

借

资源有限地区的 抗艾滋病病毒治疗指南

主译 张福杰



人民卫生出版社



世界卫生组织

资源有限地区的 抗艾滋病病毒治疗指南

2003 年版

主 译 张福杰

副主译 赵红心

译 者 卢联合 韩 宁 邵桂菊 李 鑫
张瑞娟 张宏伟 文 毅 于 兰
赵 燕 马 烨 妥 佳 王清玥



人民卫生出版社



世界卫生组织

Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings:
treatment guidelines for a public health approach

©世界卫生组织,2004 年

所有权利保留。世界卫生组织欢迎对部分或全部复制或翻译其出版物的许可请求,申请和询问应该向设在瑞士日内瓦的世界卫生组织出版办公室提出,该机构将很高兴提供对文本所做的任何改变、新版本计划、再版和目前已有的翻译版本的最新信息。

本书采用的名称和陈述材料,并不代表世界卫生组织秘书处关于任何国家、领土、城市或地区或其权限的合法地位或关于边界或分界线的划定的任何意见。

本书提及某些专业公司或某些制造商号的产品,并不意味着它们与其他未提及的类似公司或产品相比较,已为世界卫生组织所认可或推荐。除差讹和遗漏外,专利产品第一个字母均用大写字母,以示区别。

世界卫生组织不保证本书中的信息是绝对完整和正确的,也不对由于书中内容而造成的损害负责。

图书在版编目(CIP)数据

资源有限地区的抗艾滋病病毒治疗指南/张福杰主译.
—北京:人民卫生出版社,2005.2
ISBN 7-117-06608-3

I. 资… II. 张… III. 病毒病-治疗-指南
IV. R511.05-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 008177 号

资源有限地区的抗艾滋病病毒治疗指南

2003 年版

主 译:张福杰

出版发行:人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址:(100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

印 刷:北京人卫印刷厂

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:3.5

字 数:53 千字

版 次:2005 年 3 月第 1 版 2005 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 7-117-06608-3/R·6609

定 价:10.00 元

著作权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

缩 写

ABC	abacavir 阿巴卡韦
AIDS	acquired immune deficiency syndrome 获得性免疫缺陷综合征
ALT	Aalanine aminotransferase 谷丙转氨酶
ART	antiretroviral Therapy 抗逆转录病毒治疗
ARV	antiretroviral 抗逆转录病毒
BID	twice daily 每日两次
d4T	stavudine 赛瑞特
ddI	didanosine 惠妥滋
EFV	efavirenz 施多宁
ENF (T-20)	enfuvirtide
FBC	full blood count 全血细胞计数
FTC	emtricitabine
FDC	fixed dose combination 固定剂量组合
HAART	highly active antiretroviral therapy 高效抗逆转录病毒治疗
HIV	human immunodeficiency virus 人类免疫缺陷病毒
HIV ab	human immunodeficiency virus antibody 人类免疫缺陷病毒 抗体
ICD	immune-complex-dissociated 免疫复合物分离
IDU	injecting drug user 静脉吸毒者
IDV	indinavir 佳息患
LPV	lopinavir 洛吡那韦
MTCT	mother-to-child transmission of HIV 母婴传播
NAM	nucleoside analogue mutation 核苷类似物变异
NFV	nelfinavir 奈菲那韦
NGO	nongovernmental organizations 非政府组织
NNRTI	non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor 非核苷类逆转录酶抑制剂
NsRTI	nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor 核苷类逆转录酶抑制剂
NtRTI	Nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitor 核苷酸类逆转录酶抑制剂

NVP	nevirapine 维乐命	
PCR	polymerase chain reaction 聚合酶链反应	
QD	once daily 每日一次	
PI	protease Inhibitor 蛋白酶抑制剂	
PLWH	people living with HIV HIV 感染者及病人	
RTV, r	ritonavir 利托那韦	
RTV-PI	ritonavir boosted protease inhibitor	
SQV	saquinavir 沙奎那韦	ABC
RT	reverse transcriptase 逆转录酶	AIDS
TB	tuberculosis 结核病	
TDF	tenofovir disoproxil fumarate 替诺福韦	ALT
TLC	total lymphocyte count 淋巴细胞总数	ART
UN	united Nations 联合国	ARV
UNAIDS	united Nations Joint Co-sponsored Programme on HIV/AIDS 联合国艾滋病规划署	BID
WBC	white blood cell	dbt
WHO	world Health Organization 世界卫生组织	EFV
ZDV/AZT	zidovudine 齐多夫定	ENT 1-20

目 录

缩写	[1]
一、简介	1
二、文献目标	3
三、成人和青少年开始抗病毒治疗的时机	4
四、推荐成人和青少年使用的一线抗病毒治疗方案	6
五、成人和青少年更换抗病毒治疗方案的原因	12
六、临床与实验室监测	15
七、二线抗病毒药物方案的选择	18
八、特殊病人需要考虑的问题	20
九、抗病毒治疗的依从性	31
十、耐药性监测	33
十一、结论	34
附录	35
附录 A 成人和青少年抗逆转录病毒药物的剂量	35
附录 B 按 CD ₄ T 细胞绝对计数和百分比划分的 HIV 感染儿童 免疫状况分类	36
附录 C 儿童药物剂型和剂量总览	36
附录 D 抗病毒药物固定剂量组合剂型 (2003 年 12 月 1 日)	41
附录 E WHO 对成人和青少年 HIV 感染疾病的分期	42
附录 F WHO 对儿童 HIV 感染疾病的分期	43
参考文献	44

一、简介

随着 1996 年有效的抗病毒药物的出现,发达国家对 HIV/AIDS 患者的关怀工作进入了一个新的时期。尽管抗病毒治疗不能治愈艾滋病,并且在药物副作用和耐药等方面存在一些问题,但是,这种治疗还是极大地降低了 HIV/AIDS 的发病率和死亡率,提高了 HIV 感染者和病人的生活质量,使 HIV/AIDS 在人们心中的概念由瘟疫变为一种可以控制的慢性疾病。

不幸的是,4000 万 HIV 感染者和病人中的大多数生活在发展中国家,并没有真正从中受益。世界卫生组织保守的估计,到 2003 年底,发展中国家至少有 600 万感染者和病人需要立即开始抗病毒治疗延长生命,只有大约 400000 人得到了治疗,而且这些得到了治疗的人中有超过 1/3 的人生活在同一个国家——巴西。

2003 年 9 月 22 日联大艾滋病高级别会议上,世界卫生组织提出了 HIV 治疗的缺乏是全球急迫的卫生问题。WHO 呼吁采取多种措施确保到 2005 年底至少 300 万需要治疗的感染者和病人得到治疗(“三五行动计划”)。

为了完成“三五行动计划”的目标,WHO 将建立一个战略规划,以下是该战略规划的重点:

- 全球化领导,有力的领导和支持
- 及时的持续的国家支持;
- 简化的抗病毒治疗标准
- 有效、可靠的药物供应和诊断
- 新知识和成功经验的及时总结和推广

本治疗指南是 WHO“三五行动计划”战略的基石,在治疗上比以往的版本更有指导意义。本指南不仅考虑了已有的临床试验的研究结果,也参考了资源有限地区已经开展的抗病毒治疗项目的经验,同时考虑到了这些地区抗病毒药物的价格和人们的承受能力。WHO 愿意帮助有治疗需求的国家和地区,为众多的需要抗病毒治疗的感染者和病人提供治疗。本方案只是抗病毒治疗及其监测的推荐方案,并不是一个完整的国家级综合关怀。一个完整的国家级综合关怀方案还应该包括机会性感染的预防和治疗、营养和对感染者的心理支持等。

制定本指南时,也考虑到了抗病毒治疗领域的最新进展,包括:

• 新的临床试验结果,一些研究提示 3 种核苷类药物的联合,如 ZDV/3TC/ABC 方案比以施多宁为基础的 3 种或 4 种药物联用病毒学效果差;

- 核苷类似物 TDF 的可获得性;
- 双核苷组合 d4T/ddI 的相关毒性;

• 对核苷类逆转录酶抑制剂和类核苷类逆转录酶抑制剂之间的交叉耐药的认识;

• 一些新的药物:新核苷类逆转录酶抑制剂 FTC、蛋白酶抑制剂 ATV、融合抑制剂 ENF(T-20)新获批准。仿制抗病毒药物的增加及其临床应用增多,特别是固定剂量组合和 coblister 包装(本文不对 ENF 作进一步讨论,因为 ENF 需要注射用药并且费用很高,在资源有限地区的使用不具有可操作性)。

本指南是世界卫生组织对感染者和病人进行治疗承诺的一部分。本指南的第一版在 2002 年 4 月出版和发行,反映了当时最好的治疗方法。在这个快速发展的领域,WHO 从开始就认识到这些推荐方案需要定期更新。

二、文献目标

目前,在发展中国家需要治疗的人中只有不到 5% 能得到了药物治疗。WHO 认为,到 2005 年底至少 300 万人应该得到药物——增加至少 10 倍。

本指南旨在未来的几年里,通过公共卫生途径促进抗病毒治疗的扩展,其主要原则包括:

1) 推广抗逆转录病毒治疗项目,以“全球获得”为目标,即按照医学标准所有需要治疗的感染者和病人都能获得治疗;

2) 标准化、简化抗病毒治疗方案,以支持资源有限地区有效地实施抗病毒治疗;

3) 确保抗病毒治疗项目是建立在科学的基础之上,避免使用不标准的治疗方案,因为不标准的治疗方案可能损害个体病人的治疗结果,并且导致耐药病毒株的出现;为了提出适用的推荐方案,要充分考虑人力资源、卫生系统的基础设施和社会经济背景的现实状况。

本指南的服务对象主要是治疗咨询委员会、国家 AIDS 项目管理者和其他为发展中国家制定 HIV 关怀策略的高级决策者,同样也适用于资源有限地区的临床医生。本指南可以作为选择最适用的抗逆转录病毒治疗方案的框架。其目的在于使抗逆转录病毒治疗标准化和简单化,就像国家 TB 控制项目中的 TB 治疗,同时本指南也承认 HIV 治疗的相对复杂性。因此,提出了一线和二线方案,强调加强卫生系统的力量,以提高治疗的质量和结果。

本指南的主要内容包括开始抗病毒治疗的时机、开始治疗的药物方案、改变治疗方案的原因和换药方案。文献也涉及了抗病毒治疗的监测,特别提到了抗病毒药物的副作用和依从性,同时为一些特殊病人提供了治疗建议。

三、成人和青少年开始抗病毒治疗的时机

WHO 建议在资源有限地区,成人和青少年 HIV 感染者一旦确定了 HIV 感染并且出现以下情况,应立即开始抗病毒治疗:

- HIV 临床进展期
 - WHO 分期 HIV 感染Ⅳ期,无论 CD_4 细胞计数高低;
 - WHO 分期 HIV 感染Ⅲ期,并且 CD_4 细胞计数 $<350/mm^3$;
- WHO 分期 HIV 感染Ⅰ期或Ⅱ期,并且 CD_4 细胞计数 $<200/mm^3$ (见表 A)。

这些建议的基本原则如下:处于Ⅳ期(临床 AIDS 期)的 HIV 感染者和病人,不应依据 CD_4 细胞计数来决定是否开始治疗;但是在可以做 CD_4 细胞计数的地方, CD_4 细胞计数有助于决定Ⅲ期病人是否需要开始治疗。例如, CD_4 细胞计数在任何水平的 HIV 感染者都可发生肺结核,如果 CD_4 细胞计数较高(例如, $CD_4 >350/mm^3$),合理的做法是推迟治疗并继续监测病人。对于Ⅲ期的 HIV 感染者,选择 $350/mm^3$ 作为开始治疗的标准,当低于该水平时,临床情况预示快速进展的病人应该开始治疗。 CD_4 细胞计数 $350/mm^3$ 的标准也和其它指南性文件一致。对于Ⅰ期或Ⅱ期的感染者, CD_4 细胞计数 $<200/mm^3$ 是开始治疗的指征。

在 CD_4 细胞计数无法测定的情况下,总淋巴细胞计数等于或低于 $1200/mm^3$ 可作为 HIV 症状期(Ⅱ期或Ⅲ期)开始治疗的替代指征。尽管无症状期 HIV 感染者的总淋巴细胞计数与 CD_4 细胞计数的相关性较差,但结合临床分期,总淋巴细胞计数也是一个评价预后和生存的有效指标。开始治疗前不需要检测病毒载量(如血浆 HIV-1 RNA 水平),由于目前病毒载量检测的费用较高和技术的复杂性,WHO 现阶段并不建议在资源有限地区将它作为常规检测来决定开始治疗的时机。但是,希望出现越来越多的病人能够进行病毒载量的检测,使得这种治疗检测的辅助手段能够得到使用。

应该注意的是,成人与青少年 HIV 感染的现行 WHO 分期系统是几年前建立的,有一定的局限性。由此,在国家级项目中可以适当调整。然而,在资源有限地区它仍是帮助确定治疗时机的有用工具,因此在本指南中仍

继续应用。

表 A 成人和青少年开始抗病毒治疗的推荐指征

如果能做 CD ₄ 检测:
• WHO 分期 HIV 感染Ⅳ期,无论 CD₄ 细胞计数高低; • WHO 分期 HIV 感染Ⅲ期(有 HIV 感染导致的消瘦、不明原因的慢性腹泻、不明原因的持续性发热、肺结核、反复发作的侵袭性细菌感染或者反复发作的粘膜念珠菌感染等),同时 CD₄ 细胞 <350/mm³⁽¹⁾ • WHO 分期 HIV 感染Ⅰ期或Ⅱ期,同时 CD₄ 细胞 ≤200/mm³⁽²⁾
如果不能做 CD ₄ 检测:
• WHO 分期 HIV 感染Ⅳ期,无论总淋巴细胞计数高低; • WHO 分期 HIV 感染Ⅲ期(有 HIV 感染导致的消瘦、不明原因的慢性腹泻、不明原因的持续性发热、肺结核、反复发作的侵袭性细菌感染或者反复发作的粘膜念珠菌感染等),无论总淋巴细胞计数高低; • WHO 分期 HIV 感染Ⅱ期淋巴细胞计数 ≤1200/mm³⁽³⁾

注: (1)CD₄ 计数有助于决定是否开始治疗,因为有时候症状与疾病的进展没有直接关联。例如,任何 CD₄ 水平时都可以出现肺结核,而且,非 HIV 感染也可以引起类似的其它状况(如,慢性腹泻、持续性发热)

(2)CD₄ 细胞大于 200/mm³,何时开始抗病毒治疗还未确定

(3)当无法做 CD₄ 计数但是存在 HIV 相关症状时(WHO 分期 HIV 感染Ⅱ期或Ⅲ期),可以用总淋巴细胞计数 ≤1200/mm³ 代替 CD₄ 计数。因而,在没有 CD₄ 计数的情况下,无症状期的 HIV 感染者(WHO 分期 HIV 感染Ⅰ期)不应该开始治疗,因为在资源有限地区目前没有其它可靠的指标作依据

四、推荐成人和青少年使用的一线抗病毒治疗方案

正如世界卫生组织“三五行动计划”战略描述的,应该鼓励国家通过公共卫生途径在资源有限地区推广抗病毒药物的使用。这意味着应该推广抗病毒治疗,覆盖尽可能多的需要治疗的感染者和病人,并且使抗病毒治疗规范化。尤其是建议各国设有一线和二线治疗方案,那些不能够承受一线或二线治疗方案的个体能够转诊到专业医师处获得个体化的诊治。使用标准化治疗方案是“三五行动计划”的重要组成部分,能够帮助世界卫生组织的成员国实现“三五行动计划”的目标。

无论是项目设计还是病人个体,选择 ARV 治疗方案时都应考虑以下方面:药物疗效、副作用、实验室监测、保留未来更换方案的可能性、并存的其他情况(例如,混合感染、代谢异常)、妊娠、同时开展的其他药物治疗(即潜在的药物交叉反应)、感染其它病毒株的可能性(该病毒株以往因为预防或治疗曾暴露于抗病毒治疗药物,导致对一种或多种 ARV 的敏感性降低)以及药物的可获得性和费用(非常重要)。

应该考虑使用高质量的固定剂量组合(FDCs)或 coblister 包装的抗逆转录病毒治疗药物,因为它能提高病人的依从性,因而防止耐药性的出现,同时它也有助于 ARV 的储存和分发。发展中国家应该考虑的其它问题包括人力资源、将药物发放到乡村地区的必要性、人群中结核与乙型和/或丙型肝炎的高发生率以及存在多种不同 HIV 的类型、群和亚型。

在以前的版本(2002 年 4 月)中,WHO 建议各国应选择由 2 种核苷加上 1 种非核苷或阿巴卡韦(ABC)或 1 种蛋白酶抑制剂组成的一线治疗方案。自 2002 年 4 月指南出版以来,许多国家已经开展了抗病毒治疗项目,确定了他们的一线治疗方案。发展中国家的大部分治疗项目选择了由两种核苷和一种非核苷逆转录酶抑制剂组成的方案。由于费用和超敏反应,阿巴卡韦(ABC)联合其他二药的 3 核苷方案几乎不被采用,而包括蛋白酶抑制剂的方案主要因为费用的原因(尽管价格有所下降)成为第二选择。然而,再确定治疗方案时,也要考虑服药时药物负荷、副作用和药物的后勤管理(有时需要冷链)。

在确定非核苷方案时,考虑到了 NRTI 和 NNRTI 成分的有效性和毒性、

固定剂量组合的可及性(见附录 D)、是否需要冷链、药物的获得和费用等因素,得出表 B 中列出的 4 种适合成人和青少年使用的一线抗逆转录病毒方案,这些方案包括逆转录酶抑制剂 NRTI、(d4T 或 ZDV)、NRTI(3TC)和 NNRTI(NVP 或 EFV)。

选择 d4T 或 ZDV 应根据各国的实际情况来确定,但建议同时备有两种药物。初始时 d4T 比 ZDV 更易耐受,而且不需要监测血红蛋白。但是,在发达国家,d4T 一直与脂质萎缩和其它代谢异常性疾病有关,如乳酸升高(特别是与 ddI 联合使用时),它还可导致外周神经病和胰腺炎。ZDV 也被发现与治疗的代谢并发症有关,但其程度较 d4T 轻。最初发现的药物相关副作用最常见于 ZDV(头痛、呕吐),而且还可引起严重的贫血和中性粒细胞减少,所以要求至少应监测治疗前和治疗中的血红蛋白。当对 ZDV 不能耐受时可用 d4T 替代,反之亦然(除了怀疑乳酸酸中毒的病例,两种药物均不能使用)。然而,对于在资源严重缺乏又需要快速治疗的多数病人,因为 d4T 仅需要较少的实验室监测,所以被选择作为核苷类逆转录酶抑制剂参与 ART 计划中来。

3TC 是有效的 NRTI,有极好的疗效、安全性和耐受性。每天可服用 1~2 次,也有许多固定剂量组合。FTC 是最近证实的与 3TC 结构相关的一种核苷类似物,抗病毒谱相似,可每日给药 1 次。目前正在进行将它与 TDF 合成的药物实验。虽然近期少数几个国家批准了 FTC,但仍未包括在 WHO 推荐的一线治疗配方中。随着进一步的研究,这种情况有可能会改变。

d4T/ddI 双核苷成分因其毒性较大,特别是对妊娠妇女,而不再被推荐为一线配方。需要强调的是 ZDV/d4T 决不能一起使用,因为已经证实两个药物之间有拮抗性。

TDF 在细胞内的半衰期很长,因此可作为每日一次的 3 药联合配方的一部分。已经证明 TDF 是联合应用 3TC 和 EFV 一线方案的有效成分。尽管有研究报道接受 TDF 治疗的病人出现肾功能不全,但它耐受性较好。然而,在全世界该药物的实际应用经验仍相对较少。另外,在发展中国家由于费用较高使其难以承受。因此,本治疗指南把它作为二线治疗药物;当该药在资源有限地区的费用问题得到解决后,可以再考虑将其纳入 WHO 推荐的一线方案中。

以 NNRTI 为基础的方案是目前全球范围内应用最广泛的初始治疗方案。它有效并相对简单,但是对 HIV-2 型和 HIV-1 型 O 亚群无效。当 EFV 和 NVP 分别与其他药组合时,临床效果证实有效。然而,由于毒性、与其它药物的相互作用和费用等问题,使得对它们的应用存在不同的方案。NVP 发生皮疹的概率较高(可以是严重的甚至威胁生命),还有出现肝毒性的危险(也有生命危险)。因此该药不适合用于同时服用其它既有肝毒性又可

引起皮疹如利福平的病人。与 EFV 有关的主要毒性出现在中枢神经系统及致畸和皮疹(儿童比成人更易发生皮疹,通常程度较轻,一般不需要停止治疗)。大多数(并非全部)病人的中枢神经系统症状通常在 10 至 14 天后减轻。EFV 应避免用于有严重精神病史和可能怀孕或妊娠期的病人。有结核病的病人可以考虑选择 EFV;NVP 可能是有生育能力妇女或孕妇的最佳选择。有生育能力的妇女不能使用 EFV,除非采取有效的避孕措施,同时注意 EFV 可能与含雌激素的药物存在相互作用。NVP 是三药联合 FDC 的组成成分,在明确了固定剂量组合的生物等效性时,可以使用。应用概述为(d4T 或 ZDV) + 3TC + (NVP 或 EFV)的五药公式,可转化为四个可能的方案(表 B),表 C 提供了无法耐受药物的毒副作用时药物替换的方法。每一种方案在疗效方面都是符合要求的标准方案,因此各国在选择其主要方案时还应考虑其它因素,见表 B。与传统的药物包装相比,用 FDCs 和 coblister 包装的 ARV 有潜在的优势。它们是简化治疗和提高依从性的有效手段。另外,它们还可以减少处方错误,有利于医务工作者遵守治疗标准,减少服药的错误,便于药物管理(因为种类减少,只有一个有效期限),由于药物种类和数量的减少也简化了药物的计划、采购、分发和储存,减少错误使用单种药物的危险。FDCs 也面临着单独成分剂量个体化、儿童的治疗和终止治疗时不同药物半衰期不同的问题。也应考虑实验室监测的需求(见第四部分)。

当选择 d4T/3TC/NVP 或 ZDV/3TC/NVP 作为一线方案时,在治疗的前两周 NVP 导入期和为了处理 NVP 相关的毒性作用(见附录 D),需要备有两药组合(d4T/3TC 或 ZDV/3TC)。在区级(2 级)或地方级(3 级)的医院应备有其它的药物。在不同层面开展抗病毒治疗应该采取与之相适应的监测策略(见第六部分)。

表 B 成人和青少年一线抗病毒治疗方案和影响选择的因素

抗病毒治疗方案	主要毒性	应用于妇女(育龄妇女或孕妇)	结核混合感染 ⁽¹⁾	三药组合(TDFDC)的可及性	需要实验室监测	2003年6月最不发达国家的价格(US \$/年) ⁽⁴⁾
d4T/3TC/ NVP	d4T-相关的神经障碍、肺炎、脂肪萎缩； NVP-相关的肝毒性和严重的皮疹	是	可以用于结核治疗不使用利福平者；应用利福平时慎用 ⁽¹⁾	可及	否	281 ~ 358
ZDV/3TC/ NVP	ZDV-相关的胃肠道反应、贫血和中性粒细胞减少症； NVP-相关的肝毒性和严重的皮疹	是	可以用于结核治疗不使用利福平者；应用利福平时慎用 ⁽¹⁾	可及 ⁽³⁾	是	383 ~ 418
d4T/3TC/ EFV	d4T-相关神经障碍、胰腺炎、脂肪萎缩； EFV-相关中枢神经系统毒性和潜在的致畸性	否 ⁽²⁾	可以，但是EFV不能用于孕妇和将要怀孕的妇女，除非确保采取有效的避孕措施	不可及。EFV不是固定剂量组合的一部分。但是d4T/3TC组合可及 ⁽³⁾	否	350 ~ 1086
ZDV/3TC/ EFV	ZDV-相关的胃肠道反应、贫血和中性粒细胞减少症； EFV-相关的中枢神经系统毒性和潜在的致畸性	否 ⁽²⁾	可以，但是EFV不能用于孕妇和将要怀孕的妇女，除非确保采取有效的避孕措施	不可及。EFV不是固定剂量组合的一部分。但是d4T/3TC组合可及	是	611 ~ 986

注：(1)见第八部分。C(结核和HIV混合感染)

(2)见第八部分。A(孕妇和育龄妇女)

(3)世界卫生组织没有事先认证这些组合，但是有生物等效性确证的有效组合可以使用

(4)来源：HIV感染者和病人药物和诊断的来源和价格，2003年6月(www.who.int/HIV_AIDS)

其他可能的一线治疗方案,包括 HIV-2 和 HIV-1 O 亚型感染的治疗

以 PI 为基础的治疗方案 虽然以蛋白酶抑制剂为基础的治疗方案是初始治疗方案中广为接受的标准治疗方案,但是相对于以 NNRTI 为基础的治疗方案,以蛋白酶抑制剂为基础的治疗方案花费较高,使得在资源有限地区的开展存在困难。然而,以蛋白酶抑制剂为基础的治疗方案(比如,蛋白酶抑制剂加上 2 个 NRTI)被证实具有较好的临床效果,其毒性作用较清楚。其缺点是服用药片数量多,对饮食有要求,与其它药物存在显著的相互作用,如在应用利福平的 TB 治疗方案中无法使用或使治疗变得复杂化,代谢异常,ritonavir 为激动剂的配方需要有效的冷链系统,与 NRTIs 共同配方成分的不可得性。因此,在本治疗指南中,以 PI 为基础的治疗方案主要作为二线治疗方案(见第七部分)。然而,有时应考虑该方案作为一线方案,如出现 NNRTI 耐药性问题(发生率 >5% ~ 10%),或是对 NNRTI 不敏感的病毒类型(如 HIV-2 型和 HIV-1 O 亚型)或对病人不能耐受 NNRTI 类药物时。应考虑将其列入一线方案,包括 d4T 或 ZDV + 3TC + LPV/r 或 SQV/r 或 IDV/r 或 NFV 的组合。因为高效力和相对小的药物负担,以 ritonavir 增强的蛋白酶抑制剂越来越多地被选用。但是冷链系统的装备和实验室检测支持对于资源有限地区是一个问题。LPV/r 每天服药 2 次,病人的耐受性相对较好,但经常会引起血脂水平升高。SQV/r 每日服用一次,能够达到孕期必要的血浆水平,能与利福平共同服用。然而,现有组方的药物负担很重,并且胃肠道副反应常见。尽管 NFV 的效力不及 LPV/r,但还是一个可接受的替代方案,在孕妇中广为应用,并且不需要冷链。然而,相对于其它的蛋白酶抑制剂,该药对 HIV-2 型感染的疗效较差。IDV/r 也被认为是一个替代方案,但是对肾脏有一定的副作用(尤其是肾结石),而且需要大量的饮水。

最近被批准的蛋白酶抑制剂 ATV 在资源有限地区的应用目前还不明了。该药的优点是每天服用一次,并且在没有 ritonavir 增效的情况下不会导致高脂血症。该药也可以用低剂量的 ritonavir 增强其效力。该药是一个合理的选择,而其它的蛋白酶抑制剂有更多较好的经验。随着研究的深入,将会做出更有力的推荐。

3 个 NRTI 方案 在本指南的 2002 年版中,ZDV/3TC/ABC 组合从患者和项目角度看被认为是最“友好的”(每天 2 片,没有明显的药物相互作用)。主要缺点是对病毒载量很高的病人疗效不确定、药物的费用(尤其是 ABC)以及 ABC 引起致死性超敏反应的潜在危险。ACTGA5095 的研究最近发表的资料表明,ZDV/3TC/ABC 组合与另外的 2 个研究方案(ZDV/

3TC/EFV 或 ZDV/3TC/ABC/EFV) 比较, 病毒学失败率显著高于后两者, 随访 32 周(中位数)后, 病毒学失败率分别是 21% 和 10%。重要的是, 在病毒载量高于和低于 100000 copies/ml 的感染者都可以看到这种病毒学结果的显著性差异(包括 EFV 的 2 个研究方案采用盲法)。临床实践和指南的制订必须正确面对以上这些研究结果。但 3 核苷组合有诸多优点——尤其是在结核混合感染情况下更是如此。应该了解 A5095 中 ZDV/3TC/ABC 对于既往无治疗史患者的效果和 CD₄ 细胞反应可以与包含 EFV 的组合相近。由于它的病毒学疗效较差使得这 3 个核苷组合被放到次要的位置, 但是仍然可以作为备选方案之一, 当病人不能耐受或出现耐药不能使用非核苷类逆转录酶抑制剂组合以及无法获得蛋白酶抑制剂为基础的方案时可以使用。此外, 当 HIV 感染者合并结核感染, 抗病毒治疗和抗结核治疗同时开展时, 该方案是一个可行的选择。因此本指南将其列为特殊情况下治疗的二线选择(如, 活动性结核, HIV-2 感染)。正在进行的 DART 临床试验将会比较 ZDV/3TC/ABC 与 ZDV/3TC/TDF 或 ZDV/3TC/NVP 疗效(该试验在非洲 3000 个无治疗史的病人中进行)。

不是所有的 3 核苷方案都可以与其它方案相比较, 而且, 每一个 3 核苷方案都需要评价本身的价值。最近一个关于 TDF/3TC/ABC 组合的研究说明了这一论点, 该研究每天给药一次, 报告 49% 之高的病毒学失败率和较高的 K65R 突变率(一种引起非 ZDV 核苷类似物交叉耐药的突变)。基于这些数据, 应该避免使用这个组合。同样的, 在一个对 24 个病人的试点研究中, TDF/ddI/3TC 每日一次给药引起 91% 的病人病毒学治疗失败和较高的 K65R 突变率。最近的另外一个研究显示 d4T/ddI/ABC 方案的效力低, 而且副反应频率高。这些组合都应该避免。