



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：許惠恆 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：馬旭 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

110年12月  
第 31 卷 第 12 期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>

編輯：何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有  
翻印必究

## 藥品評估

Drug Evaluation

# COVID-19病人使用 ACEI或ARB類藥品之療效與安全性

翁如潔

感染冠狀病毒2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 的病人若有高血壓、糖尿病、心血管疾病、肺部疾病或癌症等共病症，後續會提高新型冠狀病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 發生重症的風險；此外，慢性病治療用藥是否加重COVID-19病情或降低治療效果亦是臨床上重要考量。血管收縮素轉化酶抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEIs) 與血管收縮素受體阻斷劑 (angiotensin receptor blockers, ARBs) 其機轉為阻斷腎素、血管收縮素、醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone-system, RAAS)，常用於治療高血壓與心血管疾病、延緩糖尿病腎病變。SARS-CoV-2係藉由病毒表面的棘蛋白 (spike protein) 與人類細胞的ACE2受體結合，而進入人體細胞造成感染；ACEIs或ARBs藥品在動物實驗發現會增加ACE2受體表現，因而衍生此兩類藥品可能導致SARS-CoV-2更容易感染或造成重症的疑慮。

有一統合分析研究篩選27篇臨床研究，包含隨機對照試驗、世代研究或病例對照研究，以篩檢陽性視為COVID-19感染風險。統合分析7項世代研究結果顯示使用ACEIs藥品並不會增加篩檢為陽性的風險 (OR 0.94, 95% CI 0.87-1.02)；統合分析6項世代研究結果顯示使用ARBs藥品同樣不會增加篩檢為陽性的風險 (OR 1.01, 95% CI 0.93-1.10)；統合分析5項世代研究結果顯示使用ACEIs或ARBs藥品亦不會增加篩檢為陽性的風險 (OR 0.99, 95% CI 0.89-1.11)。統合分析4項研究結果顯示使用ACEIs藥品不會增加COVID-19重症風險 (OR 1.05, 95% CI 0.64-

1.70)；統合分析6項研究結果顯示使用ARBs藥品同樣不會增加COVID-19重症風險 (OR 1.32, 95% CI 0.75-2.30)。統合分析17項研究結果顯示使用ACEIs或ARBs藥品亦不會增加COVID-19重症風險 (OR 0.90, 95% CI 0.74-1.11)。有關死亡風險分析，統合分析4項研究結果顯示使用ACEIs藥品不會增加COVID-19死亡風險 (OR 0.85, 95% CI 0.40-1.78)；統合分析3項研究結果顯示使用ARBs藥品同樣不會增加COVID-19死亡風險 (OR 0.80, 95% CI 0.47-1.35)。統合分析17項研究結果顯示使用ACEIs或ARBs藥品亦不會增加COVID-19死亡風險 (OR 0.91, 95% CI 0.74-1.11)。

綜合上述，使用ACEIs或ARBs不會增加COVID-19感染風險，用於感染COVID-19之病人亦不會增加重症或死亡的風險。美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 建議原已使用ACEIs或ARBs之心血管疾病病人，若感染COVID-19不應停用此二類藥品，除非經評估病人臨床症狀不適合用藥 (AIIa: strong recommendation, other randomized trials or subgroup analyses of randomized trials)。

### 參考資料：

1. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020;141:1648-55.
2. Caldeira D, Alves M, Gouveia E Melo R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers and the risk of COVID-19 infection or severe disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020;31:100627.
3. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Retrieved December, 2021, from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/concomitant-medications/>.

## 藥品新知

## Drug Update

# Emicizumab預防A型血友病出血

王怡晴

血友病 (haemophilia) 是由於X染色體缺陷導致血液凝集異常的出血性疾病，屬於隱性性聯遺傳疾病，病人多為男性。凝血因子主要在肝臟製造，凝血功能活化依賴內在 (intrinsic) 和外在 (extrinsic) 途徑，內在途徑中第八凝血因子 (factor VIII, FVIII) 及第九凝血因子 (FIX) 具重要的角色，搭配外在途徑進一步活化第十凝血因子 (FX)，續而活化凝血酶 (thrombin)、纖維蛋白 (fibrin) 等，以達到血液凝集的作用。常見的血友病包括FVIII缺損或缺乏的A型血友病 (約佔80-85%) 及缺乏FIX的B型血友病 (約佔15-20%)。據統計約每5000名男性有一位罹患A型血友病，依凝血因子的活性區分疾病嚴重程度：重度血友病，病人血漿中FVIII活性程度 $<1\%$ ，在無特定原因情況下即可能出現自發性輕微至危及生命的出血，常發生關節內自發性出血，造成關節腫脹、疼痛等不適，進一步讓關節本身發生不可逆的損傷，包含軟骨磨損、滑膜充血增生、產生骨刺等；中度血友病其凝血因子活性約 $1-5\%$ ，多為輕微創傷後出血，但很少自發性出血；輕度血友病之凝血因子活性約為 $5-40\%$ ，通常僅在手術或重大創傷後才出血。

A型血友病多在幼兒時期被診斷，定期預防性靜脈滴注FVIII是標準治療，但是身體可能會將補充的凝血因子，視為外來的病原，對它產生中和性抗FVIII抗體 (或稱抑制子)，導致治療效果減弱。補充FVIII每 $1 \text{ unit/kg}$  約可以提高FVIII活性 $2\%$ ，其治療時機分為需求性治療 (episodic treatment) 和預防性治療 (prophylactic treatment)，需求性治療是在出血時才輸注凝血因子至病人體內，使出血停止；而預防性治療為定期注射凝血因子，使體內的凝血因子維持一定濃度，減少或預防出血發生。其他治療藥品包括靜脈注射desmopressin (DDAVP) 可用於治療輕至中度A型血友病的急性輕微出血或是抗纖維蛋白溶解劑 (antifibrinolytic agents)，如tranexamic acid或aminocaproic acid，可用於輕微粘膜或皮

膚出血。而針對產生抗體的A型血友病，治療方式有免疫耐受誘導 (immune tolerance induction) 治療，多次施打高劑量FVIII濃縮液直到抗體消除；或是繞徑 (bypassing) 治療，使用可繞過抗體之治療藥物來活化凝血系統以預防或治療出血，包括基因重組之第七凝血因子 (recombinant factor VIIa, rFVIIa)，如NovoSeven<sup>®</sup>，及活化態的凝血酶原複合物濃縮劑 (activated prothrombin complex concentrate, aPCC)，如Feiba<sup>®</sup>。常規性預防用藥上施打FVIII注射劑約每週2-3次，而Feiba<sup>®</sup>為每隔一天施打，在長期打針的情況下，容易發生找不到血管的問題，增加治療困難。

Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>) 於2017年11月經美國FDA核准上市，在臺灣2018年8月取得適應症，是第一個核准用於A型血友病常規性預防的雙特異性抗體結構的人化單株修飾IgG4抗體，可橋接活化態FIX與FX，從而恢復有效止血所需要但缺少的活化態FVIII功能，與FVIII並無任何結構關聯性或基因序列同源性，因此並不會誘發或促進生成FVIII直接抗體的作用。本院A型血友病之預防性藥品比較如表。

在2018年一項隨機、多中心的試驗，納入12歲以上未帶有FVIII抗體，且先前曾使用FVIII作為需求性或預防性治療之嚴重A型血友病患者，152位病人在前4週皮下注射emicizumab每週 $3 \text{ mg/kg}$ ，接著分成接受emicizumab每週 $1.5 \text{ mg/kg}$  (A組36名)、每週 $3 \text{ mg/kg}$  (B組35名)，及不接受任何預防性治療 (C組18名)。另外，曾使用預防性FVIII治療者分配到D組 (63名)，接受emicizumab預防性治療每週 $1.5 \text{ mg/kg}$ 。主要終點為比較A組、B組相較於C組的出血率差異，D組則是比較組內出血率。A組年出血率 (annualized rate of bleeding events, ABR) 為 $1.5$ 次 (95% CI  $0.9-2.5$ )，B組為 $1.3$ 次 (95% CI  $0.8-2.3$ )，而C組則為 $38.2$ 次事件 (95% CI  $22.9-63.8$ )，相較於C組，A組降低了 $96\%$  (RR  $0.04$  95% CI  $0.02-0.08$ ,  $p<0.001$ )，B組降低了 $97\%$  (RR  $0.03$  95% CI  $0.02-$

0.07,  $p < 0.001$ )。而emicizumab的預防性治療顯著降低年出血率68% ( $p < 0.001$ )，同時改善了生活品質。最常見的不良事件是注射部位反應，沒有血栓或血栓性微血管病、抗藥抗體等的產生。

2019年另一非隨機第三期研究針對帶有抗體且先前曾接受過需求性/預防性繞徑治療藥品之A型血友病兒童，在最初4週都接受每週3 mg/kg emicizumab，接著分成emicizumab每週1.5 mg/kg (A組68名)，每2週3 mg/kg (B組10名)，或每4週6 mg/kg (C組10名)，其中年齡小於12歲佔85名，在A組年出血率為0.3次 (95% CI 0.17-0.50)，與之前接受過繞徑治療藥品預防的15名病人進行的個人比較顯示，emicizumab預防性治療可將年出血率降低99% (95% CI 97.4-99.4)。B組和C組之年出血率分別為0.2次 (95% CI 0.03-1.72) 和2.2次 (95% CI 0.69-6.81)。最常見的不良反應有鼻咽炎和注射部位反應，沒有發生血栓事件。

Emicizumab核准用於帶有或未帶有FVIII抗體的A型血友病病人之出血事件常規性預防。應於開始治療的前一天停止使用繞徑治療藥品(如aPCC與rFVIIa)治療，包括常規性預防治療。在治療最初7天期間，可繼續使用FVIII作為預防性治療，建議起始劑量為最初4週每週一次皮下注射3 mg/kg，之後改為每週一次1.5 mg/kg、

每2週一次3 mg/kg或每4週一次6 mg/kg的維持劑量，維持劑量的選用應依據醫師的判斷及病人或照顧者的投藥喜好，以維持遵囑性。針對肝或腎功能不全的病人，目前認為不須調整劑量。常見副作用有注射部位反應、頭痛、關節痛、腹瀉等。本藥品需存放於冰箱中 (2-8°C)，自冰箱中取出，未開封的小瓶在室溫 (30°C以下) 下可存放7天。

A型血友病傳統治療及預防上需要每週頻繁靜脈注射，在接受FVIII輸注後常有抗體產生影響療效。Emicizumab為全新機轉藥品，克服抗體產生的風險，作為預防性治療，最初4週每週一次的起始劑量，之後改為每週、每2週或每4週皮下注射一次，對病人及照顧者而言相對以往治療較為輕鬆，研究證實對生活品質和健康狀況均為有益之影響，且已獲健保給付，需事前審查，每次申請一年為限，期滿可再次申請，需檢附關節出血次數、是否有血栓副作用發生等資料，提供病人多一項用藥選擇。

#### 參考資料：

1. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med* 2018;379:811-22.
2. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019;134:2127-38.

表、本院A型血友病之預防性藥品

學名	Emicizumab	Antihemophilic Fc Fusion Protein	Antihemophilic factor PEGylated	Antihemophilic F8	Anti-Inhibitor-Coag. Complex
商品名	Hemlibra <sup>®</sup> 血甯博	Eloctate <sup>®</sup> 艾拉特	Adynovate <sup>®</sup> 艾諾威	Kovaltry <sup>®</sup> 科泛適	Feiba <sup>®</sup> 威保
含量	Vial, 60 mg	Vial, 500 IU	Vial, 500 IU	Vial, 500 IU	Vial, 500 U
途徑	SC	IV	IV	IV	IV
適應症	帶有或未帶有FVIII抗體的A型血友病(先天性FVIII缺乏)之出血事件常規性預防。	治療與預防A型血友病(先天性FVIII缺乏)的出血。	控制及預防A型血友病之出血事件。	控制及預防成人及兒童A型血友病病人之出血事件。	1. 帶有抑制子之A型或B型血友病的出血。 2. 有後天性FVIII抗體之非血友病的出血。 3. 預防曾嚴重出血或具高度重大出血風險之帶有抑制子A型血友病的出血。

劑量 (常規性 預防)	前4週投予3 mg/kg QW，維持劑量1.5 mg/kg QW、3 mg/kg Q2W或6 mg/kg Q4W。	起始劑量每4天50 IU/kg，劑量調整25-65 IU/kg，間隔3-5天。 <6歲：50 IU/kg，每週2次，劑量調整25-65 IU/kg，間隔3-5天，最高80 IU/kg。	12歲以上：40-50 IU/kg，每週2次。 <12歲：55 IU/kg，每週2次，最高70 IU/kg。	成人和青少年20-40 IU/kg，每週2-3次。 ≤12歲：25-50 IU/kg，每週2-3次或每2天1次	1. 帶有高效價抑制子且頻繁出血者，在ITI治療失敗，或無法使用ITI：70-100 u/kg QOD。 2. 帶有高效價抑制子的患者，在ITI治療期間：可與FVIII同時注射，50-100 U/kg BID，直到FVIII抑制子效價<2 B.U。
副作用	注射部位反應、頭痛、關節痛、腹瀉等。	過敏、高血壓等。	頭痛、發燒、咳嗽、噁心、嘔吐等。	頭痛、發燒、注射部位反應、搔癢、腹痛等。	注射部位疼痛、低血壓等。
健保價	2969元/mg (需經事前審查)	21.4元/IU	23.6元/IU	21.4元/IU	17190元/ 500 U

## 用藥新警訊

## Medication Watch

## 2021年7月藥物安全警訊

表、美國FDA發佈藥物安全警訊

許櫻寶、周千滢

日期	摘要	說明
07/20	美國FDA回顧相關資料，撤除statin類藥品禁用於懷孕婦女之警語，但仍建議大多數懷孕婦女應停用，且需持續statin類藥品治療者應停止哺乳。	Statin類藥品，又稱為HMG-CoA 還原酶抑制劑 (HMG-CoA reductase inhibitors)，藉抑制HMG-CoA還原酶及膽固醇在肝臟內的合成，增加肝細胞表面的低密度脂蛋白受體數目，促進低密度脂蛋白的攝取及分解代謝，而降低血漿中膽固醇及脂蛋白的濃度，也會減少低密度脂蛋白的製造並減少低密度脂蛋白粒子數。此類藥品可作為飲食控制的輔助治療，降低原發性高膽固醇血症及混合型高脂血症患者的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)、脂蛋白元B (apolipoprotein B) 及三酸甘油酯，並且增加高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) 及治療血清三酸甘油酯濃度升高的病人。美國FDA於1987年核准第一個statin類藥品，但禁用於懷孕及哺乳婦女，原因包括來自暴露量高於人類治療劑量的動物試驗結果警訊，憂慮因statin類藥品會降低膽固醇的合成，也可能降低其他衍生自膽固醇的生化活性物質的合成，可能對胎兒造成傷害，且認為懷孕及哺乳期間的短期使用並不會給母親提供顯著的治療益處，因此，後續核准的statin類藥品依然維持此項禁忌症。然而，已有多項隨機臨床試驗及綜合分析 (meta-analysis) 證實statin類藥品對心血管疾病預防有益。除此之外，依據觀察性試驗結果，並未顯示statin類藥品會造成自發流產及胎兒先天異常。考量statin類藥品可預防少數高風險懷孕婦女嚴重或潛在致命性事件，如心臟病發作或中風，因此美國FDA撤除此類藥品用於懷孕婦女之禁忌症。但statin類藥品會減少膽固醇的合成，可能也會減少其他由膽固醇衍生之生物活性物質的合成，因此孕婦使用此類藥物仍有可能對胎兒造成傷害。美國FDA提醒醫療人員，大多數懷孕婦女仍應停止statin類藥品治療，但對於需持續服用statin類藥品個案如懷孕期間具心血管疾病高風險者可考慮維持治療。此外，因藥物會分泌至人類乳汁中，建議需持續statin類藥品治療者應停止哺乳。美國FDA並呼籲病人，應主動告知懷孕，經由醫師建議是否持續使用此類藥品。本院現有品項為Crestor <sup>®</sup> tab 10 mg (rosuvastatin)、Lipitor <sup>®</sup> tab 10 mg和20 mg (atorvastatin)、Lescol <sup>®</sup> XL tab 80 mg (fluvastatin)、Mevalotin <sup>®</sup> protect tab 40 mg (pravastatin)。