

抗人類免疫缺乏病毒第一型感染制治療簡介

^{1,2} 洪健清、² 謝思民、³ 陳茂源

¹ 臺大醫學院 寄生蟲學科

臺大醫院 內科部 ² 感染科和 ³ 免疫風濕科

通訊作者：洪健清 台北市仁愛路一號

臺大醫學院 寄生蟲學科

電話：23970800-8265

傳真機：23223905

E-mail: hcc0401@ha.mc.ntu.edu.tw

【HIV 感染流行病學簡介】

自從西元 1981 年首先在美國東、西岸發現罹患後天免疫不全症後群 (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS; 俗稱愛滋病) 的患者和在西元 1983 年發現了致病的人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus; HIV; 俗稱愛滋病毒) 與病毒感染的血清檢驗方法後, 我們對於全世界 HIV 感染的流行病學有了較清楚的認識。根據世界衛生組織的估計, 到了西元 1999 年底, 全世界約略有三千四百三十萬人遭受感染, 而在 1999 年一年當中即有五百四十萬新增病例。到了二十一世紀初, 全世界感染愛滋病毒的人數將超過四千萬人。愛滋病毒感染造成的死亡人數, 遠超過人類過去的任何一種傳染病, 單單在 1999 年一年中, 就有二百八十萬人死於愛滋病。自從愛滋病被發現迄 1999 年底, 已經有一千八百八十萬人死於這個號稱人類二十世紀「黑死病」。

非洲大陸仍是全世界愛滋病毒感染人數最多的地區, 約佔全世界感染者總數的 72%; 而且, 許多非洲國家的成人愛滋病毒感染盛行率在 10% 以上, 例如: 玻慈瓦那 (Botswana), 35.80%; 中非共和國, 13.84%; 象牙海岸, 10.76%; 依索匹亞, 10.63%; 肯亞, 13.95%; 黎索脫 (Lesotho), 23.57%; 馬拉威, 15.96%; 莫三必克, 13.22%; 那米比亞 (Namibia), 19.54%; 盧安達 (Rwanda), 11.21%; 南非, 19.94%; 史瓦濟蘭 25.25%; 占比亞 (Zambia), 19.95%; 辛巴威, 25.06%。

雖然, 亞洲地區開始陸續發現感染者是約在西元 1985 年以後, 但是, 亞洲地區新感染病例數, 正迅速地增加中。據世界衛生組織的估計, 亞洲地區將是二十一世紀新增愛滋病毒感染最為嚴重的地區: 到了西元 1999 年底, 已有超過六百萬亞洲人遭受感染; 而且在西元 2000 年時, 每四名新感染者中, 將有一名是亞洲人。到了西元 1999 年底, 亞洲地區感染人數較多的國家中, 估計感染總人數 (與成人感染盛行率) 如下: 印度, 三百七十萬人 (0.7%); 泰國, 七十五萬五千人 (2.15%); 緬甸, 五十三萬人 (1.99%); 中國大陸, 五十萬人 (0.07%); 東莆寨, 二十二萬人 (4.04%); 越南, 十萬人 (0.24%); 巴基失斯坦, 七萬四千人 (0.10%); 印尼, 五萬二千人 (0.05%); 馬來西亞, 四萬九千人 (0.42%)。絕大多數的亞洲國家, 包括中國大陸, 限於人力與財力, 都無法在短期內將這愛滋病毒感染大流行控制下來。中國大陸和印度人口總數即佔全世界 36% 之多, 因此, 可預見亞洲地區確實將成為二十一世紀愛滋病毒感染大流行的暴風圈。

自西元 1986 年台灣發現第一例本國籍愛滋病毒感染病患後，感染患者也是逐年增加。根據衛生署疾病管制局的統計，截至 2000 年 6 月中，已累計有 2632 例病患感染愛滋病毒（估計的成人感染的盛行率是 4.1/100,000）。雖然，我們的感染愛滋病毒的盛行率和其它亞洲家較起來相距甚遠，但從我們新病例出現的情形看來，台灣地區愛滋病毒感染流行似乎尚未成熟，流行曲線尚未趨緩。在未來五至十年內，我們仍會看到愛滋病毒感染的病例數急速增加。

愛滋病毒感染最主要的傳染途徑包括：性行為（約佔 80%）、靜脈藥癮者共用污染的針器、輸入污染的血液製品、週產期的垂直傳染（vertical transmission）。少數的感染發生在醫療環境中遭銳器扎傷或黏膜接觸了污染的體液。這些傳染途徑個別所佔的角色，隨時間和地區有所不同。雖然最初在歐美等已開發國家中發現的感染者，以男同性戀間的性行為和共用污染的針器為主，但是在非洲地區則是以異性戀間的性行為為主要的傳染途徑。近年來，在大多數地區，因異性戀間的性行為感染愛滋病毒所佔的比例逐年增加。過去許多學者的研究認為：異性戀間，女性較男性易在性行為中遭受已感染愛滋病毒的性伴侶傳染。但是，新近在非洲進行的二個研究顯示，男女間傳染的機會均等。因異性戀間的性行為感染愛滋病毒的女性人數逐年增加，連帶的母子垂直傳染的病例數未來也是與日俱增。據統計，目前女性感染人數是一千五百七十萬人，而小於 15 歲的感染者約有一百三十萬人，而且每日有 1600 個新生兒遭受感染。

台灣地區愛滋病毒感染的各種傳染途徑，根據衛生署民國八十九年六月發布的統計資料顯示：異性戀間的性行為傳染約佔 41.5%，男同性戀間的性行為約佔 28.3%，雙性戀間的性行為約佔 15.8%，輸入污染愛滋病毒的血液製品約佔 2.5%（包括血友病患），靜脈藥癮者共用污染愛滋病毒的針器約佔 2.0%；而母子垂直傳染佔 0.3%。但約有 9.7% 的感染者傳染途徑不明。過去五年來，因異性戀間的性行為造成感染的比例，則逐年增加。

為了遏止這個世紀黑死病的方法，最重要的是預防，包括：安全性行為、提供安全乾淨的注射針器、血液製品篩檢、懷孕婦女篩檢、使用抗病毒藥物預防母子垂直傳染、發展有效的預防性疫苗等。其次，針對已感染者最好的治療包括：根據 CD4+ 淋巴球數給予相關的伺機性感染預防藥物和給予高效能的抗病毒治療。

【愛滋病毒學簡介】

愛滋病毒屬於 RNA 病毒，它主要感染帶有 CD4+受器 (receptor) 的細胞，這些細胞包括：CD4+ 淋巴球、單核球/巨大吞嗜細胞 (monocyte/macrophage)、棘細胞 (dendritic cells) 等。HIV 利用它們的 gp41/120 和 CD4+受器、chemokine 等輔助受器 (CXCR4、CCR5) 結合，RNA 遺傳基因和其它病毒複製所需的酵素得以進入帶 CD4+的細胞。以 CD4+ 淋巴球為例，愛滋病毒進入後，它利用反轉錄酵素 (reverse transcriptase) 將 RNA 轉錄成 DNA，而後 DNA 可以嵌入 CD4+ 淋巴球的 DNA。當 CD4+ 淋巴球接受到刺激訊息時，以 DNA 為模板，錄製 (transcription) 成 RNA，而後再轉譯 (translation) 成多太生蛋白 (polypeptide)。此時，開始進行病毒組合、包裝，將 RNA、多太生蛋白與其它已製成的酵素包裝，而後從細胞表面分芽 (budding) 出來，離開後不久，蛋白酵素 (protease) 開始切割多太生蛋白成各種病毒複製所需的酵素。此時才算完成一回的複製。而複製過程所需的反轉錄酵素和蛋白酵素，便是目前使用中的抗病毒藥物作用 (反轉錄酵素抑制劑「reverse transcriptase inhibitors; RTIs」和蛋白酵素抑制劑「protease inhibitors; PIs」) 的標的。而進入 CD4+ 淋巴球使用的 CD4+受器、chemokine 等輔助受器 (CXCR4、CCR5) 和嵌入 CD4+ 淋巴球的 DNA 所需的嵌入酵素，也是目前試驗藥物用以阻斷進入和防止成熟病毒產生的標的。

【愛滋病毒感染的抗病毒療法簡介】

自從 1987 年全世界正式開始使用第一個對抗人類免疫缺乏病毒〈簡稱愛滋病毒〉第一型感染的藥物 (zidovudine) 之後，相關愛滋病毒的臨床、基礎研究與抗愛滋病毒藥物的研發，日新月異。也因為這些藥物的使用，病毒複製受到控制，免疫功能得以重建，伺機性感染和腫瘤的發生率與死亡率隨之降低，因此，也為病患帶來了提昇生活品質的一線曙光。

2000 年美國的 *the Department of Health and Human Services (DHHS)* 和 *the Henry J. Kaiser Family Foundation* 邀集許多愛滋病專家，針對愛滋病毒感染的抗病毒療法，提出了新的建議，而世界愛滋病學會的專家也對於治療成人的愛滋病毒感染者做了建議。為了幫忙患者、醫事人員了解新的建議內容，我們嘗試摘譯整理其中重要部份，並加入相關的資訊，希望有助於醫事人員更了解抗病毒藥物的使用方法與副作用。針對減少愛滋病毒感染的懷孕婦女傳染新生兒、醫療場所針扎事件預防愛滋病毒傳染或性行為後預防傳染，並不在討論之內。

一、抗病毒藥物種類

抗病毒藥物，包括：1)、核甘酸反轉錄酶抑制劑 (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors; NRTIs)：zidovudine、stavudine、didanosine、zalcitabine、lamivudine、abacavir、tenofovir、FTC、2)、非核甘酸反轉錄酶抑制劑 (Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors; NNRTIs)：efavirenz、nevirapine、delavirdine 和 3)、蛋白酶抑制劑 (Protease Inhibitors; PIs)：saquinavir、ritonavir、indinavir、nelfinavir、amprenavir、lopinavir/ritonavir。臺灣地區目前可以取得的抗愛滋病毒藥物種類與相關的資訊，如表一、二、三所示。

二、使用抗病毒藥物的時機

針對成人感染者，何時該開始使用抗病毒療法呢？開始使用抗病毒療法的時機的建議，主要依賴 1)、是否出現臨床症狀；2)、CD4+淋巴球數多寡；3)、病毒量的高低。

1)、是否出現臨床症狀：當病患出現不明的發燒 (unexplained fever)、念珠菌感染 (candidiasis) 和愛滋病診斷的疾病 (AIDS-defining illnesses)，應予治療；

2)、CD4+淋巴球數多寡與病毒量的高低：

(1)、CD4+淋巴球數<350/毫升時，不論病毒量高低，應予治療。

(2)、CD4+淋巴球數介於 350 和 500/毫升之間時，病毒量>5,000/毫升（RT-PCR 方法）時，應予治療。

(3)、病毒量>30,000/毫升時，不論 CD4+淋巴球數多寡。

其它應使用抗病毒藥物的時機，還包括：新近感染、發生急性反轉錄病毒感染症候群的個案。此類個案，國外專家建議應考慮加入新的藥物或免疫治療等試驗。

雖然，有了抗病毒藥物使用建議，所有的問題並非解決了，因為藥物價格昂貴、使用複雜，且常出現短期與長期的副作用。因此，醫師應與患者討論藥物的副作用、好處與壞處，因應個人的特殊考量，再決定是否用藥、選擇那一組合用藥。

三、如何選用適當的藥物合併療法（表四）

目前合併藥物的選用上，有所謂三合一、四合一或多種藥物的組合。傳統三合一合併療法，指的是兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加上一種蛋白酶抑制劑（如表四），因其療效很好，又被稱為「高效能抗反轉錄病毒療法（highly active anti-retroviral therapy；HAART）」。因為藥物吸收的問題，新的建議並不推薦使用含有 saquinavir-hard gel（Invirase）的三合一合併療法。另外，新的研究發現：合併兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑和一種非核苷酸反轉錄酶抑制劑（efavirenz、nevirapine）或使用三種新的核苷酸反轉錄酶抑制劑（zidovudine [AZT、ZDV]、lamivudine [3TC]、abacavir），也有很好的療效。但是如果患者已使用過某種核苷酸反轉錄酶抑制劑或非核苷酸反轉錄酶抑制劑，這種不含蛋白酶抑制劑的三合一合併療法能否奏效，值得懷疑。再者，國內尚無 abacavir。

為了改善服用藥物的耐受性與減少服藥次數，含有兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加上兩種蛋白酶抑制劑四合一合併療法，也可考慮使用。它是利用蛋白酶抑制劑中的 ritonavir 以抑制 cytochrome P450 3A 酵素的活性，增加 saquinavir、indinavir 的血中濃度，以期達到增強抑制病毒的效果。目前建議的用藥是合併兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加上 ritonavir 每次 400 毫克 [5 cc 或 400 mg（四顆）]，一天二次）和 saquinavir（400 毫克、一天二次）。其它，可以考慮選用的四合一合併療法是合併兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑加上 ritonavir（100 毫克，一天二次）和 indinavir（800 毫克 [400 毫克/顆，一次二顆]，一天二次）。Ritonavir/saquinavir 的組合也可使用 100-200/800 毫克，一天二次；Ritonavir/indinavir 的組合也可使用 400/400 或 200/800 毫克，一天二次。如果選用

的核苷酸反轉錄酶抑制劑也可以使用一天二次（例如：AZT 300 毫克 [100 毫克/顆，一次三顆]、3TC 150 毫克 [150 毫克/顆，一次一顆]、d4T 40 毫克或 30 毫克 [40 毫克/顆 或 30 毫克/顆，一次一顆]、 ddI 200 毫克 [一次二顆]，一天二次），那麼，服藥次數即可簡化，而且食物的影響可以降低（注意：ddI 應在進食前一小時，或進食後一小時服用，以避免食物影響藥物吸收）。

但是，在臺灣地區抗病毒藥物的種類僅限於十種，可改變的選擇很有限。因此，臨床醫師應先了解患者的工作與生活狀況，向病患解釋藥物種類、使用方式、好處與可能遭遇的副作用（如表一、二、三）、副作用的處理方式等，並且在治療過程中，反覆地了解患者用藥方式、副作用種類和評估藥物遵從性（compliance、adherence）、有無造成藥物血中濃度下降的因素（例如：吸收變差或藥物間交互作用）等。為加強患者長期、終生使用抗病毒藥物，必須先建立良好的醫病關係、傾聽病患對於使用藥物的問題、設法協助患者解決這些問題、設立隨時可獲得的諮商管道，並藉助血液檢查（定期的病毒量與 CD4+ 淋巴球數檢驗），加強其服藥的意願。

這些藥物具有許多短期和長期使用相關的副作用。短期的副作用主要是腸胃不適、嘔吐、腹瀉、肝功能異常、泌尿結石、頭暈、夜夢等，短期的副作用主要是代謝性異常與脂肪意移位症候群（fat redistribution syndrome；lipodystrophy）。再者，這些藥物使用方式複雜，加上病毒容易突變的特性。因此，儘管臨床試驗的結果往往可達八、九成以上的病患血中病毒量可控制到檢驗不到的程度；但實際的臨床使用中，卻往往有高達三、四成的治療失敗、病毒量回升的結果。造成這種結果，主要的原因是愛滋病毒產生抗藥性。抗藥性病毒株的發生，源於初始感染了具抗藥性的病毒，或是患者血中藥物濃度不足，導致病毒產生抗藥突變。後者的原因大多是患者無法或不願按時規則地服藥。為了解決這個問題，除了加強患者服藥的遵囑性外，研究人員也正積極開發使用方便的藥物組合和研發強而有效的新類型藥物。

四、如何評估抗病毒藥物治療療效

在已開發國家中，目前最困擾臨床醫師的問題，並不是何時用藥、用什麼藥，而是在治療失敗時，是否有解救的處方（salvage therapy）。目前評估抗病毒藥物治療療效最好的方法是檢驗病毒量的變化，再佐以 CD4+ 淋巴球數和臨床症狀。使用前述的抗病毒

藥物合併療法（三合一或四合一）治療失敗，而須考慮換藥的情形，有下列幾種：1)、使用前述的合併療法四週後，血漿中病毒量（plasma viral load）無法下降 0.5-0.75 log，或八週後，血漿中病毒量無法下降 1.0 log；2)、經十二週治療後，血漿中病毒量仍然高於 500/毫升（有些建議是：經二十四週治療後，血漿中病毒量仍然高於 50/毫升）；3)、原先病毒量低於 500/毫升，但是後續的追蹤發現病毒量連續都高於 500/毫升；4)、排除因合併其它感染或接種疫苗所造成的病毒量上升外，患者的病毒量由最低（nadir）上升三倍（0.5 log）以上；5)、CD4+淋巴球數在兩次以上的檢驗中持續下降；6)、臨床病症惡化。另外，即使病患單單使用兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑就達到病毒量低於 500/毫升的程度，仍然要考慮換成三合一或四合一合併療法，以確保長期的療效。

如果，在定期血液檢查我們發現患者的病毒量回升（如前所列，virologic failure）時，首先應了解患者用藥方式、評估藥物遵從性（compliance、adherence）和有無造成藥物血中濃度下降的因素（例如：吸收變差或藥物間交互作用）等，和病患討論解決辦法後，再觀察一個月。在規則一個月服用原先使用的藥物後，再做病毒量與 CD4+淋巴球數檢驗，如果病毒量仍未下降，就必須考慮治療失敗的原因可能是病毒已產生抗藥性（resistance）了。

目前仍有多種新的反轉錄酶抑制劑與蛋白酶抑制劑正進行臨床試驗。其它新類型的藥物尚包括 CD4+和附屬受器阻斷劑和嵌入酵素的抑制劑，初步臨床的試驗都顯示不錯的效果。但是針對多變的愛滋病毒而言，藥物的治療仍需要多種類型的藥物組合，才能達到最好的抑制病毒複製的療效。但是，儘管患者接受了強有力的抗病毒藥物組合的治療後，用目前最敏感的檢驗方式無法在血漿中檢驗出病毒，但是病毒仍存在淋巴結或神經系統中。此時可能只有倚賴 CD8+毒殺細胞發揮根除病毒的功能了。

除了新藥物的研發試用外，目前仍在實驗階段的治療方式，還包括有計劃間斷性停藥（structured therapeutic interruption）和治療性疫苗接種（therapeutic vaccination）。研究發現，病毒量降低後，CD8+淋巴球的數目與功能都跟著降低。因此，利用計劃間斷性停藥，病毒量回升，間歇性刺激 CD8+淋巴球，以增加它的活性，可能有助於清除殘餘的病毒。但是，這些試驗的成效，有待較長時間的觀察。

歸納以上，因為現有的抗病毒藥物無法根除愛滋病毒，因此，愛滋病毒感染的治療必須仿效高血壓等慢性病，想要共控制病毒的複製，抗病毒藥物必須終生使用。因此迫

切的工作應是預防感染、研發疫苗和有效、安全、便宜、方便的藥物。

目前臺灣地區使用中的抗愛滋病毒藥物一覽表

表一、核苷酸反轉錄酶抑制劑 (Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors; NRTIs)

藥品學名(簡稱)	Zidovudine (AZT; ZDV)	Didanosine (ddI)	Zalcitabine (ddC)	Stavudine (d4T)	Lamivudine (3TC)
藥品商品名	Retrovir	Videx	HIVID	Zerit	Epivir
臺灣現有的單位劑量、劑型	100 毫克 膠囊 10 毫克/毫升	100 毫克 藥片	0.75 毫克 藥粒	40 毫克 膠囊 30 毫克 膠囊	150 毫克 藥粒
每日建議使用方法、劑量	一天三次,每次 200 毫克; 一天二次,每次 300 毫克,	體重 ≥60 公斤者,一天二次,每次 200 毫克; 體重 <60 公斤,一天二次,每次 125 毫克。	一天三次,每次 0.75 毫克。	體重 ≥60 公斤者,一天二次,每次 40 毫克; 體重 <60 公斤,一天二次,每次 30 毫克。	一天二次,每次 150 毫克。
食物對於口服吸收、血中濃度的影響	不受食物影響。	和食物併用會降低 ddI 的血中濃度達 55%。因此服藥時間應在進食前一小時,或進食後二小時,以避免食物影響藥物吸收。	不受食物影響。	不受食物影響。	不受食物影響。
常見副作用	貧血、白血球降低、腸胃不適、乳酸代謝性酸中毒(lactic acidosis)等。	胰臟炎、周邊神經炎、腸胃不適、腹瀉、乳酸代謝性酸中毒(lactic acidosis)。	胰臟炎、周邊神經炎、口腔炎、乳酸代謝性酸中毒(lactic acidosis)。	周邊神經炎、乳酸代謝性酸中毒(lactic acidosis)。較其它 NRTI 更仍容易抑制粒線體(mitochondria)的 DNA polymerase-γ, 易引起 lipodystrophy	乳酸代謝性酸中毒(lactic acidosis)。
注意事項	不要和 Stavudine (d4T)併用,兩者合用會降低彼此藥效。	1)、不宜與 Indinavir 同時服用。兩者最好分開使用。 2)、不宜併用制酸劑。 3)、如有腹痛現象,應儘速就醫。	1)、不要和 Didanosine (ddI)併用,兩者副作用相同。 2)、如有腹痛現象,應儘速就醫。		
其它	國外有 AZT (300 毫克)/3TC (150 毫克)合併膠囊,每次一顆,一天二次。	國內並無 25、50、150 毫克劑型。			

表二、非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors; NNRTIs)

藥品學名(簡稱)	Nevirapine	Efavirenz
藥品商品名	Viramune	Sustiva、Stocrite
臺灣現有的單位劑量、劑型	200 毫克 藥粒	200 毫克 膠囊
每日建議使用方法、劑量	每日一次服用 200 毫克,使用 14 日後,改為每日二次,每次 200 毫克。	睡前服藥,一次 600 毫克。
食物對於口服吸收、血中濃度的影響	不受食物影響。	不受食物影響。
常見副作用	疹子、肝功能異常、藥物性肝炎等。	疹子、肝功能異常、中樞神經系統症狀(頭暈、嗜睡、作夢、注意力不集中、幻想、失憶等)。
注意事項	如果疹子有惡化現象、發燒、皮膚、口腔或生殖器起水泡時,儘速就醫,停止服用該藥,並通知自己的醫師。	1)、如果疹子有惡化現象、發燒、皮膚、口腔或生殖器起水泡時,儘速就醫,並通知自己的醫師停止服用該藥。 2)、為減少副作用,此藥建議睡前服用。
其它	對於病毒量高於 100,000/毫升的者,歐美專家傾向於先使用傳統含蛋白酶抑制劑的抗病毒藥物,待病情量控制後,再考慮轉換為以此藥物合併二種核苷酸反轉錄酶抑制劑繼續使用	一、中樞神經系統症狀回會掉逐漸改善; 二、此藥在動物實驗中引致畸胎,因此,不可用於懷孕婦女。

表三、蛋白酶抑制劑 (Protease Inhibitors; PIs)

藥品學名(簡稱)	Indinavir	Ritonavir	Saquinavir (hard gel)	Saquinavir (soft gel)
藥品商品名	Crixivan	Norvir	Inverase	Fortovase
臺灣現有的單位劑量、劑型	400 毫克 膠囊	80 毫克/毫升	200 毫克 膠囊	200 毫克 膠囊
每日建議使用方法、劑量	每八小時服用一次，每次 800 毫克， <u>進食前一小時，或進食後二小時服用</u> 。	每十二小時服用一次，每次 7.5 毫升。	每日與 Ritonavir 併用二次：每次 Ritonavir 的劑量是 5 毫升而每次 Saquinavir (hard gel) 的劑量是 400 毫克。	每日三次，每次六顆。
食物對於口服吸收、血中濃度的影響	和食物併用會降低 Indinavir 的血中濃度達 79%。因此服藥時間應在 <u>進食前一小時，或進食後二小時</u> ，以避免食物影響藥物吸收。	和食物併用會增加 Ritonavir 的血中濃度達 15%，因此 <u>建議與食物併用</u> ，如此可同時減少藥物腸胃不適的副作用。	如果和 Ritonavir 併用時，食物並不會影響血中濃度	含較 <u>高脂肪</u> 的食物，可增加 Fortovase 血中濃度達六倍
常見副作用	腎結石、腸胃不適、膽色素上升、血糖上升、脂肪分佈改變症候群 (fat redistribution syndrome; lipodystrophy)；可能會引起血友病人容易出血。	腸胃不適、腹瀉、嘔吐、口唇四肢發麻、血糖上升、脂肪分佈改變症候群；可能會引起血友病人容易出血。	腸胃不適、腹痛、血糖上升、脂肪分佈改變症候群；可能會引起血友病人容易出血。	腸胃不適、腹瀉、血糖上升、脂肪分佈改變症候群；可能會引起血友病人容易出血。
注意事項	1)、為了減少腎結石的發生，必須飲用足量的水份。 <u>切記每日須水量要多於 2,500-3,000 cc</u> 。臺灣地區夏、秋季相當熱，水份需求量可能更高。因此，如果發生血尿、腰部酸痛，很可能發作前，水還是喝得不夠。 2)、一般而言，使用 Indinavir 造成的血中總膽色素 (total bilirubin) 上升約在 2 毫克/100 毫升 (正常參考值， <1.0 毫克/100 毫升)，僅有少數到達 4 毫克/100 毫升，繼續使用，大都會回復正常。但患者如有	1)、液體的 Ritonavir 不要冷藏。 2)、大多數患者初次使用時，可能無法耐受藥味或不易下嚥的副作用。幾位患者和廠商 (亞培公司) 提供的經驗和資料，可供參考。例如：同時飲用可可奶、蜂蜜、果糖或大量飲料稀釋 (避免酒、咖啡、茶等刺激性飲料)。 3)、液體的 Ritonavir 開瓶後，僅能保存一個月。使用時，應詳細記錄開瓶時間與保存期限。 3)、據亞培公司人員表示，膠囊的 ritonavir 應可望年底引進國	Saquinavir-hard gel 吸收很差 (生體可用率 [bioavailability] 約 3-4%)，目前已不被建議單獨與其他兩種 NRTIs (如表一) 合併使用。因此如果您還服用此藥，應考慮換成合併兩種蛋白酶抑制劑，意即和 Ritonavir 加上一個或兩個新的 NRTIs 或換一 NNRTI，每日劑量如上。Ritonavir (400 毫克)與 Inverase (Saquinavir-hard gel) (400 毫克) 的組合，約可增加 Inverase 血中濃度 8 倍	Fortovase (saquinavir-soft gel) 與 Ritonavir 合併使用時，個別所需的合適劑量多少，目前仍缺少較多的研究。但是，在未感染自願者所做的研究中 Ritonavir 與 Fortovase 的組合，約可增加 Fortovase 血中濃度的倍數如下： 1) Ritonavir(400 毫克)/Fortovase (800 毫克)：約 21 倍 2) Ritonavir(300 毫克)/Fortovase (800 毫克)：約 17 倍 3) Ritonavir(200 毫克)/Fortovase

	慢性肝炎或合併使用其它具有引起藥物性肝炎副作用的藥物時，必須留心追蹤。	內。		(800 毫克)：約 15 倍選用較低量的 Ritonavir，可能可降低它的不易入口的副作用。
其它：關於脂肪分佈改變症候群 (Fat redistribution syndrome； lipodystrophy)	脂肪分佈改變症候群指的是患者脂肪分佈改變：臉部、臀部和四肢的脂肪消失，而頸背部、腹部、乳房變得肥大；和血液檢查異常：血脂肪（膽固醇、三酸甘油酯）上升，葡萄糖耐受性變差，尿酸增加。這個病的成因不明可能與使用蛋白酶抑制劑有關。	目前本地所有的三種蛋白酶抑制劑中都會引起血脂肪（膽固醇、三酸甘油酯），特別是三酸甘油酯，而最易引起血脂肪上升的藥物是 Ritonavir。因血脂肪上升造成相關的併發症（胰臟炎、心血管疾病），仍少見。但是，如果患者年紀>45 歲又有冠狀動脈心臟病的危險因子時，必須留心。	如果使用 Statins 降血脂藥物時必須留心許多 Statins 會與蛋白酶抑制劑發生交互作用 Statins 的血中濃度上升增加副作用（藥物性肝炎、橫紋肌溶解症併腎衰竭等）。會發生交互作用的 Statins 藥物包括：Lovastatin、Simvastatin、Atorvastatin、Cerivastatin；而 Pravastatin、Fluvastatin 則不會與蛋白酶抑制劑發生交互作用	脂肪分佈改變症候群的治療方法，現在仍不清楚。可能的方法包括： 1)、改變病毒藥物：此法可能改善血脂肪的上升，可能無法改變體型的變化。 2)、整型手術：短暫療效。腹部抽脂則無效，因為脂肪是沉積於腹腔內部並不是皮下。而且，抽脂手術有危險。 3)、生長激素：對於身體型態的改善和血脂肪降低可能有幫忙。但是此藥並不易取得。

表四、新的愛滋病毒感染的抗病毒合併療法建議

參考等級	選擇藥物的種類與合併方式	評語												
最好的選擇	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><u>Column A</u></td> <td style="text-align: center;"><u>Column B</u></td> </tr> <tr> <td>1)、 Indinavir</td> <td>1)、 ZDV + ddI</td> </tr> <tr> <td>2)、 Ritonavir</td> <td>2)、 d4T + ddI</td> </tr> <tr> <td>3)、 Saquinavir soft-gel</td> <td>3)、 ZDV + 3TC</td> </tr> <tr> <td>4)、 Ritonavir + Saquinavir soft-gel 或 Saquinavir hard-gel</td> <td>4)、 d4T + 3TC</td> </tr> <tr> <td>5)、 Efavirenz</td> <td>5)、 ddI + 3TC</td> </tr> </table>	<u>Column A</u>	<u>Column B</u>	1)、 Indinavir	1)、 ZDV + ddI	2)、 Ritonavir	2)、 d4T + ddI	3)、 Saquinavir soft-gel	3)、 ZDV + 3TC	4)、 Ritonavir + Saquinavir soft-gel 或 Saquinavir hard-gel	4)、 d4T + 3TC	5)、 Efavirenz	5)、 ddI + 3TC	從 <u>Column A</u> 任選擇一種，加上 <u>Column B</u> 任一種（兩種 NRTIs）
<u>Column A</u>	<u>Column B</u>													
1)、 Indinavir	1)、 ZDV + ddI													
2)、 Ritonavir	2)、 d4T + ddI													
3)、 Saquinavir soft-gel	3)、 ZDV + 3TC													
4)、 Ritonavir + Saquinavir soft-gel 或 Saquinavir hard-gel	4)、 d4T + 3TC													
5)、 Efavirenz	5)、 ddI + 3TC													
可替代的選擇	Nevirapine + <u>Column B</u> 任一種。	臨床使用經驗仍然不夠多。												
通常不建議使用的用法	1)、 只用 <u>Column B</u> 中的二種 NRTIs 2)、 Saquinavir, hard gel + <u>Column B</u> 中的二種 NRTIs	Saquinavir, hard gel 吸收很差。												
不建議使用的用法	1)、 所有的單一藥物療法 2)、 d4T + ZDV 3)、 ddC + ddI 4)、 ddC + d4T 5)、 ddC + 3TC	因為藥物間作用相互拮抗或副作用重複。												