

## 愛滋病毒感染之藥物治療 -- 1996 年 6 月

愛滋病毒(Human immunodeficiency virus , HIV)被發現迄今已逾 13 年<sup>(1)</sup>，依照其他病毒性感染症如B 型肝炎、小兒麻痺等之往例，理應已發展出預防疫苗而有效地抑制其擴散。然而HIV 挾其複雜之亞型以及基因善變之特性<sup>(2)</sup>，今仍無一有效而安全之疫苗問世。瞻望未來，短期內仍不可能有預防疫苗上市之可能，是以預防之道仍以“安全的性行爲”最爲可行。

雖然如此，抗HIV新藥如雨後春筍般陸續問世，而且 2 年來經美國FDA 核准者，多已被證明比 1980 年代傳統性反轉錄醇抑制藥物效果更佳<sup>(3-7)</sup>。加之有關HIV之致病機轉殆已究明無遺，而且HIV 和RNA 濃度定量法等之開發<sup>(8)</sup>，更提供臨床家合理而可靠地選擇藥物治療方法。當然藥物選擇尚須依賴對病患個別的臨床表徵加以慎重的衡量，密切地追蹤免疫機能與HIV 之RNA 濃度；醫師們更需熟識各種藥品之主要作用與副作用。加之，AIDS 病患時常需採取多種藥物之併用療法，因此藥物間之拮抗甚至禁忌亦需顧及。本文簡略說明 1996 年衛生署防疫處現有與即將購入的抗HIV 藥物之主要作用與副作用，並

提出台大醫院治療愛滋病(Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)要領。國內各級醫療機構若能共同討論而編繕“AIDS 治療通則”，則不但造福增加中之 AIDS 病患，而且讓各醫療單位有明確治療準則，對學術上之統計分析也將有貢獻。

### 何時開始治療？如何選擇藥劑？如何併用？

1990 年代初期世界各國臨床醫師對 HIV 治療藥效尚有存疑，因為：(1) 單一反轉錄酶抑制劑治療，如 AZT 等曾被 Concorde 等報告批評僅有短時限性之藥效<sup>(9)</sup>；(2) 提早使用與延遲使用單一藥物二組間，雖然可能影響短期病程進展速度，但對長期預後(存活期)並無明顯差別。研究證據顯示 AZT 僅有短期療效與抗藥性病毒之出現有密切關係。鑑於對上述傳統性藥物療效之不確定與病患在經歷藥物之副作用後是否能合作等條件，不少臨床醫師認為開始治療時，若單獨使用一種藥物，例如反轉錄酶抑制劑 AZT 等，則可選在 CD4 細胞接近 300 / mm<sup>3</sup> 時使用，由於 CD4 細胞數據變動相當大，因此宜以兩次檢驗數據之結果來評估。當然若是病患之 CD4 細胞急速直線地下降，或已有疱疹、口腔白色念珠菌等感染之病例，則可提早治療，亦可開始時即採取併用。

併用療法之構想係基於肺結核藥物治療之原理，希望在兩種以上的藥物控制下，抗藥性病毒株不易出現。而 1995—1996 年間 FDA 又陸續批准 3 種蛋白酶抑制劑，即 Saquinavir、Ritonavir 與 Indinavir，彼等均被證明強有力的抗 HIV 效力，而且在 HIV 感染後期仍可發揮臨床效果；惜仍有耐藥性病毒之問題出現，因此較多使用併用療法。如今抗 HIV 藥可分為反轉錄酶抑制劑與蛋白酶抑制劑兩大類(表一、二)，無論是各種抗反轉錄酶藥或蛋白酶藥均有耐藥性病毒之出現，而同類藥物間的交叉性耐藥病毒(Cross-resistant virus)出現亦頗為尋常。加之，HIV 在人體內現已證明其突變、繁殖及 CD4 細胞之代謝極速且複雜，而於藥物治療中若有耐藥性病毒出現，則耐藥性 HIV 可在短期內大量增殖，隨之變成血中病毒之主流。理論上兩種藥物之耐藥性病毒的基因突變位置不同，因在合併使用下，仍能產生衛生署備用藥物之主要作用與副作用與常用劑量

表一 衛生署備用抗反轉錄酶藥物之作用、副作用與成人常用劑量

主要作用	主要副作用	成人常用劑量
AZT ( zidovudine) 可能延長存活期，延緩病程之進行； 改善臨床症狀（包括神經精神症狀）； 增加 CD4 細胞與血小板； 抑制病毒繁殖；	頭痛、噁心、疲倦、肌肉疼痛、皮膚發疹、發熱、貧血、嗜中性白血球減少、心肌炎、下痢等	每 4 小時服用一粒（每粒 100mg，半夜一劑免服），則每日服用 500mg
ddI ( didanosine )： 延長存活期； 延緩病程之進行； 增加 CD4 細胞； 抑制病毒繁殖；	口渴、味覺異常、噁心、嘔吐、下痢、末梢神經痛、胰臟及肝功能障礙、尿酸升高、不整脈等	早晚空腹時服兩粒（每粒 100mg）
ddC ( zalcitabine )： 延長存活期； 增加 CD4 細胞； 抑制病毒繁殖；	皮膚發疹、發熱、黏膜潰瘍、末梢神經痛、胰臟炎、心肌炎、血糖昇高等	每 8 小時服一粒(0.75mg)則每日口服 2.25mg
3TC ( lamivudine ) p24 降低； 與 AZT 之併用可防止耐藥性株產生； 增加 CD4 細胞； 抑制病毒繁殖； 對 B 型肝炎病毒可能也有效；	下痢、頭痛、疲倦、噁心、腹痛等	早晚各服一粒（每粒 150 ~ 300 mg）*

\* 因在台灣係新購置，宜自少量開始試用。

表二 衛生署備用抗蛋白分解酶藥物之作用、副作用與成人常用劑量

主要作用	主要副作用	成人常用劑量*
Saquinavir ( invirase )：增加 CD4 細胞； 降低病毒 RNA 濃度； 與 AZT 或 ddC 併用效果更佳；	下痢等輕微腸症狀	600mg/tid
Ritonavir ( ABT-538 )：增加 CD4 細胞； 降低病毒 RNA 濃度	下痢、噁心、末梢神經痛、血脂肪升高、肝功能障礙等	600mg/q12h
Indinavir ( crivivan )：增加 CD4 細胞； 降低病毒 RNA 濃度； 與 AZT 併用效果更佳	黃疸、尿道結石、噁心、腹痛、頭痛、下痢、疲倦、吐酸水、味覺異常等	800mg/q8h,ac

\* 因在台灣係新購置，宜自少量開始試用。

對兩種併用藥劑耐藥性發生的機會減少很多，因此合併療法已被多數臨床家認同。初步研究結果合併 AZT 與 ddI 或 ddC 治療確實效果較單獨使用 AZT 為佳<sup>(14)</sup>；據最近之報告 3TC 與其他反轉錄酶抑制劑之併用藥效甚佳。若併用作用機轉與 AZT 等完全不同之新藥如蛋白分解酶藥劑，由於其抑制病毒的能力更強，可將血清病毒之數目減到幾乎偵測不到之程度。於是多數學者更積極地採取多種藥物之早期與併用療法。彼等多認同併用療法的確可改善臨床症狀，而存活期亦可延長。然而常用之併用療法包括兩種反轉錄酶抑制劑之併用，或兩種反轉錄酶抑制劑與一種蛋白分解酶抑制劑 3 種，甚至 4 種藥物併用，或採取兩種蛋白分解酶抑制劑之併用等五花八門，似乎合併療法已成爲將來治療的發展趨向。惟如何併用？何種併用療法最佳？至 1996 年 6 月尚爭議甚多，多數臨床試驗報告仍在初期階段。目前愛滋病諮詢委員會擬稿中之治療準則是以 3TC 加上一種蛋白分解酶抑制劑再加上 AZT 或 ddI 或 ddC 的 3 種藥物併用療法。使用時機則定爲及早診斷，早期治療<sup>(15)</sup>。

### 併用療法之藥物拮抗作用

雖然尚未有公認最好之併用療法可遵循，但無論是轉錄酶抑制劑或蛋白分解酶抑制劑併用時，藥物間之拮抗作用已有不少報告。而病人若有愛滋病相關症候時，需使用多種藥物治療，更增加了藥品間交互作用之機會。表三列出部分愛滋病常用藥物間之交互作用，臨床使用藥物時需謹慎小心。

表三 AIDS 病患常用藥物間之交互作用

藥品名稱	有交互作用之藥品	說明	建議
Saquinavir	Ritonavir	使 Saquinavir 之血清濃度增加	同等使用或有加乘效果
	Rifampicin	使 Saquinavir 濃度降低 80 %	避免同時使用
	Fluconazole	增加 Saquinavir 血清濃度	不必調整劑量
Zidovudine	Ganciclovir	增加 Bone marrow Suppression	改用 Foscarnet
	Clarithromycin	降低 AZT 血清濃度	調整劑量
	Fluconazole	增加 AZT 血中濃度	調整劑量
	Dapsone	增加 AZT 之血液毒性	暫時停藥或減量
ddI	ddC	神經毒性有相加乘之副作用	不可併用
	Itraconazole	降低吸收	間隔二小時服用
ddC	Cimetidine	增加血清濃度	調整劑量
	Isoniazid	增加週邊神經毒性	避免併用
	Pentamidine	增加胰臟炎之副作用	避免併用

## 台大醫院慣例

過去台大醫院使用各種抗HIV 藥物之原則，在無症狀期或CD4 < 300 / mm<sup>3</sup> 時開始，選擇一種醫師最有經驗，且病患服用時無重大副作用的抗反轉錄酶抑制劑，需長期密切追蹤，若血清HIV 量開始爬升或CD4 繼續下降，則改換藥物，或採納與其他反轉錄酶抑制劑併用療法。吾等通常先以AZT 500mdday 治療，若是CD4 明顯降低，則改用或併用ddl 400md/day 治療<sup>(12)</sup>。在台灣少數病患不耐ddl 之腸胃副作用，此時可用ddc，其效果與ddl 類似，惟ddc 也常弓一起神經炎<sup>(13)</sup>。目前因有蛋白分解醇抑制劑，如Saquinavir 以及新的反轉錄酶抑制劑如 3 TC 可供臨床使用，故可考慮在適當的病患一開始即使用併用療法，如使用二種反轉錄酶藥加上一種蛋白分解藥等。

嚴重病患在密切追蹤服藥期中，若是CD4 降低至 50 以下，因末期病患容易發生不良反應，因此停用抗HIV 併用療法；必需注意如表三所列與其它藥物之交互作用。此外對特定藥物若不能適應，或副作用極大則應改換治療藥物種類。因此備有多種不同抗HIV 藥物以供臨床選擇乃是必需的。

## 結語

近年來對HIV 在人體內複製的研究，學者們認同HIV 繁殖極速，變種叢生，病人之CD4 細胞新陳代謝也極速，因此未來之用藥時機應視臨床症狀隨機應變。衛生署鑑於AIDS 之特殊情況，特以專案快速購備多項抗HIV 特效藥；惟臨床家也應在藥物之治療期間，必須仔細觀察病程與評估病患之免疫機能，適時調節藥量與種類，切勿浪費或不當使用，當免疫機能崩潰時藥物副作用容易發生，且可能極為嚴重；臨床家對各種藥物相互之拮抗作用，也應慎重衡量。目前國內以每月或每 3 月測量CD4 細胞數，為免疫機能之主要根據；將來藥效及毒性之指針，勢必依賴血漿中HIV 之RNA 濃度，若能偵測耐藥病毒株則更為理想。

當CD4 降至 50 以下，為了治療或預防各項伺機性感染症，各種抗生素及預防藥物之使用，不宜過分注重治療感染症本身，切記勿因藥物之副作用造成病人更大之傷害，必須站在人道立場上保護病人，考量彼等生命尊嚴。最後

奉告諸位醫師：最暢銷的英國小說“The nealing Art”寫著：最後病患所依賴的並不是現代科技，也不是傑出名醫，更不是神仙妙藥，而是醫護人員的愛心。

**撰稿者：**陳茂源(台大醫院內科部)

### 參考文獻

- 1 . Barre—Sinoussi F , Chermann JC , ReyF , et al . Isolation of a T-lymphocyte retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome(AIDS). Science 1 983 ; 220 : 868—871 .
- 2 . Bette TMK , Ethan EA , Andrew DF , et al . Heterogeneity of HIV-1 and HIV-2 . AIDS 1995 ; 9(Suppl A); S5-18 .
- 3 . Sanford JP , Sande MA , Gilbert DN , The Sanford Guide to HIV / AIDS Therapy , July 1995 -July 1 996 . Antimicrobial Therapy , Inc . , Vienna , Virginia , 1995 , pp 9-20 .
- 4 . Van Leeuwen R , Katlama C , Kitchen V , et al . Evaluation of safety and efficacy of 3TC(lamivudine)in patients with asymptomatic human immunodeficiency virus infection : a phase I / II study . J Infect Dis 1995 ; 171 : 1166-1171.
- 5 . Kitchen VS , Skinne : C , koya A , et al . Safety and activity of saquinavir in HIV infection . Lancet 1995 ; 345 : 952-955 .
- 6 . Danner SA , Carr A , Leonard JM , et al . A short-term study of the safety , pharmacokinetics , and efficacy of ritonavir . an inhibitor of HIV-1 protease . European-Australia Collaborative Ritonavir Study Group N Engl J Med . 1995 ; 333 : 1528-1533 .
- 7 . Massari F , Staszewski S Berry p , et al . A double-blind , randomized trial of indinavir(MK 639)alone or with zidovudine vs zidovudine alone in zidovudine naive patients . Abstract LB-6 , 35th Interscience Conf on Antimicrobial Agents and Chemotherapy , San Francisco , USA 17-20 , Sept 1995 .

- 8 . Mulder J Rapid and simple PCR assay for quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in plasma : application to acute retroviral infection . *J Clin Micro* 1994 ; 32 : 292-300 .
- 9 . Concorde Coordinating Committee . Concorde : MRC / ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection , *Lancet* 1994 ; 343 : 871-881 .
- 10 . Sande MA , Carpenter CCJ , Cobbs CG , et al . Antiretroviral therapy for adult HIV-infected patients . Recommendations from a state-of-the-art conference . *JAMA* 1993 ; 270 : 2583-2589 .
- 11 . Johnson VA . Combination therapy : more effective control of HIV type 1 ? *AIDS Res Human Retroviruses* 1994 ; 10 : 907-912 .
- 12 . Spruance SL , Pavia AT , Peterson D , et al . Didanosine compared with continuation of zidovudine in HIV-infected patients with signs of clinical deterioration while receiving zidovudine . A randomized , double-blind clinical trial . *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 360-368 .
- 13 . Abrams DI , Goldman AI , Launer C , et al . A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection . *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 657—662 .
- 14 . Delta Coordinating Committee : Delta : a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals . *Lancet* 1996 ; 348 : 283-291 .
- 15 . Nadler JP . Early initiation of antiretroviral therapy for infection with human immunodeficiency virus : consideration in 1996 . *Clin InfDis* 1996 ; 23 : 227-230 .