

流感剋星：Oseltamivir (Tamiflu) 克流感

劉人璋

H1N1 新型流感自 4 月 25 日美國疾病管制局 (CDC) 公佈在美國確認了 8 例感染人類的病例開始，陸陸續續向世界各個國家傳播，截止 5 月 3 日為止，已經有 17 個國家、共有 787 件確定病例，且造成數百人死亡。有別於季節性流感，這次的流感病毒有幾項特色：首先，流行季節的不同，本次爆發的流感病毒自春天開始傳播，與過去所認知的秋冬之際不同；其次，這次的病毒，根據目前得知的基因序列分析，包括了鳥禽流感病毒、豬流感與人流感病毒的混種，使得常規接種的疫苗可能無效；最後，則是傳播的速度比預期的快。但所幸的，本次流行的病毒株，H1N1 流感病毒，過去的研究經驗告訴我們是有藥物可以治療的，本篇文章的目的在於簡介使用於治療流感病毒的抗病毒藥物 Oseltamivir。

Oseltamivir (Tamiflu；克流感)

Oseltamivir 由羅氏藥廠於 1996 年研發成功，成為第一個針對流感病毒治療的藥物，也是這類藥物中首先上市的。這類藥物本身為神經胺酶抑制劑 (neuroaminase inhibitor)，這是流感病毒在宿主細胞複製後，要釋出新病毒時所需的一種酵素，Oseltamivir 可以透過抑制這個酵素來有效地避免新病毒釋放出來。Oseltamivir 是一種原型藥物，也就是說，他必須在體內經過特定酵素的轉化後，才能代謝成具有抗病毒活性的藥物，肝臟中的酯酶擔任了這樣的角色，將 Oseltamivir 轉化為具有活性的 Oseltamivir carboxylate。

藥物動力學

Oseltamivir 口服投與，在腸胃道吸收快速，生體可用率約為 75%。研究中，血中濃度與投與劑量成正比，在多次投與治療劑量 (75 mg 每天兩次) 後，最高血中濃度平均為 65.2 ng/ml (Oseltamivir) 與 348 ng/ml (Oseltamivir carboxylate)。食物並不會顯著影響這個藥物的吸收，在與食物併服的情況下，最高血中濃度約下降 15%，但總吸收量 (以曲線下面積代表) 並無顯著變化。

Oseltamivir carboxylate 的分佈體積介於 23~26 L 之間，與血漿蛋白結合的比例非常低，僅有 3%，血漿蛋白的變化、或使用其他高蛋白結合率的藥物並不足以造成該藥物動力學的顯著變化。

Oseltamivir 於肝臟由酯酶代謝成 Oseltamivir carboxylate，原型藥與活性代謝物皆非細胞色素 P450 系統 (Cytochrome P450) 的受質或是影響因子，因此不會受到其他經由該酵素系統代謝藥物的影響。

Oseltamivir 的血中半衰期僅有 1~3 小時，相較於 Oseltamivir carboxylate 的 6~10 小時。活性代謝物幾乎 (>99%) 由腎臟排除，清除率為 18.8 L/hr，遠大於腎絲球廓清率 (約 7.5 L/hr)，代表該藥物部分由腎小管分泌作用排出體外。僅有非常少部分由糞便自腸胃道排除。

常規使用建議劑量

根據美國疾病管制局與北美感染醫學會（IDSA）的建議，用於治療時，Oseltamivir 的成人建議劑量為 75 mg（1 顆膠囊）每天口服兩次，持續治療 5 天，兒童（1 歲以上）的建議劑量依體重而定，體重 15 公斤以下為 30 mg 每天口服兩次、15~23 公斤為 45 mg 每天口服兩次、24~40 公斤為 60 mg 每天口服兩次、40 公斤以上為 75 mg 每天口服兩次。使用在預防方面，成人建議劑量為 75 mg（1 顆膠囊）每天口服一次，兒童建議劑量同樣以體重決定，15 公斤以下，30 mg 每天一次、15~23 公斤 45 mg 每天一次、24~40 公斤 60 mg 每天一次，40 公斤以上則與成人相同。至於 12 個月以下嬰幼兒，目前並未核准 Oseltamivir 使用於這個族群，且截至目前為止，僅有少數回溯性研究檢驗其療效與安全性，根據 IDSA 建議，「有鑑於嬰兒感染流感病毒經常引發重症，罹患此類流感嬰兒可能因為使用這些藥物而受益」。未滿 12 個月的新生兒使用 Oseltamivir 的建議劑量請參考表一。

特殊族群建議劑量

針對特殊族群，例如腎臟功能不全患者，因為 Oseltamivir carboxylate 絕大部分經由腎臟排除，因此需要依據腎臟功能調整劑量，以肌酐酸（creatinine）清除率計算的腎絲球廓清率，當介於 10~30 ml/min 之間時，成人治療建議劑量為 75 mg 每天一次，治療 5 天；預防建議劑量則降低至 30 mg 每天一次，或 75 mg 每兩天服用一次。根據藥廠所提供的資訊，目前並沒有針對末期腎臟疾病（ESRD）患者、接受血液透析、腹膜透析患者的建議劑量，但有小型研究指出，血液透析患者，兩天一次的透析完畢後，投與 30 mg 的 Oseltamivir 可以達到治療血中濃度，但這並未在臨床研究中檢驗療效。針對接受腹膜透析患者，30 mg 每周投與 1~2 次，可以達到治療濃度，但同樣未在臨床研究中確認其治療效果。

肝臟功能不全患者，中重度患者（Child-Pugh 分數小於等於 9 分）並不需要調整劑量，重度肝臟功能不全或肝臟衰竭患者，目前並無相關研究數據。

研究中，老年患者使用 Oseltamivir，在達穩定狀態時，相較於年輕病患，血中藥物量高出 25~35%，半衰期並無顯著改變，因此無論使用在治療或是預防並不需要調整劑量。

臨床研究

根據 Cochrane Library 收納的系統性綜論（Systematic review），在綜合 13 項研究後，成人使用 Oseltamivir，可以顯著下降有症狀流感的發生率，75 mg 每天一次的劑量下，相對風險（relative risk；RR）為 0.39 [95% 信賴區間（CI）為 0.18-0.85]、75 mg 每天兩次的劑量下，RR 為 0.27（95% CI 為 0.11-0.67），皆達到統計上顯著差異，換算為分別下降 61% 與 73% 的風險。在治療方面，使用 Oseltamivir，相較於安慰劑組，可以顯著縮短流感症狀維持的時間 [危險比值（hazard ratio；HR）為 1.30（1.13-1.50）]。但要特別強調的，雖然這類藥物可以有效地預防流感病毒感染，且能夠縮短流感症狀時間，甚至是減少下呼吸道併發症的發生，但並不能夠取代流感疫苗。

在使用於兒童病患的研究中，根據 Cochrane Library 另一項針對兒童病患進行的系統性綜論中，共收納 3 項研究，超過 1500 位兒童受試者，其中 977 件為實驗室診斷確定罹患流感病患。

治療方面，Oseltamivir 可以顯著縮短流感症狀期，約縮短 36 個小時，且可以顯著降低其他併發症，例如鼻竇炎的發生。在預防方面，當暴露在確診病患接觸下，使用 Oseltamivir 相較於安慰劑，約可以提供 55% 的保護力。

常見副作用

臨床研究中，治療劑量下最常見的副作用為噁心嘔吐（發生率約 10%），其他中樞神經副作用方面以失眠為主（1%）。預防性使用下，最常見的副作用為頭痛（20%）、疲倦（8%）、咳嗽（6%）與腹瀉（3%）。在日本，報告了許多使用 Oseltamivir 導致精神疾病的病例，美國食品藥物管理局（FDA）於 2007 年 11 月 27 日召開顧問委員會，根據通報至 FDA 藥物不良反應通報系統（MedWatch）的案例以及來自日本的上市後追蹤報告顯示，服用 Oseltamivir 患者有非常少數會產生幻覺、甚至引發自殺事件，但 FDA 的回應是，流感，甚至是腦炎本身就可能引起幻覺，根據上市後追蹤自發性通報，難以確立服用 Oseltamivir 與這些不良反應事件之間的因果關係。FDA 對健康照護專業人員的建議是，如果病患在服用 Oseltamivir 的過程中，發生了精神異常的狀況，應立即評估病患是否有繼續使用該藥物的適應症，並做出適當處置。

藥物交互作用

目前並未發現會顯著影響 Oseltamivir 藥效的藥物交互作用，該藥物既不經過 CYP450 酵素系統代謝，蛋白結合率也很低，但是該藥物部分經由腎小管分泌作用排除，該分泌作用可能受到 probencid 這個藥物抑制，但研究中並未證實該藥物與 Oseltamivir 有顯著交互作用。

至於接種流感疫苗方面，如果你接種的是減毒疫苗（live attenuated influenza virus vaccine），除非特殊醫療需要，否則必須於不該於開始服用 Oseltamivir 48 小時後接種疫苗。

懷孕或泌乳的考量

該藥物懷孕風險分級為 C，代表只有在好處遠大於壞處的情況下，通常為醫師指示下才能服用，目前並無相關研究數據證實該藥物是否會分泌至乳汁中，在容許的情況下，建議服用該藥物的女性暫停哺乳。

病毒抗藥性

在部分國家，例如日本，流感病毒對 Oseltamivir 產生抗藥性的比例逐漸深升高，對 Oseltamivir 產生抗藥性，目前的建議為可使用另一種同類抗病毒藥物 Zanamivir（Relenza），少數研究使用合併治療，例如 Oseltamivir 加上 Rimantadine，甚至是 Ribarvirin，但這些組合的療效並未在臨床研究中獲得證實。

抗流感病毒藥物對新型流感（H1N1）的效果

目前並沒有針對使用 Oseltamivir 於治療新型流感 (H1N1) 的研究報告，根據 CDC 於 5 月 1 日發布的發病與死亡率周報 (MMWR) 記載，綜合當時美國各地 64 個病例中的 13 位病患的血清病毒樣本，目前為止的檢驗結果，所有病毒皆對 Amantadine 或 Rimantadine 沒有感受性，但是對於 Oseltamivir 與 Zanamivir 都具有感受性，代表我們仍然具有可以有效對抗新型流感的藥物。

結語

新型流感 (H1N1) 來勢洶洶，全球必定面臨新的防疫挑戰，抗病毒藥物治療是最後一道防線，唯有依賴提高警覺、做好個人衛生才能夠有效阻絕流感病毒感染，若不幸罹病，正確地使用抗病毒藥物也可以縮短病程、並降低併發症發生率。

表一 Oseltamivir 的建議劑量

	治療	預防	附註
成人病患(18歲以上)	75 mg 口服每天兩次，治療 5 天	75 mg 口服每天一次	應於症狀開始 48 小時內使用
兒童病患 (1~18 歲)			
<15 公斤	30 mg 口服每天兩次	30 mg 口服每天一次	需打開膠囊分次服用，或使用液劑劑型
15~23 公斤	45 mg 口服每天兩次	45 mg 口服每天一次	
23~40 公斤	60 mg 口服每天兩次	60 mg 口服每天一次	
>40 公斤	75 mg 口服每天兩次	75 mg 口服每天一次	
新生兒 (1 歲以下)			
<3 個月	12 mg 口服每天兩次	不建議使用	根據 IDSA 治療指引建議，但需於專業評估下使用
3~5 個月	20 mg 口服每天兩次	20 mg 口服每天一次	
6~11 個月	25 mg 口服每天兩次	25 mg 口服每天一次	

參考資料

1. 美國食品藥物管理局網站 Oseltamivir 藥品仿單
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021087s047.%20021246s033lbl.pdf
2. 美國疾病管制局網站 H1N1 新型流感 <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>
3. 世界衛生組織網站 H1N1 流感病毒網站
<http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>
4. Update: swine influenza A (H1N1) infections--California and Texas, April 2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009 May 1;58: 435-7.
5. Matheson NJ, Harnden A, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD002744. DOI: 10.1002/14651858.CD002744.pub2.
6. Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jones M, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for

preventing and treating influenza in healthy adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD001265. DOI: 10.1002/14651858.CD001265.pub2.

7. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, McGeer AJ, Neuzil KM, Pavia AT, Tapper ML, Uyeki TM, Zimmerman RK; Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:1003-32.