

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林炳文
總編輯：周辰熹
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

藥品諮詢問與答

李惠娟、藥品諮詢組

問題：44 歲男性病患，診斷為 HIV infection，醫師處方 Efavirenz (600 mg) 1# hs + Stavudine (40 mg) 1# bid + Lamivudine (150 mg) 1# bid，此處方併用模式合理嗎？

答：人類免疫缺乏病毒(Human Immunodeficiency Virus；HIV)為分裂快速、突變性強的病毒，此病毒會與人體免疫系統輔助型 T 細胞上的 CD4 結合，進而破壞免疫系統。從 1996 年開始有所謂的「強效抗愛滋療法」(highly active antiretroviral therapy, HAART; 即雞尾酒療法)，乃利用組合不同作用機轉的抗病毒藥物來對抗 HIV，以達到降低病毒量、減低病毒突變及抗藥性的產生。

根據 2008 年美國國家衛生研究院(NIH)所屬的美國聯邦健康及人道服務部(DHHS)發佈的 Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents 公佈新版「Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents」的建議，針對未曾接受抗反轉錄病毒療法(Antiretroviral therapy, ARV)的病患(treatment-naïve)，建議首選的藥物治療組合為一個 NNRTI (Non-nucleoside Reverse Transcriptase

Inhibitor) 或 PI (Protease Inhibitor) 合併使用二個 NRTIs (Nucleoside Analog Reverse Transcriptase Inhibitors)，針對起始治療藥物的組合選擇及注意事項，如表一所列。

還有部份組合可作為未曾接受過治療的初始選擇，但因效果較表一建議的組合差，故只建議用於特殊狀況或族群，如下列：

1. Abacavir + Lamivudine + Zidovudine：因抑制病毒複製的療效較差，故建議用於其他藥物產生副作用或交互作用時。
2. Nelfinavir：抑制病毒複製的療效較差，但於孕婦之耐受性佳。
3. Stavudine + Lamivudine：藥物副作用較多，包括：脂肪萎縮、周邊神經炎、乳酸過多；建議用於其他 NRTI 無法使用時。

院內藥物不建議做為第一線用藥組合的有：

1. 單獨使用 Indinavir (unboosted)：因用藥不便，須照三餐飯前一小時或飯後二小時服用，並須配服大量開水。此外，Indinavir 引起腎石病(nephrolithiasis)之發生機率成人約 12.4% (4.7-34.4%)、兒童為 29%，故有腎臟疾病者須小心使用。
2. 單獨使用 Ritonavir：藥錠服用多達 12 顆、腸胃副作用大，且 Ritonavir 為 PIs 中抑制 CYP450 之活性最強，故容易發生藥品交互作用，增加其他藥品的毒性。
3. Abacavir + Didanosine：對 treatment-naïve 病患無足夠研究証實其療效。

此外，有些藥物治療組合基本上是不建議使用，可能引起治療失敗(表二)。

注意事項

NNRTIs 使用上須注意：(1)彼此可能有交叉抗藥性(cross resistance)；(2)經 CYP450 代謝，所以可能產生交互作用；(3)比 PI 更容易產生抗藥性。而 NNRTIs 的優點為半衰期長，所以服藥頻次可減少(每天 1-2 次)，且代謝方面副作用較 PIs 少。相反的，PIs 產生之抗藥性較低，但使用應注意：(1)副作用較多，包括代謝性併發症，如：脂質異常、胰島素抗性(insulin resistance)、肝毒性、胃腸副作用、PR interval prolongation；(2)為 CYP3A4 抑制劑及受質(substrate)，可能產生交互作用；(3)藥物吸收會受食物影響，故 Indinavir 須飯前 1 小時或飯後 2 小時服用，Atazanavir 及 Ritonavir 與食物併用則會增加生體可用率。

抗病毒藥物常引起之副作用

一、腸胃不適、噁心、嘔吐、腹瀉

Nelfinavir 及 Lopinavir/Ritonavir (200/50 mg, Kaletra[®])易引發腹瀉，若與乳製品、油脂食物併用，可能加重副作用的發生。

二、皮疹與過敏

皮疹的發生以 NNRTIs 最常見，其中又以 Nevirapine 發生率最高(20-30%)，Efavirenz 發生率則為 10-15%，通常在使用 10-14 天發生。NRTIs 中的 Abacavir 也可能引起皮疹(5%)，此皮疹可能是嚴重的全身性過敏(abacavir-associated systemic hypersensitivity reaction)，建議如果發生全身性過敏應立即停藥，並盡快就醫。

三、代謝疾病

1. 血糖上升：較常發生在 PIs (5%)，致病機

轉尚不清楚；若病患本身有糖尿病或血糖異常，則可能加重此不良反應。

2. 胰臟炎：Didanosine (1-7%)及 Stavudine (< 1%)均有引起胰臟炎的案例報告，且與劑量成正相關。2001 年 Moore et al 的研究顯示，併用 hydroxyurea 會使此不良反應發生機率增加四倍。

3. 脂肪分布異常 (fat mal-distribution syndrome、lipodystrophy、lipoatrophy)：發生率為 6-80%，PIs 常引起脂肪代謝異常(lipodystrophy)，患者臉部、臀部及四肢的脂肪會減少，但腹部、乳房及頸背部脂肪則變多，血液檢查也可能呈現異常，如：膽固醇或三酸甘油脂上升、葡萄糖耐受性變差、尿酸增加。其中又以含有 Ritonavir 之組合藥物最易引起血脂肪異常。而 NRTIs 引起的脂肪萎縮(lipoatrophy)，大多數都發生在臉、四肢及臀部。

4. 乳酸中毒(lactic acidosis)：主要發生在使用 NRTIs 的患者，特別是 Stavudine；嚴重的乳酸中毒併發肝臟腫大與肝臟脂肪堆積(hepatic steatosis)的發生率約 1.3/1,000 人-年(person-years)，機轉可能是 NRTIs 抑制粒線體中的 DNA polymerase，造成 DNA 合成受到抑制。而粒線體代謝功能異常可能會引起周邊神經病變、乳酸中毒、心肌病變(cardiomyopathy)、急性胰臟炎、肌肉病變(myopathy)、脂肪萎縮等病症。目前 NRTIs 治療引起的乳酸中毒及肝臟脂肪堆積發生機率為 Stavudine > Didanosine = Zidovudine > Abacavir = Lamivudine。

四、肝功能異常

以 Nevirapine 有較多引起肝毒性之報告，研究發現，若接受 ARV 治療前女性病患 CD4 > 250 cells/mm³ 或男性 > 400 cells/mm³，

表一、抗反轉錄病毒療法藥物選擇及注意事項

建議	藥物	注意事項
NNRTI		
首選	Efavirenz	1. 妊娠第一期(1 st trimester)或可能懷孕者不建議使用，有致畸胎危險 2. 不穩定型精神疾患須小心使用
替代藥物	Nevirapine	1. 為 NNRTIs 中肝毒性發生率最高，故於中重度肝功能障礙者(Child-Pugh score B or C)不建議使用 2. 使用此藥治療前，若女性 CD4 > 250 cells/mm ³ 或男性 CD4 > 400 mm ³ 可能增加肝毒性，除非利大於弊否則不建議使用 3. 紅疹發生機率為 NNRTIs 中最高(包括：Stevens-Johnson syndrome 或 toxic epidermal necrolysis)
PI		
首選	Atazanavir + Ritonavir	1. 不建議與 PPI、H2-blocker、制酸劑併用 2. 不可與 Nevirapine 併用
	Lopinavir/ritonavir (Kaletra) [®]	1. 建議 qd-bid 使用 2. 孕婦不建議 qd 使用，於妊娠第三期使用須增加給藥劑量 3. 不應與 CYP3A4 受質一同服用，如：HMG-CoA reductase、amiodarone、quinidine、midazolam 或 ergot 衍生物
替代藥物	Atazanavir 單獨使用	不建議併用 Didanosine 或 Lamivudine
Dual-NRTI		
	Abacavir + Lamivudine	1. HLA-B*5701 陽性者不建議使用，可能產生 Abacavir hypersensitivity reaction 2. 研究顯示：HIV RNA > 100,000 copies/ml 治療失敗率高 3. 有心血管疾病者須審慎使用
	Didanosine + Lamivudine	1. 不建議併用初次使用 Atazanavir 者 2. 有胰臟炎或周邊神經炎病史者不建議使用 3. 須空腹使用 4. 與 Ribavirin、Stavudine、Hydroxyurea 併用可能增加毒性
	Zidovudine + Lamivudine	1. 嗜中性白血球減少症者須審慎使用 2. 可能產生 Mitochondrial toxicity (包括:lipoatrophy, lactic acidosis, hepatic steatosis) 3. 可用於懷孕婦女

表二、不應合併使用的抗反轉錄病毒療法藥物組合

藥物組合	原因	例外狀況
NRTI monotherapy 或僅使用 Dual-NRTIs	1. 快速產生抗藥性 2. 較差的病毒反應	
Triple-NRTIs	較差的病毒反應	Abacavir / Zidovudine / Lamivudine 在治療前血中病毒量低且無抗藥性的病患可考慮使用
Atazanavir + Indinavir	可能加重膽色素上升 (hyperbilirubinemia) 的風險	
Didanosine + Stavudine	1. 可能增加周邊神經炎、胰臟炎、乳酸代謝中毒之發生機率 2. 在懷孕婦女的使用經驗，曾經引起嚴重的乳酸中毒併肝脂肪滯鬱(hepatic steatosis) 報告，可能合併急性胰臟炎，甚至致命	在無其他替代治療藥物，且利大於弊才可使用
2-NNRTIs 合併治療	Efavirenz 併用 Nevirapine 可能增加副作用發生	
Efavirenz 用於妊娠第一期或可能懷孕婦女	有致畸胎風險	在無其他替代治療藥物，且利大於弊才可使用
Nevirapine 於 treatment-naïve 女性 CD4 ^{>} 250 cells/mm ³ or 男性 CD4 ^{>} 400 cells/mm ³	可能增加肝毒性發生機率	若無其他替代治療藥物，則須密切監測肝功能
Stavudine + Zidovudine	拮抗作用，會降低抗病毒效果	

則使用 Nevirapine 後較容易發生急性肝炎，因此開始治療前 18 週，須謹慎追蹤病患的肝功能。

五、周邊神經炎(peripheral neuropathy)

最常引起周邊神經炎的抗病毒藥物，包括 Didanosine、Stavudine 和 Zalcitabine。若同時併用 Isoniazid、Dapsone、Metronidazole、Thalidomide 或 Statins 類降血脂藥物，則可能增加周邊神經炎的發生機率。

六、血液功能異常

PIs 可能增加出血的危險，對於有血液凝集功能異常者須審慎使用；NNRTIs 中的 Nevirapine 用在兒童，常引起貧血及顆粒性白血球低下(granulocytopenia)。NRTIs 引起的血球異常及發生率分別為：Lamivudine 引起嗜中性白血球減少(7-15%)、Didanosine 引起白血球減少(8%)、Zidovudine 引起貧血(2-45%)。

討論

病患自 96 年 12 月起開始以 Efavirenz (600 mg) 1# hs + Lamivudine/Zidovudine (150/300 mg, Combivir[®]) 1# bid 合併治療 HIV 感染，當時的血色素(hemoglobin, Hb)值約 13.4 g/dL。治療期間病患之 Hb 開始持續下降，97 年 3 月降至 7 g/dL，懷疑是 Zidovudine 引起之貧血，故於 97 年 4 月將療程改為 Efavirenz (600 mg) 1# hs + Lamivudine (150 mg) 1# bid + Stavudine (40 mg) 1# bid。改藥後，97 年 5 月病患之 Hb 回復至 14.8 g/dL，之後一直維持在正常範圍。

貧血是 Zidovudine 常見的副作用之一，發生機率為 2-45%，尤其易發生在 CD4 值偏低或使用高劑量之病患，通常在使用的 2-18 週發生。病患常見的症狀有呼吸困難、頭痛、疲倦、胸痛、暈眩；當血色素小於 9.5 g/dL 則應小心使用，處理方式可調降劑量、停藥或輸血治療。

結論

ARV 藥物的選擇須考量許多因素，且須依病患個別狀況來調整適當的療程，包括：病患的遵醫囑性、藥物產生的副作用、病患

的病毒量等。目前此病患的治療組合為一個 NNRTIs 合併二種 NRTIs，通常兩種 NRTIs 會建議以副作用最少的 Lamivudine 併用 Zidovudine 或 Abacavir 為首選，Stavudine 則因副作用較多，故建議用於有副作用產生時之替代療法。此病患因使用含 Zidovudine 成份之 Combivir[®]發生貧血症狀，雖首選之替代藥為 Abacavir，但改用第二線藥品 Stavudine 後，貧血症狀改善、愛滋病毒也獲得控制，所以處方應屬合理。

參考文獻

1. Guideline for the use of antiretroviral agents in HIV-1-Infected adults and adolescents, developed by the DHHS Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents - A working group of the office of AIDS Research Advisory council (OARAC). 2008. <http://adisinfo.nih.gov/guidelines/>.
2. 愛滋病檢驗及治療指引，行政院衛生署疾病管制局，2008 年。