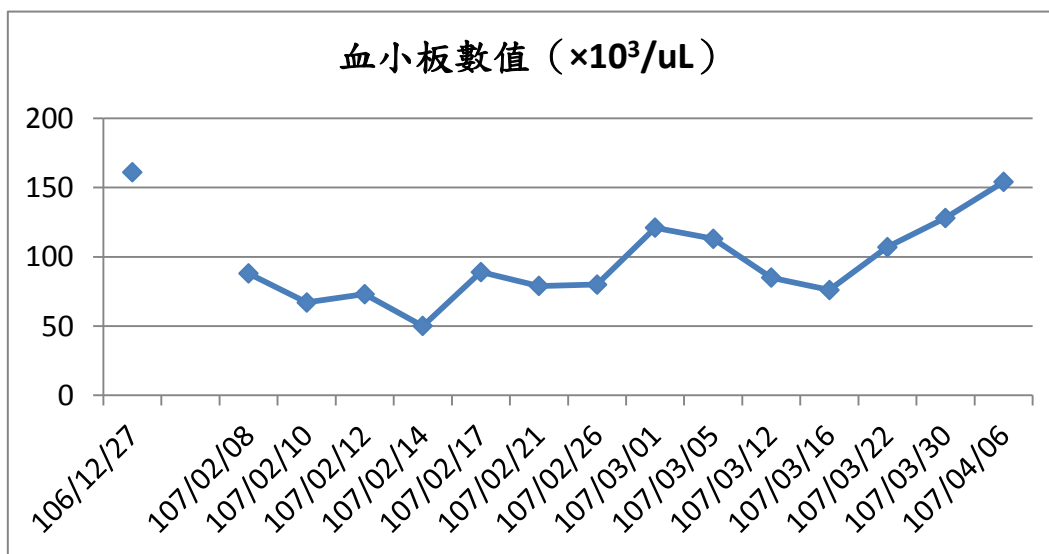
醫師在 107/02/02 開立 sofosbuvir 400mg (Sovaldi®) 和 daclatasvir 60mg (Daklinza®) 每天一次各使用一顆共 6 天，同時合併使用五種慢性病的用藥 (表一)。

當 107/02/08 回診時，檢測血小板值為 $88 \times 10^3 / \text{uL}$ ，再度開立 sofosbuvir 及 daclatasvir 相同用法用量共 4 天。隨後回診兩次分別在 107/02/10 測得血小板為 $67 \times 10^3 / \text{uL}$ 及 107/02/12 是 $73 \times 10^3 / \text{uL}$ ，於是停用抗病毒藥物，改開立 silymarin。107/02/14 再次測得血小板為 $50 \times 10^3 / \text{uL}$ ，最後 silymarin 也同時停用。

直到 107/02/26，恢復使用 sofosbuvir 400mg 每天使用一次，加上 ribavirin (Robatrol®) 上午使用 400mg (相當於 2 顆) 及下午使用 600mg (相當於 3 顆)，此時血小板數值逐漸上升到 $80 \times 10^3 / \text{uL}$ ，爾後慢慢回升。一度在 107/03/12 與 03/16 之間，再次下降，然而在密切監測下，也逐漸回穩。到 107/04/06 血小板數值已回到 $154 \times 10^3 / \text{uL}$ 的正常值範圍內 (圖一)。

表一、用藥歷程表

藥品	2月																												3月
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	1-22		
daclatasvir 60mg 1# qd pc																													
sofosbuvir 400mg 1# qd pc																													
ribavirin 200mg 2# am,3# pm																													
Luckyhepa 1# bid pc																													
metformin 500mg 1# tid pc																													
bisoprolol 5mg 1# qd ac																													
valsatan 160mg 1# qd pc																													
lansoprazole OD 30mg 1# qd am ac																													
furosemide 40mg 1# qd pc																													



圖一、病患血小板數值

表二、Naranjo Score 評估結果

	是	否	不知
1. 以前是否有關於此種不良反應確定的研究報告？	+1	0	0
2. 此種不良反應是否發生於服藥之後？	+2	-1	0
3. 當停藥或服用此藥之解藥，不良反應是否減輕	+1	0	0
4. 停藥一段時間再重新服用此藥，同樣的不良反應是否再度發生？	+2	-1	0
5. 有沒有其他原因（此藥物以外）可以引起同樣之不良反應？	-1	+2	0
6. 當給予安慰劑時，此項不良反應是否會再度發生？	-1	+1	0
7. 此藥物的血中濃度是否達到中毒劑量？	+1	0	0
8. 對此病人而言，藥物劑量與不良反應的程度是否成正向關係？	+1	0	0
9. 病人過去對同樣或類似藥物是否也產生同樣的不良反應？	+1	0	0
10. 此項不良反應是否有客觀的證據證明是藥品引起的	+1	0	0

總分 5；判斷屬於下列何者：

≤ 0 分，存疑 1-4 分，可能 5-8 分，極有可能 ≥ 9 分，確定

表三、WHO-UMC causality assessment criteria

確定	a. 此通報反應與藥物的使用有可信的時序性。
	b. 且此通報反應無法合理以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。
	c. 且停藥後的反應在藥理或病理上有可信的依據。
	d. 且此通報反應需呈現明確之藥理現象或疾病狀態。
	e. 如有需要，在投藥即出現類似之反應。
極有可能	V a. 此通報反應與藥物的使用有可信的時序性。
	V b. 且此通報反應不太可能以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。
	V c. 且可合理解釋停藥後之臨床反應。
	V d. 再投藥即出現類似的反應，此為非必要條件。
可能	a. 此通報反應與藥物的使用有可信的時序性。
	b. 且此通報反應亦能以病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)解釋。
	c. 缺乏停藥後該反應變化的相關資訊，或停藥後該反應的變化不明確。
存疑	a. 此通報反應與藥物的使用在時序上不太合理(但並非不可能)。
	b. 且病人本身的疾病或併用藥物(化學物質)能更合理解釋此通報事件。
資料不全	a. 此通報反應還需要更多必要的資料以做適當的評估，還有其他資料仍在審查當中。
無法評估	a. 此通報反應因資訊不充分或矛盾而無法評估。
	b. 且無法獲得進一步資料或得到證實而無法評估。

註：WHO-UMC causality assessment criteria-World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre causality assessment criteria

參、討論

NS5A (non-structural protein 5A) 是一種多功能蛋白質，也是 C 型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 複製複合體的必要組成，而 daclatasvir 是 NS5A 抑制劑，可以抑制病毒 RNA (ribonucleic acid) 的複製及其組合作用，但 daclatasvir 不能單獨使用來治療 C 型肝炎。合併使用 daclatasvir 60mg 每天一次和 asunaprevir 100mg 每天二次可以治療基因型 1b 的 C 型肝炎，

健保可給付 24 週費用；daclatasvir 60mg 每天一次加上 sofosbuvir 400mg 每天一次，可以治療基因型 1、2、3 型的 C 型肝炎，目前尚未列入健保給付中。^{1,2}

NS5B RNA 聚合酶，是病毒複製重要的酵素，而 sofosbuvir 是 NS5B RNA 依賴性 RNA 聚合酶的抑制劑，可以透過 RNA 聚合酶的嵌入作用，直接終止鏈的生產。在健保給付規範中，Harvoni® 含有 NS5A 抑制劑 ledipasvir 與 sofosbuvir 的複方製劑，治療基因型 1、4、5、6 的 C 型肝炎，亦可合併 ribavirin 治療基因型 2、3 型 C 型肝炎。^{1,3}

個案 HCV 基因型檢測結果為 genotype 2，所以開始治療的藥物是每天一次合併使用 sofosbuvir 400mg 及 daclatasvir 60mg。根據 WHO 治療指引，genotype 2 的治療可以使用 sofosbuvir 加 ribavirin 治療 12 週，替代療法為 sofosbuvir 加 daclatasvir 治療 12 週。⁴ 個案使用後者治療時，出現血小板低下的不良反應時，即停止所有 C 型肝炎藥物，稍後待血小板恢復，才改用 sofosbuvir 加 ribavirin，血小板未完全穩定前曾有些許波動，隨後即恢復至正常範圍。病人同時併用的藥物有 bisoprolol、metformin、valsartan、furosemide、lansoprazole，與 sofosbuvir 和 daclatasvir 無交互作用，且上述慢性病藥物自 106/1/19 開始使用，造成此次不良反應機率相對較低。以時序性及再次投予藥物來看，daclatasvir 是最有可能造成此次不良反應的藥物。

文獻記載使用 sofosbuvir 加 daclatasvir 最常出現的不良反應為疲倦、頭痛及噁心。⁵ 在 Phase III 的臨床試驗研究，152 位 Genotype 3 的 C 型肝炎感染者，接受口服 sofosbuvir 加 daclatasvir 治療 12 週，僅有 2 位受試者曾經出現血小板小於 50×10^9 cells/L，但在此試驗中，觀察到少數出現 Grade 3/4 的實驗數據異常，包含血小板異常，但未造成臨床上顯著的出血或需要停藥的狀況發生。⁶ 另外，在相關研究中，137 位肝臟移植的病人，使用 sofosbuvir 及 daclatasvir 再加/不加 ribavirin 治療 C 型肝炎，安全性報告異常者，如血小板小於 99 g/L（等於 99×10^3 /uL）有 24 人（17.5%），將近兩成的比例；小於 50 g/L（等於 50×10^3 /uL）也有 5 人（3.6%）。⁷ 最後，Naranjo Score 評估共得 5 分，極有可能 daclatasvir 造成的不良反應（表二），依據 WHO-UMC causality criteria 評估結果也是極有可能（表三）。

肆、結論

目前血小板低下的不良反應在臨床試驗及相關研究都有提及，臨床試驗的對象是基因型 type III 的 C 型肝炎病人，另一研究的對象是肝臟移植病人，與本案狀況不盡相同。而個案是在服用 daclatasvir 後產生了血小板低下的不良反應，首先停止藥物的使用，然後更換 C 型肝炎治療的藥物，從 sofosbuvir 併用 daclatasvir 再換成 sofosbuvir 加上 ribavirin，觀察血小板的變化有逐漸恢復。當口服抗病毒藥物治療 C 型肝炎，若發現藥物不良反應要及時做處置，並向衛生福利部食品藥物管理署-ADR 全國藥物不良反應通報系統通報，確保民眾用藥安全。

伍、參考資料

1. C型肝炎全口服新藥專區：C型肝炎全口服新藥藥品給付規定。Available at https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=A4EFF6CD1C4891CA&topn=3FC7D09599D25979 Accessed 04/2018
2. 藥品仿單：Daklinza®。Available at <https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=52026661> Accessed 04/2018
3. 藥品仿單：Sovaldi®。Available at

<https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=52026592> Accessed 04/2018

4. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. World Health Organization. 2016. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205035/9789241549615_eng.pdf;jsessionid=E7C032386DA37E169ACFBBC12F10B2F3?sequence=1 Accessed 04/2018
5. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(3), 211-221.
6. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015; 61(4), 1127-1135.
7. Coilly A, Fougerou-Leurent C, de Ledinghen V, et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence–The ANRS CUPILT study. *Journal of hepatology*. 2016; 65(4), 711-718.