

# 雞尾酒後的迷思

王永衛

台北榮民總醫院感染科

## 前言

是大自然的反撲，還是上帝的懲罰，二十世紀末最後二十年，愛滋病像瘟疫一般，席捲全球。從尚未開發的非洲國家，到已開發的歐、美各國，莫不人人自危。還好有許多科學家的努力，人人都慢慢對所謂的後天免疫缺乏症候群有所了解。也由早期的血清抗體治療，到現在一種、二種、甚至三種抗病毒藥物。世界上第一個可以殺死愛滋病病毒的藥物— zidovudine，在 1985 成功上市後，造成很大的震撼，人們以為找到治癒愛滋病的藥物而欣喜若狂！但是隨著病毒抗藥性的出現，藥物的副作用，治療效果，並未如先前預料的成功。隨後陸續出現了另外兩種同類型的藥物— zalcitabine、didanosine，人們開始又對戰勝愛滋病充滿了新希望。九十年代的初期，科學家已經對愛滋病病毒侵入人體淋巴細胞，如何進行病毒本身遺傳基因的複製，有了初步的了解。針對病毒各個階段的致病機轉，由最早期與宿主細胞表面結合、隨後病毒本身基因的轉錄、進入細胞核內與宿主染色體結合、開始複製病毒本身的基因以及構造蛋白、酵素等，最後從宿主淋巴細胞的表面包裹離開，成為一個新成熟的愛滋病病毒。前述 zidovudine 等藥物，作用在病

毒本身基因轉錄時，這類藥物都屬嘧啶與嘧啶，稱為核甘酸反轉錄酶抑制劑，同類的藥物還有 lamivudine、stavudine 及 abacavir。相對於這類核甘酸反轉錄酶抑制劑，另一類同樣是抑制病毒基因的複製，主要是抑制病毒本身所擁有的反轉錄酶，稱為非核甘酸反轉錄酶抑制劑，這類的藥物這幾年才核准上市，包括了 nevirapine、delavirdine、efavirenz 等。另外一類抗病毒藥物，作用在愛滋病病毒的蛋白質分解酶，使病毒無法切割複製好的基因、蛋白質、酵素等所謂的蛋白質分解酶抑制劑，這一類的藥物有 saquinavir、ritonavir、indinavir、nelfinavir 等。前面所說的三種藥物，配合混合使用，好像在調製雞尾酒一樣，也就是所謂的愛滋病雞尾酒治療 [1,2]。

愛滋病雞尾酒治療，已經在多篇的臨床研究報告，被證實能夠有效的延緩愛滋病的進展，減少伺機性感染或腫瘤的出現或復發 [3-6]。雞尾酒治療，才真正是進入抗病毒藥物治療的新紀元。不過雞尾酒治療，並非像調製雞尾酒般，如此富有情調。相反的，雞尾酒混合藥物治療，由於服用時必須遵守一些藥物的規定，造成生活上許多的不便，以及藥物一些或多或少、無可避免的副作用，往往使病人服藥的順從性，要比一般治療高血壓、糖尿病

等慢性病藥物的順從性更差。雞尾酒治療，同時也衍生了許多問題。什麼時候開始治療？診斷確定就開始治療嗎？或是等情況惡化後再開始治療？什麼情形是開始惡化？是否每一種雞尾酒組合都一樣有效？那一個雞尾酒的組合最恰當？病人能夠按時服藥嗎？服藥方法正確嗎？怎樣才是治療無效？治療無效是藥物無效呢？還是病人服藥順從性差或服藥方法不正確的關係？如果無效該換什麼藥？種種問題，都是雞尾酒後的迷思。

從美國華裔科學家何大一博士的研究，以及其他文獻的報告，發現愛滋病患者體內的病毒，每天以數十億到百億的數目在繁殖 [3,5]！唯有強力、有效的雞尾酒藥物混合治療，才能有效抑制愛滋病病毒如此迅速、大量的繁殖。治療的初期，病毒的數目，迅速地降低，大約過了四到八週，病毒的數目，已經降低到偵測不到的程度（每毫升病毒量少於 50 個）。這個時候，仍然有為數不少的病毒，躲藏在非活性的淋巴細胞、結締細胞、以及其他淋巴組織中 [7,8]。雖然有派學說，這些非活性的愛滋病病毒貯藏細胞，自然死亡後（估計半衰期約 14-28 天），估計體內的愛滋病病毒，持續雞尾酒治療三年後，或許可完全消滅。但是最近的資料又顯示，仍然有少數非活性淋巴腺細胞可以長期存活，成為病毒長期儲存的宿主。這些長期存活的淋巴細胞，使得雞尾酒治療，到底什麼時候可以停止，成為一個未解的難題。長期的雞尾酒治療，使病人的服藥順從性、長期使用後藥物的副作用、藥物與藥物的相互作用、病毒的抗藥性以

及交互抗藥性，成為雞尾酒治療十分重要的議題。

## 治 療

### 一、什麼時候開始治療？

感染愛滋病病毒後，什麼時候開始治療，並沒有一定的說法。大家唯一公認的是，已經發病的病人（出現任何伺機性感染或腫瘤、或輔助淋巴球數目每毫升低於 200 個），毫無疑問，必須馬上接受雞尾酒治療（表一）。除此以外，開始治療的時機，因人而異。大家比較接受的說法是，當體內的輔助淋巴球數目每毫升在 350-500 個之間、體內的病毒量每毫升在 5,000 到 10,000 間，應該開始治療。較有爭議的是，病人毫無症狀，體內的輔助淋巴球數目每毫升大於 500 個，病毒量每毫升少於 500 到 1,000，是否應該開始治療？數據顯示，愛滋病病人血清病毒量、輔助淋巴球數目是愛滋病病人癒後的兩大重要指標。比較積極的學者會認為，一旦確定感染愛滋病後，應該馬上給予雞尾酒藥物治療，目的是要把病人體內病毒量控制在每毫升少於五十個以下，希望藉此保存病人的免疫力，也就是輔助淋巴球的數目。但是保守一派的說法是，因為目前雞尾酒治療，持續數年，長期的副作用及病毒抗藥性，難免出現。在病人沒有症狀，病毒量在每毫升在 5,000 到 10,000 以下，輔助淋巴球數目每毫升大於 500 個以上的情況下，考慮到病人服藥的順從性，短期以及長期的藥物副作用，病毒出現抗藥性機率種種因素的考量下，暫時觀察，不需立即治療，未嘗也不

表一：治療的時機

| 目前狀態   | 治療建議   |
|--|--------|
| 任何 AIDS 相關症狀                                   | 建議治療   |
| 無症狀，但<br>輔助淋巴球 350 ~ 500 / 毫升                  | 建議治療   |
| 無症狀，輔助淋巴球 > 500 / 毫升<br>病毒量每毫升 > 30,000-50,000 | 建議治療   |
| 病毒量每毫升 > 5,000-10,000                          | 考慮開始治療 |
| 病毒量每毫升 < 500-1,000                             | 定期追蹤   |

是一個適當的做法。這個時候，又有人提出，是否先使用那些副作用低、服藥比較方便的藥物，保留蛋白質分解酶抑制劑，以後需要的時候再使用。不論是積極的或是保守作法，病患必須充分了解雞尾酒治療的好處及壞處，充分的心理準備，以及完全了解所服用藥物的禁忌、注意事項，自己能否完全順從醫師的指示，再開始治療。避免因為順從性低，和服藥方法不正確，使雞尾酒治療效果沒有預期的高，尤有甚者，體內愛滋病病毒，因為不足夠的藥物濃度，因而產生抗藥性病毒株，使將來更換藥物更困難。

## 二、那一種配方？

既然決定開始治療，那兩種、三種的藥物組合，對病人是最有效、副作用最低、服藥最方便？目前大家公認的是，應該「毫不留情」抑制愛滋病病毒的繁殖！維持血漿每毫升病毒量應少於 50 個，如此才能夠大大的降低愛滋病罹患率以及死

亡率，降低伺機性感染或腫瘤出現的機率。不過，必須考慮萬一初次治療失敗，或者是被抗藥性的病毒傳染，必須保留後線的藥物，作為加強治療處方。目前有文獻報告，臨床實驗證實，建議作為初次治療的處方見表二。

表二所建議的處方，目前知道的是，約有六成到九成的病患，觀察六個月或以上，血中病毒量可維持每毫升少於 500 個。要強調的是，初次治療的處方雖然保有相當大的彈性，但是長期（兩年以上）的追蹤，仍然有待進一步的觀察。那一種雞尾酒配方最好，考慮的重點是，有較長的臨床試驗報告，服藥順從性，短期或長期的副作用，與其他藥物交互作用，價格等。

有些學者考慮，較嚴重的愛滋病病患（輔助淋巴球每毫升少於五十或更低），到底需不需要使用更強的雞尾酒治療？以前曾經使用過 zidovudine 的病人，使用

表二 初次治療的處方

| 核苷酸反轉錄酶抑制劑 |             | 蛋白質分解酶抑制劑         | 非核苷酸反轉錄酶抑制劑 |
|------------|-------------|-------------------|-------------|
| 第一組        | 第二組         | 第三組               | 第四組         |
| zidovudine | zalcitabine | saquinavir (SGC)* | nevirapine  |
| stavudine  | didanosine  | ritonavir         | delavirdine |
|            | lamivudine  | indinavir         | efavirenz   |
|            | abacavir    | nelfinavir        |             |

\*soft gel capsule 軟膠囊製劑，吸收率較傳統膠囊佳。

| 初次治療雞尾酒配方                       | 文獻報告  |
|---------------------------------|-------|
| 第一組任何一種 + 第二組任何一種 + 第三組任何一種     | 10-16 |
| 第一組任何一種 + 第二組任何一種 + 第四組任何一種     | 17-22 |
| 兩種第四組 (也可並用一種第一、二組)             | 23-28 |
| 第三組任何一種 + 第四組任何一種 (也可並用一種第一、二組) | 29-30 |
| 第一組任何一種 + 第二組任何一種               | 30-32 |

兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加一種蛋白質分解酶抑制劑 (典型三合一雞尾酒)，臨床效果要比從未使用過的 zidovudine 病人低。這情形在那些輔助淋巴球數目低，同時血中病毒量高的愛滋病病患，尤其常見。這個時候，直接使用更強的雞尾酒，例如兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加兩種蛋白質分解酶抑制劑 (四合一雞尾酒)，應該是適當的初次治療處方。也可以先使用兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加一種新的非核苷酸反轉錄酶抑制劑，保留蛋白質分解酶抑制劑，萬一初次治療失敗，將來加強治療時還有藥物可以選擇。同時並用三種核苷酸反轉錄酶抑制劑、蛋白質分解酶抑制劑及非核苷酸反轉錄酶抑制劑，目前並

沒有臨床試驗，證實比併有兩類藥物效果更佳，目前建議保留蛋白質分解酶抑制劑或非核苷酸反轉錄酶抑制劑任何一種，做為將來加強治療時更換藥物的選擇。

### 三、換一種雞尾酒喝？

為什麼要換？原因不外乎治療失敗，藥物的副作用，病人無法忍受，服藥順從性低等。偵測病人血中病毒量以及輔助淋巴球的數目，是最客觀評估雞尾酒治療效果兩大指標。前者更由早期只能偵測到血中病毒量每毫升五百個，進步到最近能夠偵測到少於五十個，臨床上評估愛滋病病情更加客觀。後者血中輔助淋巴球的數目，是病人免疫系統受損程度的評估，除了數目的多寡，功能的分類，也很重要。

目前愛滋病人接受雞尾酒治療，當他們的血中病毒量偵察不到的時候，新生與記憶輔助淋巴球 (naive and memory CD4 cell) 兩者回升速度快慢，也攸關病人出現伺機性感染或腫瘤的罹病率與死亡率。不論是初次治療，或者是加強治療，目的都是要持續的維持血中偵測不到愛滋病毒，以及穩定的輔助淋巴球數目增加，否則就是治療失敗！

理論與實際仍有些差異，病毒量的下降或消失，並不一定意味著輔助淋巴球的增加。病毒量持續存在，也並不在雞尾酒藥物效果不彰，也許是病人服藥的方法不對，或者是病人服藥的順從性差，而導致臨床治療失敗。偵測愛滋病毒對各種抗病毒藥物的感受性，當然是最客觀評估藥物效果的方法。但是病毒藥物感受性的標準，仍未訂定，實驗室之間的差異性，仍然很大，而且實驗的過程（細胞培養病毒），具有相當程度的危險性，因此不切實際。由於分子生物學的進步，利用聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction; PCR) 方法，可以偵測出帶有抗藥性基因的病毒株出現，作為治療失敗客觀的證據，以及更換雞尾酒藥物的指標。不過這項檢驗方法，仍然局限在少數的研究實驗室，專有的儀器及人才，才能進行，目前仍然無法適用於一般的診所及醫院檢驗室，偵測血中病毒量，仍然是決定治療成功與失敗的指標。

排除病人服藥順從性低，以及不正確的服藥方法，仍然無法達到血中病毒量每毫升少於五十個，可以確定治療失敗，有必要更換藥物。就跟開始初次治療的時候

一樣，如何挑選其他的抗病毒藥物，作為加強治療的處方，仍然眾說紛紜。除非有抗藥性病毒基因型態的證據，目前仍然推薦加強治療的雞尾酒處方，應該與初次治療的雞尾酒處方，全部更換為佳。

除了治療失敗，需要更換藥物以外，病人無法忍受藥物不便，影響病人的生活品質，或者因為服用藥物，因而透露病人疾病的隱私權。最後，長期服用雞尾酒藥物，而引發的種種肝、腎功能障礙、周邊神經麻痺等副作用，也是必須更換雞尾酒藥物原因。這種情況，是可以依據病人的生活起居習慣，雞尾酒各自藥物的相關副作用，而加以調整，不需要全數更換。但是仍然必須密切追蹤（每三、四個月），是否有抗藥性的病毒株出現，必需更換有效的藥物。

#### 四、副作用

約有 10% 到 20% 的病人，在接受雞尾酒治療時，出現副作用。這些副作用包括血糖過高、高血脂、皮下脂肪分佈異常（像庫欣氏症中央肥胖般 lipodystrophy）、內臟脂肪堆積、貧血、肢端神經麻痺。肝功能異常與胰臟炎等。真正的盛行率、致病機轉、長期對身體的影響，目前還沒有確實的臨床報告。因為副作用必須更改雞尾酒處方，則因人而異。一般來說，如果副作用症狀輕微，而且病人能夠維持血中病毒量偵測不到，並不一定需要更改雞尾酒處方，但必須密切追蹤，必要時還是需要調整用藥。

#### 五、交互抗藥性

蛋白質分解酶抑制劑與非核苷酸反轉錄酶抑制劑最為人詬病的方面，就是同類

表三 雞尾酒藥物抗藥性基因突變位置 (基因型態)

| 核苷酸反轉錄酶抑制劑 | 反轉錄酶基因突變位置           |
|------------|----------------------|
| AZT        | 41,67,70,210,215,219 |
| ddI        | 65,74,184            |
| ddC        | 65,69,74,184         |
| 3TC        | 184                  |
| ABC        | 65,74,115,184        |

  

| 蛋白質分解酶 | 蛋白質分解酶基因突變位置                        |
|--------|-------------------------------------|
| SAQ.   | 10,24,30,36,48,54,63,71,73,82,84,90 |
| RTV    | 20,32,33,36,46,54,63,71,82,84,90    |
| IDV    | 10,20,24,32,46,54,63,71,73,82,84,90 |
| NFV    | 30,36,46,63,71,77,84,88,90          |
| APV    | 10,46,47,50,84                      |

圖例：粗體數目表示主要抗藥性突變位置，相同位置表示交互抗藥性位置。

型藥物之間的交互抗藥性。從抗藥性病毒株的基因型態 (genotypic pattern)，indinavir 相對 ritonavir、nevirapine 相對 delavirdine，我們可以看出交互抗藥性的情況十分明顯。(表二及表四)

#### 六、換那一種配方？

如果是因為個別藥物副作用，或者是病人無法正確按照藥物的服用方法，順從性低，只需要依照前述初次治療處方的原則，更換個別的藥物即可。但如果是因為初次治療處方，不能達到理想的臨床效果，須要更換處方，情況就比較複雜。正如前述，同類型藥物之間的交互抗藥性是更換處方最主要的考量。病毒株的抗藥基因型態雖然可以提供參考，但是並非完全正確無誤。臨床的經驗是更換新一種核苷酸反轉錄酶抑制劑，加上另一類初次治療

沒有使用的蛋白質分解酶抑制劑或非核苷酸反轉錄酶抑制劑藥物，組合成新的雞尾酒處方，避免同類型藥物之間的交互抗藥性。目前這方面的臨床報告，觀察時間尚不足一年，仍有待進一步觀察。

#### 七、什麼時候可以不喝雞尾酒？

雞尾酒治療迄今，國外已將近三年，國內自從 1997 年四月迄今，也已滿兩年。從雞尾酒藥物抗病毒的作用機轉來看，即使能夠達到完全抑制愛滋病病毒的繁殖，血中持續偵測不到病毒量，但是要完全停藥，目前仍然不可能！已經嵌入我們淋巴細胞內的病毒基因，以及身體某些部位，如中樞神經，是雞尾酒藥物不能夠達到或者作用不到的地方。即使血中偵測不到病毒，一些文獻報告指出，在某些病人的腦脊髓液和精液、陰道分泌液方面，

表四 交互抗藥性

| 抗藥性        | 交互抗藥性     |                        |                                  |
|------------|-----------|------------------------|----------------------------------|
|            | 確定有       | 可能有                    | 或許有                              |
| AZT        | -         | -                      | d4T, ddC, ddI                    |
| ddC        | -         | -                      | ddI, 3TC                         |
| ddI        | -         | -                      | ddC, 3TC                         |
| d4T        | -         | -                      | AZT, ddC, ddI                    |
| 3TC        | -         | ddI, ddC               | -                                |
| indinavir  | ritonavir | saquinavir, nelfinavir | -                                |
| ritonavir  | indinavir | -                      | nelfinavir                       |
| saquinavir | -         | -                      | ritonavir, indinavir, nelfinavir |

\*AZT: zidovudine; ddI: didanosine; ddC: zalcitabine; d4T: stavudine;  
3TC: lamivudine

仍然可以偵測到病毒的存在。同時，再以淋巴、扁桃腺組織的切片，利用聚合酶連鎖反應與探子融合技術 (PCR hybridization)，臨床上毫無症狀，血中病毒量，用最敏感的方法也偵測不出來的病人，卻仍然可以找到病毒基因存在的證據。所以什麼時候才可以停止治療，目前無法確定，只有在藥物的副作用太嚴重，或治療失敗，而且出現了多重抗藥性的病毒株，病人已經是愛滋病的末期，雞尾酒藥物治療的好處，遠遠小於壞處，未見其利，先見其弊，只有在這時候才考慮停藥。

### 結 論

隨著科技的進步，人們對愛滋病的致病機轉，越來越了解。愛滋病病毒，在人體內的數目，可達到數十億到百億那麼多。因為他們主要侵佔的淋巴球，是人體

免疫系統中主要輔助淋巴球及吞噬細胞，因此雖然病患外觀毫無症狀，但冰山的底下，大量破壞身體的免疫力，約二到十年後，當輔助淋巴球的數目低於每毫升兩百個以下，各類的伺機性感染或腫瘤，接踵而來，進入了所謂後天免疫缺乏症候。在二到三年之間，病人終於因為各種的伺機性感染或腫瘤而死亡。

雞尾酒藥物治療，是目前公認抑制愛滋病病毒繁殖，延緩愛滋病病程進展最有效的治療方法。但是因為藥物的副作用、藥物的複雜、不方便，往往病患服藥順從性很低。雞尾酒治療效果，沒有預期的高。更可怕的是，服藥順從性低，造成血中藥物濃度不足，使身體裏面的愛滋病病毒，產生了抗藥性，未來更換藥物，更加困難。希望藉由本文，使醫護人員，對愛滋病的雞尾酒藥物，有更進一步的瞭解。

對愛滋病雞尾酒藥物，服藥順從性的重要性，有更深切的了解，服藥順從性，比藥物的效果，更加重要！遵照指示服藥，了解愛滋病雞尾酒藥物，避免雞尾酒藥物的副作用，治療愛滋病，更加成功。

### 參考文獻

1. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al: Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 1997; 277: 1962-9.
2. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al: Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: updated recommendations of an international AIDS Society-USA panel. *JAMA* 1998; 280: 78-86.
3. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, et al: Rapid turnover of plasma virions and CD4+lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373: 123-6.
4. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, et al: Viral dynamics in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373: 117-22.
5. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, et al: HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996; 271: 1582-6.
6. Perelson AS, Essunger P, Cao Y, et al: Decay characteristics of HIV-1 infected compartments during combination therapy. *Nature* 1997; 387: 188-91.
7. Wong JK, Hezareh M, Cunniff H, et al: Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997; 278: 1291-5.
8. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al: Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997; 278: 1295-300.
9. Chun T, Stuyver L, Mizell SB, et al: Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 1997; 94: 13193-7.
10. Katlama C, Valantin MA, Calvez V, et al: ALTIS PLUS: Long-term d4T-3TC with and without ritonavir. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago, Ill. Abstract 376.
11. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al: A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; 337: 725-33.
12. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al: Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency viruses infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 734-9.
13. Start I, Squires K, Culick R, et al: An open-label, randomized, comparative study of d4T+3TC: +IDV versus ZDV+3TC+IDV in treatment naive HIV-infected patients. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago, Ill. Abstract 380.
14. Opravil M, Pennekamp A, Huber W, et al: EARTH study: AZT+3TC vs AZT+ 3TC:+ritonavir in asymptomatic patients with early HIV infection. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 28-October 1, 1997; Toronto, Ontario. Abstract 1-94.
15. Clumeck N, and the AVANTI Study Group. AVANTI 3: a randomised, double blind, comparative trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerance of AZT/3TC vs. AZT/3TC/nelfinavir in antiretroviral naive patients. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago, Ill. Abstract 8.
16. Goebel P. AVANTI 2: a randomized, double blind, comparative trial to evaluate combination antiretroviral regimens for the treatment of HIV-1 infection: AZT/3TC/indinavir in antiretroviral naive patients. In: Program and abstracts of the 6th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection; October 11-15, 1997; Hamburg, Germany. Abstract 211.
17. Montaner JSC, Reiss P, Cooper D, et al: A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. *JAMA* 1998; 279: 930-7.
18. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima K, et al: A phase II, multicenter, randomized, open-label study to compare the antiretroviral activity and tolerability of efavirenz+indinavir, versus efavirenz.+zidovudine+lamivudine, versus indinavir+zidovudine+lamivudine. Paper presented at: the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 2, 1998; Chicago, Ill. Abstract 6.
19. Vella S, Florida M, Tomino C, et al: A triple combination of reverse transcriptase inhibitors (2 nRTIs plus 1 NNRTI) induces a pronounced and sustained effect on RNA and CD4 in antiretroviral naive patients with very advanced disease. (Trial 155047). In: Program and

- abstracts of the 37th Interscience Conference on antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 28-October 1, 1997; Toronto, Ontario. Abstract LB7.
20. Kaspar R, Wernitz G, DuBois DB: Early results of combined stavudine, lamivudine, and nevirapine: a twice daily, well-tolerated, protease inhibitor-sparing regimen for the treatment of HIV-1 infection. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago, Ill. Abstract 696.
  21. Sargent S, Green S, Para M, et al: Sustained plasma viral burden reductions and CD4 increases in HIV-1 infected patients with zidovudine+retrovir+epivir. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago, Ill. Abstract 699.
  22. Montaner J, Reiss P, Cooper D, et al: For the INCAS Study Group. Long-term follow-up of patients treated with nevirapine (NVP) based combination therapy within the INCAS trial. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago, Ill. Abstract 695.
  23. Gisolf E, Colebunders R, Van Wanseele F, et al: Treatment with ritonavir/saquinavir versus ritonavir/saquinavir/stavudine. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago, Ill. Abstract 389.
  24. Cameron DW, Japour A, Mellors J, et al: Antiretroviral safety and tolerability of ritonavir-saquinavir in protease inhibitor-naive patients in year two of follow-up. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago, Ill. Abstract 388.
  25. Havlir DV, Riddler S, Squires K, et al: Co-administration of indinavir (IDV) and nelfinavir (NFV) in a twice daily regimen: preliminary safety, pharmacokinetic and anti-viral activity results. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago, Ill. Abstract 393.
  26. Gallant JE, Heath-Chiozzi M, Raines C, et al: Safety and efficacy of nelfinavir-ritonavir combination therapy. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago, Ill. Abstract 394a.
  27. Kravcik S, Farnsworth A, Patick A, et al: Long-term follow-up of combination protease inhibitor therapy with nelfinavir and saquinavir (soft gel) in HIV infection. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago, Ill. Abstract 394c.
  28. Opravil M, for the SPICE Study Team. Study of protease inhibitor combination in Europe (SPICE); saquinavir soft gelatin capsule (SQV-SGC) and nelfinavir in HIV infected individuals. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago, Ill. Abstract 394b.
  29. Skowron G, Leoung C, Dusek A, et al: Stavudine, nelfinavir and nevirapine: preliminary safety, activity and pharmacokinetic interaction. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago, Ill. Abstract 350.
  30. Skowron G, Myers M, Pedneault L, et al: A protocol to evaluate the safety and efficacy of multidrug combination antiretroviral therapy with zidovudine and didanosine with or without lamivudine or nevirapine for the treatment of HIV infection. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 28-October 1, 1997; Toronto, Ontario. Abstract I-95.
  31. Lefeuvre A, Poggi C, Djedjouane A, Chollet et al: A pilot study of a combination of three reverse transcriptase inhibitors in HIV-1 infection. *Antiviral Ther* 1997; 2: 219-227.
  32. Staszewski S, Katlama C, Harrer T, et al: Preliminary long-term open-label data from patients using abacavir (1592) containing antiretroviral treatment regimens. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 1-5, 1998; Chicago, Ill. Abstract 658.
  33. 王永衛：愛滋病的雞尾酒。臨床醫學 1997; 40: 73-9.