



醫藥新知 —

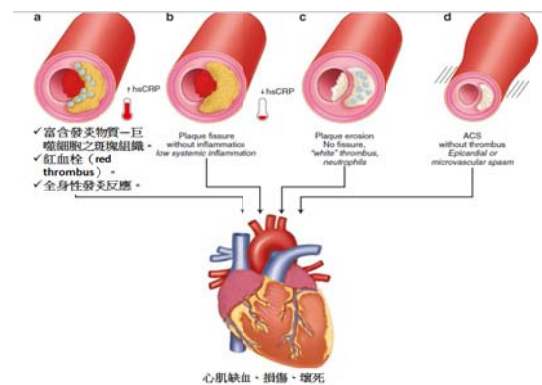
發炎(inflammation)對已接受 statin 類藥物治療者之心血管風險評估的影響

C-反應蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是人體肝臟細胞所產生的特殊蛋白，是一種發炎反應的指標。在1930年，由洛克斐勒大學 (The Rockefeller University) William Tillett 及 Thomas Francis 等人在肺炎病人血清中發現，在鈣離子存在下，此蛋白會對肺炎球菌 (pneumococcus) 的C多醣體(C polysaccharide) 產生沉澱反應。故稱為C-反應蛋白，之後 Oswald Avery 和lyn McCarty Mac 研究團隊將其描述為患有包括心肌炎、風濕熱等炎症患者之急性期發炎反應物。

1943年時，Gunnar Lofstrom 研究者在因急性心肌梗塞死亡個案之實驗室報告中發現CRP檢測值有明顯升高反應，因此認為這種發炎性生物標記物(biomarker)可能與動脈粥狀硬化血栓形成有關，是急性心肌梗塞早期線

索。

近年來有許多研究發現，高敏感性 CRP (high-sensitivity CRP, hs-CRP)^(註一)在預測心血管疾病風險的評估上，是個獨立且有效的預測指標。研究指出：血清中 hs-CRP 愈高者將來發生心肌梗塞(MI)及中風(stroke)的可能性就愈大，此標記物之測量被認為是預測心血管事件風險方法之一。Crea和Libby提出了四個造成急性冠心症的機轉，其中一種機轉為發炎併斑塊破裂(plaque rupture)(圖一)



圖一、四種造成急性冠心症的機轉

許多流行病學研究也證明『發炎』和『高血脂』共同參動脈粥狀硬化血栓形成。對降低心血管風險而言，膽固醇越低越好已被認為是疾病控制的基礎，因此導入了statin類降血脂藥物治療。然而，當患者積極接受statin治療後，發炎和高血脂對心血管事件發生的相對影響性亦可能隨之改變，而影響後續心血管輔助療法的選擇。一納入來自三項隨機試驗（PROMINENT、REDUCE-IT、STRENGTH）中，接受statins治療之粥狀動脈疾病高危患者之協同性分析(collaborative analysis)，將高敏感性CRP（剩餘發炎風險之生物標記）和LDLC（剩餘膽固醇風險之生物標記）基準質增加之四分位進行評估是否適合作為風險預測指標。本分析結果顯示剩餘發炎風險與主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE) 顯著相關(最高hsCRP 四分位數與最低 hsCRP 四分位數(表一)相比，經校正後 HR: 1.31, 95% CI 1.20 - 1.43, $p < 0.0001$ ；心血管死亡率 HR: 2.68, 95% CI 2.22 - 3.23, $p < 0.0001$ 和全因死亡率 HR: 2.42, 95% CI 2.12 - 2.77, $p < 0.0001$ ；剩餘膽固醇風險與主要不良心血管事件的關係並不顯著（最高 LDLC 四分位數與最低 LDLC 四分位數(表一)相比，經校正後的 HR:

1.07, 95% CI 0.98 - 1.17, $p=0.11$ ；而在心血管死亡 (HR: 1.27, 95% CI:1.07 - 1.50, $p=0.0086$) 和全因死亡 (HR:1.16, 95% CI:1.03 - 1.32, $p=0.025$)則為低相關性。

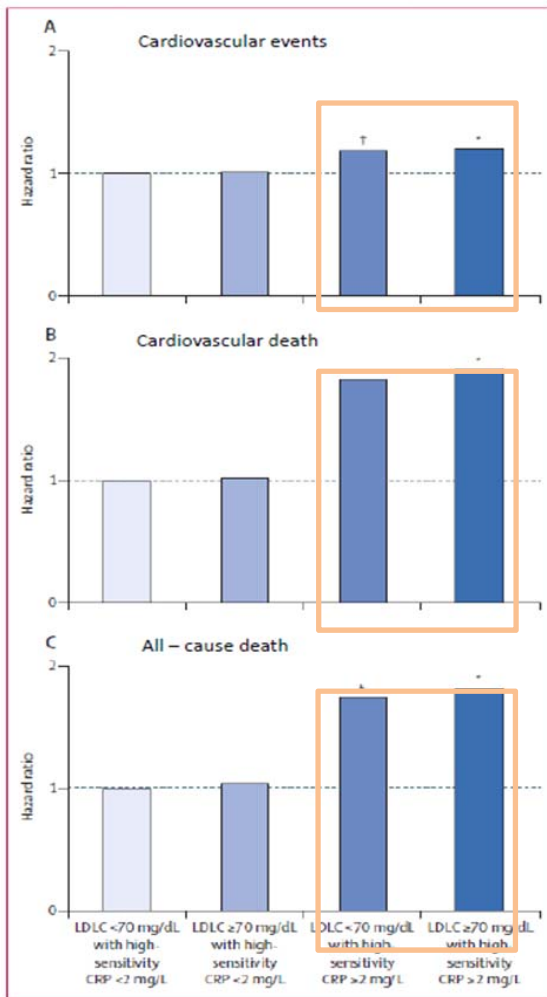
表一、三個試驗 hsCRP及LDLC 之個別切點

	第一四分位數 Q1(最低)	第二四分位數 Q2	第三四分位數 Q3	第四四分位數 Q4(最高)
高敏感性CRP (mg/L)				
PROMINENT	< 1.2	1.2 -2.3	2.4 - 4.8	> 4.8
REDUCE-IT	< 1.1	1.1- 2.1	2.2 - 4.5	> 4.5
STRENGTH	< 1.1	1.1- 2.0	2.1 - 4.2	> 4.2
LDLC (mg/dL)				
PROMINENT	< 60	60 -78	79 - 102	> 102
REDUCE-IT	< 62	62 -75	76 - 89	> 89
STRENGTH	< 56	56 -75	76 - 99	> 99

在這三項試驗中，超過一半以上個案 hsCRP 濃度大於或等於 2 mg/L，將其結合 LDLC 值進行綜合分析，結果顯示 hsCRP ≥ 2 mg/L 且 LDLC ≥ 70 mg/dL 組別相較於僅其中一組數值較高組別，在未來重要不良心血管事件、心血管死亡和全因死亡的風險具有統計上明顯差異，同時也觀察 LDLC < 70 mg/dL 且 hsCRP ≥ 2 mg/L 組別亦具有相似的結果。(圖二)

這些說明了已接受statin類藥物治療的患者中，比起評估 LDLC，hsCRP更能預測未來發生心血管事件和死亡的風險，這對於選擇何種輔助性治療降低粥狀動脈硬化風險具有明顯的參考意義。另外，有研究顯示，加入秋水仙素(colchicine)，似乎也提供了具實質

性降低心血管事件風險的好處。



圖二、以 hsCRP 和 LDLC 濃度基礎值作為未來心血管事件和死亡預測因子的分析

註一：High-sensitivity CRP（簡稱HsCRP）其實和一般的CRP沒有兩樣，差別只在 HsCRP 具有高靈敏度，能精確定量更低濃度的CRP，HsCRP的靈敏度是一般CRP的10倍以上。

參考資料

Ridker, P. M., Bhatt, D. L., Pradhan, A. D., Glynn, R. J., MacFadyen, J. G., & Nissen, S. E. (2023). Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *The Lancet*, 401(10384), 1293-1301.

專題—猴痘感染及治療

猴痘病毒(Mpox virus)是新出現的人類病原體(emergent human pathogen)。1958年首次從研究用猴子身上被發現，因此被該病毒感染的疾病被命名為「猴痘」，主要由齧齒動物和靈長類動物傳播給人，屬人畜共通傳染病。

猴痘病毒可分為第一分支(I)病毒和第二分支(II)病毒，其中第二分支(II)病毒包括 IIa 和 IIb 兩子分支，後者即目前全球猴痘疫情主要流行株。然依國際文獻報告指出，2022年5月疫情開始至12月底，全球確認感染 Mpox 病毒的 80,000 多病例中約 65 人死亡，且大多數症狀仍屬輕微。隨著 1980 年天花滅絕及後續停止接種天花疫苗，猴痘成為現存最嚴重的正痘病毒屬(Orthopoxvirus)感染症。我國疾管署於民國 111 年 6 月 23 日公告新增「猴痘」為第二類法定傳染病。

感染症狀

感染猴痘病毒之症狀包括發燒、畏寒/寒顫、出汗、頭痛、肌肉痛、淋巴腺腫大(如耳週、腋窩、頸部或腹股溝等處)、極度倦怠。發燒一至三天後出現皮膚病灶，通常自臉部蔓延至身體其他部位，四肢比軀幹更常見。皮膚病灶會依斑疹(macules)、丘疹(papules)、水泡(vesicles)、膿疱(pustules)階段變化出現，最終結痂(crust)，然後結痂脫落，嚴重者疹子數目可達數千。症狀持續約 2-4 週，大多數個案可於幾週內康復。兒童及免疫功能低下者

較容易進行至重症，併發症包括繼發性細菌感染、肺炎、敗血症等。

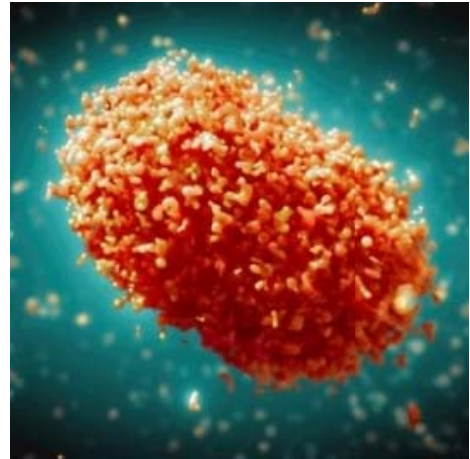


研究證明，接種天花疫苗(牛痘)預防猴痘的有效性為 85%，惟臺灣自 1955 年起就未曾再有天花病例發生，因此自 1979 年起即停止牛痘接種，故該年以後出生之臺灣民眾均為未接種之易感染族群。

大多數猴痘病患的病程為自限性 (self-limiting)，因此以輸液治療與維持營養等支持性療法為主，以減輕症狀和併發症。目前有數種藥物可用於治療，但僅建議嚴重患者或免疫低下者使用。

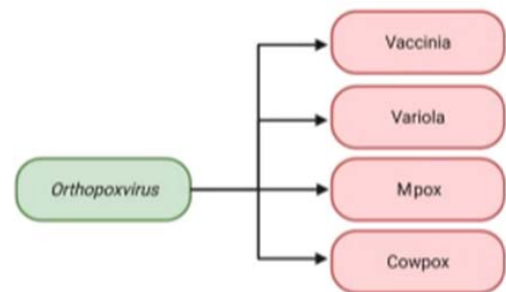
抗猴痘病毒藥物— tecovirimat

痘病毒科的病毒在病毒中算是體型最大的病毒，具封套，呈卵圓形或呈磚形，其外層為管狀構造的脂蛋白膜，包圍著 2 個功能不清楚的側體 (lateral bodies)，以及呈啞鈴型、由雙股 DNA 所組成的核酸。痘病毒科包含二個亞科，各有 8 個和 4 個屬，猴痘病毒屬痘病毒科 (Poxviridae)，正痘病毒屬 (Orthopoxvirus)。



Monkeypox (Mpx) virus

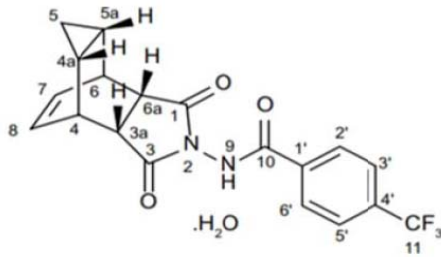
Tecovirimat 係由美國 SIGA Technologies, Inc 藥廠供應之口服抗病毒藥物—TPOXX[®]，具有抗正痘病毒屬之天花 (Variola)、猴痘及牛痘 (Vaccinia) 病毒的活性(圖一)。



圖一、已知感染人類的痘病毒屬於痘病毒科；正痘病毒屬 (Orthopoxvirus) 是四個已知最常感染人類的屬之一。

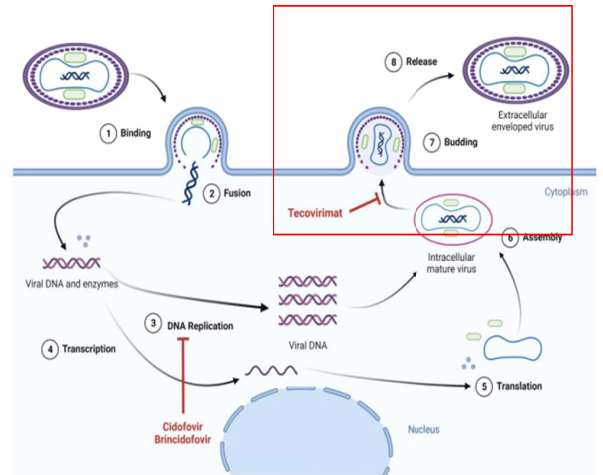
歐洲藥品管理局 (EMA) 已核准 tecovirimat (圖二) 使用於治療正痘病毒屬之天花、猴痘及牛痘，同時也可用於治療因接種天花疫苗而產生的併發症；美國食品藥物管理局 (FDA) 核准使用於治療天花，美國疾病管制與預防中心 (CDC) 因應猴痘疫情，專案核准使用於猴痘治療，目前尚未取得我國藥物許可證，

以專案進口方式採購儲備，以「試驗用新藥 (investigational new drug, IND)」模式用於治療猴痘病人。



圖二、tecovirimat monohydrate 化學構造

Tecovirimat 目前僅提供國內猴痘重症患者，臨床表現包括出血性疾病、融合型皮膚病灶、敗血症、腦炎，以及嚴重免疫不全者，包含 HIV 感染且 CD4⁺ 兒童族群(特別是一歲以下的嬰兒)，孕婦及哺乳婦女使用。Tecovirimat 不會抑制 DNA 或蛋白質合成且不抑制成熟病毒的形成，主要是抑制封套又稱外套膜蛋白(envelope protein) p37 作用，此蛋白是一種高度保存完好蛋白(well-conserved protein)，負責細胞外包膜病毒(enveloped virus, EV)的形成(圖三)，¹包膜病毒被認為是細胞間傳播和通過血流傳播到遠處組織的主要貢獻者。



圖三、猴痘病毒生命週期和抗病毒藥物的作用機制

藥物動力學

人體試驗中發現，多次給藥會導致藥物蓄積，600 mg 每天投予兩次的劑量可達身體有效所需的藥物暴露量，於第六天達穩定血中濃度，相較於第一次給藥， C_{max} 及 $AUC_{0-24 h}$ 值高約 40%。食物會增加 tecovirimat 的吸收，改變生體可用率，與空腹狀態給藥相比，在第一次給藥後 C_{max} 及 $AUC_{0-24 h}$ 值增高達 50%，在第 14 天則高達 45%。Tecovirimat 與人體血漿蛋白結合率為 77-82%，經 amide 鍵結水解及葡萄糖醛酸化(UGT1A1 和 UGT1A4)代謝，排除半衰時間約為 21 小時，73% 由尿液排出(主要為代謝產物)，23% 由糞便排出(主要為原型藥物)。²

建議劑量及使用方法³

TPOXX[®] 使用劑量，依年齡及體重建議如下(表一)，療程共計 14 天。

表一、TPOXX (R)口服使用劑量：

對象	體重	劑量及頻次
成人	40 公斤至 <120 公斤	每 12 小時 600 mg
	>120 公斤	每 8 小時 600 mg
兒童	<3 公斤	每 12 小時 33.3 mg
	3 至 <6 公斤	每 12 小時 50 mg
	6 至 <13 公斤	每 12 小時 100 mg
	13 公斤至 <25 公斤	每 12 小時 200 mg
	25 公斤至 <40 公斤	每 12 小時 400 mg
	40 公斤至 <120 公斤	每 12 小時 600 mg
	>120 公斤	每 8 小時 600 mg

使用方法

- 1) 於用完中~高脂肪正餐後 30 分鐘內服用 TPOXX[®]。完整服用 TPOXX[®]療程，不應錯過或跳過一次服藥。
- 2) 針對兒童與無法吞嚥膠囊者，可打開膠囊進行備藥。備藥方法如下：

13 公斤以下：

- ◆ 打開 1 粒 200 mg TPOXX[®] 膠囊，將全部內容物倒入合適大小的計量杯中。計量杯中加入 20 mL 水，並攪拌旋轉杯子至少 30 秒來徹底混合，以確保混合液均勻。混合後應於 30 分鐘內使用，依體重對照表使用劑量給藥：33.3 mg (3.3 mL)、50 mg (5 mL) 及 100 mg (10 mL)，可與食物混合服用，或於用完中~高脂肪正餐後 30 分鐘內服用。

13 公斤以上：

- ◆ 需要的所有 TPOXX[®] 膠囊打開，將

所有內容物與 30 mL 液體(例如：牛奶、巧克力牛奶)或軟質食物(例如：蘋果醬、優格)混合(藥粉可能無法完全溶解)，並於混合後 30 分鐘內服用完所有混合物。

使用注意事項

與 repaglinide 合併使用可能導致低血糖，應於合併用藥期間監測血糖與低血糖症狀。

副作用

健康成人受試者的常見 ($\geq 2\%$) 不良反應為頭痛、噁心、腹痛和嘔吐。有病人因可觸摸到的紫斑、腦電圖變化、中度腹瀉、嚴重頭痛、臉部發紅、臉部腫脹和瘙癢停止接受治療。

儲存

每瓶裝有 42 顆膠囊。將膠囊存放於原本的藥瓶，置於環境溫度介於 20°C 至 25°C 之間；容許溫度範圍為 15°C 至 30°C。

參考資料：

- 1) Hoy, S. M. (2018). Tecovirimat: first global approval. *Drugs*, 78, 1377-1382.
- 2) Siegrist, E. A., & Sassine, J. (2023). Antivirals With Activity Against Mpox: A Clinically Oriented Review. *Clinical Infectious Diseases*, 76(1), 155-164.
- 3) 猴痘口服抗病毒藥物 TPOXX[®] (tecovirimat) 使用方案(1120308)
https://www.cdc.gov.tw/File/Get/DeB6rsqhz0_RG_aN5msElQ