



藥物治療

## 簡介 C 型肝炎藥品的新發展

沈柏榕 劉秀真 陳怡樺 陳玉瑩  
基隆長庚紀念醫院 藥劑科

### 前言

肝炎一直為國人歷年來重大衛生之議題，其中慢性肝炎又以 B 型及 C 型肝炎為主。台灣約有 40 萬人有 C 型肝炎，盛行率最高的是病毒基因型中最為嚴重的 1b 型，易演變為肝硬化或肝癌。依據衛生福利部統計，102 年國人十大死因第九位為肝炎和肝硬化，肝癌則為惡性腫瘤十大死因中之第二位，合計每年因肝病而喪命者高達 13,000 人。因此，如何從現在開始防範、治療到杜絕 C 型肝炎成為未來肝病殺手的趨勢，將變成值得探討的問題。

### C 型肝炎臨床表徵

C 型肝炎(Hepatitis C, 簡稱 HCV), 其潛伏期至症狀產生平均為 7 星期, 發病通常不明顯, 症狀包括厭食、隱約的腹部不適、噁心、嘔吐等, 有時會有黃疸。疾病嚴重度可從不明顯的症狀到會引發致命的猛爆性肝炎, 但大部分病人症狀輕微或無症狀。在感染後 2 星期內血液出現 C 型肝炎病毒核糖核酸(簡稱 HCV RNA), 某些患者會自然痊癒, 血液中無法測到 HCV RNA 且肝指數 alanine aminotransferase(簡稱 ALT)濃度會恢復正常。但是大約 85% C 型肝炎感染患者在 6 個月內無法清除病毒且會演變成慢性 C 型肝炎, 大部分慢性 C 型肝炎患者 ALT 濃度會上升, 並且 ALT 的濃度會隨時間有所波動且會有歇間性恢復正常的行情發生, 約三分之一慢性 C 型肝炎患者會有持續性正常的 ALT 濃度, 大部分慢性 C 型肝炎患者都沒有症狀, 在感染後 20-30 年內約 20-30% 的患者會進展成肝硬化(cirrhosis), 而肝硬化患者每年約有 1-4% 的風險會併發肝癌(hepatocellular carcinoma)<sup>(1)</sup>。

### 治療藥物

(A) 干擾素(Peginterferon)合併口服 ribavirin

干擾素本身為體內一重要防禦系統, 當病毒入

侵時會大量分泌當患者感染肝炎後, 其體內測得干擾素濃度明顯低下, 顯示病毒明顯影響其分泌。自第一代干擾素上市後就不斷改良, 目前醫院常見的干擾素為 Peg-IFN- $\alpha$ 2a (Pegasys<sup>®</sup>) 和 Peg-IFN- $\alpha$ 2b (Peg-Intron<sup>®</sup>), 二者為傳統干擾素在不同位置加入聚乙二醇 (polyethylene glycol) 合成物。新型的干擾素有較長半衰期, 腎臟代謝減少, 注射頻率由傳統劑型每週三次或每日一次的減少為每週一次<sup>(2)</sup>。

干擾素藥理機轉未完全明瞭, 目前已知部分為誘發免疫反應, 包含誘發 interferon-stimulated genes (ISGs) 在細胞內幫助對抗病毒, 使 memory T 細胞增生, 並預防 T 細胞壞死, 刺激自然殺手細胞活化及刺激分枝細胞的成熟, 增加對外來抗原的辨識力等藉此避免免疫力衰退並增加免疫反應的適應力來對抗 HCV。

干擾素常見副作用分為四大類: 1. 類感冒症狀, 如頭痛、發燒、肌肉痛、四肢無力, 第一次發生反應通常較為嚴重, 隨後注射之第二、三劑則漸漸減輕; 2. 精神症狀, 如憂鬱、動怒、注意力不集中; 3. 自體免疫失調; 4. 血液數據異常, 如白血球低下等, 治療期間須定期做血液檢測。Ribavirin 為一種合成的核酸類似物, 1998 年與干擾素併用, 正式用於 C 型肝炎病毒的治療上, 詳細作用機轉並不清楚, 但主要應是經由調節免疫系統, 直接抑制 inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH), 將細胞內的三磷酸鹽 (triphosphate) 耗盡, 抑制病毒 mRNA 上 5'cap 結構體, 抑制病毒依賴的 RNA polymerase 改變促炎 (Thelper-1-like) 和消炎 (T-helper-2-like) 細胞激素 (cytokines) 的平衡, 誘發病毒 RNA 產生突變而無法進一步合成, 達到抑制病毒複製的目的。Ribavirin 常見副作用為產生溶血性貧血, 當狀況嚴重時可能要考慮減量; 也可能造成畸型, 因此建議

治療期間或是停藥半年內最好採取二種以上避孕措施。

每個 C 型肝炎患者對於治療反應不盡相同。開始治療時，會先檢測患者肝功能數值、病毒量、肝纖維化或硬化等基本資料。治療過程中依照抽血的數值，分為以下幾種情況：

(一)無反應

如在治療的過程中，血液中肝發炎指數 ALT/GPT 值都持續異常，或是 HCV RNA 數量無明顯下降；另一種是在治療過程中，ALT/GPT 值曾短暫回復至正常或血清中檢測不出 HCV RNA，但於繼續治療的過程中，ALT/GPT 值又再度升高，或是 HCV RNA 又再出現。此兩種情形都屬於對治療無反應。

(二)治療過程中病毒量下降

在治療過程中，HCV RNA 降至測不到，表示病毒受到藥物抑制，由於開始測不到的時間與治療後最終的成果有關，因此又可分為下列幾種：

1. RVR (Rapid Virologic Response, 快速病毒學反應)：治療 4 週內血中測不到病毒量。
2. EVR (Early Virologic Response, 早期病毒學反應)：治療 12 週後測不到病毒量或病毒量比原先開始治療基準點的病毒量下降 100 倍以上。
3. ETVR 或 ETR (End of Treatment Virologic Response 或 End of Treatment Response, 治療終病毒學反應)：治療終點 24 或 48 週時，測不到病毒量。
4. DVR (Delayed virologica Response, 延遲病毒學反應)：治療 12 週後病毒量降低，在第 24 週時測不到病毒，持續到治療結束。

(三)治療曾成功但停藥後復發

在接受治療的過程中，ALT/GPT 值回復到正常，而 HCV RNA 無法測得，但是治療一結束或是在六個月的追蹤期間，ALT/GPT 值又超過正常值上限，且在血清中又可測出 HCV RNA，稱之復發。

(四)完整治療成功

在治療結束後追蹤六個月 (24 週)以上的期間，不但 ALT/GPT 值維持正常，C 型肝炎病毒核糖核酸也測不到，稱為 SVR (Sustained Virologic Response, 持續病毒學抑制反應)，可以說是治療成功，以後會復發的機率非常低。

根據 2008 年台灣消化系醫學會共識會議，目前以干擾素合併口服 Ribavirin 為第一線藥品，並依據病毒的基因型給予不同劑量與治療時間(table 1)

(B)口服小分子直接抗病毒藥物(direct antiviral

agents, DAAs)

(一) NS3/4A serine protease inhibitors

近年來由於醫療科技進步，各大藥廠針對病毒的複製與合成部分進行研究，研發出各種不同作用的口服小分子直接抗病毒藥物(direct antiviral agents, 簡稱 DAAs)，DAAs 類藥品為抑制病毒結構中的非結構蛋白 NS4A、NS5A 或 NS5 為標靶，達成病毒無法複製進而抑制病毒生長。其中又以 NS3/4A serine protease inhibitors 為最早成功上市的藥物。

Table 1. 不同 C 型肝炎基因型下給予干擾素 (Peginterferon)合併口服 Ribavirin 之療程與劑量

HCV 基因型	療程 (週)	血中 HCV RNA 狀態			PegIFN (每週劑量)	Ribavirin (每日劑量)
		RVR	EVR	DVR		
1	24	O	O		Alfa 2a	1000 mg(≤75kg)
	48	-	O	O	180 mcg	1200 mg(>75kg)
2 or 3	24	O	O		Alfa 2a	800 mg(<65kg)
	48	-	O	O	1.5 mcg/kg	1000 mg(65-85kg) 1200 mg(85-105kg) 1400 mg(85-105kg)
4	24				Alfa 2a	800 mg
	48				Alfa 2b	
4	48	O	O		Alfa 2a	1000 mg(≤75kg)
	48	-	O	O	180 mcg	1200 mg(>75kg)
	48	O	O		Alfa 2b	800 mg(<65kg)
	48	-	O	O	1.5 mcg/kg	1000 mg(65-85kg) 1200 mg(85-105kg) 1400 mg(85-105kg)

RVR :RapidVirologic Response; DVR :DelayedVirologica Response; EVR :EarlyVirologic Response

其作用機轉主要為抑制 C 型肝炎病毒 NS3/4A 蛋白酶，這是個切割 C 型肝炎病毒包膜聚蛋白 NS4A、NS4B、NS5A 與 NS5B 蛋白的酵素，進而抑制病毒的複製。上市的此類藥品有 boceprevir、telaprevir 等。

此種藥物都必須與長效型干擾素、ribavirin 併用，為雞尾酒療法 (三合一療法)，但是只治療 C 肝病毒基因第 1 型的患者，其他基因型成效不佳。曾以二合一方式 (長效型干擾素、ribavirin) 治療 48 週失敗的患者，改用新的三合一療法成功率為 52%<sup>(3)(4)</sup>。(1)Boceprevir 用法為一天三次，每次 800 mg，副作用為貧血 49%，味覺障礙 43%、疲勞、頭痛，為目前唯一在台上市的 DAAs。(2)Telaprevir 用法為一天三次，每次 1125mg，副作用為皮膚疹 56%、噁心 36%、疲倦及頭痛。美國 FDA 和我國衛生福利部食品藥物管理署 2013 年發出聲明 boceprevir、telaprevir 與 statin 類藥物併用，會減少藥品的排除，增加肌病的風險，需要特別注意<sup>(5)</sup>。

## (二) NS5B polymerase inhibitors

此類藥品為 2013 年 12 月美國 FDA 核可上市的 sofosbuvir (商品名 Sovaldi)，作用機轉主要是利用肝細胞的活性將 sofosbuvir 轉化為活化的三磷酸尿酸苷，可抑制 C 型肝炎病毒的 NS5B 的聚合酶的作用進而影響 C 型肝炎病毒複製過程，也必須與長效型干擾素、ribavirin 合併使用<sup>(6)</sup>。目前國內醫院有進行臨床試驗，藥物價格非常昂貴，一粒約美金 1 千元，以一個 12 週療程約需美金 84000 元。2014 年初各大歐美肝臟醫學會建議為治療慢性 C 型肝炎第一線藥品，主要為 sofosbuvir 每日使用一粒，合併給予 ribavirin，並視病毒基因型考慮給予治療週數及是否增加干擾素(table 2)，副作用包括腹瀉及頭痛。

Table 2. Sofosbuvir 在 American Association for the Study of Liver Diseases(AASLD)建議用法

HCV 基因型	療程(週)	建議
1	12	sofosbuvir 400mg 加上 Ribavirin (1000 mg [ $<75$ kg] to 1200 mg [ $\geq 75$ kg]) 及每週給予干擾素
2	12	sofosbuvir 400mg 加上 Ribavirin (1000 mg [ $<75$ kg] to 1200 mg [ $\geq 75$ kg])
3	24	sofosbuvir 400mg 加上 Ribavirin (1000 mg [ $<75$ kg] to 1200 mg [ $\geq 75$ kg])
4	12	sofosbuvir 400mg 加上 Ribavirin (1000 mg [ $<75$ kg] to 1200 mg [ $\geq 75$ kg]) 及每週給予干擾素

## (三) NS5A polymerase inhibitors

此類藥品有 Daclatasvir，作用機轉主要為抑制 C 型肝炎病毒 NS5A 聚合酶的作用，影響 C 型肝炎病毒複製過程，於 2014 年 7 月 7 日，日本國衛生勞動福利部核可上市，仍舊不可單獨使用。於歐盟使用於 1 至 4 型的 C 型肝炎患者；Daclatasvir 和 Asunaprevir (為 NS3/4A 蛋白酶抑制劑)。目前在日本合併使用於治療基因型 1 患者<sup>(7)</sup>。用法為 Daclatasvir 60mg，每天口服 1 次和 Asunaprevir 100mg，每天兩次，治療 24 週。依據臨床試驗結果，對基因型 1 患者治癒率高達 84.7%，對於不能耐受或不適用干擾素方案的患者治癒率也高達 91.9%。研究對象中僅有 5% 患者因為不良反應而中斷治療。其中，嚴重不良反應事件發生率較低 (5.9%)，幾乎沒有嚴重不良反應發生超過 1 例患者。就整體而言，鼻咽炎為最常見的不良反應 (30.2%)。

## (四) 複方 DAAs

目前有二種複方藥品上市用於治療病毒基因

第 1 型的患者，分別為 2014 年 10 月 10 日美國 FDA 核可上市 Harvoni<sup>®</sup>及 2014 年 12 月 19 日核可上市全口服抗病毒藥物 Viekira Pak<sup>®</sup>。Harvoni<sup>®</sup>包含 Sofosbuvir 400mg 及 ledipasvir 90mg (ledipasvir 為 NS5A polymerase inhibitors)，每日一粒使用 12 週，治癒率約 94 至 99%<sup>(8)</sup>。

Viekira Pak<sup>®</sup>含二種錠劑，一為 Ombitasvir 12.5mg/Paritaprevir 75mg/ritonavir 50mg 複方錠劑，另一為 Dasabuvir 250mg 錠劑。

Ombitasvir 為 NS5A polymerase inhibitors，Paritaprevir 為 NS3/4A polymerase inhibitors，ritonavir 為 cyp3a4 抑制劑，用於提高 paritaprevir 血中濃度，此複方錠劑每天一次，口服 2 粒與 Dasabuvir 250mg 錠劑並用，每天兩次，一次口服 1 粒，療程 12 週，治癒率約 91 至 100%<sup>(9)</sup>。皆無嚴重副作用，主要為疲勞、頭痛、搔癢、精神不振、噁心、失眠等。

## 結論

醫藥科技快速進展，促使抗 C 型肝炎藥物的發展，而台灣人(亞洲人)的基因本身與較低治癒率的西方人不同，在傳統的干擾素治療下已有不錯的治癒率。DAAs 目前在台灣大多仍未核准上市，且普遍要價不貲<sup>(10)</sup>，最貴的 Harvoni<sup>®</sup>一粒要價美金 1125 元，一個 12 週療程需美金 94500 元，在現行健保支付制度下是否有能力將其作為抗病毒藥物第一線用藥仍需慎重考量，如何在病人、健保和藥品間取得一個平衡將是我們的最大課題。

## 參考資料

1. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology* 2000;31(4):1014-1018
2. Hui CK, Yuen MF, Sablon E, et al. Interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus genotype 6: a comparison with genotype 1. *Journal of Infectious Diseases* 2003; 187:1071-1074
3. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al; ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;365(11):1014-1024
4. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al; SPRINT-1 Investigators. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multi-centre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376(9742):705-716
5. Wilby KJ, Greanya ED, Ford JA, et al. A review of drug interactions with boceprevir and telaprevir: implications for HIV and transplant patients. *Ann Hepatol*. 2012;11(2):179-85

6. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):401-408
7. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014;59(6):2083-2091
8. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1889-1898.
9. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1594-1603
10. Hill, Andrew, Cooke, Graham. Hepatitis C can be cured globally, but at what cost? *Science*. 2014;345(6193):141-142

## 藥物治療

### 甲狀腺機能亢進婦女之懷孕用藥建議-實證醫學應用

黃素慧 林秋滿 李嘉惠 陳偉立

林口長庚紀念醫院 藥劑部

#### 臨床情境

32歲的張小姐患有甲狀腺功能亢進兩年，在他院就醫每日服用 propylthiouracil (PTU) 50mg/tab 2PC QD 治療。張小姐最近結婚，婆婆急著想抱孫子，她想要懷孕但是害怕藥物會對胎兒發育造成不良影響，因此前來本院尋求進一步治療的意見。

內分泌科醫師建議可以考慮用放射性碘治療，但要半年後才能懷孕，也建議可以考慮手術切除部分甲狀腺。張小姐擔心使用放射碘長期對自己或胎兒會不會有甚麼副作用？手術治療後是否就完全不用吃藥？張小姐舉棋不定無法做決定，因此在領藥時進來藥物諮詢室詢問，到底該選擇哪一種治療方法對懷孕的影響最小呢？

#### 甲狀腺機能亢進簡介

甲狀腺機能亢進是甲狀腺荷爾蒙過度合成及分泌過多所導致的疾病，常見於女性，盛行率之男女比約為一比五<sup>1</sup>。Graves' disease為甲狀腺機能亢進中最常見的一種，此為自體免疫性疾病，成因為T淋巴球對甲狀腺多種抗原產生反應，並刺激B淋巴球製造抗體，其中TSH-receptor antibody與TSH receptor結合後，會刺激甲狀腺生長並製造甲狀腺素，導致甲狀腺素過度合成，進而產生甲狀腺機能亢進。臨床上常見症狀有手抖、心悸、怕熱、眼突、焦慮、脖子變粗及失眠等症狀<sup>2</sup>。目前診斷主要是透過臨床症狀及甲狀腺功能檢查：三碘甲狀腺素(T3)，甲狀腺素(T4)，游離甲狀腺素(FT4)和促甲狀腺激素(TSH)。常見治療為抗甲狀腺藥物(antithyroid medications)，放射性碘(radioactive iodine)，外科手術-甲狀腺切除術(thyroidectomy)。

#### 懷孕婦女之甲狀腺機能亢進<sup>3</sup>

甲狀腺機能亢進約佔懷孕人口的0.1~0.4%。懷孕婦女若甲狀腺機能亢進的症狀未能適當的控制則會增加下列風險：自發性流產(spontaneous

abortion)，早產(premature labor)，胎兒出生體重偏低(low birth weight)，死胎(stillbirth)，妊娠毒血症(preeclampsia)，心臟衰竭(heart failure)等。

#### 甲狀腺機能亢進治療介紹

##### 1. 抗甲狀腺藥物(antithyroid drug, ATD)<sup>4</sup>

此類藥物為 thionamide 類的衍生物，包含有 propylthiouracil (PTU)、methimazole 及 carbimazole。其中，carbimazole 服用後，於體內可經由代謝轉換成 methimazole。此類藥物藉由抑制甲狀腺素的合成，達到控制的目的；PTU 在周邊尚可抑制 T4 轉換成 T3。劑量需隨治療時間及甲狀腺功能做調整，通常需要治療一至兩年。

##### 2. 放射線性碘(radioactive iodine, RAI)<sup>5</sup>

碘-131 為碘的放射性同位素，可釋放出β射線達到破壞組織的效果。利用甲狀腺會攝取碘的特性，患者服用碘-131 後會聚集到甲狀腺中，破壞部分組織，減少甲狀腺荷爾蒙的製造，達到治療甲狀腺機能亢進的效果。通常患者只需服用一次放射性碘，若效果不理想，可於半年後再追加一次治療。治療後甲狀腺的體積會逐漸縮小，甲狀腺賀爾蒙數值也會逐漸回復到正常水平。

##### 3. 外科手術-甲狀腺切除術(thyroidectomy)

透過手術切除部分甲狀腺，以減少甲狀腺荷爾蒙的產量。

#### 實證醫學五大步驟

透過實證醫學(evidence-based medicine, EBM)的五大步驟(5A)來解決目前遇到的臨床問題。先將患者描述的資訊或需求轉變成可以回答的臨床問題，其中臨床問題(ask)可以按 PICO 四個部分來產生(patient characteristic, intervention, comparison 與 outcome)；接著搜尋相關的文獻資料(acquire)，尋找最佳的證據；對於找到的文獻資料嚴格評讀證據之信效度與重要性(appraisal)；將

臨床專業與病人價值觀相結合，將所獲得的新知識應用在病人的照顧與醫療決策上(apply)；最後，評估執行效果及效用(audit)。

依目前 32 歲的張小姐的情況，擬定的 PICO 如下：

Patient	甲狀腺亢進準備懷孕的女性
Intervention	放射性碘治療或手術切除部分甲狀腺
Comparison	藥物治療 propylthiouracil
Outcome	疾病復發率，副作用

由 PICO 問題設定關鍵字 (同義詞) 進行資料庫搜尋(Cochrane, PubMed, 華藝線上圖書館)，關鍵字設定如下：

P	("Hyperthyroidism"[MeSH Terms] OR "Grave's disease"[MeSH Terms]) AND
I	("Iodine Radioisotopes"[MeSH Terms] OR "Thyroidectomy"[MeSH Terms]) AND
C	"Antithyroid agents"[MeSH Terms] AND
O	"relapse rates" OR "adverse effect"

文獻選擇以統合分析(meta-analysis)或系統性文獻回顧為優先，從最高等級開始逐層往下搜尋文獻，排除不符合臨床問題、沒有全文、重複文章及文獻年限太舊。其中 Cochrane 於 2013 年發表一篇 Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy 之文獻回顧<sup>6</sup>，研究收納族群及欲評估的結果都與我們的病人情況相似，可惜的是此研究最後並無收納到可供分析之文獻，無法評估不同治療間對於欲懷孕婦女及其未來出生胎兒的影響性。主因為評估族群為懷孕及欲懷孕婦女且甲狀腺機能亢進的發生為相對罕見的情況，又用於治療甲狀腺機能亢進的藥物對於母體和胎兒具有潛在的危害，因此欲研究評估不同治療間之優劣有其難度。針對此臨床情境，目前文獻中並無符合條件之統合分析或系統性文獻回顧。

最後，選入評讀之文獻為 2013 年發表在 Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism<sup>7</sup> 之文章，其主題為 Comparative Effectiveness of Therapies for Graves' Hyperthyroidism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis。分別評估三種不同治療間之疾病復發率及使用藥物治療引起之副作用。研究收納時間為 2012 年 3 月之前，納入評估治療後疾病復發率之研究共八篇，皆為隨機分派研究或世代研究，之後再做系統性文獻回顧及統合分析。當選定文獻後，我們採用 Critical Appraisal Skills Programme (CASP) 為評讀工具<sup>8</sup>。效度(validity)的部分，此篇系統回顧

提出明確定義的問題，選擇收錄研究的類型與標準合宜，亦收錄了重要、相關的臨床試驗，並完整評估所收錄的臨床試驗之研究品質，但所收錄的研究間並無足夠的一致性。另外，文獻中收納族群為 18 歲以上之成人，非針對已懷孕或準備懷孕婦女；因為收納族群的關係無法了解不同治療間對於胎兒的影響性；只評估藥物使用後發生之不良反應，未有使用放射性碘或施行外科手術帶來之風險報告；缺少亞洲或台灣方面的資料。雖然依據牛津實證醫學中心之證據等級分級此類文獻應為 Level 1<sup>9</sup>，評讀之後將其證據等級降為 Level II。但根據上述缺點，重新搜尋後，並無更合適的文獻。然該文仍提供了其他資訊：相較於另外兩種(RAI:15%；surgery:10%)的治療方法，藥物治療的疾病復發率(52.7%)相對偏高，皆達到統計上的差異(RAI: odds ratio 6.25; 95% confidence interval, 2.40-16.67)，(surgery: odds ratio 9.09; 95% confidence interval, 4.65-19.23)，但採用放射性碘治療與施行外科手術兩者間並無顯著性差異。在評估藥物治療引起之不良反應的部分，文獻中共回顧 31 篇的世代研究，發現使用藥物後發生不良反應的比例約占 13%，methimazole 的發生率為 14.9%(505 of 3969 patients)，多為皮膚方面的副作用；而 PTU 的副作用發生率則為 6.9%(68 of 983 patients)，其中常見的副作用為肝功能異常。研究設計中未收納評估放射性碘治療及手術治療之不良反應的研究，僅以個別零星文獻探討其併發症及不良反應之發生率。使用放射性碘治療常見的副作用為甲狀腺眼病變的發生或惡化(15-33%)<sup>10</sup>，放射性甲狀腺炎(≅1%)<sup>5</sup>，部分病人可能因為甲狀腺破壞較多，而變成甲狀腺功能低下的情況。而施行外科手術取決的就是醫師的技巧，手術的風險可能會不慎傷到控制聲帶的神經或副甲狀腺，因而造成短暫性或永久性的聲音沙啞或低血鈣症狀<sup>11</sup>。此外，手術需要全身麻醉，並會在頸部留下約 5-7 公分的手術疤痕。有時可能因為手術切除的關係而導致甲狀腺功能低下<sup>11</sup>的發生。

由於此臨床情境目前並無最高等級系統性文獻回顧及統合分析或隨機分配研究，因此往下層級搜尋文獻。美國甲狀腺協會(American Thyroid Association)的治療標準指引<sup>12</sup>建議罹患甲狀腺機能亢進的病人或是之前曾經罹患甲狀腺機能亢進目前已痊癒的患者應該做懷孕前的優生諮詢，在此疾病得到良好控制前都應進行避孕，並在懷孕前可接受藥物治療、放射性碘治療或是施行外科手術。當患者選擇接受藥物治療，醫療人員應先與患者溝通使用藥物的風險及優劣。由於使用 methimazole

有致畸胎的風險，如：表皮發育不全(aplasia cutis)、後鼻孔和食道閉鎖(choanal and esophageal atresia)，一般建議懷孕婦女於第一孕程使用PTU，而後再轉換為methimazole，以避免致畸胎及減少懷孕婦女使用PTU產生嚴重肝功能損傷的風險。懷孕為放射碘治療絕對禁忌，若患者選擇放射性碘治療，需於治療前的四十八小時先做懷孕測試，並且在治療後半年內進行避孕。目前放射性碘治療在臨床上使用已久，大規模的回溯性研究結果認為在合理的治療劑量下，放射性碘不會增加得到白血病或其他癌症之機率，對生育力及畸胎率也沒有顯著之不良影響<sup>5</sup>。當患者TRAb (TSH receptor antibody, 促甲狀腺激素受體抗體)偏高且未來兩年內有考慮懷孕，進行手術切除是不錯的選擇。大部份TRAb可模擬促甲狀腺素的作用且不受負回饋系統所調控，當甲狀腺受刺激後常常會造成甲狀腺毒性狀態。若是患者接受放射性碘治療通常會使得TRAb升高並維持數月之久，因此建議考慮手術治療。下表為三種治療間的優劣比較<sup>13</sup>。

治療	優點	缺點
藥物治療	避免長期甲狀腺低下 不需開刀及全身麻醉 無放射線之風險 門診治療	藥物副作用：皮膚癢，白血球過低，肝功能異常 需長期監測觀察 復發風險高(>50%)
放射性碘 ( <sup>131</sup> I)治療	復發可能性極低 不需開刀及全身麻醉 門診治療	長期甲狀腺低下 需長期補充甲狀腺素 放射線暴露(須暫緩懷孕6-12個月) 可能不只一次給藥 治療後幾天須配合特殊的注意事項 產生或惡化甲狀腺眼病變 極少可能會發生放射性甲狀腺炎
外科手術	快速解決亢進問題 復發可能性極低 無放射線之風險	長期甲狀腺低下 可能需要長期補充甲狀腺素 手術併發症：副甲狀腺低下，喉頭神經損傷 全身麻醉風險 住院治療 手術疤痕，感染風險 花費高

2014年發表於Endocrine Journal上的研究<sup>14</sup>中發現，歐洲地區對於非藥物治療有較高接受度(手術治療9%；放射性碘治療13%)，而亞洲地區的醫師對於甲狀腺機能亢進之懷孕婦女治療方式仍多採用藥物治療，約佔92% (PTU 50%；methimazole 42%)，手術治療與放射性碘治療各佔4%。在孕程第一期使用藥物治療，不管亞洲或是歐洲，都有超過一半的醫師優先使用PTU，之後再考慮轉換為methimazole則有三成多。但目前各學會間對於藥物治療並無一致性的建議，臨床上仍是端看醫師的經驗來做治療。

接著，利用實證醫學三要素：Evidence,

Expertise, Expectation (3E) 來檢視目前手上收集到的證據是否能夠應用到我們病人身上，雖然文獻中非針對懷孕或欲懷孕婦女做分析，但以現實面考量這類研究有施行上的難度，因此這是目前能找到最接近我們病人情境的研究。研究當中介紹的治療方式都是可行，我們的病人亦可從中獲益，且病人對於此治療結果相當重視。最後，根據病患期望與現實考量，我們做出下面的建議。

### 口語化回答

對於甲狀腺功能亢進的治療，放射線碘及手術治療，復發率明顯較藥物治療低。放射線碘治療，其副作用較少，但需於完成治療後六個月才可懷孕；目前亦無婦女採用放射性碘治療後懷孕對胎兒產生不良影響之報告。而手術部分則有侵入性及麻醉風險，術後可能需服用甲狀腺素，但可快速緩解目前的疾病。放射線碘及手術治療都具有甲狀腺低下下的風險。在亞洲地區臨床醫師多數仍採取藥物治療，因其方便性高。雖然藥物治療對於孕期中母親和胎兒產生副作用的發生率極低，但嚴重程度高，因此懷孕期間須持續回診觀察。依目前的治療準則，建議病人與醫師間需透過良好溝通以決定懷孕前及懷孕期間的治療方式，若考慮懷孕時間急迫性，可以藥物治療及手術為優先；若無時間上的壓力，放射性碘治療亦為不錯的治療選擇。

### 參考資料

- Ross DS. Disorders that cause hyperthyroidism. *Uptodate*, accessed on June 2015.
- Ross DS. Diagnosis of hyperthyroidism. *Uptodate*, accessed on June 2015.
- Ross DS. Hyperthyroidism during pregnancy: Clinical manifestations, diagnosis, and causes. *Uptodate*, accessed on June 2015.
- Cooper DS and Rivkees SA. Putting Propylthiouracil in Perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6): 1881-1882.
- Ross DS. Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 2011;364:542-50.
- Earl R, Crowther CA, and Middleton P. Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;CD008633.
- Sundaresh V, Brito JP, Wang Zhen, et al. Comparative Effectiveness of Therapies for Graves' Hyperthyroidism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98: 3671-3677.
- Critical Appraisal Skills Programme (CASP). CASP CHECKLISTS. accessed on <http://www.casp-uk.net/#!/checklists/cb36>
- OCEBM Levels of Evidence Working Group. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. accessed on <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

10. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1998;338:73-78.
11. Guo Z, Yu P, Liu Z, et al. Total thyroidectomy vs bilateral subtotal thyroidectomy in patients with Graves' diseases: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Clin Endocrinol.* 2013;79:739-746.
12. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011; 21: 1081-1125.
13. Hegedus L. Treatment of Graves' Hyperthyroidism: Evidence-Based and Emerging Modalities. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2009;38:355-371.
14. Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, et al. Management of hyperthyroidism during pregnancy in Asia. *Endocr J.* 2014;61(8):751-758.

## 藥物安全簡訊

### 疑似 Amikacin 造成耳毒性之案例報告

楊倩宜 鄭吉元 陳琦華  
林口長庚紀念醫院 臨床藥學科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.10(5)

#### 前言

Aminoglycosides 為殺菌型抗生素，對多數格蘭氏陰性需氧菌有效，但 *Burkholderia cepacia* 及 *Stenotrophomonas maltophilia* 除外，而 amikacin 及 streptomycin 亦對結核菌有效。針對嚴重及複雜性感染的經驗性治療，臨床上 aminoglycosides 常與其他抗生素併用，由於毒性較大且需監測血中濃度，因此臨床用途較為侷限。Aminoglycosides 可能造成腎毒性及耳毒性，腎毒性通常為可逆的，且與血中濃度相關，一般建議採取 once daily dosing regimen、定期監測血中濃度、縮短使用天數及避免併用其他具腎毒性的藥物，可預防腎毒性的發生。然而，aminoglycosides 引起的耳毒性為不可逆的，且與藥物血中濃度無絕對相關性，因此應在發現症狀時立即停藥，以避免耳毒性發生。本案例報告為一老年末期腎病患者疑似因 amikacin 導致聽力喪失的不良反應，並藉由文獻回顧，討論可行的預防措施。

#### 案例簡述

一位 79 歲女性有糖尿病、心房纖維顫動及中風病史，因末期腎臟病自 2008 年起開始洗腎，無任何藥物過敏史，於 2010 年 9 月初因為持續一周的發燒及寒顫而被送至急診，在急診時安排電腦斷層檢查，發現疑似左側敗血性關節炎，因而入住感染科病房接受 flomoxef 1g q12h 治療，並於入院後第五天因為情況穩定而出院，出院帶藥為 ceftibuten 100mg q12h 加上 amikacin 500mg 1pc tiw，出院 3 週後於門診追蹤時再處方 amikacin 1pc，總共施打 10 個劑量。然而，3 週後患者再次回診時，家屬表示患者有聽力喪失的情況，其後前往耳鼻喉科進行聽力鑑定，並欲申請藥害救濟。

#### 討論

Aminoglycosides 引起的耳毒性可能造成前庭或耳蝸的損傷，前者的臨床表現可能為眩暈、噁心、嘔吐及運動失調，而後者可能造成耳鳴及聽力減弱或喪失。由於 aminoglycosides 引起的耳毒性為不可逆性，可能造成患者重殘或不可挽回的傷害，根據動物實驗的結果，其機轉可能與耳蝸中的 NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor 的活化有關<sup>1</sup>，臨床上常用的 aminoglycosides 中，根據體外試驗中與 NMDA receptor 親合程度，以 gentamicin 的耳毒性最大，其次依序為 tobramycin、amikacin 及 neomycin，亦有研究發現 NMDA receptor antagonist- memantine 或許可以預防 aminoglycosides 引起的耳毒性<sup>2</sup>。另外，Once-daily dosing 及小心監測血中濃度亦可預防 aminoglycosides 引起的耳毒性；然而根據一項 case-series study，發現 gentamicin 的劑量及血中濃度與是否造成永久性耳毒性無關，亦與嚴重度無關，僅能在一出現耳毒性症狀時立即停藥，才能避免永久性的傷害<sup>3</sup>。在新生兒中同樣觀察到 amikacin 及 gentamicin 的血中濃度，與耳毒性的發生無關<sup>4</sup>。

由於 aminoglycosides 引起的耳毒性的不可逆性，且現今 aminoglycosides 早已非第一線藥物，有許多替代的抗生素可供選擇，如 ciprofloxacin 及第三四代的頭孢子類抗生素，均對格蘭氏陰性需氧桿菌效果佳，因此 aminoglycosides 應避免用於高危險族群，包括老年人及腎功能不全患者。由於氧化壓力可能造成耳毒性，因此針對腎功能不全及洗腎的患者，建議可併用抗氧化劑 N-acetylcysteine (NAC) 來預防耳毒性的發生<sup>5</sup>。根據一項研究，53 位透析患者

因為 catheter-related bacteremia 而接受 gentamicin 的治療，並隨機分派為單獨使用 gentamicin 或是 gentamicin 併用 NAC 的治療，相較於控制組，併用 NAC 的患者發生耳毒性機率較低，分別為 60% 及 25%<sup>6</sup>。

本例患者於接受 amikacin 治療敗血性關節炎後，疑似造成聽力喪失，可能為 aminoglycosides 引起的耳毒性，Naranjo score 為 3 分（表一），屬於可能的藥物不良反應，由於此患者為老年人

及末期腎病患者，因此屬於高危險族群。此患者無任何 amikacin 血中濃度監測紀錄，根據上述文獻指出，藥物血中濃度與耳毒性間的關係尚未證實，因此即使在合理的藥物使用下，患者仍可能出現此種不良反應，研究中亦發現可併用 NAC 預防耳毒性的發生，由於 NAC 價格低廉且安全性佳，因此針對高危險患者，可考慮做為常規性預防措施。

表一、不良反應與藥物相關性之評估：Naranjo scale

	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 3；判斷屬於下列何者			
□ ≤0 分存疑，V 1-4 分可能，□ 5-8 分極有可能，□ ≥9 分確定			

### 參考資料

- Bienkowski P, Scinska A, Kostowski W, Koros E, Kukwa A. [Ototoxic mechanism of aminoglycoside antibiotics--role of glutaminergic NMDA receptors]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego* 2000;9:713-5.
- Pavlidis P, Maurer J, Apostolidou E, Kekes G, Kouvelas D. Memantine's action against aminoglycoside-induced ototoxicity. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2013.
- Black FO, Pesznecker S, Stallings V. Permanent gentamicin vestibulotoxicity. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otolology and Neurotology* 2004;25:559-69.
- Setiabudy R, Suwento R, Rundjan L, et al. Lack of a relationship between the serum concentration of aminoglycosides and ototoxicity in neonates. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 2013;51:401-6.
- Tokgoz B, Ucar C, Kocyigit I, et al. Protective effect of N-acetylcysteine from drug-induced ototoxicity in uraemic patients with CAPD peritonitis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011;26:4073-8.
- Feldman L, Efrati S, Eviatar E, et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney international* 2007;72:359-63.

### 藥物安全簡訊

## Olmesartan Medoxomil 引起 類口炎性腹瀉腸病變

蔡育菁 張展維  
嘉義長庚紀念醫院 藥劑科

資料來源：長庚藥物安全簡訊 Vol.10(6)

### 前言

Olmesartan medoxomil 為一種血管加壓素 II 接受器之阻斷劑(angiotensin II receptor blocker; ARB)，2002 年核准用於高血壓治療。它的降壓效

果比同類 ARB 藥物來得強，且半衰期較長。常見副作用有頭痛、上呼吸道感染、類流感症狀、頭暈與腹瀉。2012 年 Rubio-Tapia 等人首次描述 olmesartan medoxomil 所引起類口炎性腹瀉腸病

變(sprue-like enteropathy) 案例，其症狀為嚴重慢性腹瀉伴隨體重明顯下降，發生率小於1%，近年來有更多相關案件報告被通報。<sup>1-5</sup> 其他的臨床用藥已有報告會導致腸病變的藥物，包括 azathioprine、mycophenolate mofetil、methotrexate、neomycin 及 colchicine 等。

### 致病機轉

Olmesartan medoxomil 所引起類口炎性腹瀉腸病變的機轉仍屬未知，可能與細胞性免疫反應(cell-mediated immunity response) 有關，而非 type I 過敏反應(allergic type I hypersensitivity response) 的表現。<sup>1,2</sup> 血管加壓素 II 受體可分 AT1 和 AT2 兩種類型，AT1 受體存在於整個胃腸道，AT2 受體只存在於有些腸道，特別是在十二指腸與空腸。AT1 受體會活化促生長因子(growth-promoting factors) 及血管加壓素 II 與它結合產生血管收縮作用，而 AT2 受體之產生作用與 AT1 受體相反。<sup>5</sup> 現在 Sun 等人研究發現在人類結腸上皮 Caco-2 細胞，血管加壓素 II 與 AT2 受體結合，引起促細胞凋亡蛋白(pro-apoptotic protein) Bax 與 GATA-6 的釋放，而減少抗細胞凋亡蛋白(anti-apoptotic protein) Bcl-2 釋放，結果促使腸上皮細胞之凋亡作用<sup>8</sup>。Olmesartan 對 AT1 受體有高度親和性，使得循環中的血管加壓素 II 只與 AT2 受體結合，而產生促細胞凋亡作用(pro-apoptotic effect)，最後使得腸上皮細胞之凋亡，造成腸絨毛萎縮的結果，因此導致腹瀉腸病變。<sup>5</sup> 而 olmesartan medoxomil 為前驅藥(prodrug)，口服進入體內後會由腸道黏膜、門脈血管與肝臟的酯酶轉換為 olmesartan 活性藥物，是否使其在這方面的副作用較其他 ARB 來的顯著，就無法得知。<sup>2</sup> 目前此不良反應未發現於其他 ARB 類藥品。<sup>3</sup>

### 診斷

根據美國梅約醫學中心(Mayo Clinic) 團隊發現2008年8月至2011年8月三年內，有22位病患每天服用10-40毫克olmesartan，罹患一種嚴重的類口炎性腹瀉腸病變，臨床症狀為慢性腹瀉、體重減輕、噁心、嘔吐、腹脹及倦怠；這些患者服藥後腹瀉之時間大約是幾個月到幾年，平均約19.2月，體重平均減輕18公斤。病患的小腸切片結果呈現腸黏膜絨毛萎縮與黏膜發炎(有15人出現完全絨毛細胞萎縮，7人出現部分絨毛細胞萎

縮)。其臨床表徵類似乳糜瀉(ceeliac disease)，須抽血檢驗免疫球蛋白A組織性轉麩氨酶抗體(immunoglobulin A tissue transglutaminase antibody)，若無此抗體反應，就可以排除此疾病。<sup>2,6</sup> 臨床上判定是否為olmesartan medoxomil所引起類口炎性腹瀉腸病變反應時，應做其它因素排除，例如感染、電解質失衡、腸躁症、乳糜瀉等。

### 治療

治療最重要的第一步驟，就是立即停止olmesartan medoxomil使用，選擇其他降血壓藥物來治療。通常只要及時停藥，幾乎都能使症狀與小腸絨毛組織傷害獲得改善。

### 結論

2013年7月3日美國FDA發佈含olmesartan medoxomil 成分藥品可能會引起類口炎性腹瀉腸病變之安全警訊；<sup>7</sup> 若懷疑患者長期服用olmesartan medoxomil 所導致遲發性嚴重腹瀉伴隨體重明顯下降之不良反應時，應立即停藥且做適當治療，並通報至全國藥物不良反應通報中心。

### 參考資料

1. Dreifuss SE, Tomizawa Y, Farber NJ, Davison JM, Sohnen AE. Spruelike enteropathy associated with olmesartan: an unusual case of severe diarrhea. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine* 2013;2013:618071.
2. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clinic Proceedings* 2012;87(8):732-738.
3. Tran TH, Li H. Olmesartan and drug-induced enteropathy. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management* 2014;39(1):47-50.
4. Daryl Norwood, Evans Branch III, Bridget Smith, Marlon Honeywell. Olmesartan Medoxomil for Hypertension: A Clinical Review. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management* 2002;27(14):611-618.
5. Ianiro G, Bibbò S, Montalto M, Ricci R, Gasbarrini A, Cammarota G. Systematic review: sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2014;40(1):16-23.
6. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(5):656-676.
7. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm359528.htm>
8. Sun L, Wang W, Xiao W, et al. Angiotensin II induces apoptosis in intestinal epithelial cells through the AT2 receptor, GATA-6 and the Bax pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 2012; 424: 663-668.