

# 流行性感冒抗病毒藥劑的臨床使用

陳怡君<sup>1</sup> 劉建衛<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>高雄長庚醫院 內科部感染醫學科

<sup>2</sup>長庚大學 醫學院醫學系

儘管流行性感冒已有疫苗能廣泛地獲得使用，它仍持續代表著嚴重的健康問題，我們需要有更好的抗病毒藥物用於治療重症患者並減緩大流行的影響。不同作用機轉藥物的開發為治療提供了新的選擇，而目前新的藥物與現有藥物相比亦展現出較顯著臨床改善的功效。另外，從動物實驗結果來看，結合兩種以上抗病毒藥物的組合有機會提高治療效果，臨床成效如何，尚待試驗證實。（**感控雜誌** 2020;30:341-348）

**關鍵詞：**流行性感冒、抗病毒藥、組合治療

## 前 言

流行性感冒在全球是引起嚴重呼吸道感染的一個重要原因，每年導致許多的住院和重症加護病房 (ICU) 入住，大多數人會從單純的流感中恢復，但是流感亦可能會引起併發症，導致嚴重的疾病和死亡，尤其常見於年幼兒童，老年人，孕婦和分娩後兩週之內產後婦女，或是患有神經系統疾病、慢性心肺疾病、代謝性疾病，以及免疫力低下的人。流感病

毒基因組中的基因突變引起的抗原漂移 (antigenic drift) 不僅會讓病毒躲避了抗體對病毒的中和，還會導致抗藥性病毒株的出現，雖然在應對流感上，已經有有效的疫苗可接種，但是抗病毒藥在減少流感的疾病和死亡方面起著至關重要的作用[1,2]，早期使用抗病毒藥可以減少症狀的持續時間，並減少某些併發症 (支氣管炎，中耳炎和肺炎) 和住院的風險，並可以降低高危人群的死亡率。一個於加拿大及香港兩家醫學中心所收集的

---

民國 109 年 9 月 17 日受理

民國 109 年 10 月 15 日修正

民國 109 年 10 月 21 日接受刊載

通訊作者：劉建衛

通訊地址：高雄市鳥松區大埤路123號

連絡電話：(07) 7317123 轉8428

DOI: 10.6526/ICJ.202012\_30(6).0002

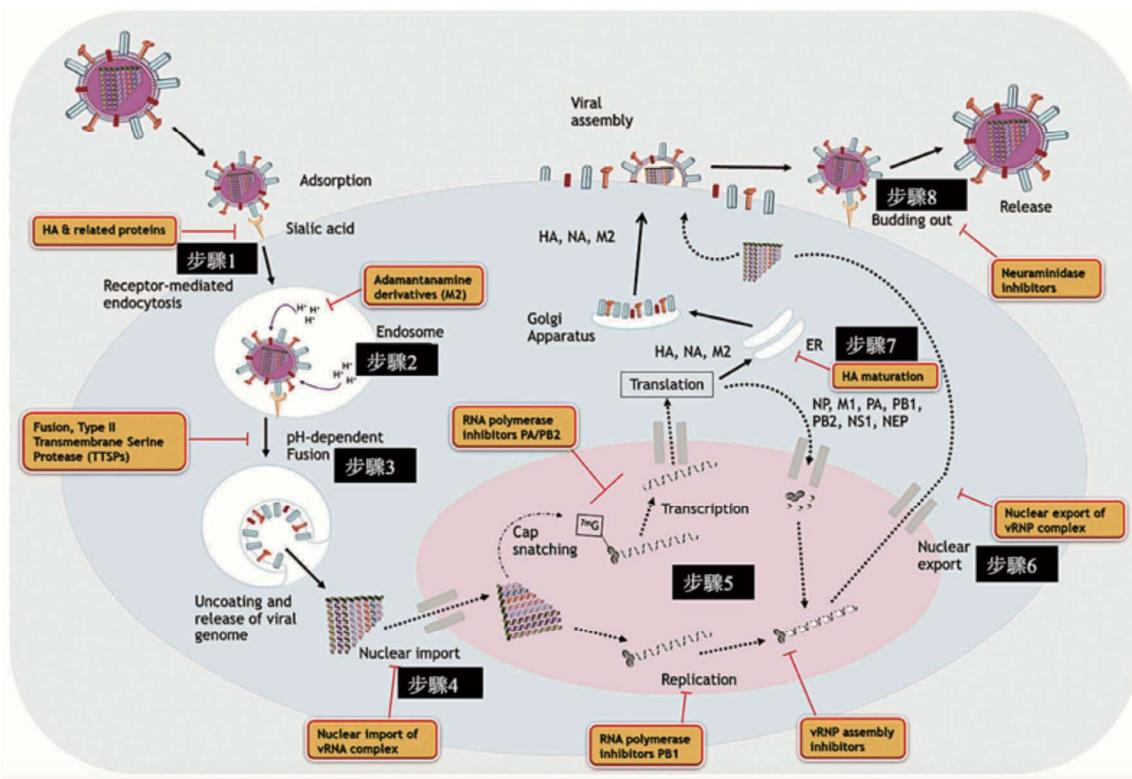
中華民國 109 年 12 月第三十卷六期

研究世代，於 2015/2016, 2016/2017, 2017/2018 三個流感季節共收錄 1,226 名 18 歲以上的流感住院患者，在 30 天後分析其病情，其中 75.2% 的患者能出院，13.7% 可下轉至亞急性病房，4.5% 仍須待在急性病房接受照護，而有 6.6% 的病患死亡[3]。有 69.2% 納入分析的病人在發病的 5 天內接受了 oseltamivir 的治療，這些病人有比較理想的病情改善，如較少的加護病房入住或死亡[3]。

## 抗流感病毒藥劑

### 神經氨酸酶抑制劑 (neuraminidase inhibitor, NAI)

神經氨酸酶 (NA) 是第二型跨膜蛋白 (transmembrane protein)，是流感病毒的第二種主要糖蛋白，A 型流感病毒有 11 種 NA 亞型，分為三類。NA 的主要功能是裂解唾液酸 (sialic acid)，是流感病毒感染週期的最後一個階段，從感染細胞新形成的病毒體出芽過程中，使唾液酸和血凝素 (hemagglutinin, HA) 之間的相互作用被有效地消除 (圖一中的第 8 步驟)。由於其在病毒生命週期中的重要功能，NA 是發展流行性感冒藥物的重要目標。儘管在流感病毒中唾液酸結合口袋 (binding pocket) 是高度被保



圖一 流感病毒的生命週期及有潛能的抗病毒標的  
此圖引用自 Expert Opin Drug Discov 2019;14:153-68.

存的，但是 NA 抑製劑之間的細微結構差異，使特定藥物可能產生了抗藥性突變體。例如，oseltamivir 主要突變 H274Y，通過抑制 Glu276 的構象變化，因而降低了該藥物與 NA 之間的結合親和力，而 peramivir 也會因 H274Y 突變而喪失對 NA 間的結合親和力，但 zanamivir 和 laninamivir 面對 H274Y 突變則仍能保有 NA 抑制的效果[4]。

美國感染症醫學會 (IDSA) 治療指引建議臨床醫師在以下幾個情況應給疑似或確診流感患者不論其疫苗接種史，儘快使用單一的 NAI (包括口服 oseltamivir，吸入 zanamivir 或靜脈注射 peramivir) 作為抗病毒治療 [5]：

- 不論住院前疾病持續時間如何，任何年齡因流感住院治療的患者。
- 任何年齡的嚴重或疾病進展的流感門診病人，不論病程長短。
- 高流感併發症發生風險的門診患者，包括患有慢性病和免疫功能低下的患者。
- 2 歲以下的兒童和 65 歲以上的成年人。
- 孕婦和產後兩週內的產婦。

在台灣，公費使用抗病毒藥劑則參照疾管署公告之「公費流感抗病毒藥劑使用對象一覽表」[6]。對於健康的非臥床患者，臨床醫師應使用 5 天口服的 oseltamivir 或吸入 zanamivir 或單次靜脈注射 peramivir 治療非複

雜性流感[7]。

在台灣的一個研究，針對嚴重流感需入住加護病房的患者先前已使用過口服的 oseltamivir 或吸入 zanamivir，再使用靜脈注射 peramivir 作為救援治療，有 62% 的患者在這樣的治療下存活下來，而合併菌血症、敗血性休克及類固醇的使用是造成死亡危險因子[8]。5 例患者 (7%) 有藥物可歸因的不良事件，包括肝指數升高，高膽汁血症，白細胞減少症和皮疹。不過，因無對照組，靜脈注射 peramivir 用於重症患者之成效仍難以定論[8]。而在 IDSA 的流感治療指引並不建議聯合使用 NAI 或常規使用高劑量的 NAI 藥物來治療季節性流感，但對於有免疫功能低下的患者或因嚴重下呼吸道疾病 [尤其是肺炎或急性呼吸窘迫綜合徵 (ARDS)] 而需要住院的患者，臨床醫師可以考慮延長抗病毒治療的時間，因為在這樣的狀態下，流感病毒的持續複製通常是維持非常久的。

### 聚合酶抑制劑

流感病毒的聚合酶由三種病毒蛋白組成：PB1，PB2 和 PA。如圖一所示，聚合酶複合物「奪取」了細胞 mRNA 的 cap-structure，並將其用作 primer 來啟動轉錄。在這種獨特的 cap-snatching 過程中，PB2 與宿主 pre-mRNA 的 cap 結合，PA 則藉其核酸內切酶活性切在離 N-terminal 5'-cap 約 10-14 個核苷酸的位置，

然後 PB1 為 RNA 依賴性 RNA 聚合酶 (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)，使用 vRNA 作為模板，成功地添加核苷酸到切割的 cap primer 上。聚合酶複合物還使用互補 RNA (cRNA) 作為複製中間體來進行不依賴 primer 的合成。因此 RdRp 的雙重作用成為抗病毒藥物設計的標的。在 2002 年，日本富山化學公司開發了抗病毒藥物 Favipiravir，它是針對 RNA 病毒 RdRp 的抗病毒藥物 (圖一中的第 5 步驟複製)，可以有效地對抗 A, B, C 型流感病毒[9]。而由鹽野義公司開發的 Baloxavir marboxil 為 PA 的抑制劑，能抗 A, B 型流感病毒，此外，baloxavir 也對禽流感 H5N1 和 H7N9 亞型及對 oseltamivir 抗藥的病毒株展現出顯著的抗病毒活性[10]。Baloxavir 與安慰劑相比，於症狀發生後兩天內使用 baloxavir 作治療，使病程縮短了約 1 天的時間，並且顯示出優於安慰劑和 oseltamivir 的抗病毒功效。而在動物實驗模型中，baloxavir 與 oseltamivir 相比，baloxavir 透過有效地降低病毒量，使早期反應性促炎細胞因子的增加受到抑制，因而降低趨化因子 (chemokine) 的水平並減少發炎細胞 (如巨噬細胞和中性粒細胞) 向肺部的過度浸潤，從而保護肺部免受長期的發炎反應和病理改變，而 oseltamivir 則無此功能。但是，已發現在 baloxavir 治療後，出現了在聚合酶酸性蛋白 (PA) 中具有氨基酸被

取代的變異病毒，I38T/M/F 取代變異最為常見[11]。目前衛生福利部食品藥物管理署只核准 baloxavir 用於 12 歲以上且體重超過 40 公斤 (含) 的青少年或成人急性非複雜型的 A 型或 B 型流感病毒的感染，宜於症狀發生後的 48 小時內使用 baloxavir。劑量則根據病人體重的不同做調整，體重介於 40 至 80 公斤的病人其建議劑量為口服單次給予 40 mg；而體重大於 80 公斤的病人則是建議口服單次給予 80 mg。

### 組合抗病毒藥物治療 (Combination therapy)

雖然於臨床試驗中已顯示出 NAI 對急性、單純的流感感染的有效性，在 2009 年 H1N1 流感大流行期間，如果在流感症狀發作後 48 小時內開始治療，NAI 可以顯著降低成年人的死亡率。但在一些研究仍對 NAI 降低流感嚴重的併發症，住院或死亡率的效果有疑慮[12]。利用抗病毒藥物的組合，尤其是不同作用機轉的組合，是用來治療抗藥性病毒株和減緩抗藥性出現的一種方法[13]，而是否能更有效地控制病毒複製因而改善感染結果是有許多學者想探索的。在一個第二期的臨床試驗裡，針對 18 歲以上的成人及非懷孕婦女但具高流感風險併發症的流感病患，在症狀發生的 96 小時內，以 1:1 隨機分配的方式，分別一組給予 5 天的 amantadine, oseltamivir 及 ribavirin 而另一組則使

用五天的 oseltamivir 單一治療，結果顯示相對於單一的 oseltamivir 治療，抗病毒藥物的組合使用能在第 3 天顯示出統計學顯著較低的病毒脫落的可偵測比例 (50% versus 40%, p = 0.046)，然而在症狀緩解的時間，兩組統計上並無顯著差異[14]。先前已提到 IDSA 指引並不建議使用雙 NAI 治療，一個在中國進行的回溯性觀察型研究，與標準 oseltamivir 治療劑量 (150 mg/d) 相比，接受雙劑量 oseltamivir (300 mg/d) 治療的嚴重 A 型流感肺炎患者的存活率更高 (HR = 0.475; 95% CI: 0.254~0.887; P = 0.019)。但是，不同劑量的 peramivir (300 mg/d 與 600 mg/d) 相比和雙 NAI 治療 (oseltamivir-peramivir) 與單一藥物相比的 60 天死亡率並無差異 [15]。

在體外實驗，baloxavir 和 NAI 的組合透過抑制體外細胞病理作用 (cytopathic effects) 表現出對抗病毒複製的協同效力，而在老鼠模型中，與單一藥物治療相比，低劑量的 baloxavir marboxil (0.5 mg/kg，每天兩次) 與 oseltamivir 的組合在病毒量的下降、病毒引起的死亡率、肺部細胞因子/趨化因子水平的控制以及病理改變方面具有比單藥治療更高的功效[16]。

抗病毒藥物的組合治療更需在長期病毒分泌及抗藥性產生風險高的人群中研究，包括入院患者及免疫功能低下的病人。Baloxavir marboxil

和 oseltamivir 組合療法可能是流感病毒感染併嚴重併發症患者的治療選擇，然而，目前僅有案例報告在流感合併急性呼吸窘迫症並使用葉克膜的案例，使用該兩種抗病毒藥組合獲得了治療成功的結果[17]，待未來進一步的臨床試驗能證實其療效 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02954354)。

### 抗病毒藥物的化學預防 (chemoprophylaxis)

每年的疫苗接種是預防或減輕流感影響的最佳方法，但是在某些情況下，使用抗病毒藥物做化學預防 (chemoprophylaxis)，有助於接觸前或接觸後的預防及控制群突發。

美國感染症醫學會治療指引提到抗病毒藥物不應常規或廣泛地用作化學預防，除非是機構內有群突發的事件發生，而在一些特定的族群可以考慮使用。一個發表在新英格蘭雜誌的多中心、雙盲、隨機分配研究，針對與流感病人同居住的接觸者分別給予單一劑量的 baloxavir 做暴露後的預防，與安慰劑組作比較，baloxavir 組中的臨床症狀流感發生率 (1.9%) 顯著低於安慰劑組 (13.6%) (調整後的風險比，0.14；95% 的信賴區間[CI]，0.06 至 0.30；P < 0.001) [18]。而暴露後得到流感的時間，在安慰劑組別有 9 成是在 5 天之內，baloxavir 組則都超過 5 天，baloxavir 在高風險，小兒和未接種疫苗的參與者亦能展現其

預防成效[18]。

國內使用公費流感抗病毒藥劑為預防性用藥條件，需通報衛生局進行疫情調查，並經疾管署各區管制中心防疫醫師或傳染病防治醫療網區正/副指揮官或其授權人員同意後始可用藥[6]，條件如下：

1. 類流感等群聚事件經疾病管制署各區管制中心防疫醫師認定需用藥者。

2. 新型 A 型流感極可能/確定病例之密切接觸者（接觸者名冊經傳染病防治醫療網區正/副指揮官或其授權人員研判需給藥者）。

3. 動物流感發生場所撲殺清場工作人員（接觸者名冊經傳染病防治醫療網區正/副指揮官或其授權人員研判需給藥者）。

## 結 語

流感的抗病毒藥劑持續有不同的標的再開發，baloxavir 以其新的機轉、單一劑量的便利性與在臨床試驗中抑制流感病毒量的優異表現提供臨床醫師作一選擇，但對於重症患者，期待未來有更多在抗流感藥物合併使用的試驗結果來確認其成效。

## 參考文獻

- Savage N: The push for better flu therapies. *Nature* 2019;573:S54-S55.
- Dominguez A, Romero-Tamarit A, Soldevila N, et al: Surveillance of Hospitalized Cases of Severe Influenza in Catalonia Working G: Effectiveness of antiviral treatment in preventing death in severe hospitalised influenza cases over six seasons. *Epidemiol Infect* 2018;146:799-808.
- Lee N, Smith SW, Hui DSC, et al: Development of an Ordinal Scale Treatment Endpoint for Adults Hospitalized With Influenza. *Clin Infect Dis* 2020.
- Shin WJ, Seong BL: Novel antiviral drug discovery strategies to tackle drug-resistant mutants of influenza virus strains. *Expert Opin Drug Discov* 2019;14:153-68.
- Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenzaa. *Clin Infect Dis* 2019;68:895-902.
- 衛生福利部疾病管制署-公費流感抗病毒藥劑使用對象一覽表 (109 年 5 月 1 日起適用) 摘自 <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/fHHHNV-HWYD00tnKeXsLA>
- Uyeki TM: Influenza. *Ann Intern Med* 2017;167:ITC33-ITC48.
- Yeh CY, Wang FD, Chuang YC, et al: Clinical outcomes and prognostic factors of patients with severe influenza receiving intravenous peramivir salvage therapy in intensive care units. *J Microbiol Immunol Infect* 2018;51:697-704.
- Koszalka P, Tilmanis D, Hurt AC: Influenza antivirals currently in late-phase clinical trial. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11:240-6.
- Shirley M: Baloxavir Marboxil: A Review in Acute Uncomplicated Influenza. *Drugs* 2020;80:1109-18.
- Omoto S, Speranzini V, Hashimoto T, et al: Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil. *Sci Rep* 2018;8:9633.
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al: Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014;348:g2545.
- Ison MG: Finding the right combination antiviral therapy for influenza. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1221-2.
- Beigel JH, Bao Y, Beeler J, et al: Oseltamivir, amantadine, and ribavirin combination antiviral therapy versus oseltamivir monotherapy for the

- treatment of influenza: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:1255-65.
15. Zou Q, Zheng S, Wang X, et al: Influenza A-associated severe pneumonia in hospitalized patients: Risk factors and NAI treatments. *Int J Infect Dis* 2020;92:208-13.
  16. Fukao K, Noshi T, Yamamoto A, et al: Combination treatment with the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir marboxil and a neuraminidase inhibitor in a mouse model of influenza A virus infection. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:654-62.
  17. Tobar Vega P, Caldeira E, Abad H, et al: Oseltamivir and baloxavir: Dual treatment for rapidly developing ARDS on a patient with renal disease. *IDCases* 2020;21:e00819.
  18. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, et al: Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts. *N Engl J Med* 2020;383:309-20.

## Clinical use of antiviral drugs in influenza

Yi-Chun Chen<sup>1</sup>, Jien-Wei Liu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine,  
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan

<sup>2</sup>College of Medicine, Chang Gung University, Kaohsiung, Taiwan

Despite wide availability and use of vaccines against the disease, influenza remains a serious ongoing health issue. We need better Antiviral drugs to treat patients with clinically severe influenza and to mitigate the impacts of an influenza epidemic. A number of the new compounds were documented reported to be more clinically effective as compared with currently available drugs when treatment is initiated > 48 hours after emergence of symptoms. In addition, in vitro and in vivo experiments have shown the demonstrated synergistic effects of many of the new compounds with conventional neuraminidase inhibitors. The clinical effectiveness of combined antiviral drugs in the treatment of influenza needs to be confirmed by clinical experiments.

Key words: influenza, antiviral agents, combination therapies