



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：葉馨智

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張珮綺

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

109 年 7 月第 184 期

本期專題

1. 淺談 2020 年慢性阻塞性肺病 GOLD 治療指引更新概要
2. 新藥介紹：darunavir/cobicistat (Prezcobix®)

淺談 2020 年慢性阻塞性肺病 GOLD 治療指引更新概要

撰稿：郭怡昕藥師；校稿：許舒涵藥師

壹、前言

1998 年世界衛生組織 (World Health Organization, WHO)、美國國家衛生研究院 (National Institute of Health, NIH) 及美國國家心肺及血液研究中心 (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI) 共同組成慢性阻塞性肺病全球倡議組織 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)，邀請全球專家共同制定慢性阻塞性肺病 (Chronic Obstructive Lung Disease, COPD) 之預防及治療準則，期望透過各面向的健康照護及醫療政策，更有效地預防慢性阻塞性肺病的發生，並致力於改善患者的生活。

慢性阻塞性肺病為世界第四大死亡原因，許多人因其疾病或其併發症而過早死亡。2012 年慢性阻塞性肺病在全球奪走超過三百萬人的性命，佔所有死亡人數的 6%¹。依據我國衛生福利部國民健康署 2013 年國民健康訪問調查成果報告²，12-64 歲國人患有慢性阻塞性肺病之比例為 0.9%，且比例依年齡增加而遞增 (12-17 歲 0.3%；18-24 歲 0.5%；25-39 歲 0.7%；40-64 歲 1.2%)，尤其是 65 歲以上患者比例高達 4.0%，顯示疾病的盛行率隨年齡增長而顯著增高。由於人口老化快速，預期未來盛行率將增加，造成醫療資源的負擔，實不容忽視。

本篇探討 2020 年 GOLD 組織所發佈的治療指引中，主要更新的藥物治療及其建議內容，提供臨床人員新的治療選擇。

貳、慢性阻塞性肺病的定義^{1,3}

慢性阻塞性肺病是由於呼吸道或肺泡異常，造成持續性的呼吸道症狀及氣流阻塞。慢性阻塞性肺病雖無法治癒，但為可預防及治療的慢性疾病。患者主要因吸菸或暴露於其他有害微粒或氣體中，引發肺臟及呼吸道慢性發炎，造成肺實質破壞及小呼吸道阻塞，進而導致持續性呼氣氣流受阻，產生呼吸困難、咳嗽、咳痰、喘鳴等症狀，這些症狀亦可能急性惡化，因而需要入院治療。另外，基因異常、肺部感染或發育異常、老化也是慢性阻塞性肺病的致病原因之一。

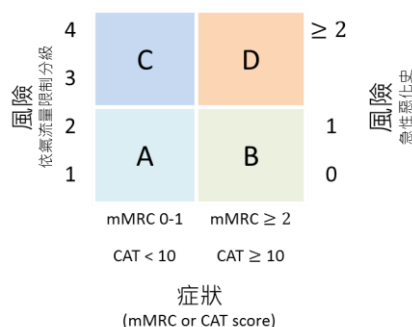
慢性阻塞性肺病診斷的方式為肺量計檢查（spirometry），受檢者吸入短效支氣管擴張劑後，全力呼氣測量。若測得用力一秒呼氣量（forced expiratory volume in one second, FEV1）除以用力呼氣肺活量（forced vital capacity, FVC）之數值（FEV1/FVC）小於 0.7，代表有呼氣氣流受限之情況。

參、疾病評估指標演進與發展^{1,3,4}

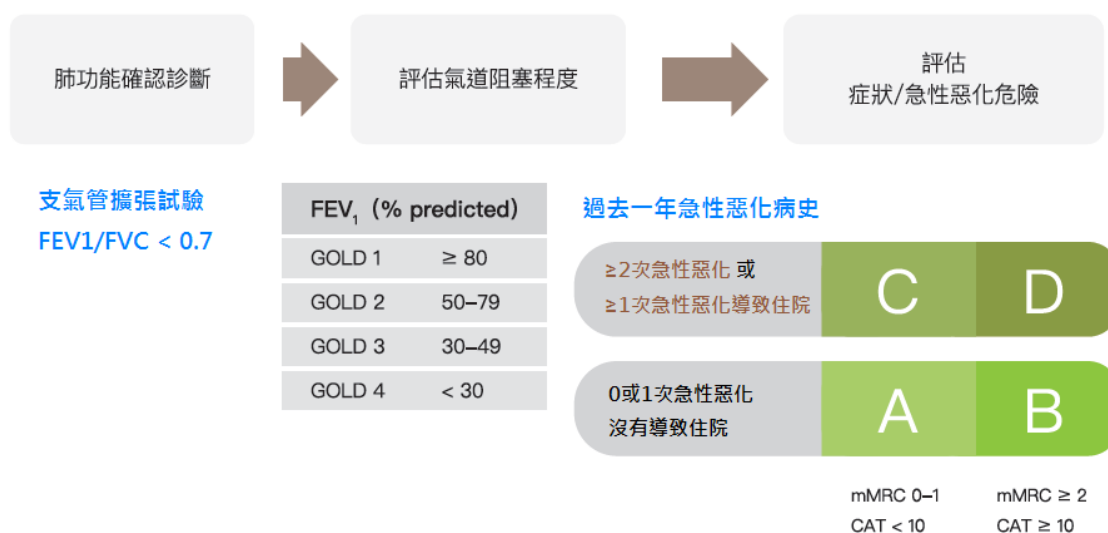
2011 年 GOLD 評估慢性阻塞性肺病嚴重度的指標，除了原先依據呼氣氣流受限嚴重程度（GOLD 分級）外，加上急性惡化史，並以 modified Medical Research Council dyspnea questionnaire（mMRC）及 COPD Assessment Test（CAT）分別評估呼吸困難程度及症狀嚴重度，分數越高代表越嚴重，再依上述指標將病人分為 A、B、C、D 四組，依據組別給予對應治療方針，此整合性評估指標持續使用至 2017 年（圖一）。

由於病人急性惡化史比呼氣氣流受限嚴重程度更顯著影響其急性惡化風險，因此 2017 年 GOLD 整合性評估再度修正，將呼氣氣流受限嚴重程度獨立評估，作為追蹤病情的重要指標，再依據病人 mMRC 分數、CAT 分數，及急性惡化次數分為 A、B、C、D 四組。A 組為過去一年發生 0-1 次不需住院的急性惡化，且症狀較少者（mMRC 0-1 分、CAT <10 分）；B 組為過去一年發生 0-1 次不需住院的急性惡化，且症狀較多者（mMRC ≥2 分、CAT ≥10 分）；C 組為過去一年發生 ≥2 次急性惡化或過去一年曾因急性惡化住院，且症狀較少者（mMRC 0-1 分、CAT <10 分）；D 組為過去一年發生 ≥2 次急性惡化或過去一年曾因急性惡化住院，且症狀較多者（mMRC ≥2 分、CAT ≥10 分）。再依 ABCD 分組決定各組之起始治療及後續升降階治療的原則（圖二）。

目前最新的 2020 年 GOLD 仍沿用 2017 年的分類方式，但自 2019 年版本起，ABCD 分組僅決定起始治療藥物，若治療後仍發生呼吸困難或急性惡化，後續追蹤治療用藥則依據病人目前用藥及病人本身的特性調整。



圖一、2011 年 GOLD 評估慢性阻塞性肺病的嚴重度指標⁴

圖二、2017年 GOLD 修正後評估慢性阻塞性肺病的嚴重度指標³

肆、藥物治療

一、慢性阻塞性肺病穩定期常用藥物^{1,3}

慢性阻塞性肺病在穩定期最主要是以吸入型支氣管擴張劑治療，給予吸入型藥品時應指導病人正確吸入技巧，才能得到有效治療。此類藥可細分為乙二型交感神經刺激劑(β_2 agonists)與抗膽鹼藥物 (anticholinergics)，這兩種藥物可以單獨或合併給予，或合併吸入性類固醇 (inhaled corticosteroids; ICS) 使用。各分類藥物藥物作用、使用說明及副作用整理如表一。

表一、慢性阻塞性肺病穩定期常用藥物分類^{1,3}

分類	藥物作用與使用說明	副作用
吸入型 短效支 氣管擴 張劑	短效乙二型交感神經刺激劑 (SABA [*]) 短效抗膽鹼藥物(SAMA [#])	建議處方給所有的肺阻塞病人短效型支氣管擴張劑，作為急性惡化時的用藥。 震顫、頭暈、心跳過速、心悸、心律不整 口乾、苦味、支氣管炎
吸入型 長效支 氣管擴 張劑	長效乙二型交感神經刺激劑 (LABA) 長效抗膽鹼藥物(LAMA)	間歇使用短效支氣管擴張無法有效控制症狀或疾病嚴重程度較高者，建議常規使用長效支氣管擴張劑。急性惡化風險較高的病人，建議優先選擇 LAMA 作為治療藥物。 心跳過速、心悸、心律不整 口乾、便秘、咳嗽、喉嚨刺激
吸入型類固醇 (ICS)	常合併支氣管擴張劑使用。血液嗜伊紅性白血球數愈高的病人，對 ICS 治療效果可能愈好。	肺部感染機會上升、口咽念珠菌感染、聲音沙啞
口服第四型磷酸二酯酶抑制劑 PDE4 inhibitors ^Ω (Roflumilast)	抑制環狀單磷酸腺苷分解，活化型蛋白質激酶，而抑制發炎物質釋放。急性惡化頻繁且有慢性支氣管炎者，建議口服 Roflumilast 治療。	腹瀉、噁心、頭痛、嘔吐、消化不良、腹痛、體重減輕
口服大環內酯類抗生素 Macrolide	使用 LABA+LAMA+ICS 仍發生急性惡化，可以使用大環內酯類抗生素 (Erythromycin 或 Azithromycin) 附加治療，減少急性惡化的發生。	會延長 QT 間隔時間，可能會增加心室心律不整的風險

^{*}SABA: short-acting β_2 -agonist; [#] SAMA: short acting muscarinic antagonist; ^Ω PDE4 inhibitors: phosphodiesterase type 4 inhibitors.

二、起始藥物治療^{1,3}

病人經肺量計檢查確診慢性阻塞性肺病，並評估氣流受限程度後，需評估症狀嚴重程度及急性惡化次數，依其結果做整合性評估並分組（如圖二），以決定各組起始治療首選藥（如圖三）。

- （一）A 組：給予所有病人單方支氣管擴張劑（長效或短效皆可）治療呼吸道症狀，若病人症狀改善，可持續使用該種藥物。
- （二）B 組：建議規則性使用一種長效支氣管擴張劑，LABA（Long-acting β_2 Sympathomimetic Agonists）或 LAMA（Long-acting muscarinic antagonists）皆可。對於嚴重呼吸困難者，可考慮用 LABA 併用 LAMA 作為起始治療。
- （三）C 組：本組症狀較輕微，但急性惡化次數較多。由於臨床證據顯示 LAMA 預防急性惡化效果比 LABA 好，因此建議使用 LAMA 作為起始治療。
- （四）D 組：
 1. 由於 LAMA 同時具有改善症狀及預防急性惡化效果，因此建議起始治療使用 LAMA。
 2. LABA 併用 LAMA 複方在症狀較嚴重者（CAT \geq 20）的治療效果比 LAMA 好，因此本類病人建議優先選用 LABA 併用 LAMA 複方。
 3. LABA 併用 ICS 能減少血液嗜伊紅性白血球數 \geq 300 顆/ μ L 患者發生的急性惡化。LABA 併用 ICS 也可作為有氣喘病史患者的首選藥。使用 ICS 可能增加肺炎風險，因此須評估效益及風險。近期研究顯示血液嗜伊紅性白血球數量與 ICS 療效有關，血液嗜伊紅性白血球數 $<$ 100 顆/ μ L 者使用 ICS 效果極小，血液嗜伊紅性白血球數 \geq 300 顆/ μ L 者，使用 ICS 較果較佳。

≥2 次急性惡化 或 ≥1 次急性惡化導致住院 0 或 1 次的急性惡化 沒有導致住院	<u>Group C</u> LAMA	<u>Group D</u> LAMA 或 LAMA+LABA 或 LABA+ICS 症狀嚴重程度較高 (如:CAT>20) 或 若嗜伊紅性白血球數 \geq 300 顆/ μ L	
	<u>Group A</u> 單方支氣管擴張劑	<u>Group B</u> LABA 或 LAMA	
	mMRC 0-1 CAT<10	mMRC \geq 2 CAT \geq 10	

圖三：慢性阻塞性肺病起始治療建議流程^{1,3}

表二、慢性阻塞性肺病穩定期常用吸入型藥物¹

藥物學名	吸入器種類	作用時間
乙二型交感神經刺激劑		
短效 (SABA)		
Fenoterol	^a MDI	4-6 小時
Salbutamol (Albuterol)	^a MDI, ^b DPI	4-6 小時
Terbutaline	^b DPI	4-6 小時
長效 (LABA)		
Indacaterol	^b DPI	24 小時
Olodaterol	^c SMI	24 小時
抗膽鹼藥物		
長效 (LAMA)		
Glycopyrronium	^b DPI	12-24 小時
Tiotropium	^c SMI	24 小時
Umeclidinium	^b DPI	24 小時
SABA/SAMA 複方		
Fenoterol/Ipratropium	^a MDI	6-8 小時
LABA/LAMA 複方		
Indacaterol/Glycopyrronium	^b DPI	12-24 小時
Vilanterol/Umeclidinium	^b DPI	24 小時
Olodaterol/Tiotropium	^c SMI	24 小時
LABA/ICS 複方		
Formoterol/Beclomethasone	^a MDI, ^b DPI	12 小時
Formoterol/Budesonide	^a MDI, ^b DPI	12 小時
Salmeterol/Fluticasone	^a MDI, ^b DPI	12 小時
Vilanterol/Fluticasone furoate	^b DPI	24 小時
LABA/LAMA/ICS 複方		
Fluticasone/Umeclidinium/Vilanterol	^b DPI	24 小時
Beclomethasone/Formoterol/Glycopyrronium	^a MDI	12 小時

^aMDI (metered-dose inhaler) = 定量噴霧吸入器; ^bDPI (dry powder inhaler) = 乾粉吸入器; ^cSMI (soft mist inhaler) = 軟薄霧噴霧吸入器

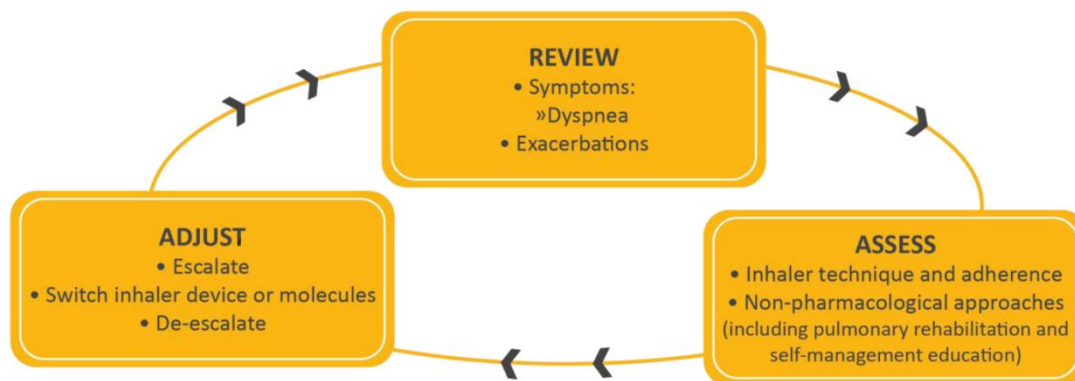
三、追蹤藥物治療^{1,3}

(一) 藥物追蹤治療應遵循 Review、Assess、Adjust 原則 (圖 4):

Review: 檢視呼吸困難症狀及急性惡化風險。

Assess: 評估吸入劑使用技巧、使用遵從性及介入非藥物治療。

Adjust: 無論病人起始治療屬於哪個族群, 都應針對呼吸困難症狀及急性惡化發生次數調整藥物, 可依病人狀況將用藥升階或降階, 亦可轉換成其他種類的吸入器。調整後須再次評估病人反應及藥物副作用。



圖四、慢性阻塞性肺病追蹤治療原則¹

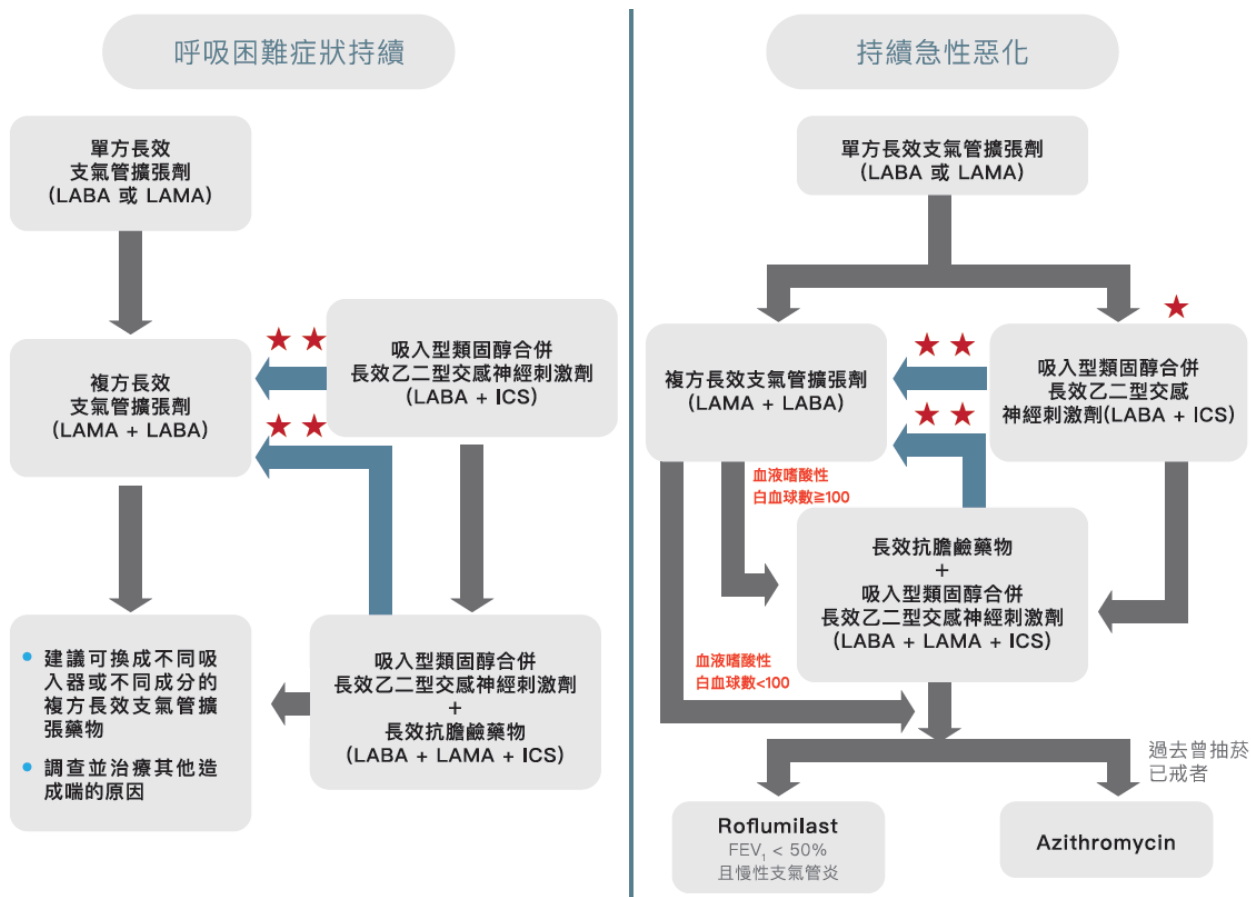
(二) 追蹤治療流程

1. 呼吸困難症狀持續 (圖五-左)：

- (1) 使用單方長效支氣管擴張劑仍有呼吸困難症狀者，建議改用複方長效支氣管擴張劑。但若改用複方長效支氣管擴張劑症狀沒改善，建議改回單方支氣管擴張劑，或換用其他種類吸入器。
- (2) 使用 LABA 併用 ICS 仍有呼吸困難症狀者，可考慮加 LAMA，升階為三合一療法。但不適合使用 ICS 者 (如：肺炎、療效不佳、無 ICS 適應症)，則建議改用 LABA 併用 LAMA。
- (3) 若呼吸困難症狀持續，應尋找是否為慢性阻塞性肺病以外的原因造成呼吸困難，並評估是否因不正確使用吸入器或遵從性不佳造成療效不佳。

2. 持續發生急性惡化 (圖五-右)：

- (1) 使用單方長效支氣管擴張劑 (LABA 或 LAMA) 持續發生急性惡化的病人，建議將用藥升階，可依狀況選用 LABA 併用 LAMA 或 LABA 併用 ICS。建議選擇 LABA 併用 ICS 的病人有：
 - a. 氣喘病史
 - b. 血液嗜伊紅性白血球數 ≥ 300 顆/ μL
 - c. 血液嗜伊紅性白血球數 ≥ 100 顆/ μL 且急性惡化 ≥ 2 次/年 (或過去一年曾因嚴重的急性惡化住院)。
- (2) 使用 LABA 併用 LAMA 持續發生急性惡化的病人，若血液嗜伊紅性白血球數 ≥ 100 顆/ μL ，可升階為 LABA 併用 LAMA 及 ICS 的三合一療法。若病人血液嗜伊紅性白血球數 < 100 顆/ μL ，可以考慮加 Roflumilast 或 Azithromycin 治療。
- (3) 使用 LABA 併用 ICS 持續發生急性惡化的病人，建議升階為 LABA 併用 LAMA 及 ICS 的三合一療法。若不適合使用 ICS 的病人則可轉換為 LABA 併用 LAMA。
- (4) 使用 LABA 併用 LAMA 及 ICS 的三合一療法仍持續發生急性惡化的病人，若 FEV1 $< 50\%$ 預測值且合併慢性支氣管炎，可考慮加上 Roflumilast。已戒菸者可考慮加上 Macrolide (如：Azithromycin) 治療。亦可在適當評估後考慮停用 ICS。



- ★ 血液嗜伊紅性白血球 ≥ 300 或 ≥ 100 且急性惡化次數 ≥ 2 次或住院次數 ≥ 1 次
- ★★ 若肺炎、無適當ICS適應症或對ICS效果不佳，可考慮拿掉ICS或換成複方長效支氣管擴張劑

圖五、慢性阻塞性肺病追蹤治療建議流程³

伍、結論^{1,3}

慢性阻塞性肺病的治療係藉由藥物和非藥物治療，達到緩解症狀、改善運動耐受力、改善健康狀態、預防疾病進程、預防急性惡化及降低致死率的目標。目前建議的藥物治療以長期吸入支氣管擴張劑或類固醇為主，因此吸入劑使用技巧及用藥遵從性相當重要，醫療人員應清楚向病人說明用藥方式，並確保病人能正確使用，才能獲得達最佳治療效果。

除了藥物治療之外，非藥物的治療在慢性阻塞性肺病也非常重要，其中最重要的就是戒菸。若病人有戒菸意願，應轉介至戒菸門診，以尼古丁替代療法治療，亦可搭配其他藥物（varenicline、bupropion、nortriptyline）支持治療，增加長期戒菸率。目前尚無實證證明加熱式菸品及電子菸對於戒菸的效果，因此不建議使用此類產品戒菸。也建議施打流感疫苗及肺炎鏈球菌疫苗、進行肺復原運動、呼吸訓練，並監控病人營養狀態，視需要給予適當的營養補充。

雖然目前已發展出許多藥物治療及非藥物治療方式改善病人症狀，但病人的肺功能仍可能持續惡化，甚至演變為呼吸衰竭，須仰賴呼吸器維生。因此應提供緩和與安寧療護的資訊，供末期慢性阻塞性肺病病人及其家屬參考，以維護病人最佳生命品質。

GOLD 治療指引每年都會進行不同幅度更新，提供最新、最佳證據供醫療人員參考。惟

此治療指引為便利且原則性的指引，並非硬性規範，實務上仍應依病人個別狀況做最適宜的處置，亦不能取代臨床醫師的個人經驗。期盼能透過各方的努力，讓慢性阻塞性肺病的照護更臻完美。

陸、參考資料

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at <https://goldcopd.org/gold-reports/> Accessed 06/2020.
2. 財團法人國家衛生研究院、衛生福利部國民健康署。2013 年「國民健康訪問調查」結果報告。 Available at <http://nhis.nhri.org.tw/2013download.html> Accessed 06/2020.
3. 林孟志、王鶴健、鄭世隆等。2019 台灣肺阻塞臨床照護指引。台灣胸腔暨重症加護醫學會。 Available at <https://www.tspccm.org.tw/media/7073> Accessed 06/2020.
4. Rodriguez-Roisin, Roberto. Twenty years of GOLD (1997-2017). Available at <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/03/GOLD-Origins-Final-Version-mar19.pdf> Accessed 06/2020.

新藥介紹：darunavir/cobicistat (Prezcobix®)

撰稿：林勵之藥師；校稿：林依儂藥師、方喬玲主任

壹、前言^{1,2}

愛滋病是後天免疫缺乏症候群 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 的簡稱，因為人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 會破壞人體免疫系統，當受感染者體內 CD4 淋巴球數降至 200 cells/mm³ 以下或發生任何特定嚴重且會威脅生命之疾病時，則定義為 AIDS。

抗反轉錄病毒療法 (antiretroviral therapy, ART)，俗稱「雞尾酒療法」，是目前治療 HIV 感染的主要治療方式，藉由合併使用至少三種抗反轉錄病毒藥品，可有效控制 HIV 感染者的血漿病毒量、提高 CD4 淋巴球數目，大幅降低病人發生相關的伺機性感染、腫瘤與死亡的風險。ART 一般以兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs) 為治療骨幹，再搭配一種非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NNRTIs)、蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs)、融合抑制劑 (fusion inhibitor, FI)、嵌合酶鍊轉移抑制劑 (integrase strand transfer inhibitors, INSTIs) 或 CCR5 拮抗劑 (C-C chemokine receptor type 5 antagonist)，以作為抗愛滋藥品組合。本文中介紹的新藥 Prezcobix® 屬於蛋白酶抑制劑與 CYP3A 抑制劑的共同組合。

貳、機轉與適應症^{1,2}

Prezcobix® 為一複方製劑，由 darunavir (簡稱 DRV) 800 mg 與 cobicistat (簡稱 COBI) 150 mg 組成。適用於與其他抗反轉錄病毒藥物併用，以治療未曾接受治療及曾經接受治療且未發生 DRV 抗藥性的人類免疫缺乏病毒感染之成人，此 DRV 抗藥性係指病毒出現抗藥性相關的基因突變，其胺基酸取代位為 V11I、V32I、L33F、I47V、I50V、I54L、I54M、T74P、L76V、I84V、L89V。

DRV 是一種 HIV-1 蛋白酶抑制劑，會選擇性地抑制受病毒感染細胞中由 HIV-1 基因編碼之 Gag-Pol 聚合蛋白的分裂反應，進而阻止成熟病毒顆粒的形成。

COBI 是細胞色素酵素 CYP3A 的選擇性機制性抑制劑，不具有抗反轉錄病毒作用，藉由抑制 CYP3A 之代謝作用，可增進 DRV 的血中濃度。

參、藥物動力學¹

健康受試者於進食及空腹狀態下，比較投予 Prezcobix® 及合併投予 DRV 800 mg 與 COBI 150 mg 單方劑型所達到的 DRV 曝藥量時，90% 信賴區間都在 80-125% 的範圍內。對健康受試者於進食狀態下投予單劑 Prezcobix® 後，可於約 4 至 4.5 小時內達到 DRV 的最高血中濃度，並於約 4 至 5 小時內達到 COBI 的最高血中濃度。和空腹狀態相比較，對健康成人受試者隨高脂食物投予 Prezcobix® 會使 DRV 的血中藥物濃度-時間曲線下總面積 (area under curve, AUC) 升高 70%，最高血中藥物濃度 (Cmax) 升高 127%。COBI 則不會受到食物的影響。故

建議 Prezcobix® 應與食物併服。DRV 的血漿蛋白結合率約為 95%。COBI 的血漿蛋白結合率為 97-98%，平均血液 - 血漿濃度比值約為 0.5。

DRV 主要是透過 CYP3A 進行代謝，COBI 則會抑制 CYP3A 的作用，因此可提高 DRV 的血中濃度。DRV 在人體內已獲確認的氧化代謝物至少有三種，這些代謝物對 HIV-1 的效果都要比 DRV 低至少 90% 以上；COBI 則會透過 CYP3A 及 CYP2D6 進行代謝。DRV 與 COBI 主要經由糞便及尿液排除，DRV 的排除半衰期約為 7 小時，而 COBI 約為 4 小時。

肆、用法用量¹

Prezcobix® 應與其他抗反轉錄病毒藥物併用，建議劑量為每日一次隨餐服用一錠。

目前尚未進行過合併投予 DRV 與 COBI 給肝功能不全患者的臨床試驗，但參考 DRV 與 ritonavir 合併（簡稱 DRV/r）投予時的建議，對輕或中度肝功能不全的患者，不須調整劑量。重度肝功能不全患者使用 DRV 則無藥物動力學或安全性資料，因此不建議對重度肝功能不全的患者使用 Prezcobix®。

由於尚未針對 DRV 合併 COBI 進行過腎功能不全的試驗。但在相關的研究已證實 COBI 會降低肌酸酐廓清率（估算值），但不會影響實際的腎絲球體功能；而亦無 Prezcobix® 因腎功能不全而須調整劑量之給藥建議。

伍、相關治療指引建議^{3,4,5}

在 WHO 2016 年指引建議，第一線 ART 中，並未含有 DRV 成分；而在第一線治療失敗後，可以 PIs 與 2 項 NRTIs 組合成第二線療法，其中 DRV/r 為可替代 ATV/r（atazanavir 與 ritonavir）或 LPV/r（lopinavir 與 ritonavir，即 Kaletra®）之選擇。

根據美國 DHHS（Department of Health and Human Services）治療指引，在未曾接受過 ART 治療之 HIV 感染者，含有 boosted-DRV 之療法在病人尚無抗藥性資料可參考前，才為推薦第一線療法，因本藥極少有抗藥性出現，且具有較高之抗藥性門檻。對於病毒性失敗而使用之第二線療法，2 項 NRTIs 搭配 boosted-PIs 或 INSTI 皆為可用之選擇，而 boosted-DRV 為較推薦之 PI 藥物。

我國衛生福利部疾病管制署於 2020 年更新「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，針對首次服藥、無禁忌症之感染者，應優先使用「第一線推薦處方」。「第一線替代處方」則是指處方藥價低於 13,200 元/月，且不含 Etravirine·DRV(1200mg)+r 及 Dolutegravir(100mg) 之處方類型組合。考量 Prezcobix® 為固定劑量複合製劑以及現有臨床證據，LPV/r 較適合為 Prezcobix® 之療效參考品。依疾管署公告之「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」訂定方式，Prezcobix® 將取代現有 PI 藥物之部分市場，包含 Prezista®（darunavir）、Reyataz®（atazanavir）及 Kaletra®（lopinavir/ritonavir）。

陸、藥物交互作用^{1,2}

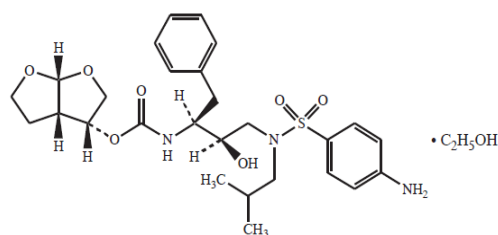
Cobicistat 為 CYP3A 與 CYP2D6 的抑制劑，亦會抑制下列運輸蛋白的作用，包括 P 糖蛋白（P-glycoprotein, P-gp）、BCRP（breast cancer resistance protein）、MATE1（multidrug and

toxin extrusion protein 1)、OATP1B1(organic anion transporting polypeptide 1B1)及 OATP1B3。因此，將 Prezco**ix**®與主要透過 CYP3A 或 CYP2D6 代謝或為 P-gp、BCRP、MATE1、OATP1B1 或 OATP1B3 之作用受質的藥物合併投予時，可能會導致這些藥物的血中濃度升高，進而增強其治療作用，也可能引發藥物不良反應。而 DRV 透過 CYP3A 進行代謝。COBI 也會透過 CYP3A 進行代謝，並有一小部份會透過 CYP2D6 進行代謝。故合併投予 Prezco**ix**®和會誘導 CYP3A 酵素之活性的藥物預期導致 DRV 與 COBI 的血中濃度降低，這可能會導致療效喪失及產生抗藥性。

柒、副作用^{1,2}

使用 Prezco**ix**®可能引起的嚴重不良反應包括肝毒性，因此對患有潛在性慢性肝炎、肝硬化的患者，或治療前即有轉胺酶升高現象的患者，應考慮加強監測 AST/ALT。在將 DRV 與 ritonavir 100 mg 每日一次或兩次合併投予的 DRV 臨床發展計畫期間中，約有 0.4% 的受試者通報發生嚴重皮膚反應。

- 一、增加血清肌酸酐濃度：COBI 會抑制腎小管的肌酸酐分泌作用，從而導致肌酸酐廓清率（估算值）降低，使血清肌酸酐濃度上升，但不會影響實際的腎絲球體功能。開始使用 Prezco**ix**® 治療前應先評估肌酸酐廓清率（估算值）。
- 二、與 **tenofovir disoproxil fumarate** 併用時新發生或惡化腎功能損害，對肌酸酐廓清率（估算值）低於 70 mL/min 的患者，不建議將 Prezco**ix**®與 tenofovir disoproxil fumarate 合併投予。由於 DRV 化學結構含有一個磺胺基團（圖一），對已知對磺胺過敏的患者，在開始使用本藥之後應進行相關不良反應監視。



圖一、Darunavir 化學結構式

捌、結論

Prezco**ix**®為治療 HIV 感染之抗反轉錄病毒藥品複方製劑，透過將 darunavir 與 cobicistat 製成固定劑量配方製劑，每日一次，隨餐服用一錠，減少藥品服用顆數並增進服藥方便性。其中 darunavir 屬蛋白酶抑制劑，會選擇性抑制受病毒感染之細胞中蛋白分裂反應，進而阻止成熟病毒顆粒形成；cobicistat 會選擇性抑制 CYP3A 所媒介之代謝作用，增加 darunavir 之全身曝藥量。

根據衛生福利部疾病管制署於 2020 年更新之「抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範」，Prezco**ix**®屬於「第一線替代處方」，其治療角色與 Kaletra®相似，將取代現有蛋白酶抑制劑藥物之部分市場。

因 darunavir 與 cobicistat 均由 CYP3A 的代謝，且 COBI 本身即為 CYP3A 抑制劑，併用相關藥物可能引起藥物交互作用的發生。而 Prezcobix® 使用之嚴重不良反應包括：肝毒性、嚴重皮膚反應、增加血清肌酸酐濃度、磺胺過敏，病人使用藥物時需特別注意。

玖、參考資料

- 1.藥品仿單：Prezcobix。Available at <https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027263> Accessed 06/2020.
- 2.財團法人醫藥品查驗中心。普澤力® 膜衣錠（Prezcobix® Film-Coated Tablets）醫療科技評估報告。Available at <https://www.cde.org.tw/HTA/documents> Accessed 06/2020.
- 3.WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach—Second edition. Available at <https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/> Accessed 06/2020.
- 4.衛生福利部疾病管制署。抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範。Available at <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/Q142Jb2sJlw69iwyF5nB0w> Accessed 06/2020.
- 5.Squillace N, Bozzi G, Colella E, et al. Darunavir–cobicistat–emtricitabine–tenofovir alafenamide: safety and efficacy of a protease inhibitor in the modern era. Drug Des Devel Ther. 2018;12:3635-3643.