

抗愛滋病毒藥物簡介

洪健清

台大醫學院 寄生蟲學科

台大醫院 內科部感染科

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。

愛滋病毒必須和淋巴球等帶有 CD4+受器和其它附屬受器〔CCR5，CXCR4〕的細胞結合，方得以進入細胞，再利用反轉錄酵素進行反轉錄成 DNA 的工作；爾後，再利用嵌入酵素嵌入宿主細胞的 DNA 中，待細胞受到刺激時，便開始複製和轉錄其遺傳物質，形成病毒顆粒所需的醣蛋白、酵素等。病毒在離開宿主細胞之際，內含的大蛋白分子，還必須經由蛋白酵素分解成較小蛋白和酵素，此時複製才算完成。在這整個複製過程中，所需的酵素，便是目前臨床使用的藥物所作用的標的。

目前臨床上使用的藥物，包含：〔1〕核甘酸反轉錄酵素抑制劑：zidovudine、stavudine、didanosine、zalcitabine、lamivudine、abacavir、tenofovir、FTC；〔2〕非核甘酸反轉錄酵素抑制劑：efavirenz、nevirapine、delavirdine；〔3〕蛋白酵素抑制劑：saquinavir、ritonavir、indinavir、nelfinavir、amprenavir、lopinavir/ritonavir。

因為愛滋病毒極易在複製過程中發生突變，因此，目前建議的治療首選處方是合併兩種反轉錄抑制劑加上一種蛋白酵素抑制劑；或兩種反轉錄抑制劑加上一種非核甘酸反轉錄酵素抑制劑。其它的首選建議處方，還包括兩種核甘酸反轉錄酵素抑制劑，加上兩種蛋白酵素抑制劑。這些合併療法又稱“高效能抗反轉錄病毒療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy；HAART)”或俗稱“雞尾酒療法”。這些藥物自從 1995 年底使用以來，患者的死亡率與罹病率大幅地降低。患者的住院次數與日數也減少了。整體而言，照顧患者所需的醫療費用也大大地降低了。

但是，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。

目前仍有多種新的反轉錄酵素抑制劑與蛋白酵素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。