成醫藥誌
Pharmacy Forum

發行人：楊　俊　佑
總編輯：張　慧　真
主　編：藥品諮詢組
地　址：台南市勝利路 138 號
電　話：(06)2353535 轉 2515
http://www. ncku.edu.tw/~pharmacy/
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

# 老年愛滋病患的用藥與處理

林文亮

本期要目

➢老年愛滋病患的用藥與處理……林文亮
➢藥物介紹：Tocilizumab……沈欣宜、徐宛琳
➢新藥通知……藥品諮詢組

## 前言

隨著高效能抗反錄病毒療法的使用，愛滋病患的存活年限與平均餘命大幅延長，在青壯年期感染者服藥控制良好後，逐漸步入老年期，在過程中可能會發生其它共病症；另外有部分愛滋病患是在50歲才得到感染，針對這些老年愛滋病患，在使用抗反轉錄病毒治療與其它藥品治療時，相較於年輕的感染者有何不同之處?醫療人員在照顧這些老年愛滋病患時須注意那些事情，以下將分別就不同面向探討老年愛滋病患的用藥於處理。

美國在2011年的統計，HIV新感染者中，50歲以上病患17.1%，診斷時已為愛滋病者佔24.2%，估計至2015年會有一半的感染者達50歲以上[1]。在台灣統計至102年10月，50歲以上病患佔本國籍通報HIV感染者中7.6%，通報時已為愛滋病診斷者佔13.7%，20歲診斷HIV感染者，約有50%可存活至60歲以上，固然年輕的新感染者持續增加，但過去感染者在持續服藥控制中，年齡逐漸增長，成為我們必須關注的老年患者。

老年HIV感染者的CD4下降較年輕感染者快，且進展為AIDS的速度亦較快。針對老年HIV感染者使用高效能抗反轉錄病毒療法的回顧，部份研究發現老年感染者CD4回升速度較慢或回到正常值比率較低，使用抗反轉錄病毒藥品發生貧血或中性球偏低、高血糖、高血脂、腎功能異常等不良反應或導致停藥的比率亦較高[2]。美國衛生部的成年HIV感染者治療準則中，建議50歲以上的感染者皆應接受抗反轉錄病毒療法，不論其CD4+細胞數為何，反映出老年愛滋病患更需要積極介入治療，但同時亦凸顯出關於老年愛滋病患的研究是較少的。

## 老年病患的藥物動力學與免疫力變化

在老化的過程中，身體機能隨之退化，可能影響藥物動力學[3]。以腎功能為例，在20歲之後以每年1 mL/min/1.73m$^2$的速度減少，到70歲時正常的腎絲球過濾率僅為70 mL/min/1.73m$^2$；針對HIV感染者、糖尿病患者與對照病人的世代研究，追蹤5年後腎絲球過濾率小於45 mL/min/1.73m$^2$的風險比在HIV感染者與糖尿病患者相當，若同時並有二種疾病者風險比更高（Hazard ratio: 2.48 vs. 2.80 vs. 4.47）[4]。經由腎臟排除的藥品效率降低，可能造成體內藥品濃度增加，在治療HIV感染藥品中，主要經由腎臟排除的藥品為核苷反轉錄酶抑制劑（Nucleoside reverse transcriptase

本文摘自愛之關懷 2014; 86: 13-24

inhibitor, NRTI）。另外一個影響藥物代謝的主要因素是肝功能，年長者肝臟血流與肝細胞質量減少，肝臟細胞中的cytochrome P450酵素量亦隨年齡下降，在70歲以上較20歲者減少30%，肝功能降低可能減少藥品的肝臟第一期代謝，若藥品須經由肝臟代謝為較不具活性之代謝物，則肝臟代謝功能降低可能會造成活性主成分濃度升高，抗反轉錄病毒藥品中的蛋白酶抑制劑（Protease inhibitor, PI）、非核苷反轉錄酶抑制劑（Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI）、CCR5抑制劑皆主要經由肝臟代謝。其它可能影響藥物動力學與代謝的因素包括身體脂肪比率增加，身體水分組成比率降低，血中蛋白降低等，可能增加藥品分布體積或游離態藥品血中濃度[5]。

在英國針對常規抽血檢驗抗反轉錄病毒藥物血中濃度的資料分析，共納入2447位病人的3589份濃度資料，其中50歲以上者佔16.5%，發現隨著年齡增加，NNRTI的血中濃度無明顯變化，但PI的濃度則與年齡有較高之相關趨勢，且此濃度升高與肝功能指數或臨床改變抗反轉錄病毒藥物組合無關[6]。在泰國針對22位服用atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg QD，且控制良好的HIV感染者抽血分析藥品濃度，其中一半的病人大於42歲，年齡較大者atazanavir服藥前濃度（Ctrough）與藥物血中濃度曲線下面積（Area under concentration-time curve, AUC）明顯較年輕者高，多變項分析發現年齡是唯一影響藥品血中濃度的因素[7]。

## 多重用藥

針對不同疾病族群的探討，老年病患皆會面臨多重用藥（polypharmcy）問題，可能來自於一種疾病的多種藥物，或是更常見的來自於多種疾病的多種藥物，以及伴隨而來的眾多藥物顆粒數、累積的副作用、治療疲乏等。一般對多重用藥的定義是同時長期服用5種以上藥品。HIV感染者一旦開始服用抗反轉錄病毒藥品，必須終身使用至少三種藥品，研究發現50歲以上的HIV感染者，服用藥品的種類中位數為7種，較同年齡層但無HIV感染者多出2種[8]，顯示老年HIV感染者在本身疾病用藥數較多與共病症的情況下，多重用藥的問題更形嚴重。在面對老年有多重疾病的病人時，醫療弔詭之處是每種疾病皆有其治療建議用藥，加總後就形成了病人的多重用藥，多重用藥可能導致許多問題，包括藥物不良反應、服藥順從性不佳、藥物交互作用、不當處方或重複用藥等。在瑞士進行的研究發現，50歲以上HIV感染者會接受較多藥品治療共病症，因此主要類別治療藥品潛在交互作用幾乎皆是在老年患者較多（51% vs. 35%, $p < 0.001$），主要包括心血管用藥、胃腸道用藥與賀爾蒙製劑[9]。研究亦發現在45歲至65歲的愛滋病人，每增加1種藥品會增加跌倒的勝算比（odds ratio）達1.4，遠高於藥品不良反應可能導致骨折的比率。多重用藥背後顯示的另一層意涵是處方適當性，可能有過度處方或藥品使用已無適應症，但亦有可能發生應開立而未處方之情況，例如HIV病人接受降血脂藥品或aspirin預防心血管疾病比率，較一般病人偏低[8]。目前針對HIV感染者多重用藥之評估主要著重在藥物交互作用或HIV治療藥品，國外近年來對於病人用藥治療提出協調整合（medication reconciliation）之做法，即在病人接受醫療照顧之初，詳細的建立病人完整的用藥內容，包括本院及其它醫療機構用藥、非處方藥品、健康食品或營養補充品，及相關藥品的服藥順從性，由藥師檢視其用藥內容，評估其中是否有重覆用藥、藥物交互作用等問題，依病人特性與個別藥品之風險利益，提供用藥調整建議，並須至少每年定期審視，如此可在現今專業分科看診、就醫多元與藥品取得

來源眾多的情況下，減少病人暴露於用藥安全風險之機會，且可以簡化多重用藥。

## 藥物交互作用

藥物交互作用與共病症及多重用藥相關，在HIV治療用藥中，NNRTI，PI與maraviroc皆經由cytochrome P450系統代謝，且皆是CYP酵素的抑制劑或誘導劑，與其它經由CYP酵素系統代謝藥品併用時可能有多重潛在藥物交互作用[10]。就藥品交互作用影響而言，可區分為影響藥品（precipitant drug）與受影響藥品（object drug），在與HIV治療用藥有關的藥物交互作用組合中，多數「受影響藥品」是非HIV藥品，這意謂或許愛滋病治療較不會受到藥物交互作用影響，但其它疾病用藥可能受交互作用影響而產生副作用或療效不足。就「影響藥品」特性而言，NNRTI屬於CYP酵素誘導劑，PI屬於CYP酵素抑制劑，與經由CYP代謝藥品併用時，NNRTI可能會造成療效不足，PI則可能導致藥物濃度過高而導致副作用，故當併用藥品有交互作用時，受NNRTI影響藥品可能要增加劑量，受PI影響藥品可能要調低劑量，但須注意當改變HIV治療藥品時亦須注意調整併用藥品劑量。與藥品吸收階段較相關的是didanosine、atazanavir與rilpivirine會受胃酸值影響吸收，故與proton pump抑制劑、H2 blocker或制酸劑併用時，皆可能影響其吸收與藥效，在併用時須注意調整以避免影響HIV治療效果。針對老年病人常使用的藥品種類之交互作用，較須注意的包括降血脂的statin類藥品、降血壓的鈣離子阻斷類藥品、alpha blocker、warfarin、治療勃起功能障礙的PDE 5抑制劑、治療精神疾病的SSRI, TCA, trazodone與benzodiazepine、抗癲癇藥品、類固醇等，讀者可參考英國Liverpool大學建立之HIV藥物交互作用網頁（http://www.hiv-druginteractions.org/）查詢相關資料。在多倫多某醫學中心愛滋病人的研究發現，50歲以上者用藥種類較多（9種 vs. 7種，$p < 0.001$），使用較多的治療HIV以外藥品，且存在較多禁忌併用或須調整劑量之交互作用，其中以心血管用藥佔比率較高，年齡增加與藥物交互作用數相關[11]。評估處理藥物交互作用時，原則如同藥物協調整合，須列出病人完整的用藥表列及歷程，以利完整評估；評估時機在新增藥品、停止使用交互作用藥品或藥物治療效果不佳時皆須考慮；針對與藥品吸收相關的交互作用，可採取錯開給藥時間之策略以減少影響程度，例如H2 blocker與atazanavir，但若是與代謝相關的藥物交互作用，錯開給藥時間並無法降低其影響程度，須依交互作用程度調整個別藥品劑量或改用其它藥品，必要時亦須考慮調整HIV治療藥品。

## 藥品不良反應

藥品不良反應是影響愛滋病人服藥順從性的主要因素之一，在過往研究中，老年愛滋病人相較於年輕族群，服藥之後發生不良反應的比率較高，在這些不良反應中，與老年病人及共病症較有相關的是心血管疾病、代謝症候群、腎功能下降、骨質疏鬆與肝功能損傷等。以下分別詳述之。

心血管疾病危險因子之一就是增長的年紀。在美國榮民醫院系統的研究中，納入心血管疾病危險因子分析，在50歲至69歲的HIV感染者，較同年齡層病人發生急性心肌梗塞的比率明顯較高[12]。至於接受抗反轉錄病毒療法與心血管疾病發生相關性，不同研究結果結論不一；在D:A:D的世代追蹤研究中，HIV感染者使用抗反轉錄病毒療法會逐年增加心肌梗塞風險，相對比率為1.26 [13]；但亦有研究發現：HIV感染者使用或未用抗反轉錄病毒療法，每100人年心血管事件的發生率分別為1.32與3.27，但此篇研究中未接受治療者不到

10%，對照樣本可能不足[14]。在不同類別或個別抗反轉錄病毒藥品中，發表研究最多的亦是D:A:D世代追蹤研究，平均追蹤6年後，使用PI者發生心肌梗塞風險較高，相對比率達1.16；進一步分析個別藥品，發現與心肌梗塞明顯相關的是indinavir與lopinavir/ritonavir[15]。NNRTI與心肌梗塞相關性並不顯著[16]。在NRTI中，部分研究發現使用didanosine與abacavir與心血管疾病相關，其中以abacavir研究較多，最早提出此一現象的是D:A:D研究，發現在6個月內有使用abacavir會增加心肌梗塞風險[17]；針對使用abacavir之隨機對照研究的後續追蹤，在6年期間發生心肌梗塞比率與對照組並無差別[18]，以所有使用abacavir的隨機對照研究進行整合分析亦未發現差異，在考慮個別藥品與發生心血管疾病發生關係同時，亦應注意其發生個案遠低於病人若持續抽菸而增加的風險。在台大醫院針對HIV感染者進行之研究，發現代謝症候群的盛行率為26.2%，校正心血管疾病危險因子與HIV疾病狀態後，使用PI與代謝症候群有關，其他相關因子包括使用NRTI或抗反轉錄病毒療法6年以上[19]。前述研究對象多數少於50歲，較高齡HIV感染者的資料仍有限。對於HIV感染者的心血管疾病風險，醫療人員應於病人開始接受診治或治療前評估其基礎狀態，可使用Framingham風險評估表，至於抗反轉錄病毒藥物選擇，可參考各別藥品特性，考慮使用長期風險較低者（包括對血脂影響程度亦應一併考慮），對於已長期服藥者，定期追蹤心血管疾病與代謝症候群相關檢驗檢查，對於已有代謝症候群或心血管疾病者，目前並無特別針對HIV感染者的治療建議，可依相關疾病準則（包括高血壓、高血脂、高血糖等）給予適當治療，並配合調整生活型態。

在HIV感染者接受抗反轉錄病毒療法後的腎功能變化，主要會影響的藥品是tenofovir，有許多個案報告發表關於tenofovir引起的腎傷害或Fanconi syndrome[20]。在針對使用tenofovir與對照藥品之整合分析中，共納入17篇研究，病人平均年齡34歲至45歲，追蹤期間介於24週至144週之間，結果發現使用tenofovir者的腎絲球過濾率下降3.9 mL/min，發生急性腎傷害的比率亦達明顯差別（發生率差別0.7%）[21]。在其後進行的許多世代追蹤性研究亦證實tenofovir使用與腎功能損傷的相關性[16]。分析其他併用的抗反轉錄病毒藥品，發現併用atazanavir/ritonavir或lopinavir/ritonavir較併用efavirenz會增加腎功能下降的程度[22]，尤其以atazanavir較明顯[23]。由於tenofovir引起腎功能損傷與其經由腎小管排除有關，也與tenofovir屬於核苷酸類似物結構（nucleotide analogue）有關，用於治療B型肝炎的adefovir也屬於這類結構，亦有類似的劑量相關的腎毒性報告，因此若腎功能不佳者未適當調整tenofovir劑量，亦可能使病人暴露於較高濃度的tenofovir。須注意的危險因子包括：原先腎功能不佳病人、年齡較大者、末期HIV感染者、併用其它具腎毒性藥品（如非類固醇類抗發炎藥品）、體重偏輕者等[20]，須注意的是前述研究之病人年齡多為50歲以下，對於老年愛滋病人的研究資料較缺乏。由於tenofovir與其它NRTI須依腎功能調整劑量，因此目前建議在使用tenofovir之前須檢測腎功能，以使用適當建議劑量，使用過程雖未建議常規監測腎功能，但對於肌胺酸酐廓清率50 mL/min以下或有前述腎功能惡化危險因子的病人，須注意定期檢測腎功能，也必須注意避免併用具腎毒性藥品。

針對HIV感染者及使用抗反轉錄病毒藥品治療與否的整合分析（meta analysis），發現HIV感染者發生骨質疏鬆的盛行率為15%，較未感染HIV者的勝算比為3.7；在HIV感染者中，接受抗反轉錄病毒藥品治療者較尚

未接受治療者，發生骨質疏鬆的的勝算比為2.4；進一步分析發現，使用PI較未使用者發生骨質疏鬆明顯較高，勝算比為1.6[24]。但須注意的是這篇分析為橫斷面研究，並非長期追蹤資料，另外是此分析中男性病人佔多數，傳統發生骨質疏鬆風險較高的女性病人，得到HIV感染或接受抗反轉錄病毒藥品治療後發生骨質疏鬆的情況證據並不充分。在美國榮民醫院體系進行的研究，追蹤超過5萬名HIV感染者，並控制與骨質疏鬆或骨折相關的危險因子分析，發現使用tenofovir與骨折相關的逐年風險比為1.12，另外在ritonavir boosted PI中，lopinavir/ritonavir的風險比亦達1.09，其他種類或個別的抗反轉錄病毒藥品則無明顯相關，但此研究的限制亦是達98%的病人為男性[25]。在另一篇隨機雙盲對照研究的篩選分析中，共納入700位男性與192位停經前女性HIV感染病人，以T score -2.5為定義，發現骨質疏鬆的盛行率分別為14.9%與1.0%，與HIV相關的危險因子為較低的CD4+細胞數（男性）、AIDS臨床診斷（女性）與近2年內持續使用tenofovir者，作者建議對於HIV感染者骨質疏鬆的篩檢，應特別注意以下病人族群：60歲以上男性，BMI小於20 kg/m$^2$的60歲以下男性，BMI介於20-23 kg/m$^2$且CD4+細胞數曾小於200顆的60歲以下男性，以及停經後女性[26]。文獻對於骨質密度減少的HIV感染者，使用每週口服70 mg的alendronate[27]或是每年注射zoledronate 4 mg [28]，追蹤2年之後，皆能明顯增加骨質密度達3%至6%，但由於病人數較少，並未提及對骨折發生率的影響。

在肝功能影響部分，有部分的藥品可能引起肝傷害，包括nevirapine在使用前18週須特別注意的肝毒性，或是NRTI長期使用可能引起的嚴重脂肪變性肝腫大，除此之外，愛滋病人若同時有B型或C型肝炎感染，在年齡漸長時也會有較高比率發生肝炎活化或惡化、肝硬化或肝腫瘤，在D:A:D的追蹤研究中，發現持續使用抗反轉錄病毒療法與肝臟疾病之死亡相關[29]。在台灣地區病毒性肝炎盛行率較高的情況下，須適當治療愛滋病人的B型或C型肝炎，並注意年老時的肝功能狀況，使用NNRTI、PI或CCR5拮抗劑時須注意或調整劑量。

## 服藥順從性與神經認知功能退化

愛滋病人的服藥順從性是確保有效治療的關鍵之一，許多研究皆顯示病毒治療反應與服藥順從的相關性。在老年愛滋病人進行的研究發現，年齡50歲以上者，在服藥後第一年的追蹤期間，服藥順從性比率為88.9%，明顯高於18歲至39歲組的83.7%；但在不良反應方面，包括肌胺酸酐升高、血紅素降低、嗜中性白血球低下、膽固醇與血糖值偏高，亦是50歲以上者較多，顯示老年病患雖然服藥後不良反應較多，但仍能維持良好的順從性，進而達到與年輕感染者相當的CD4+細胞數回升[30]。而服藥顆粒數、藥物不良反應等亦會影響服藥順從性，老年病人的多重用藥皆具有這些特質，此外可能還有不識字、視力或聽力退化或獨居無協助照顧者等問題，醫療人員在評估服藥順從性問題時必須發掘其背後的原因，才能針對問題處理而改善順從性。

老年病人另一隨著時間變化的是神經認知功能，由於HIV亦會感染腦部，造成HIV相關的認知功能退化或失智症，故在高效能抗反轉錄病毒療法問世前有較多這類病人，目前抗反轉錄病毒療法成效大幅改善，但老年病人仍可能因自然老化而開始有認知功能退化。在洛杉磯進行的研究，使用電子藥瓶記錄服藥順從性，發現50歲以上老年病人整體服藥順從性較佳，但有神經認知功能退化者，僅會影響老年病人的服藥順從性，而不會影響年輕病人的服藥順從性[31]。由於認知功能退化與服藥順從

性在老年病人存在互為因果的影響，且老年病人的免疫功能原本就較不易重建，不論其原因為何，對於老年愛滋病人須更注意其認知功能。目前雖無明顯證據支持，但對於新診斷HIV感染併有中樞神經症狀者，或治療過程新發現神經症候者，可考慮改換使用中樞神經穿透性較佳的藥品。

## 吞嚥困難

在老年愛滋病患用藥問題中，較少被探討的是吞嚥困難的影響，吞嚥困難可能會造成進食減少，營養攝取不足，服藥順從性不佳等相關問題。在南非針對120位HIV感染者進行的問卷調查，年齡19歲至58歲，女性佔90%，CD4+細胞數小於200顆/$mm^3$者佔41.7%，結果發現79.2%病患有至少一種吞嚥困難問題，且CD4+細胞數較低者吞嚥困難比率愈高[32]。在瑞士針對使用多重用藥的一般老年病患，由藥局藥師問卷調查至少3種顆粒劑型的吞嚥情況，共訪問410位病人，平均年齡66歲，其中37位（9%）目前有吞嚥困難問題，55位（13.4%）過去曾經有吞嚥困難問題，藥品顆粒較大或外層包覆易沾黏口咽黏膜是最常見造成吞嚥困難的原因，有吞嚥困難的病人中有23%有服藥不順從的行為，過程中約30%的病人自行處理的方式是將藥品切開、磨碎或咀嚼，顯示醫師或藥師應更關心病人吞嚥困難的問題[33]。藥品吞嚥困難除了病人本身或疾病的因素外，研究也發現錠劑或膠囊的形狀亦是影響吞嚥困難的因素[34]，對於吞嚥困難的愛滋病人，在國外有部分抗反轉錄病毒藥品有糖漿或液劑劑型，例如lamivudine, nevirapine, zidovudine, lopinavir/ritonavir等，但國內並未引進供一般病人使用，僅部分品項液劑劑型可用於預防母子垂直感染。對於吞嚥困難的愛滋病人，抗反轉錄病毒藥品顆粒相對較大，但在國內無液劑劑型可選擇的情形下，退而求其次必須將藥品分包、剝碎或磨粉，此時必須考量藥品劑型設計，不宜分包的如腸溶膠囊的didanosine、軟膠囊的ritonavir，不宜磨粉或剝半的如lopinavir/ritonavir，其它藥品並無特殊劑型設計，若因病人或疾病因素須處理，建議服用前再磨粉或倒出膠囊內容物，避免潮濕影響藥品品質及藥品辨識安全性[35]；醫療人員在照顧愛滋病人過程中，亦須關注病人服藥是否有困難，以免忽略此一可能影響服藥順從性的因素，並適時調整藥品或協助用藥指導。

## 結語

自高效能抗反轉錄病毒療法於1996年開始，愛滋病人存活大幅改善，成為一種慢性疾病，我們現在面對第一波逐漸步入老年的愛滋病人。雖然對這類病人的研究目前仍有限，但他們與一般的老年病人具有部分相同的特質，關於共病症的照顧可以其它參考治療指引中對於一般老年病人的建議，同時結合HIV治療團隊，以統整適當的藥品治療選擇，評估並處理用藥問題，提供老年愛滋病人適切的治療。

## 參考文獻


1. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. JAMA 2013;309:1397-405.
2. Rhee MS, Greenblatt DJ. Pharmacologic consideration for the use of antiretroviral agents in the elderly. J Clin Pharmacol 2008;48:1212-25.
3. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. Drug Metab Rev 2009;41:67-76.
4. Medapalli RK, Parikh CR, Gordon K, et al. Comorbid diabetes and the risk of

progressive chronic kidney disease in HIV-infected adults: data from the Veterans Aging Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2012;60:393-9.

5. Schoen JC, Erlandson KM, Anderson PL. Clinical pharmacokinetics of antiretroviral drugs in older persons. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2013;9:573-88.
6. Winston A, Jose S, Gibbons S, et al. Effects of age on antiretroviral plasma drug concentration in HIV-infected subjects undergoing routine therapeutic drug monitoring. J Antimicrob Chemother 2013; 68:1354-9.
7. Avihingsanon A, Kerr SJ, Punyawudho B, et al. Short Communication: Aging Not Gender Is Associated with High Atazanavir Plasma Concentrations in Asian HIV-Infected Patients. AIDS Res Hum Retroviruses 2013;29:1541-6.
8. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. Drugs Aging 2013;30:613-28.
9. Marzolini C, Back D, Weber R, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. J Antimicrob Chemother 2011;66:2107-11.
10. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. J Gen Intern Med 2013; 28:1302-10.
11. Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV-Positive Patients. Ann Pharmacother 2013;47:1429-39.
12. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. JAMA Intern Med 2013;173:614-22.
13. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2003;349:1993-2003.
14. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, et al. Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. Clin Infect Dis 2010; 51:435-47.
15. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2007; 356:1723-35.
16. Kebodeaux CD, Wilson AG, Smith DL, Vouri SM. A review of cardiovascular and renal function monitoring: a consideration of older adults with HIV. HIV AIDS (Auckl) 2013;5:263-74.
17. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. Lancet 2008;371:1417-26.
18. Ribaudo HJ, Benson CA, Zheng Y, et al. No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. Clin Infect Dis 2011;52:929-40.

19. Wu PY, Hung CC, Liu WC, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected Taiwanese patients in the era of highly active antiretroviral therapy: prevalence and associated factors. J Antimicrob Chemother 2012;67:1001-9.
20. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. AIDS Res Treat 2011;2011: 354908.
21. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. Clin Infect Dis 2010;51:496-505.
22. Young J, Schafer J, Fux CA, et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. AIDS 2012;26: 567-75.
23. Calza L, Trapani F, Salvadori C, et al. Incidence of renal toxicity in HIV-infected, antiretroviral-naive patients starting tenofovir/emtricitabine associated with efavirenz, atazanavir/ritonavir, or lopinavir/ ritonavir. Scand J Infect Dis 2013;45: 147-54.
24. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. AIDS 2006;20:2165-74.
25. Bedimo R, Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. AIDS 2012;26: 825-31.
26. Mary-Krause M, Viard JP, Ename-Mkoumazok B, et al. Prevalence of low bone mineral density in men and women infected with human immunodeficiency virus 1 and a proposal for screening strategy. J Clin Densitom 2012;15:422-33.
27. Rozenberg S, Lanoy E, Bentata M, et al. Effect of alendronate on HIV-associated osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 96-week trial (ANRS 120). AIDS Res Hum Retroviruses 2012;28: 972-80.
28. Bolland MJ, Grey AB, Horne AM, et al. Annual zoledronate increases bone density in highly active antiretroviral therapy-treated human immunodeficiency virus-infected men: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1283-8.
29. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med 2006; 166:1632-41.
30. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP, Jr. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. Arch Intern Med 2007;167:684-91.
31. Ettenhofer ML, Hinkin CH, Castellon SA, et al. Aging, neurocognition, and medication adherence in HIV infection. Am J Geriatr Psychiatry 2009;17:281-90.
32. Bladon KL, Ross E. Swallowing difficulties reported by adults infected with HIV/AIDS attending a hospital outpatient clinic in Gauteng, South Africa. Folia Phoniatr Logop 2007;59:39-52.

33. Marquis J, Schneider MP, Payot V, et al. Swallowing difficulties with oral drugs among polypharmacy patients attending community pharmacies. Int J Clin Pharm 2013;35:1130-6.
34. Schiele JT, Quinzler R, Klimm HD, Pruszydlo MG, Haefeli WE. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:937-48.
35. Nyberg CR, Patterson BY, Williams MM. When patients cannot take pills: antiretroviral drug formulations for managing adult HIV infection. Top Antivir Med 2011;19:126-31.