



## 吸入型類固醇的全身性作用

鐘威昇<sup>1,2</sup> 侯承伯<sup>3</sup>



### 前言

過敏性鼻炎及氣喘是現今社會常見的疾病，不僅影響生活品質，也會影響學業、工作，甚至需要住院。吸入型類固醇是治療持續性氣喘的主要藥物。類固醇的抗發炎藥效可以有效控制過敏性的呼吸道因受到病毒、過敏原、及刺激物所引起的呼吸道發炎反應。研究顯示吸入型類固醇可以減少氣喘症狀，改善生活品質，改善肺功能，減少呼吸道的高度過敏及發炎反應，減少氣喘發作頻率及嚴重度，降低死亡率及住院的風險。大部份的吸入型類固醇使用在低劑量就有治療效果，其副作用亦隨著劑量增加呈現線性增加。因此盡可能使用在最低劑量吸入型類固醇幾個月來維持良好的氣喘控制是很重要的，除非臨床症狀惡化為了達到有效治療行動計劃可短暫提高吸入型類固醇劑量。本文的目的藉文獻回顧，討論吸入型類固醇的藥理及藥物動力學以及可能出現的全身系統性的作用及副作用，並提出建議方法。

1 衛生署台中醫院內科

2 中台科技大學醫療暨健康產業管理系

3 衛生署台中醫院家醫科

關鍵詞：inhaled corticosteroids, pneumonia, cataract, decreased bone mineral

### 藥理學

市面上有各種不同的吸入型類固醇成份，其效力與生物可利用率不同，成人及小孩各種吸入型類固醇相當劑量使用參考請見表一、表二。吸入型類固醇的藥效學及藥物代謝動力學因成份不同而有所差異，詳見表三。大部份皆是以具活性的藥物吸入除了Beclomethasone以原型藥吸入後需經水解為Beclomethason-17-monopropionate, Ciclesonide以不活性藥吸入後經呼吸道酯解為desisobutryl-Ciclesonide始有作用。吸入型類固醇使用後，絕大部份沉積在口腔及喉頭，若不經沖洗掉，則可能導致局部副作用，且部份隨口水吞入由腸胃道吸收，若不經肝臟的初步代謝則會出現系統性的副作用。其他部份進入呼吸道及沉積在肺部發揮藥效，亦有部份進入血液循環可能造成系統性的副作用(圖一)。因此理想的吸入型類固醇應該是少量沉積在口腔及喉頭，很低的口服生物利用度，大多作用在肺部高度與蛋白質結合且治療作用時間長，以及快速地系統清除率減少全身性副作用。吸入型類固醇要達到理想的藥理學需有好的糖皮質激素(glucocorticoid)接受體親合



表一 成人的各種吸入型類固醇每日相當效用劑量對照表

	低劑量(微毫克)	中劑量(微毫克)	高劑量(微毫克)
Beclomethasone dipropionate-CFC	200-500	>500-1000	>1000-2000
Beclomethasone dipropionate-HFA	100-250	>250-500	>500-1000
Budesonide	200-400	>400-800	>800-1600
Fluticasone propionate	100-250	>250-500	>500-1000
Triamcinolone acetonide	400-1000	>1000-2000	>2000
Ciclesonide	80-160	>160-320	>320-1280

資料來源：參考資料1

性；適當的藥物微粒大小，如微粒大小在5微毫米下有較高的肺部沉積，若大於5微毫米則較易沉積在口咽腔。Fluticasone乾燥粉末的微粒大於6微毫米，Budesonide乾燥粉末的微粒介於2.5至5微毫米，Ciclesonide及Beclomethasone dipropionate-HFA的微粒則小於2微毫米。

吸入型類固醇造成全身效用及副作用則端看其使用劑量、藥物效力、系統性生物利用度、以及肝臟的初步代謝。吸入型類固醇在肝臟的初步代謝由細胞色素P450酵素(最常是由CYP3A4 isoenzyme)負責。當病患同時服用會抑制

CYP3A4的藥物如clarithromycin, erythromycin, isoniazid, carbamazepine, ciprofloxacin, tamoxifen, ritonavir, verapamil以及fluoxetine則容易增加吸入型類固醇在全身的效用，相對地亦會增加其副作用。一些比較性研究顯示在相同效用的劑量下，Budesonide, Ciclesonide, Fluticasone propionate似乎較少有全身的副作用。類固醇引起全身的副作用包括腎上腺抑制、瘀血、骨密度減少、白內障、增加肺炎機會。以成人而言，每日使用低劑量相當於Budesonide 400微毫克或Fluticasone 200微毫克即可達到大部份效果，且約治療一週即達到療效的高原期。

表二 五歲以上小孩的各種吸入型類固醇每日相當效用劑量對照表

	低劑量(微毫克)	中劑量(微毫克)	高劑量(微毫克)
Beclomethasone dipropionate	100-200	>200-400	>400
Budesonide	100-200	>200-400	>400
Fluticasone propionate	100-200	>200-500	>500
Triamcinolone acetonide	400-800	>800-1200	>1200
Ciclesonide	80-160	>160-320	>320

資料來源：參考資料1



表三 各式吸入型類固醇的藥效學及藥物代謝動力學

	口服生物利用度%	蛋白質結合度%	清除率(公升/小時)	半衰期(小時)
Beclomethasone dipropionate	15	87	230	0.1
Budesonide	11	88	84	2.8
Fluticasone propionate	<1	90	69	14.4
Triamcinolone acetonide	23	71	37	2.0
Ciclesonide	<1	99	152	0.4

資料來源：參考資料2

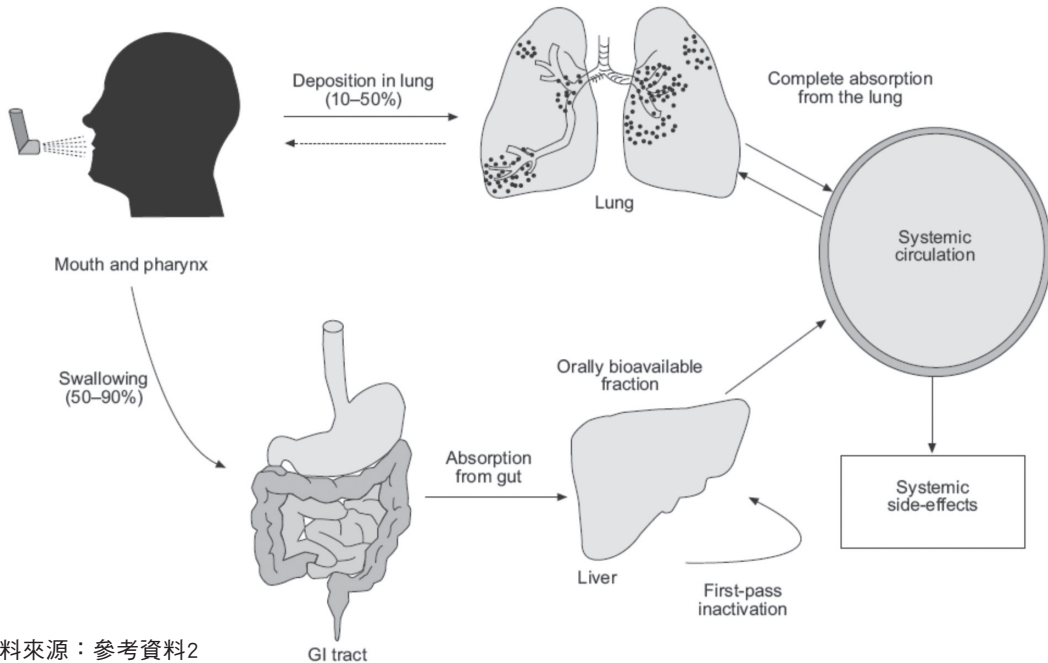
### 吸入型類固醇與可能出現的全身系統性副作用的探討

#### 吸入型類固醇與腎上腺抑制

長期使用口服類固醇每天大於15毫克就可能抑制腎上腺素，甚至有文獻指出

每天大於7.5毫克就可能抑制腎上腺素。使用吸入型類固醇來治療氣喘或慢性阻塞性肺病無非是希望藥物只作用在肺部，減少全身系統性的副作用。文獻顯示每天吸入高劑量的Budesonide有少數的人報導過腎上腺素不足，每天Fluticasone的劑量>660微毫克可能會抑制腎上腺素。

圖一 吸入型類固醇進入人體的途徑及代謝



資料來源：參考資料2



### 吸入型類固醇與青光眼、白內障

Garbe的研究發現70歲以上老人使用吸入型類固醇超過三年者，白內障摘除的風險高達六倍；若每天使用高劑量Beclomethasone或Budesonide 1000微毫克以上的患者長達兩年以上，其白內障摘除的風險高達三倍。Ernst研究65歲以上老人因呼吸道疾病使用吸入型類固醇超過一年者，發現校正合併症、口服類固醇後，即使使用低劑量吸入型類固醇也有增加白內障摘除的風險。然而，使用吸入型類固醇不論是高劑量或累積劑量則與眼壓升高需治療或青光眼的風險無關。

### 吸入型類固醇與肺炎

Ernst的nested case-control study發現在慢性阻塞性肺病病人中因肺炎住院的，與現在使用吸入型類固醇有關且增加70%，並且與住院30天的死亡率增加有關。住院率最高的與使用吸入型類固醇最大劑量有關，一旦吸入型類固醇停藥時則因肺炎住院的風險也隨著降低。TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) study採用隨機雙盲比較研究試驗觀察中、重度慢性阻塞性肺病病人三年，發現使用吸入型類固醇的病患比沒有使用吸入型類固醇的病患具有較高比例的肺炎報告，但是因肺炎死亡的比例則沒有差別；這可能因為此研究並沒有調閱胸部X光加以判讀有無肺炎浸潤陰影，然而對於報告因肺炎死亡的案例，此研究則會詳細判讀是否真有肺炎浸潤陰影且是否造成死

亡。Sin的統合分析研究針對穩定的慢性阻塞性肺病病人每日使用吸入型類固醇Budesonide 320至1280微毫克一年者做病例對照研究，結果並沒有發現使用吸入型類固醇會增加肺炎住院的風險；倒是發現慢性阻塞性肺病病人年齡愈大及第一用力吐氣流速預測值愈低者與肺炎住院的風險有關，但O'Byrne的研究則沒有發現氣喘患者使用吸入型類固醇Budesonide或Fluticasone會增加肺炎住院的風險。

### 吸入型類固醇與肺結核

口服類固醇與肺結核的發病有關已是普遍認知。但是吸入型類固醇與肺結核的發病是否有關仍未定數。Bahçeciler針對氣喘孩童使用吸入型類固醇且有結核菌素陽性者(表潛伏結核感染)追蹤九個月，以胸部電腦斷層作為追蹤診斷，並沒有發現肺結核的發病。但是，加拿大Brassard的研究，卻發現在呼吸道疾病患者中，在沒有使用口服類固醇的這群病人，使用吸入型類固醇似乎有較高比例發病為肺結核，且使用高劑量吸入型類固醇(如每天Fluticasone 1000微毫克以上)的患者肺結核發病的機會將增加97%。唯在使用口服類固醇的這群病人，使用吸入型類固醇不管是低、中或高劑量則沒有發現肺結核發病的比例增加。

### 吸入型類固醇與糖尿病

口服類固醇可能增加罹患糖尿病的風險。Dendukuri針對65歲以上老人有慢



性呼吸道疾病患者的研究，並沒有發現使用吸入型類固醇會增加糖尿病的風險，即使使用高劑量的Beclomethasone也不會增加糖尿病的風險。但是Suissa的研究，針對有慢性呼吸道疾病患者追蹤，發現使用吸入型類固醇增加34%的糖尿病發病機會或糖尿病藥物調整使用到胰島素，且使用高劑量的吸入型類固醇如每天Fluticasone 1000微毫克以上的患者會增加64%的糖尿病發病機會或糖尿病藥物使用到胰島素；唯此研究並沒有考慮到病患年齡、呼吸道疾病嚴重性、及是否使用口服或針劑類固醇這些可能干擾因子。

### 吸入型類固醇與骨密度減少

Wong研究20至40歲的氣喘患者，使用吸入型類固醇的中位年數為6年，累積劑量中位數為876毫克(87-4,380毫克)，當校正年齡、性別、身體質量指數、運動、抽菸後，結果發現吸入型類固醇的累積劑量與骨密度成反比。當累積劑量成兩倍時，其骨密度將減少0.16個標準差；換言之，如比較使用吸入型類固醇Beclomethasone每天200微毫克一年和每天2,000微毫克七年的患者，後者會比前者的骨密度差1個標準差，相當於差一個T score值。以抽菸而言，每天20支菸抽十年其骨密度約降低0.2個標準差(0.2 T score值)。

### 吸入型類固醇與身高成長

對於持續型氣喘的學童需要長期使

用吸入型類固醇，家長關心是否會影響學童的身高成長一直是一個重要的議題。Simon做一隨機雙盲控制研究在 $9.3 \pm 2.4$ 歲的氣喘學童，分成三組：每天使用吸入型類固醇Beclomethasone dipropionate 400微毫克，每天使用吸入型長效型乙二型交感神經興奮劑Salmeterol 100微毫克，及每天使用吸入型安慰劑，研究觀察一年；結果發現每天使用吸入型類固醇的這一組比另兩組雖然氣喘症狀控制較好且呼吸道也比較不那麼過度反應，但是在學童身高成長方面有較減少的現象。唯此研究並未詳述分組時性別及青春期的比例是否均等，因為這些因子影響身高成長甚劇，另此研究所使用的定量噴霧劑(MDI)吸入型類固醇約有85%會沉積在口咽腔並隨口水吞入，可能造成全身系統性副作用。為了減少吸入型類固醇可能產生對學童身高成長的影響，可選擇低劑量、使用定量噴霧劑加上延伸管(spacer)或選擇口服生物利用度較低的藥物，加強吸入類固醇後立即漱口以減少藥物隨口水吞入。

### 結論

吸入型類固醇是治療持續性氣喘的黃金藥物，長期使用對穩定型慢性阻塞性肺病患者可以減少每年急性發作次數，亦可減緩生活品質下降速度。大部份的吸入型類固醇使用在低劑量就有治療效果；高劑量可能造成全身系統性的副作用，為減



少這些可能副作用地出現，可以考慮選擇吸入的藥物為微粒小於5微毫米會有較多的肺部沉積，低的口服生物利用度，高的肺部親合度及治療作用時間長，並且快速地系統清除率。因此使用在最低劑量吸入型類固醇來維持良好的控制是很重要的，除非臨床症狀惡化，為了達到有效治療行動計劃，可短暫提高吸入型類固醇劑量或併用吸入長效型乙二型交感神經興奮劑、或加入茶鹼製劑。

### 參考資料

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PT et al: Global Strategy for Asthma Management and Prevention: GINA executive summary. *ERT*. 2008; 31: 143-78.
2. Kaliner MA: Pharmacologic characteristics and adrenal suppression with newer inhaled corticosteroids: A comparison of ciclesonide and fluticasone propionate. *Clin Ther* 2006; 28:319-31.
3. Phillips K, Osborne J, Lewis S, Harrison TW, Tattersfield AE: Time course of action of two inhaled corticosteroids, fluticasone propionate and budesonide. *Thorax* 2004; 59:26-30.
4. Ernst P, Baltzan M, Deschênes J, Suissa S: Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J* 2006; 27:1168-74.
5. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P, Suissa S: Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:162-6.
6. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al: Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2009; 374:712-9.
7. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P: Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:675-8.
8. Suissa S, Kezouh A, Ernst P: Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123:1001-6.
9. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, et al: Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355:1399-403.
10. Simons FE: A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 337:1659-65.