

抗反轉錄病毒藥物 (anti-retroviral agents) 已經被證實可以延長感染人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus; HIV) 病患生命。然而，因為生命週期的延長，許多併發症，包括肺部、心臟、腸胃道與腎臟的發生率卻逐漸增加。目前使用於治療 HIV 感染的藥物分類包括核苷酸反轉錄酶抑制劑、非核苷酸反轉錄酶抑制劑、與蛋白酶抑制劑。本文將針對感染 HIV 病患於加護病房常見併發症、與使用治療 HIV 感染藥物須注意事項進行討論，有關於 HIV 感染的治療，請參考國際成人免疫不全症候群 (adult immune deficiency syndrome; AIDS) 學會於 2006 年發表之治療指引。

與 HIV 感染相關的併發症

呼吸衰竭是感染 HIV 病患住進加護病房最常見的原因之一，雖然比例逐年下降。肺囊蟲肺炎、細菌性肺炎、與結核病仍然是使感染 HIV 病患發生呼吸衰竭最重要的病因，其他非感染性因素，包括肺氣腫與氣喘，也隨著感染 HIV 病患生命週期的延長而增加。另外一個常見造成這類族群病患發生呼吸衰竭的原因是免疫重構症候群 (immune reconstitution syndrome)，因為使用了抗反轉錄病毒藥物，而使得病患原本的呼吸道疾病惡化。這樣的情形通常發生於使用抗反轉錄病毒藥物後幾天到幾個禮拜時，肇因於免疫系統對某些病原菌抗原的免疫反應。發生成人呼吸窘迫症 (acute respiratory distress syndrome; ARDS) 而需要使用呼吸器輔助呼吸的 HIV 感染病患，仍然需要以低潮氣容積與低高原壓力的治療原則治療。這些原則對於感染 HIV 病患尤其重要，因為這類病患使用呼吸器發生氣胸的機率較高。此類病患發生院內感染最常見的病原菌包括綠膿桿菌與金黃色葡萄球菌，尤其是具抗藥性的金黃色葡萄球菌，發生此類感染是 HIV 感染病患死亡的重要危險因子之一，因此在投與經驗性抗生素時必須選用針對這些病原菌之抗生素。

抗反轉錄藥物可能造成血脂異常、胰島素抗性，甚至是糖尿病。這些副作用可能使得這類病患發生心血管疾病的機率增加。而且，這類病患接受經皮冠狀動脈介入治療發生再阻塞的機率比未感染 HIV 病患高，雖然原因未明，但是使用塗藥支架或許可以降低再阻塞機率。

因為病毒性肝炎導致的末期肝臟病變是造成感染 HIV 病患死亡常見的原因，抗反轉錄病毒藥物中，有三種藥物對 B 型肝炎病毒具有活性，分別是 lamivudine、emtricitabine 與 tenofovir。如果病患同時感染 B 型肝炎病毒與 HIV 病毒，可以考慮合併使用對 B 型肝炎病毒具有活性的抗反轉錄酶藥物。於加護病房中，應該持續使用這些藥物，因為停藥後可能使得 B 型肝炎再發。干擾素與治療 C 型肝炎抗病毒藥物 ribavirin 的副作用與藥物交互作用，包括嚴重中性球低下、血小板低下、與藥物相關的貧血，使得病患於加護病房較不適合使用這些藥物。但是已經在使用這些治療 C 型肝炎藥物之病患應該繼續治療，並且持續監測血球數目與相關可能發生之副作用。最重要的，核苷酸反轉錄酶抑制劑，特別是 stavudine 可能引發乳酸中毒、肝臟損傷，甚至可能引發急性肝臟衰竭。若發生急性肝臟衰竭，死亡率高達 50%，必須立即停止使用這類藥物。

因為與感染 HIV 有關的腎臟病變、B 型肝炎、C 型肝炎、糖尿病或是高血壓而引發的末期腎臟病變，同樣為造成死亡或住院的常見原因。處理與感染 HIV 有關末期腎臟病變的方法包括透析與腎臟移植。因為感染 HIV 顯然是引發腎臟病變一個重要的危險因子，所以使用抗反轉錄病毒藥物或許可以延緩疾病進

程。

於加護病房使用治療 HIV 感染藥物

於重症病患使用抗反轉錄酶藥物是個很大的挑戰，因為重症病患經常不適合口服藥物，且這類病患可能需要許多不同的藥物治療，藥物與藥物之間的交互作用（見表二）也是非常的複雜、除此之外，因為病患也可能是因為抗反轉錄病毒藥物引發的副作用而轉入。以下就於加護病房使用治療 HIV 感染藥物進行討論。

藥物的投與、吸收與劑量

目前大部分的抗反轉錄酶藥物都是口服投與，以錠劑或是膠囊方式服用，少數藥物有液劑劑型，只有 zidovudine 有靜脈注射劑型。沒有口服液劑劑型的藥物，可以將膠囊打開、或是將錠劑磨碎，溶於水後從鼻胃管投與。目前並不清楚這樣的投與方式是否會影響藥物血中濃度、甚至是藥效，但是要注意的是，持續釋放型藥物與腸溶錠不可以磨碎，對持續釋放型藥物而言，這樣會使大量藥物劑量一次釋放出來，使得血中濃度過高，可能引起與劑量相關之副作用。對腸溶錠而言，磨碎藥物會使藥物被胃酸破壞，使得血中濃度過低，可能導致治療失敗。加護病房病患經常因為腸胃道蠕動不佳、持續性的管餵、鼻胃管抽吸、以及使用制酸劑預防壓力性潰瘍而影響藥物的口服吸收。舉例來說 atazanavir 與 nelfinavir 就需要與食物併服、且在酸性的環境下吸收較佳。除此之外，經常使用於預防或治療壓力性潰瘍的 H₂ 受體阻斷劑（例如 ranitidine 與 famotidine）與質子幫浦阻斷劑（例如 esomeprazole、omeprazole 與 pantoprazole）不可與 atazanavir 併用。

肝臟、腎臟功能不佳將會影響抗反轉錄酶藥物的代謝與排除（見表三）。腎臟功能不佳影響所有核苷酸反轉錄酶藥物的排除，除了 abacavir 之外，因此需要調整劑量。而且此類病患並不適合接受固定劑量合併的複方藥物。肝臟功能不全會影響許多蛋白酶抑制劑與非核苷酸反轉錄酶抑制劑的代謝，同樣需要調整藥物劑量。

藥物交互作用與副作用

抗反轉錄酶藥物，特別是非核苷酸抗反轉錄酶抑制劑、ritonavir 增強的蛋白酶抑制劑，與許多經常在加護病房使用的藥物有重要的藥物交互作用。舉例來說，非核苷酸抗反轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑可能顯著地增加 midazolam 的血中濃度，使得非依賴呼吸器病患發生呼吸抑制、中樞神經抑制。雖然較新的抗反轉錄酶藥物的副作用已經較早期藥物來得少，但是許多嚴重的、可能危及生命的副作用仍然是非常重要的，包括藥物過敏、史蒂文生症候群、肝臟壞死、胰臟癌與乳酸中毒。舉例來說，使用 abacavir 的病患約有 8% 可能發生嚴重的全身性過敏反應，這些症狀通常發生於剛開始服用的 6 週內，症狀包括發燒、頭痛、噁心嘔吐、廣泛性紅斑等等。大部分的症狀於停藥後 48 小時內會緩解，但是需要注意的是，若未停藥繼續服用，症狀可能加劇，且演變成呼吸衰竭或低血壓。如果發生疑似由抗反轉錄酶藥物引發的副作用，須立即停止使用可能有關的藥物。

於加護病房的治療策略

抗反轉錄酶藥物可以改善感染 HIV 病患的免疫反應。目前為止，雖然沒有於加護病房內使用這些藥物對 CD4 細胞數目與血清 HIV RNA 濃度，甚至是對死亡率影響的研究，但使用這些藥物改善病患免疫

功能可能是有幫助的。對於慢性 HIV 感染病患，抗反轉錄酶藥物可以改善病患免疫功能，而免疫功能的回復可以降低伺機性感染與發生癌症的機率。這些作用或許可以降低感染 HIV 重症病患發生併發症與死亡的機會。對於已經在使用這類藥物的重症病患，突然停藥可能使病毒產生抗藥性。特別是 efavirenz 與 nevirapine，因為這些藥物的半衰期較長，停藥後可能其他藥物已經排除，這兩個藥物仍然留在身體中，形成功能性的單一療法，可能造成病毒抗藥性。在加護病房使用抗反轉錄酶藥物有許多障礙，包括免疫重構症候群、複雜的藥物動力學、藥物之間的交互作用以及投與方式的困難，雖然目前沒有針對感染 HIV 重症病患的隨機分派試驗或是治療指引，目前仍然建議若病患轉入加護病房之前已經在服用抗反轉錄酶藥物，且有病毒抑制的證據，例如血清中 HIV RNA 病毒量低於可以偵測的程度，應該繼續使用此類藥物，並且監測其可能的副作用，並且避免可能的交互作用。但是，對血清 HIV RNA 仍偵測的到之病患繼續使用抗反轉錄酶藥物的效果，目前仍不清楚。另一方面，之前未使用過抗反轉錄酶藥物的病患，過去的研究發現，感染 HIV 病患，特別是因為肺囊蟲肺炎轉入的，其預後最差。但相對的，這些病患接受抗反轉錄酶藥物治療的效果也較明顯。於加護病房使用抗反轉錄酶藥物目前的建議為，當轉入時 CD4 細胞數目低於 200 每立方毫米時，這些病患發生伺機性感染的機率較高，且留在加護病房的時間可能較長，因此必須使用抗反轉錄酶藥物治療。同時，這類病患應該預防伺機性感染的發生，例如使用 trimethoprim-sulfamethoxazole 預防肺囊蟲肺炎感染。整個治療策略請參見圖一。

結論

抗反轉錄病毒藥物已經改變 HIV 感染病患長期的預後，延長病患的生命。然而，於加護病房使用這些藥物可能遭遇許多困難，包括病患肝、腎功能，劑量調整、以及藥物動力學的變化、複雜的藥物交互作用，唯有對藥物有更多的了解，配合臨床經驗，才能於日常執業時正確地使用這些藥物。

參考文獻

1. Aberg JA, Gallant JE, Anderson J, et al. HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2004; 39(5): 609-29.
2. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, et al. International AIDS Society-USA panel. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 2006; 296(7): 827-43.
3. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, et al. Immune reconstitution in HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 2004; 38(8): 1159-66.
4. Huang L, Quartin A, Jones D, Havlir DV. Intensive care of patients with HIV infection. N Engl J Med. 2006; 355(2): 173-81.

表一 常用抗反轉錄病毒藥物劑型、常用劑量（粗體字為本院有的品項）（摘自 <http://www.AIDSinfo.nih.gov>）

藥物	常用劑量	食物對藥物影響	口服生體可用率	血中/細胞內半衰期	排除	常見副作用
核苷酸反轉錄酶抑制劑（nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NRTIs）						
Abacavir (Ziagen®) ABC	300 mg PO BID or 600 PO QD	無顯著影響，但酒精會 增加 41% 血	83%	1.5/12-26 小 時	腎臟	過敏反應可 能致命(見內 文)

		中濃度				
Didanosine (Videx®) DDI	體重大於 60 公斤: 400 mg PO QD 體重小於 60 公斤: 250 mg PO QD 或 125 mg PO BID	降低 55% 血 中濃度, 進食 前半小時或 2 小時後服 用	30-40%	1.5/>20 小時	腎臟 (50%)	胰臟炎、周邊 神經病變、噁 心、腹瀉。罕 見乳酸中 毒、肝臟損傷
Emtricitabine (Emtriva®) FTC	200 mg PO QD	無顯著影響	93%	10/>20 小時	腎臟	副作用較少 見, 罕見乳酸 中毒、肝臟損 傷
Lamivudine (Epivir®) 3TC	150 mg PO BID 或 300 mg PO QD	無顯著影響	86%	5-7/18-22 小 時	腎臟	副作用較少 見, 罕見乳酸 中毒、肝臟損 傷
Stavudine (Zerit®) d4T	體重大於 60 公斤: 40 mg PO BID 體重小於 60 公斤: 30 mg PO BID	無顯著影響	86%	1/7.5 小時	腎臟 (50%)	周邊神經病 變、脂肪變 性、胰臟炎、 肝臟損傷、高 血脂
Tenofovir (Viread®) TDF	300 mg PO QD	無顯著影響	空腹時 25%, 飲用高 脂飲食時 39%	17/>60 小時	腎臟	頭痛、噁心、 嘔吐、腹脹、 乳酸中毒、肝 臟損傷
Zalcitabine (Hivid®) ddC	0.75 mg PO TID	無顯著影響	85%	1.2/?小時	腎臟 (70%)	周邊神經 炎、乳酸中 毒、肝臟損 傷、胰臟炎
Zidovudine (Retrovir®) AZT, ZDV	300 mg PO BID 或 200 mg PO TID	無顯著影響	60%	1.1/7 小時	代謝物 (GAZT) 由 腎臟排除	骨髓抑制、腸 胃不適、頭痛、失眠、乳 酸中毒、肝臟 損傷

非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs)

Delavirdine (Rescriptor®) DLV	400 mg PO TID	無顯著影響	85%	5.8 小時	腎臟 (51%)、糞 便 (44%)	皮疹、 AST/ALT 上 升
Efavirenz (Stocrin®)	600 mg PO QD	空腹服用、或 於睡前服用	高脂食物會 使血中濃度	40-55 小時	腎臟 (14-34%)	皮疹、中樞神 經系統症

EFV			增加 40-80%		、糞便 (16-61%)	狀、AST/ALT 上升
Nevirapine (Viramune®) NVP	前 14 天使 用 200 mg PO QD 之 後 200 mg PO BID	無顯著影響	>90%	25-30 小時	腎臟 (80%)、糞 便 (10%)	皮疹、肝臟損 傷
蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors; PIs)						
Amprenavir (Agenerase®) APV	1400 mg PO QD	無顯著影 響,但應避免 服用高脂飲 食	-	7.1-10.6 小時	肝臟代謝	腸胃道不 適、皮疹、高 血脂、 AST/ALT 上 升
Atazanavir (Reyataz®) ATV	400 mg PO QD	於食物併 服,避免服用 制酸劑	-	7 小時	肝臟代謝	高膽紅素、高 血糖、延長 PR 間距
Fosamprenavir (Lexiva®) f-APV	未使用過 ARV 病患: 1400 mg PO BID 過去使用 過 PI 病患: 700 mg + RTV 100 mg PO BID	無顯著影響	-	7.7 小時	肝臟代謝 (3A4 抑制 劑)	皮疹、噁心嘔 吐、頭痛、高 血脂、 AST/ALT 上 升
Indinavir (Crixivan®)	800 mg PO Q8H	進食前 1 小 時或 2 小時 後服用,可以 配合脫脂牛 奶或低脂飲 食	65%	1.5-2 小時	肝臟代謝 (3A4 抑制 劑)	腎臟結石、腸 胃道不適、高 血脂、高膽紅 素
Lopinavir + Ritonavir (Kaletra®) LPV/r	LPV 400 mg + RTV 100 mg PO BID 或 LPV 800 mg + RTV 200 mg PO QD	無顯著影響	-	5-6 小時	肝臟代謝 (3A4 抑制 劑與受質)	同 indinavir
Nelfinavir (Viracept®) NFV	1250 mg PO BID 或 750 mg PO TID	與食物併服	20-80%	3.5-5 小時	肝臟代謝 (3A4 抑制 劑與受質)	同 indinavir

Ritonavir (Norvir®) RTV	600 mg PO Q12H 配合其他 PI 作為增 強療法時: 100-400 mg/day	與食物併服	-	3-5 小時	肝臟代謝 (3A4 與 2D6)	同 indinavir
Saquinavir (Invirase®) SQV	與 RTV 併 用: RTV 100 mg + SQV 1000 mg PO BID	當與 RTV 併 用時, 進食前 後 2 小時內 服用	4%	1-2 小時	肝臟代謝 (3A4 抑制 劑與受質)	同 indinavir
Tipranavir (Aptivus®) TPV	TPV 500 mg + RTV 200 mg PO BID	當與 RTV 併 用時, 進食前 後 2 小時內 服用	-	6 小時	肝臟代謝 (3A4 抑制 劑與受質)	肝臟毒性、肝 炎、皮疹、高 血脂、高血糖
病毒融合抑制劑 (fusion inhibitors)						
Enfuvirtide (Fuzenon®) T20	90 mg SC BID	-	84.3% (相較 於 IV 注射)	3.8 小時	-	局部注射部 位疼痛、增加 細菌性肺炎 機率、過敏反 應

表二 不可與特定蛋白酶抑制劑或非核苷酸反轉錄酶抑制劑併用之藥物 (摘自
<http://www.AIDSinfo.nih.gov>)

	蛋白酶抑制劑	非核苷酸反轉錄酶抑制劑
鈣離子阻斷劑 (bepiridil)	amprenavir/fosamprenavir、 atazanavir、ritonavir、tipranavir	-
心血管藥物 (amiodarone、 propafenone、flecainide、 quinidine)	不可與 amiodarone 併用: indinavir、 ritonavir、tipranavir 不可與 flecainide 與 propafenone 併用: lopinavir/ritonavir、ritonavir、tipranavir 不可與 quinidine 併用: ritonavir、 tipranavir	-
降血脂藥物 (simvastatin、 lovastatin)	所有蛋白酶抑制劑	delavirdine
結核病藥物 (rifampin、 rifapentin、rifabutin)	所有蛋白酶抑制劑	所有非核苷酸反轉錄酶抑制劑
抗組織胺藥物 (astemizole、 terfenadine)	所有蛋白酶抑制劑	delavirdine、efavirenz
腸胃道藥物 (cisapride、 PPIs、H2-blockers)	cisapride: 所有蛋白酶抑制劑 PPIs: atazanavir	不可與 cisapride 併用: delavirdine、efavirenz 不可與 PPIs 併用: delavirdine

		不可與 H2-blockers 併用： delavirdine
精神或中樞神經藥物 (pimozide、midazolam、 triazolam)	不可與 pimozide 併用：所有蛋白酶抑 制劑 不可與 midazolam、triazolam 併用：所 有蛋白酶抑制劑	-
其他藥物	不可與口服避孕藥併用： amprenavir/fosamprenavir fluticasone: lopinavir/ritonavir、 ritonavir、tipranavir	delavirdine與amprenavir、 fosamprenavir、carbamazepine、 phenobarbital及phenytoin不可併 用 不可與 voriconazole 併用： efavirenz

表三 常見抗反轉錄酶病毒藥物肝腎功能不全病患劑量調整 (摘自 <http://www.AIDSinfo.nih.gov>)

	腎臟功能不全	肝臟功能不全
核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NRTIs)		
Combivir®、Trizivir®與 Epzicom®等複方藥物不建議使用於 GFR 低於 50 ml/min 病患		
Abacavir (Ziagen®)	不需調整	目前無調整劑量建議
Didanosine (Videx®)	GFR 30-59: 200 mg (>60 公斤)、125 mg (<60 公斤) GFR 10-29: 125 mg (>60 公斤)、100 mg (<60 公斤) GFR <10: 100 mg(>60 公斤)、75 mg(>60 公斤) CAPD 或 HD: 以 GFR<10 劑量投與	
Emtricitabine (Emtriva®)	GFR 30-49: 200 mg PO Q48H GFR: 15-29: 200 mg PO Q72H GFR <15 或 HD: 200 mg PO Q96H	
Lamivudine (Epivir®)	GFR 30-49: 150 mg PO QD GFR 15-29: 150 mg PO QD 接著 100 mg PO QD GFR 5-14: 150 mg PO QD 接著 50 mg PO QD GFR<5 或 HD: 50 mg PO QD 接著 25 mg PO QD	
Stavudine (Zerit®)	GFR 26-50: 20 mg PO Q12H (>60 公 斤)、15 mg PO Q12H (<60 公斤) GFR 10-25: 20 mg PO Q24H (>60 公 斤)、15 mg PO Q24H (<60 公斤)	
Tenofovir (Viread®)	GFR 30-49: 300 mg PO Q48H GFR 10-29: 300 mg PO BIW ESRD 或 HD: 300 mg PO QW	

Zalcitabine (Hivid®)	GFR 10-40: 0.75 mg PO BID GFR <10: 0.75 mg PO QD	
Zidovudine (Retrovir®)	嚴重腎臟功能不全或接受 HD: 100 mg PO TID	
非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs)		
Delavirdine (Rescriptor®)	不需調整	無調整劑量建議、謹慎使用
Efavirenz (Sustiva®)	不需調整	無調整劑量建議、謹慎使用
Nevirapine (Viramune®)	不需調整	目前並無相關研究，不建議使用於中度至 重度肝臟功能受損病患
蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors; PIs)		
Amprenavir (Agenerase®)	不建議使用	不建議使用
Atazanavir (Reyataz®)	不需調整	Child-Pugh 7-9: 300 mg PO QD Child-Pugh >9: 不建議使用
Fosamprenavir (Lexiva®)	不需調整	Child-Pugh 5-8: 700 mg PO BID Child-Pugh 9-12: 不建議使用
Indinavir (Crixivan®)	不需調整	輕度至中度肝臟功能受損: 600 mg PO Q8H
Lopinavir + Ritonavir (Kaletra®)	不需調整	無調整劑量建議、謹慎使用
Nelfinavir (Viracept®)	不需調整	
Ritonavir (Norvir®)	不需調整	
Saquinavir (Fortovase®)	不需調整	
Tipranavir (Aptivus®)	不需調整	無調整劑量建議、謹慎使用 TPV 與 RTV 不建議使用於中重度肝臟功 能不全病患
融合抑制劑 (fusion inhibitors)		
Enfuvirtide (Fuzeon®)	不需調整	無調整劑量建議

圖一 於加護病房使用抗反轉錄酶藥物之策略 (摘自參考文獻 4)

