



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：張德明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：陳威明 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

109年6月  
第30卷第6期

主編：張豫立 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?moid=4117&fid=3421>  
編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有  
翻印必究

藥品新知

Drug Update

## 抗愛滋病複方藥 **Biktarvy**<sup>®</sup>

(bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide)

盧志嘉

愛滋病稱為後天免疫缺乏症候群 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)，是指感染人類免疫缺乏病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 後體內CD4值降至200 cells/mm<sup>3</sup>以下或破壞宿主免疫系統功能而出現伺機性感染。高效能抗反轉錄病毒療法 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 是組合至少三種抗愛滋病毒藥品，以達有效控制愛滋病毒感染者的血漿病毒量、提高CD4淋巴球數之治療方式。HAART以兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs) 為治療骨幹，再擇一使用非核苷酸反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, NNRTIs)、蛋白酶抑制劑 (protease inhibitors, PIs)、嵌合酶抑制劑 (integrase strand transfer inhibitors, INSTIs) 或其他不同抗病毒機轉的藥品如CCR5 antagonist (maraviroc)。目前藥廠積極研發單錠藥品處方 (single tablet regimen, STR) 之抗愛滋病毒藥品組合以改善服藥順從性的問題 (本院品項比較如表)。Biktarvy<sup>®</sup>為全新之抗愛滋病毒複方單錠藥品，由bictegravir (BIC)、emtricitabine (FTC) 與tenofovir alafenamide (TAF) 三種抗反轉錄病毒藥品所組成的固定劑量複方錠劑。BIC會抑制HIV-1嵌合酶的活性，干擾HIV-1 DNA嵌入宿主的基因組DNA，進而阻斷HIV-1病毒的繁殖；FTC則會被細胞酵素磷酸化後形成emtricitabine 5'-tri-

phosphate，會與DNA合成原料之一deoxycytidine 5'-triphosphate競爭，並與病毒DNA結合，進而抑制HIV-1反轉錄酶活性；TAF為tenofovir的前驅物，與tenofovir disoproxil (TDF) 差異點在於僅有少部份的TAF分佈在血中，多數的TAF會進入淋巴細胞中轉換成tenofovir，隨後會再經細胞激酶的磷酸化作用形成活性代謝物tenofovir diphosphate，再透過HIV反轉錄酶的作用嵌入病毒DNA，導致DNA鏈終止，從而抑制HIV-1的複製作用。BIC、FTC與TAF的組合在抗病毒活性方面並不會產生拮抗作用。

Biktarvy<sup>®</sup>內含BIC 50 mg、FTC 200 mg與TAF 25 mg，BIC血中半衰期為17.3小時，搭配FTC與TAF於細胞內半衰期分別為39、150小時，故建議劑量每日一次，每次一顆，且因藥物吸收不受食物影響，故可隨餐或不隨餐服用。BIC不經腎臟排除，TAF於肌酸酐清除率 (creatinine clearance, CrCl) 15 mL/min時並不會影響其藥物動力學特性，但考量FTC經由腎臟排除，故Biktarvy<sup>®</sup>不建議用於CrCl<30 mL/min的病人；FTC不經肝臟代謝，TAF則經由週邊血液單核球細胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC)/巨噬細胞的cathepsin及肝細胞的carboxylesterase-1代謝，BIC主經肝臟CYP3A及UGT1A1代謝，TAF與BIC可用於輕、中度肝功能不全，對於重度肝功能不全 (Child-Pugh C) 因缺少相關

資料而不建議使用。

Rifampin為強效CYP3A4誘導劑，會使BIC血中濃度下降，故不建議Biktarvy<sup>®</sup>與rifampin、rifabutin、rifapentin併用；併用抗癲癇藥品如carbamazepine、oxcarbazepine、phenobarbital及phenytoin會使BIC及TAF血中濃度下降，亦不建議併用，應考慮其他抗癲癇藥品。BIC的吸收會受含有多價陽離子(如鎂、鋁、鈣、鐵)的藥物如含有陽離子的制酸劑或緩瀉劑等影響，在空腹狀態下，Biktarvy<sup>®</sup>與制酸劑併服、Biktarvy<sup>®</sup>於制酸劑服用後或前2小時投與，BIC暴露量分別下降約80%、52%與13%，故建議可於服用含鋁/鎂或鈣之制酸劑的2小時前空腹服用Biktarvy<sup>®</sup>；Biktarvy<sup>®</sup>與含鈣或鐵的補充劑於空腹時併服，BIC暴露量會下降約33%，但同時與食物併服時，BIC暴露量則不受影響，故Biktarvy<sup>®</sup>與含鈣或鐵的補充劑可同時隨食物服用。

根據研究報告指出，病人合併HIV-1與HBV感染若停用含FTC及/或tenofovir disoproxil fumarate (TDF)，曾發生B型肝炎嚴重急性惡化如肝臟代償失調與肝臟衰竭，因此，停用Biktarvy<sup>®</sup>也可能會發生B型肝炎嚴重急性惡化，故對感染HIV-1的病人，在開始抗反轉錄病毒治療前或開始治療時，應檢測是否有慢性B型肝炎病毒感染；對合併感染HIV-1與HBV並停用Biktarvy<sup>®</sup>者，應嚴密監視，且在停止治療後追蹤臨床症狀與生化值檢查至少數個月，且可能須進行抗B型肝炎治療，特別是患有晚期肝病或肝硬化病人。當Biktarvy<sup>®</sup>併用腎毒性藥品如非類固醇抗發炎藥、aminoglycosides等治療時，發生腎臟相關不良反應的風險會上升，建議開始使用Biktarvy<sup>®</sup>治療前或開始治療時及治療期間，應定期評估血清肌酸酐、肌酸酐清除率、尿糖及尿蛋白，而慢性腎病病人，應另評估血磷值。若發生具臨床意義的腎功能降低或出現Fanconi氏症候群的跡象，則應停用Biktarvy<sup>®</sup>。單獨使用核苷類似物，包括FTC、TDF或與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用時，曾有發生乳酸中毒及嚴重肝臟腫大合併脂肪肝甚至死亡的病例報告，若臨床症狀與生化值檢查結果顯示發生乳酸中毒或明顯肝毒性(可能包括肝臟腫大及脂肪肝，即使沒有明顯的

轉胺酶升高現象)，都應暫停Biktarvy<sup>®</sup>治療。

根據一項多中心、隨機分派、雙盲的第三期臨床試驗，共納入629例新診斷HIV感染的成年人，採1:1隨機分派接受BIC/FTC/TAF (50/200/25 mg) 及ABC/DTG/3TC (600/50/300 mg)，在服藥後48週，BIC/FTC/TAF組與ABC/DTG/3TC組將體內的病毒量抑制到小於50 copies/ml分別為92.4% (n=290/314) 及93.0% (n=293/315)，結果顯示BIC/FTC/TAF與ABC/DTG/3TC療效相似，兩組受試者均無產生抗藥性。兩組受試者於48週的腎功能影響、腎小管病變、骨密度及脂質變化及嚴重藥物不良反應均無達統計學的顯著差異，此外，BIC/FTC/TAF組相對於ABC/3TC/DTG組噁心發生率較低(5% vs. 17%,  $p < 0.0001$ )。由於明確的療效、不易產生抗藥的特性及較少副作用，BIC與FTC/TAF組合的單錠複方藥品可望成為治療HIV感染的新選擇。臺灣衛生福利部於2019年1月核准Biktarvy<sup>®</sup>適應症為適用於治療感染HIV-1且未對嵌合酶抑制劑類藥品、emtricitabine或tenofovir產生抗藥性突變的成人患者。

相較於傳統HIV用藥，單錠複方藥品蓬勃發展已經為愛滋病毒感染治療帶來劃時代的改變，提供更安全且方便的用法。Biktarvy<sup>®</sup>為全新之抗HIV複方單錠藥物，其具有抗藥性門檻高、與其他藥物交互作用較少、含TAF可同時用於HIV合併HBV感染病人且減少腎臟副作用，此藥已納入衛生福利部疾病管制署頒佈之抗人類免疫缺乏病毒藥品處方使用規範的第一線推薦處方。另此藥服用不受食物影響，藥錠顆粒為體積較小的抗HIV複方單錠藥物，可望成為另一新選擇。

#### 參考資料：

1. Pham HT, Mesplede T. Bictegravir in a fixed-dose tablet with emtricitabine and tenofovir alafenamide for the treatment of HIV infection: pharmacology and clinical implications. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:385-97.
2. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of hiv-1 infection (gs-us-380-489): A double-blind, multicenter, phase 3, randomized controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017;390:2063-72.

表、本院抗愛滋病毒複方單錠藥品比較

英文商品名	Biktarvy <sup>®</sup>	Atripla <sup>®</sup>	Odefsey <sup>®</sup>	Triumeq <sup>®</sup>	Genvoya <sup>®</sup>
組成成份	TAF/FTC/BIC	TDF/FTC/EFV	TAF/FTC/RPV	ABC/3TC/DTG	TAF/FTC/EVG/c
成份含量(mg)	50/200/25	300/200/600	25/200/25	600/300/50	10/200/150/150
作用機轉	2NRTI/INSTI	2NRTI/NNRTI	2NRTI/NNRTI	2NRTI/INSTI	2NRTI/Boosted INSTI
用法用量	1# qd，空腹/隨餐服用	1# qd，空腹服用(睡前)	1# qd，隨餐服用	1# qd，空腹/隨餐服用	1# qd，隨餐服用
肝功能不全 (Child-Pugh A/B/C)	C：不建議使用	B/C：不建議使用	C：無資料	A：不建議使用 B/C：禁用	C：不建議使用
腎功能不全	CrCl<30 mL/min：不建議使用	CrCl<50 mL/min：不建議使用	CrCl<30 mL/min：不建議使用	CrCl<50 mL/min：不建議使用	CrCl<30 mL/min：不建議使用
FDA懷孕分級	N/A	D	N/A	C	B
主要副作用	腹瀉、噁心、頭痛等	頭暈、嗜睡、高膽固醇、噁心、腹瀉、血清肌酸酐上升、精神方面症狀等	膽固醇上升、肝指數異常、噁心、疲倦、頭痛、失眠、憂鬱等	腹瀉、疲倦、頭痛、失眠、憂鬱、過敏反應等	血脂上升、噁心、骨密度下降、腹瀉、頭痛、疲倦等
注意事項	與含有多價陽離子的制酸劑錯開服用；與含鈣或鐵的補充劑可同時隨食物服用	治療HIV合併TB使用RIF時需再加EFV 200 mg/day	適用於HIV-1 RNA $\leq$ 100,000 copies/mL	與多價陽離子錯開服用；禁用帶HLA-B*5701對偶基因治療HIV合併TB使用RIF時需再加DTG 1# qd	與多價陽離子錯開服用
優點	可單用治療HIV合併HBV病人交互作用較少；基因屏障高	可用於治療HIV合併HBV病人；可用於治療HIV合併TB使用RIF病人	可用於治療HIV合併HBV病人；交互作用較少	交互作用較少 基因屏障高； 可用於治療HIV合併HBV病人	可單用治療HIV合併HBV病人
缺點	禁用於治療HIV合併TB使用RIF病人	基因屏障低；交互作用較多	基因屏障低；禁用於治療HIV合併TB使用RIF病人	不能單用治療HIV合併HBV病人	交互作用較多；禁用於治療HIV合併TB使用RIF病人
健保價	440元	430元	440元	440元	466元
每月(30天)費用	13,200元	12,900元	13,200元	13,200元	13,980元

註：

TAF: tenofovir alafenamide; FTC: emtricitabine; BIC: bictegravir; TDF: tenofovir disoproxil; EFV: efavirenz; RPV: rilpivirine; ABC: abacavir; 3TC: lamivudine; DTG: dolutegravir; EVG: elvitegravir; c: cobicistat; NRTI : nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; NNRTI: non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; INSTI: integrase strand transfer inhibitor; TB: tuberculosis; RIF: rifampin; N/A: 沒有資料。

## 藥品諮詢

## Question &amp; Answer

# Norepinephrine外滲時應如何處理

楊子涵

問：使用norepinephrine發生外滲該怎麼處理？

答：外滲 (extravasation) 為靜脈輸注過程中藥物從留置針滲漏至皮下組織，造成組織發生浸潤、局部肌肉組織損傷的現象。外滲可能引起刺激性 (irritant) 或發泡性 (vesicant) 局部皮膚反應。刺激性反應是沿著靜脈或在注射部位出現短暫的局部靜脈炎及紅斑，但無皮膚壞死現象，通常可在幾週內復原，常見藥品包括etoposide、carboplatin及irinotecan。發泡性反應在外滲初期可能呈現類似發炎的症狀，包括泛紅、疼痛及持續進行的潰瘍，進而發生組織壞死，常見藥品包括norepinephrine、epinephrine、dobutamine、dopamine等。

Norepinephrine為腎上腺素促進劑 (adrenergic agents)，可刺激 $\alpha$ 1受體與 $\beta$ 1受體而引起心臟收縮、冠狀動脈擴張及週邊血管收縮，進而增加全身血壓和冠狀動脈血流量，常用於敗血症引起之低血壓與休克。Norepinephrine為具發泡性之酸性藥物 (pH值約3.0-4.5)，輸注前須先以含葡萄糖溶液稀釋，優先選擇中央管路 (如大靜脈) 以降低壞死之風險。若於週邊血管發生外滲現象，將促使細小血管收縮而引起血流量下降，造成組織灌流不足、細胞缺氧發疳壞死，可能導致不可逆的傷害。促血管收縮藥品造成壞死的危險因子包括血管病變、既有性低血壓 (preexisting hypotension)、糖尿病神經病變、雷諾氏症 (Raynaud's disease)、凝血異常和高齡等。組織傷害程度則受到藥液外滲至組織的量、留置時間與部位及藥品特性 (如：pH值) 等因素影響。根據2014年Reynolds等人的建議，若發生norepinephrine滲漏，須立即進行外滲處理，包含 (一) 立即停止norepinephrine和同注射部位其它靜脈輸液之輸注。(二) 將注射導管與針頭留置原處，截斷靜脈輸注管，以利醫療人員將藥液自滲出部位吸出。(三) 盡可能從皮下組織中輕輕吸取滲出的藥液，且應避免對該區域產生任何摩擦或壓

力，切勿沖洗管路。(四) 若需給予解毒劑應經由導管給藥，確保解毒劑能投予至外滲部位。(五) 移除導管與針頭。(六) 抬高患肢。(七) 溫熱乾敷外滲區域，使收縮的血管擴張以增加局部血流、加速藥品排除與降低血液黏稠度。(八) 標記滲出部位、拍照並追蹤後續反應。

Phentolamine為美國FDA唯一核准之norepinephrine外滲解毒劑，但臺灣並無此藥。作用機轉為 $\alpha$ 受體拮抗劑，可提高norepinephrine引發血管痙攣的劑量閾值，降低外滲發生血管痙攣之機率；劑量為5-10 mg phentolamine稀釋於10-20 ml生理食鹽水，儘速經外滲處的導管投予，若症狀持續可重複投予。其它文獻中曾使用過之替代藥物包含注射terbutaline。若外滲部位面積大，可考慮使用terbutaline 1 mg稀釋於10 mL的生理食鹽水後注射給予3-10 ml；若外滲部位面積小或為肢體末端 (distal)，可1 mg稀釋於1 mL的生理食鹽水後注射給予0.5-1 ml。Phentolamine替代藥物亦包括外用之2% nitroglycerin 軟膏，擠出約1英寸 (2.54公分) 塗抹於外滲部位，促使微血管擴張以減少組織缺血。外滲若出現傷口，建議保持傷口濕潤以避免癒合時發生攣縮。傷口敷料可以使用無定形水膠 (amorphous hydrogel) 或銀離子敷料，維持傷口濕潤並促進癒合。如果傷口感染或有感染風險，可以使用局部抗生素藥物。

Norepinephrine外滲具有破壞性，嚴重時可能造成組織壞死等不可逆的傷害。但多數外滲事件可以透過正確給藥程序來預防，醫療人員應熟知藥品特性與給藥注意事項，並定時追蹤輸注部位狀況以預防外滲事件發生；同時，也應了解發生外滲的合適處置，使傷害降到最低。

## 參考資料：

1. Reynolds PM, MacLaren R, Mueller SW, et al. Management of extravasation injuries: a focused evaluation of noncytotoxic medications. *Pharmacotherapy* 2014;34:617-32.
2. Kim SM, Aikat S, Bailey A. Well recognised but still overlooked: norepinephrine extravasation. *BMJ Case Rep* 2012;2012.