



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：張婉珍

創刊：94年3月15日

100年12月第82期

地址：臺北市大同區鄭州路145號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

## 本期專題

1. 藥物介紹：Raltegravir (Isentress®)
2. 藥物安全資訊

### 藥物介紹：Raltegravir (Isentress®)

撰稿：徐瑋謙藥師；校稿：王淑孟主任

#### 壹、前言

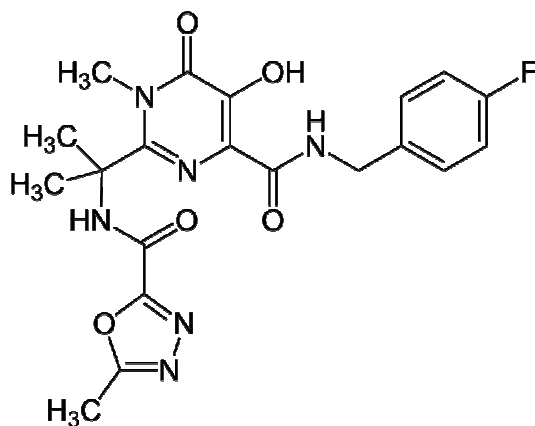
Raltegravir 是新一代人類免疫缺乏病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 治療藥物，為 HIV-1 嵌合酶抑制劑。Raltegravir 於 2007 年 10 月通過 FDA 核准上市，商品名 Isentress® (圖一)，治療對象為曾使用其它雞尾酒療法之藥物，經治療後失敗、產生抗藥性之患者；2009 年 7 月則擴大至所有 HIV 患者均可使用，台灣則是在 2011 年 7 月列為一線用藥。<sup>1</sup>



圖一、Raltegravir (Isentress®) 藥品外觀<sup>8</sup>

## 貳、 臨床藥理作用機轉

Raltegravir 之化學名為 N-(2-(4-(4-fluorobenzylcarbamoyl)-5-hydroxy-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)propan-2-yl) (圖二)。



圖二、Raltegravir 化學結構式

HIV 病毒複製之機轉分為六個步驟，第一步驟為 HIV 病毒和宿主 CD4 淋巴球細胞融合作用，其次為 HIV 病毒的 RNA 在細胞質內的反轉錄作用，第三步驟為反轉錄完成之病毒雙股 DNA 和嵌入酶 (Integrase enzyme) 結合，預備進入宿主細胞核的嵌入作用；第四步驟為在細胞核內，病毒雙股 DNA 和宿主之 DNA 結合之作用；第五步驟為病毒雙股 DNA 和所需蛋白質結合的組裝作用，最後一個步驟為複製好之病毒突破 CD4 細胞，造成 CD4 細胞死亡之作用。其中的第三步驟，HIV 病毒的 RNA 在宿主細胞質內，進行反轉錄並完成病毒雙股 DNA 複製後，和嵌入酶結合，而後進入宿主細胞核內，進行病毒 DNA 的部分切除；當病毒 DNA 經部分切除後，才能進行之後的各種作用。<sup>2</sup>

Raltegravir 為嵌入酶之抑制劑，能抑制 HIV-1 嵌入酶之催化活性，並且可阻斷 HIV-1 的雙股 DNA 共價插入或嵌入宿主細胞 DNA 之作用。嵌入失敗的 HIV-1 雙股 DNA 無法複製成新的病毒，因此可遏阻病毒感染擴大。在空腹狀態下，raltegravir 可快速為身體所吸收，其  $T_{max}$  約為投藥後 3 小時，血漿蛋白結合率為 83%；代謝有 51% 由糞便排除，32% 由尿液。

## 參、 用法與注意事項

Raltegravir 之建議劑量為 400 mg，一天兩次，每日服用時間需固定。對於下列患者應特別注意：<sup>3</sup>

- 一、包括慢性肝炎在內，有既存的肝功能異常者，在使用抗反轉錄病毒合併治療時，發生肝功能異常頻率較高，對於這類患者應定期追蹤肝指數。對於輕至中度肝功能損害者，無劑量調整之必要。
- 二、因 raltegravir 可透析程度仍未知，應避免正進行透析的患者，在透析前服藥。
- 三、在治療初期，對抗反轉錄病毒產生反應之患者，會發生免疫重建症候群 (immune reconstruction inflammatory syndrome)，可能會因不活躍或殘留的伺機性感染 (如鳥型

分枝桿菌、巨細胞病毒、肺囊蟲肺炎與結核病、或帶狀皰疹病毒再活化），而出現發炎反應。

四、Raltegravir 之懷孕分級為 C，若需在懷孕期間使用，需謹慎評估對胎兒的潛在風險。

五、愛滋母親不該母乳哺餵，以免傳染愛滋病毒給嬰兒。而服用 raltegravir 者，亦不建議哺餵母乳。

六、Raltegravir 在不到 16 歲兒科病人的安全性和有效性尚未確定。

## 肆、副作用

整體而言，Raltegravir 對抗反轉錄病毒 (antiretroviral, ARV) 的藥物耐受度佳。在一項 Phase III 的隨機分派臨床試驗中，實驗組使用 raltegravir 建議劑量 400 mg，每日兩次，並合併其他高效抗愛滋病毒療法 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART) 的藥物；對照組則以安慰劑合併其他 HAART 藥物進行比較。結果發現在比較實驗組與對照組患者最常見的不良經驗分別有腹瀉 (22.3% 與 23.6%)、噁心 (13.2% 與 14.8%)、頭痛 (11.5% 與 13.1%)、鼻咽炎 (11.3% 與 6.8%)、疲勞 (11.0% 與 5.5%)、上呼吸道感染 (13.0% 與 8.9%)。在這項試驗中，接受 raltegravir 並搭配其他 HAART 藥物治療的實驗組患者，因不良經驗而中斷治療的比例為 3.9%，對照組則為 4.6%。<sup>4</sup>

## 伍、藥物交互作用

Raltegravir 主要是由葡萄糖醛酸酶 (UDP-glucuronosyltransferase, UGT1A1) 媒介的葡萄糖醛酸化 (glucuronidation) 途徑代謝，相較於其他 ARV，例如蛋白酶抑制劑 (Protease inhibitor, PI)、非核苷反轉錄酶抑制劑 (Non-nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)，本藥因為非 cytochrome P450 之受質，不會抑制或誘導 CYP3A4，所以藥物交互作用的問題較少。特別需要注意的是，與抗結核藥物中的 rifampin 使用時，因其為強的 UGT1A1 誘導藥物，可能會降低 raltegravir 的血中濃度。<sup>5</sup> 而其他較不強烈的代謝酶誘導藥物，如 efavirenz, nevirapine, rifabutin，則可依建議劑量使用，不須調整。

## 陸、建議

一旦開始接受愛滋病藥物治療，就必須終身服用抗病毒藥物，常見的治療為雞尾酒療法。病人若因無法適應藥物之副作用，而經常予以更換，則容易出現抗藥性。因此，病人的藥物治療若要能穩定且長期使用，除了有效性，藥物副作用是否能為患者體質所接受就顯得格外重要。Raltegravir 的副作用較其他抗病毒藥物低，因其不影響血脂，<sup>6</sup> 或較無心臟方面的副作用，且因代謝路徑不經 CYP450 的關係，較少有藥物交互作用。但有大型研究指出，以 2 種核苷類反轉錄酶抑制劑 (Nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) 搭配 PI 的組合，和 2 種 NRTI 搭配 raltegravir 的組合來比較，發現以 raltegravir 代替已經有抗藥性的 PI，對於原本已經具有 NRTI 抗藥性的病人來說，用 raltegravir 替代反而會有較高的抑制病毒失敗率，<sup>7</sup> 這些都是在選擇用藥時須考慮的地方。

### 柒、參考資料

1. 衛生署疾病管制局。愛滋病檢驗及治療指引。台北：衛生署疾病管制局，2010: 32.
2. Zhu K, Dobard C, Chow SA. Requirement for integrase during reverse transcription of human immunodeficiency virus type 1 and the effect of cysteine mutations of integrase on its interactions with reverse transcriptase. *J Virol.* 2004; 78(10): 5045-55.
3. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, et al. Safety and Efficacy of the HIV-1 Integrase inhibitor Raltegravir (MK-0518) in Treatment-Experienced Patients with Multidrug-Resistant Virus: A Phase II Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2007; 369(9569): 1261-9.
4. Steigbigel R, Kumar P, Eron J, et al. 48-Week Results from BENCHMRK-2, a Phase III Study of Raltegravir (RAL) in Patients Failing Antiretroviral Therapy (ART) with Triple-Class Resistant HIV-1. The 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, Feb 3-6, 2008.
5. Mena1 A, Vazquez P, Castro A, et al. Clinical experience of raltegravir-containing regimens in HIV-infected patients during rifampicin-containing treatment of tuberculosis. *J. Antimicrob, Chemother.* 2011; 66(4): 951-952.
6. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS.* 2010; 24(16): 2602.
7. UpToDate online 17.1. Accessed Nov, 2011.

## 藥物安全資訊

撰稿：張婉珍藥師；校稿：楊淑瑜組主任

### 壹、Fenofibric acid (Trilipix<sup>®</sup>) 不會降低第 2 型糖尿病人發生重大心血管事件發生機率

根據 ACCORD 臨床試驗 (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid trial) 指出，第 2 型糖尿病人合併 simvastatin 及 fenofibric acid，與單獨使用 simvastatin 比較，並不會降低中風、心臟病機率。

FDA 要求 Trilipix<sup>®</sup> 製造廠進行更進一步的研究，以瞭解正在使用 simvastatin 且為高心血管發病風險者，再併用 fenofibric acid 後的效益。

雖然本院使用中的 fenofibric acid 為 Lipanthyl<sup>®</sup>，廠牌並非 ACCORD 試驗之 Trilipix<sup>®</sup>，但治療者仍應評估使用的風險及效益。

### 貳、參考資料

1. Food and Drug Administration. MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Safety Information. FDA Drug Safety Communication: Review update of Trilipix (fenofibric acid) and the ACCORD Lipid trial. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278837.htm> Accessed Nov, 2011.