



# 臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：官政秀

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

106 年 2 月第 143 期

## 本期專題

1. 愛滋病暴露前口服預防性投藥: TRUVADA<sup>®</sup>介紹
2. 藥物安全資訊：全身性麻醉劑及鎮靜劑對胎兒或幼兒的影響

## 愛滋病暴露前口服預防性投藥: TRUVADA<sup>®</sup>介紹

撰稿：郭琬蓉總藥師；校稿：樓亞洲主任

### 壹、前言

根據衛生福利部疾病管制署的通報，2007 年到 2014 年台灣每年新診斷的愛滋病毒感染者大約在 1,600 到 2,200 人，主要的傳染途徑為不安全的性行為。2010 年之後，許多研究發現在暴露愛滋病毒前使用預防性投藥，在預防特定族群之愛滋病毒感染具有顯著的效果。<sup>1</sup> 2012 年七月美國食品藥管理局（Food and Drug Association, FDA）正式核准 tenofovir + emtricitabine（TDF/FTC, Truvada）為暴露前預防性投藥的首選藥物。

美國疾病管制及預防中心（The Centers for Disease Control and Prevention in United States）於 2014 年正式公布愛滋病暴露前預防性投藥（pre-exposure prophylaxis, PrEP）臨床使用指引。<sup>2</sup> 除此之外，世界衛生組織（World Health Organization, WHO）也於 2015 年建議暴露前預防性投藥，為全球愛滋病防治的重要措施之一，建議新感染愛滋病毒發生率每年大於 3% 的族群使用暴露前預防性投藥，各國應依疫情不同制定各別指引。<sup>3</sup> 台灣愛滋病學會受疾管署委託，制定「台灣愛滋病暴露前口服預防性投藥使用指引」，於 2016 年 5 月 2 日發布，並將 PrEP 列為台灣防治愛滋病毒傳染之積極預防措施。<sup>1</sup>

## 貳、治療藥品簡介

目前國、內外抗愛滋病毒治療藥物，主要以高效能抗愛滋病毒治療（highly active antiretroviral therapy, HAART）為主。通常會使用兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑（nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs）作為治療骨幹，併用一種非核苷酸反轉錄酶抑制劑（non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NNRTIs），或併用一種到兩種蛋白酶抑制劑（protease inhibitors, PIs），或其他具有新抗病毒機轉的藥物，例如：融合抑制劑（fusion inhibitor）、嵌入酶抑制劑（integrase inhibitor）、或 CCR5 拮抗劑（CCR5 antagonist），挑選一種藥物，搭配治療骨幹，以構成抗愛滋病毒藥物組合。從其他先進國家的使用經驗，和國內的觀察研究，都顯示這些含三到四種不同抗愛滋病毒藥物的組合，在初次使用藥物的感染者，可以大幅降低血漿病毒量（plasma HIV RNA load）、升高 CD4 淋巴球數，因此大幅地降低了病患發生伺機性感染（opportunistic infections）和腫瘤的機會，與致死的風險。<sup>4</sup>

TRUVADA<sup>®</sup> 為 emtricitabine 和 tenofovir 的複方藥品，與其他抗反轉錄病毒藥物併用來治療成人 HIV-1 感染，及用於合併採取安全性行為下，進行暴露前預防性投藥（PrEP），以降低高風險成人發生 HIV-1 感染的風險。此項適應症的基礎為針對有高度 HIV-1 感染危險之男男性行為者（men who have sex with men, MSM），及血清 HIV 檢驗結果相異之異性伴侶所進行的臨床試驗。<sup>5</sup>

## 參、用法用量

TRUVADA<sup>®</sup> 用於治療 HIV-1 感染時的建議劑量為每日一錠（含 200 mg emtricitabine，簡稱 FTC；和 300 mg tenofovir disoproxil fumarate，簡稱 TDF），無須考慮是否須與食物併服。而對未感染 HIV-1 的成人，暴露前預防性投藥的建議劑量為每日口服一錠。對於估計肌酸酐清除率  $\geq 50$  mL/min 的患者，建議給藥間隔為 24 小時一次；肌酸酐清除率為 30-49 mL/min 的患者，給藥間隔時間應每隔 48 小時一次；肌酸酐清除率  $< 30$  mL/min 的患者（包括進行血液透析的患者）不應使用 TRUVADA。以上這些給藥間隔的建議乃基於非 HIV 感染之受試者的單一劑量藥物動力學資料，由於這些給藥調整間隔之安全性與有效性尚未建立於中度腎損傷的病患，因此應緊密監測這些患者的臨床反應和腎功能。至於暴露前預防性投藥部分，切勿對未感染 HIV-1，且估計肌酸酐清除率低於 60 mL/min 的人使用 TRUVADA 進行 PrEP。<sup>5</sup>

## 肆、藥物動力學

在口服給藥後，emtricitabine 很快被吸收，尖峰血漿濃度出現在服藥後 1-2 小時。在活體外，emtricitabine 與人類血漿蛋白的結合小於 4%，且在 0.02-200  $\mu\text{g/mL}$  濃度範圍內，此結合率不變。代謝部分，約 86% 藉由尿液排出，約 13% 以代謝物排出。代謝物包括 3'-硫氧化物非對映異構體（3'-sulfoxide diastereomers）及它們的葡萄糖醛酸結合物（glucuronic acid conjugate）。Emtricitabine 經由腎小球過濾及主動腎小管分泌聯合排除，在單次口服後，emtricitabine 之血漿半衰期約為 10 小時（表一）。<sup>5</sup>

Tenofovir 在口服給藥後的尖峰血漿濃度出現在服藥後 1 小時左右。在活體外，tenofovir 與人類血漿蛋白的結合小於 0.7%，且在 0.01-25 µg/mL 濃度範圍內，此結合率不變。約 70-80% 的 tenofovir 靜脈注射劑量，在尿中以未改變的藥物排出。Tenofovir 經由腎小球過濾及主動腎小管分泌聯合排除，在單次口服後，tenofovir 的最終排除半衰期約為 17 小時（表一）。<sup>5</sup>

表一、Emtricitabine 與 Tenofovir 在成人體內的單次劑量藥物動力學參數<sup>5</sup>

	Emtricitabine	Tenofovir
空腹口服生體可用率 <sup>b</sup> (%)	92 (83.1-106.4)	25 (NC-45.0)
血漿最終排除半衰期 <sup>b</sup> (小時)	10 (7.4-18.0)	17 (12.0-25.7)
Cmax <sup>c</sup> (µg/mL)	1.8±0.72 <sup>d</sup>	0.30±0.09
AUC <sup>c</sup> (µg·hr/mL)	10.0±3.12 <sup>d</sup>	2.29±0.69
CL/F <sup>c</sup> (mL/min)	302±94	1043±115
CLrenal <sup>c</sup> (mL/min)	213±89	243±33

a. NC=未計算 b. 中位數 (範圍) c. 平均值 (±標準差) d. 所示資料為穩定狀態值。

## 伍、使用注意事項

只有對確認為 HIV 陰性的患者才可使用 TRUVADA<sup>®</sup> 進行 PrEP，且在用藥期間應定期(至少每 3 個月一次) 進行確認。對未發現的急性 HIV-1 感染患者，使用 TRUVADA<sup>®</sup> 進行 PrEP 之後，曾檢出具抗藥性的 HIV-1 突變病毒。如果出現急性 HIV 感染的徵兆或症狀，切勿開始使用 TRUVADA<sup>®</sup> 進行 PrEP，除非確認感染狀態為陰性。<sup>5</sup>

根據資料顯示，對未確診的早期 HIV-1 感染患者使用 TRUVADA<sup>®</sup> 進行暴露前預防性投藥 (PrEP)，可能出現乳酸性酸中毒，和嚴重脂肪變性、肝腫大以及治療後 B 型肝炎急性惡化，並有抗藥性的風險。另外也有報告指出，感染 HBV 和 HIV-1 的患者若中斷使用 TRUVADA<sup>®</sup>，會出現 B 型肝炎重度急性惡化。因此，應對中斷使用 TRUVADA<sup>®</sup> 並感染 HBV 的患者，進行至少數月的肝功能嚴密監測，同時在臨床上密切觀察追蹤。如果合適，才可以開始進行抗 B 型肝炎治療。在開始使用 TRUVADA<sup>®</sup> 進行治療前及用藥治療期間 (依臨床狀況)，建議對所有患者執行肌酸酐清除率評估。在同時或最近曾使用腎毒性藥物，如高劑量或多種非類固醇抗發炎藥 (NSAIDs) 的情況下，應避免使用 TRUVADA<sup>®</sup>。<sup>5</sup>

## 陸、臨床療效與安全性

根據國外大規模多中心、隨機分配、雙盲的臨床試驗，男男間性行為者暴露前預防 (Pre-exposure Prophylaxis Initiative, iPrEx) 研究，相較於安慰劑，每日口服 TDF/FTC 對於 2,441 位高感染風險的男男性行為者，與跨性別女性受試者，可以減少 44% 感染 HIV 的風險 (95% 信賴區間為 15-63)。<sup>6</sup> 在同一個臨床試驗的開放性延伸研究 (Pre-exposure Prophylaxis Initiative open label extension, iPrEx-OLE) 則發現，每週服用小於兩次的 TDF/FTC，保護力只有 44%，且不具統計顯著性 (95% 信賴區間為 31-77)，而每週服用兩次到三次的 TDF/FTC 保

護力則增加到 84% (95%信賴區間 21-99)，如果每週服用 TDF/FTC 次數超過四次則能達到 95%的保護力 (95%信賴區間 88-100)。<sup>7</sup>

TDF 的常見副作用為頭痛、腹瀉、無力、腎功能受損、乳酸代謝性中毒、及骨質流失。FTC 的常見副作用包括頭痛、噁心、腹瀉、無力，皮膚色素沈著、及乳酸代謝性中毒。<sup>5</sup>即使 TDF/FTC 有以上的不良反應，在臨床研究 iPrEx 中，有服用 TDF/FTC 的受試者，和服用安慰劑的受試者，在藥品不良反應的通報及查驗上，包括程度三或四級以上的副作用和骨折的發生，皆沒有統計上的意義，但仍需更長時間的追蹤報告。<sup>6</sup>在 iPrEx 臨床研究中，收案了十三位 B 型肝炎帶原但肝功能相對正常的受試者，其中有六位被分配在 TDF/FTC 組中，在後續的報告中，所有的 B 型肝炎帶原者在停藥後，都沒有發生 B 型肝炎復發的情形。因此，B 型肝炎帶原者並非不能使用 PrEP 的族群，但仍應謹慎與服藥者討論，並延長停藥後的追蹤期限。<sup>1,6</sup>

## 柒、病人的藥物衛教

開始使用 PrEP 前，必須給予病人適當的衛教內容，包括：藥物作用原理、好處、風險、可能發生之副作用、服藥方式等。此外，必須與病人強調服藥配合度與藥物效力有高度相關性。<sup>1</sup>至於藥效起始時間，依照國外證據顯示，TDF 藥物濃度在直腸組織較高於女性陰道，推估至少需每日服藥 7 天以上，才會對肛交接受方產生保護力。而女性則需服藥至少 21 天才始有保護效果。<sup>1</sup>因此衛教時須強調，PrEP 須每日按時服藥且服藥期間仍須搭配安全性行為，而非預計未來 7 天 (或 21 天) 後要發生性行為才吃。

## 捌、結論

根據台灣暴露前口服預防性投藥使用指引說明，使用 PrEP 前，仍需進行一連串嚴謹的評估流程及追蹤，包含適用性評估、風險行為評估、諮商與衛教、實驗室檢查、服藥配合度評估等。<sup>1</sup>除了預防性藥物之外，如何避免不安全的性行為，以及如何正確的預防也是現今醫療團體最希望民眾所能正視的議題之一。然而就算有暴露前預防性用藥 (PrEP)，在面對有抗藥性的病毒時，還是有無效的時候。另外，PrEP 也無法預防其他性病 (梅毒、淋病、菜花)。因此需將處方 TRUVADA<sup>®</sup>視為完整預防策略的一部份，而並不是保險套的替代品，因為 TRUVADA<sup>®</sup>並不一定能百分之百有效預防 HIV-1 感染。

## 玖、參考文獻

1. Taiwan AIDS Society. Guideline for the Use of Pre-Exposure Oral Prophylaxis (PrEP) in Taiwan. Centers for Disease Control, R.O.C. (Taiwan), 2016.
2. Centers for Disease Control. Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in the United States. Centers for Disease Control, 2014.

3. World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. World Health Organization, 2015.
4. 李欣純、呂俊毅、吳岫等。愛滋病檢驗及治療指引。衛生福利部疾病管制署，2013。
5. 藥品仿單：TRUVADA® Tablets。2013.
6. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; 363: 2587-99.
7. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 820-9.

# 藥物安全資訊

撰稿：陳筱涵藥師 校稿：吳淑娟主任

## 壹、全身性麻醉劑及鎮靜劑對胎兒或幼兒的影響

美國 FDA 自 1999 年發表首篇關於全身麻醉和鎮靜藥，對兒童大腦發育的潛在不良影響之動物研究後，一直不斷在調查研究相關訊息，更在 2007、2011 和 2014 年召開諮詢委員會會議。為了進一步協調和資助這一領域的研究，美國 FDA 與國際麻醉研究學會（International Anesthesia Research Society, IARS）開始合作。

全身性麻醉劑及鎮靜劑，包含：desflurane、isoflurane、sevoflurane、halothane、etomidate、ketamine、propofol、methohexital、pentobarbital、lorazepam injection、midazolam injection、midazolam syrup。動物實驗發現，使用阻斷 NMDA 受器和促進 GABA 活性的麻醉劑，及鎮靜劑超過三小時，會增加腦部神經凋亡（neuronal apoptosis），而導致長期認知缺損（cognitive deficits），影響到第三孕期胎兒及三歲以下幼兒的安全。近期有人體研究指出，單次、短時間使用全身性麻醉劑及鎮靜劑不太會對嬰幼兒的行為和學習造成負面影響。但部分臨床研究顯示，長時間或反覆使用麻醉藥品可能與神經發育遲緩（neurodevelopmental delay）、學習障礙（learning disability）、注意力不足過動症（ADHD）等認知及行為問題有關。目前尚無法釐清係因麻醉藥品、或諸如手術本身、病人既有疾病等其他因素所致；因此，仍然需要更多的研究來提供關於這些藥物在幼兒和孕婦中安全使用的更多訊息。

然而病人在面臨危及生命的情況下，麻醉和鎮靜藥物對於手術、止痛和減壓的嬰兒、兒童以及孕婦是必要的。為不延誤手術進行，醫療人員應與病人家屬或照護者充分討論手術的效益及風險。在使用上應注意下列事項，以避免造成傷害：

### 一、醫療人員應注意事項：

1. 對於任何需麻醉的非緊急處置（elective procedure），應謹慎評估其臨床效益與風險，以決定適當的手術時機。
2. 醫療人員應與孕婦或病人家屬及照護者充分討論麻醉手術的效益、風險、適當的手術時機、手術時間長短，以及疾病未治療的健康風險。

### 二、病人應注意事項：

病人家屬及照護者應向醫療人員詢問有關病人的手術計畫，如手術時間長短、後續是否需反覆進行手術，並與醫療人員討論麻醉對病人腦部發育可能造成的不良影響，以及是否宜將手術延後至適當時機而不危及病人健康。

**貳、本院使用中的全身麻醉劑及鎮靜劑成分**

醫令代碼	商品名	中文名	成分/含量
IETOM1	Etomidate-lipuro	安得力多注射液 20 毫克	Etomidate 2mg/ml, 10ml/amp
IKETA1	Ketalar	克太拉注射液 20 毫克	Ketamine 50mg/ml, 10m/vial
IFRES1	Fresofol	飛可復 1%注射液	Propofol 10mg/ml, 20ml/amp
IANXI1	Anxicam	安心平注射液 2 公絲/毫升	Lorazepam 2mg/ml, 2ml/amp
IDORM1	Dormicum	導眠靜注射劑	Midazolam 5mg/ml,3ml/amp

**參、資料來源**

1. FDA Safety Alerts for Human Medical Products: General Anesthetic and Sedation Drugs: Drug Safety Communication - New Warnings for Young Children and Pregnant Women. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm533195.htm> Accessed 12/2016
2. 衛生福利部食品藥物管理署 Available at <http://www.fda.gov.tw/TC/siteList.aspx?sid=1571> Accessed 12/2016