

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

女性 HIV 感染者抗反轉錄病毒藥物治療的相關注意事項

林文亮

女性與男性在全球 HIV 感染者所佔比率相當，在臺灣約佔 HIV 感染者的十分之一。針對感染者何時開始抗反轉錄病毒藥物治療，與抗反轉錄病毒治療的目標，並無性別的差異；但在選擇治療藥物時，須考慮女性 HIV 感染者相關的注意事項，包括藥物不良反應、藥品交互作用、懷孕相關的用藥等，以確保達成治療目標並避免或減少不良反應，以下將分別詳述。

藥物不良反應

Nevirapine 相關的肝毒性：Nevirapine 用於未接受過治療的 HIV 感染者，可能引起嚴重的肝毒性，通常在治療初期發生，約有 50% 合併紅疹同時發生，某些案例甚至導致死亡。整合分析(meta-analysis)nevirapine 用於未接受過治療的 HIV 感染者相關的臨床研究發現¹，在開始治療前 6 週發生明顯肝功能異常的比率，女性約是男性的 3 倍(5.8% vs. 2.2%)；合併紅疹同時發生的肝毒性，女性與開始治療時較高的 CD4+ T 細胞數量是獨立的風險因素。女性病患開始治療時 CD4+ T 細胞數 ≥ 250 cells/mm³ 者較 CD4+ T 細胞數 < 250 cells/mm³ 者，發生肝毒性的風險比率

本期要目

- ▶ 女性 HIV 感染者抗反轉錄病毒藥物治療的相關注意事項……………林文亮
- ▶ 顯影劑引起之腎毒性……………李惠娟
- ▶ 新藥通知……………藥品諮詢組

(risk ratio) 為 9.8；在男性病患部分，開始治療時 CD4+ T 細胞數 ≥ 400 cells/mm³ 者較 CD4+ T 細胞數 < 400 cells/mm³ 者，發生肝毒性的風險比率 (risk ratio) 為 6.4。同時感染 B 型或 C 型肝炎、或是治療前肝功能指數已偏高者會進一步升高風險。Nevirapine 引起肝毒性的風險在用藥前 6 週最高，到 18 週前風險仍高於對照組，因此當病患出現紅疹或肝炎相關臨床表徵時，皆應立即檢查肝功能並勿再使用 nevirapine。研究亦發現 nevirapine 引起的紅疹女性發生比率較高²，因此 nevirapine 治療前 2 週應以 200 mg QD 開始，可降低紅疹或嚴重皮膚不良反應發生比率，之後再調高為 200 mg BID。由於前述 nevirapine 相關不良反應，因此在治療準則中，非核苷反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI) 為主的藥物組合的優先建議藥品是 efavirenz；替代建議藥品則是 nevirapine，且須用於女性 CD4+ T 細胞數量小於 250 cells/mm³ 或男性 CD4+ T 細胞數量小於 400 cells/mm³ 者³。

針對已接受過抗反轉錄病毒藥物治療且病毒量已受到完全抑制者，轉換至包含

nevirapine 的治療藥物組合，是否亦有較高比率病患發生肝毒性？針對目前的隨機對照研究整合分析⁴，共納入 410 位病患，女性與男性分別以 CD4+ T 細胞數量 250 cells/mm³ 與 400 cells/mm³ 分為高低二組，分析服用 nevirapine 三個月內發生肝毒性的比率分別為 4% 與 2%，但未達統計上顯著差別。另一篇研究追蹤已接受過治療的 HIV 感染者轉換為含有 nevirapine 的藥物組合⁵，發現原本 CD4+ T 細胞計數低，但在轉換時 CD4+ T 細胞計數高且 HIV 病毒量偏高者，與從未接受過治療且 CD4+ T 細胞計數低者對照，發生過敏症候群（紅疹有或無合併肝毒性）的勝算比（odds ratio, OR）為 1.87 (95% CI, 1.11-3.12)；但若原本 CD4+ T 細胞計數低，但在轉換時 CD4+ T 細胞計數高且 HIV 病毒量已無法測得者，發生過敏症候群的勝算比與對照組並無差異 (OR, 1.03; 95% CI, 0.66-1.61)。因此對於已接受過抗反轉錄病毒治療欲採用 nevirapine 時，HIV 病毒量已控制良好者較毋須考慮 CD4+ T 細胞計數多寡；但若 HIV 病毒量仍偏高未受控制者，仍應遵循 CD4+ T 細胞計數高低決定是否使用。

乳酸酸中毒：長期使用核苷反轉錄酶抑制劑（nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTI），可能引起乳酸酸中毒，尤其以 stavudine 與 didanosine 風險較高，未及時處理或嚴重者可能致死。研究發現女性感染者發生乳酸酸中毒比率較高⁶。雖有個案報告 HIV 感染者於懷孕期間發生乳酸酸中毒導致死亡，但對於懷孕是否會增加乳酸酸中毒的發生率則尚無定論。由於懷孕期間某些疾病表現或症狀可能類似乳酸酸中毒的初期表現，仍建議女性感染者服用抗反轉錄病毒藥品時應被告知乳酸酸中毒的症狀與徵象，並定期檢測肝功能指數與電解質³。

代謝相關併發症：針對接受抗反轉錄病毒治療者代謝相關併發症的研究，發現女性感染者較易發生中腹脂肪（central fat）增加，但三酸甘油脂上升情況較少⁷。另外女性發生骨質減少（osteopenia）或骨質疏鬆的比率較高，尤其是在停經後的婦女更為顯著；研究發現女性 HIV 感染且接受治療者，停經後的腰椎或髖關節骨密度低於對照組女性，骨質疏鬆的盛行率亦較高⁸。雖然代謝相關併發症有前述性別上的差異，但目前尚無針對這部分須調整藥品或治療注意事項的建議。

藥品交互作用

口服避孕藥：許多蛋白酶抑制劑（protease inhibitors, PI）與 NNRTI 是肝臟代謝酵素（cytochrome P450, CYP）的抑制劑或誘導劑，而口服避孕藥之主要成份 ethinyl estradiol 與 norethindrone 是經由 CYP 代謝，因此口服避孕藥的代謝過程與血中濃度會受到影響，這些交互作用可能會導致口服避孕藥療效不足，或藥物濃度過高而增加血液栓塞的風險，詳細的交互作用影響程度與用藥建議如附表。NRTI 類藥品並非 CYP 抑制劑或誘導劑，因此與口服避孕藥並無明顯交互作用。近期上市的藥品如 NNRTI 的 etravirine，integrase inhibitor 的 raltegravir，CCR5 co-receptor antagonist 的 maraviroc，藥物動力學研究結果發現影響程度較低或無影響，因此併用時毋須調整劑量⁹。目前治療準則建議：有使用可能影響口服避孕藥血中濃度的抗反轉錄病毒治療的女性，應採用替代或額外的避孕方式³。

至於同樣含有 estrogen 或 progestogen 類荷爾蒙成份，但非經由口服投予的避孕製劑，例如經皮貼片（transdermal patch）或陰道環（vaginal ring），目前較無研究探討這些

劑型與抗反轉錄病毒藥品的交互作用，但基於口服避孕藥所提供的證據，仍建議女性 HIV 感染者考慮替代或額外的避孕方式。

較新一代的避孕藥僅使用 progestogen 類成份，例如肌肉注射的長效 medroxyprogesterone，在女性 HIV 感染者所進行的研究，分成有使用 nevirapine、efavirenz 或 nelfinavir，僅使用 NRTI 或未使用抗反轉錄病毒藥品等五組，發現 medroxyprogesterone 血中濃度未受到顯著影響，可以考慮做為女性 HIV 感染者避孕的替代選擇之一¹⁰。

由於高效能抗反轉錄病毒療法的普及，HIV 感染者的平均餘命普遍延長，在更年期婦女可能會使用的荷爾蒙替代療法，其成份

中一般含有 estrogen，在體內亦經由 CYP3A4 代謝，因此與 NNRTI 或 PI 併用時，可能會有療效不足或過度的現象，須要留意病患臨床狀況並適時處理。

懷孕相關用藥問題

許多女性 HIV 感染者處於生育年齡，對其醫療照護應包含受孕、避孕與抗反轉錄病毒藥品的諮詢指導，尤其是計畫生育子女者更應事先充分討論、選擇適當藥品、安排照護團隊，避免在使用可能致畸型的藥品（如 efavirenz）期間發生意外的懷孕。關於女性 HIV 感染者懷孕期間或生產過程的治療，可參考美國衛生部公布的相關治療準則。

表、口服避孕藥與抗反轉錄病毒藥品併用時的藥物動力學變化與用藥建議⁹

抗反轉錄病毒藥品	口服避孕藥成分血中濃度				建議
	Ethinyl estradiol (EE)		Norethindrone (NE)		
	AUC	C _{min}	AUC	C _{min}	
NNRTI					
Efavirenz	無影響	無影響	↓ 83%*	↓ 86%*	額外使用非荷爾蒙避孕方式
Etravirine	↑ 22%	↑ 9%	↓ 5%	↓ 22%	毋須調整
Nevirapine	↓ 20%	No data	↓ 19%	No data	替代或額外的避孕方式
PI					
Atazanavir	↑ 48%	↑ 91%	↑ 110%	↑ 262%	EE 須少於 30 mcg/tab
Atazanavir/ritonavir	↓ 19%	↓ 37%	↑ 85% [†]	↑ 102% [†]	EE 須高於 35 mcg/tab
Darunavir/ritonavir	↓ 44%	↓ 62%	↓ 14%	↓ 30%	非荷爾蒙避孕方式替代
Indinavir	↑ 22%	↑ 37%	↑ 26%	↑ 44%	毋須調整
Lopinavir/ritonavir	↓ 42%	↓ 58%	↓ 17%	↓ 32%	替代的避孕方式
Nelfinavir	↓ 47%	↓ 62%	↓ 18%	↓ 46%	替代或額外的避孕方式
Tipranavir/ritonavir	↓ 48%	No data	↑ 14%	No data	非荷爾蒙避孕方式替代
Maraviroc	無影響		無影響		毋須調整
Raltegravir	無影響		無影響		毋須調整

* 以 Levonorgestrel 代表

† 以 Norgestimate 代表

殺微生物製劑 (Microbicide)

由於女性佔全球 HIV 感染者半數以上，在部分國家地區，由於社會風俗或教條規範，要求男性確實使用保險套可能有困難，因此提供女性可自主使用並預防 HIV 的方式，可減少女性感染 HIV 的風險。研究較多的局部殺微生物製劑成份為 cellulose sulfate，其主要作用為抑制微生物進入陰道上皮並侵入人體，在恆河猴試驗顯示可預防免疫缺乏病毒 (simian-human HIV) 感染。在非洲與印度進行的隨機雙盲、安慰劑組對照的研究，共納入 1398 位女性追蹤約 1 年，結果發現 cellulose sulfate 組新感染 HIV 的危險比率 (hazard ratio) 是對照組的 1.61 倍 ($p=0.13$)，因此研究提前中止¹¹，其它 2 個臨床試驗也遭遇到類似的瓶頸。目前仍在研究合適且有效的局部殺微生物製劑的主成份進行試驗，其中包括抗反轉錄病毒藥品如 tenofovir 等¹²。

結語

女性 HIV 感染者比率在全球與男性相當，雖然在臺灣比率較低，但女性特有的用藥與不良反應等，隨著 HIV 感染者年齡增長，相關的主題不僅止於懷孕、生產或避孕，會更進一步延伸至更年期、代謝相關併發症與老年照護，須要醫療照護者持續關注。

參考文獻

1. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:538-9.
2. Clark R. Sex Differences in Antiretroviral Therapy-Associated Intolerance and Adverse Events. *Drug Saf* 2005;28:1075-83.
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008; 1-139. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed Jun 20, 2009.
4. De Lazzari E, León A, Arnaiz JA et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008;9:221-6.
5. Wit FWNM, Kesselring AM, Gras L et al. Discontinuation of Nevirapine Because of Hypersensitivity Reactions in Patients with Prior Treatment Experience, Compared with Treatment-Naive Patients: The ATHENA Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2008;46:933-40.
6. Lactic Acidosis International Study Group. Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS* 2007;21:2455-64.
7. Galli M, Veglia F, Angarano G et al. Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:58-61.
8. Yin M, Dobkin J, Brudney K. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:1345-52.
9. US Full prescribing information of individual antiretroviral. Available at <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>. Accessed Jul 30, 2009.
10. Cohn SE, Park J-G, Watts DH et al. Depo-medroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: effective contraception

and lack of clinically significant interactions.

Clin Pharmacol Ther 2007;81:222-7.

11. Van Damme L, Govinden R, Mirembe FM et al.

Lack of effectiveness of cellulose sulfate gel

for the prevention of vaginal HIV transmission.

New Engl J Med 2008;359:463-72.

12. Baleta A. A second chance for microbicides.

Lancet 2007;370(9581):17-8.