

HIV 蛋白酶抑制剂依地那韦药效学、药动学及治疗艾滋病的临床应用

虞瑞尧(北京 100853 解放军总医院皮肤性病科)

摘要 目的:介绍蛋白酶抑制剂依地那韦治疗艾滋病。方法:采用国际多中心、随机、双盲等方法,三联疗法:一个蛋白酶抑制剂加二个核苷类逆转录酶抑制剂与二联疗法,单一蛋白酶抑制剂作疗效比较。结果:采用包括依地那韦在内的三联疗法在提高 CD₄ 细胞计数,降低 HIV 病毒负荷疗效最好。三联疗法组比二联疗法组死亡几乎减少一半。结论:以蛋白酶抑制剂如依地那韦为主的三联疗法可提高 CD₄ 细胞计数,HIV 病毒负荷降到检测水平以下,从而提高了存活率,降低了死亡率。

关键词 蛋白酶抑制剂;依地那韦;艾滋病

Study on pharmacodynamics and pharmacokinetics of HIV protease inhibitor Indinavir and its treatment for AIDS

Yu Ruiyao (Yu RY) (Dept of Dermatology and Venereology, General Hospital of PLA, Beijing 100853)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To recommend the protease inhibitors Indinavir for AIDS treatment. **METHODS:** Adopt international multicentral randomized double blind method. 3 drug group: 1 protease inhibitor plus 2 nucleoside derivative reverse transcriptase inhibitors and 2 drugs group and pure protease inhibitor as efficacy contrast. **RESULTS:** Cocktail therapy including the indinavir have a best results, can rise their CD₄ cell counts and lower plasma HIV viral load. Compared with the two - drugs group, mortality rate of the three - drug group decreased by half. **CONCLUSION:** Cocktail therapy Including the indinavir can be rise the survival rate and decreased the mortality rate.

KEY WORDS protease inhibitors, indinavir, AIDS

美国 FDA^[1]1996 年 3 月 1 日批准雅倍(Abbott)公司生产的 HIV 蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PI)利托那韦(Ritonavir, RTV, 商品名 Norvir)后。只过了 14d, 即 3 月 14 日又批准美国默克公司(Merck & Co)生产的依地那韦(Indinavir, IDV, 商品名佳息患 Crixivan)。从默克公司 1996 年 1 月 31 日向 FDA 递交依地那韦的新药申请到 FDA 于 3 月 14 日批准只用了 42d 时间。这是美国 FDA 以非凡的高速度审批新药。为什么美国 FDA 以如此快的速度批准 IDV 上市?在雅倍公司对 RTV 进行临床验证过程中发现它与许多其它药物相互作用(drug interaction)和副反应使许多病例脱落。相反 IDV 较少药物副作用,病人耐受性良好。采用 IDV 连续治疗 24 周后可以有效地抑制人类免疫缺陷病毒(HIV),使 CD₄ 细胞(也称 T-4 细胞)增加 100 个/mm³,使 40% 艾滋病病人血清病毒负荷(viral load)降低到检

测水平以下($< 200 \times 10^3$ 拷贝/L)。如果 IDV 与核苷类逆转录病毒抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTI)或与非核苷类逆转录病毒抑制剂(Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI)联合应用,被形象地称为鸡尾酒疗法(Cocktail therapy),可使 90% 艾滋病病人的病毒负荷降低到检测水平以下。使艾滋病病人的死亡率减少一半。

1 药效学^[2]

IDV 属于最新开发出来的蛋白酶抑制剂。其化学结构式为依地那韦硫酸盐(见图 1)[1(1S, 2R), 5(S)]-2,3,5-三脱氧-N-(2,3-二氢-2-羟基-1H-茚-1-基)-5[2-[[[(1,1-二甲基乙基)氨基]羧基]-4-(3-吡啶甲基)-1-哌嗪基]-2-(苯甲基)-D-赤型-戊酰胺,硫酸。IDV 为白到浅灰白色粉末状结晶,其分子式为 C₃₆H₄₇N₅O₄·H₂SO₄,分子量为 711.88。

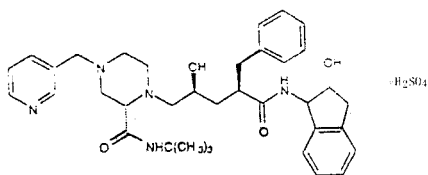


图1 依地那韦

IDV能抑制HIV-1和HIV-2蛋白酶,使之丧失活性,从而艾滋病病毒就不能在细胞间扩散。IDV抑制HIV-1的强度要比抑制HIV-2强10倍。当IDV的血浆浓度达到25~100nmol/L时可以抑制95%从病人身上分离出来的,其中包括能抑制对NRTI的叠氮胸苷(zidovudine, AZT, ZDV, 商品名 Retrovir)或NNRTI中的奈维拉平(nevirapine, 商品名 Viramune)发生耐药性的HIV-1。IDV与核苷类病毒抑制剂有协同作用,它既能与NRTI,又能与NNRTI伍用。IDV的用量每日必需用到2.4g。这样的剂量一开始就能抑制HIV的复制,且能防止发生耐药性。单独应用IDV治疗艾滋病约有50%的病人会发生耐药性。如果与NRTI或NNRTI联合应用既能提高治愈率,又能防止发生耐药性,而且是双相的:既能防止IDV,又能防止AZT发生耐药性。

2 药动学^[2]

2.1 吸收:空腹口服IDV能迅速(0.8h)达到血浆峰值(12617nmol/L)。健康人和HIV-1感染病人用IDV 200~1000mg时,血浆中的IDV浓度逐渐升高。当用量为800mg,每8h一次(此为标准用法)达稳态时血药浓度-时间曲线下面积(AUC)为27813nM小时,此时的 c_{max} 为11144nM小时, c_{min} 为211nM小时。当IDV达稳态时的平均血浆浓度可达到对HIV-1的 IC_{50} 。用量为600mg,每6h一次,连续用药70周以上其血浆药动学没有改变。单次口服IDV 800mg其生物利用度可达65%。

2.2 分布:IDV与血浆蛋白结合率不太高,只有61%。IDV通过血脑屏障的比率只占血浆浓度的0.18。进入乳汁只占血浆浓度的1.26到1.45。

2.3 代谢:用放射性同位素标记的IDV健康人口服400~800mg。大约85%从粪便,19%从尿中排出。体外研究发现IDV在肝脏的细胞色素P₄₅₀异构酶中的细胞色素P3A4氧化代谢过程中起重要作用。这在药物相互作用上要予以注意。

2.4 半衰期:IDV的终末半衰期为1.8h,因之服药必需每8h一次。

2.5 动物急慢性毒性试验:①急性毒性:IDV在兔和鼠的ID₅₀大约为>5000mg/kg。②慢性毒性:IDV在兔的治疗剂量>50mg/kg/d时会在尿中出现包括母药在内

的结晶。在猴身上做试验IDV要用到160mg/kg,每日2次才能观察到结晶尿。因之在IDV正规治疗剂量下是安全的。但慢性毒性试验提示临床上可能会出现肾结石。

3 依地那韦治疗艾滋病的临床应用^[3-6]

IDV在II、III期临床验证中作过许多疗效及安全性的观察,病例已达数千例。现世界范围内约有130000例病人正在用IDV治疗。手头能收集资料较完整,而且又是采用标准治疗剂量有以下两个观察结果。

MDS 035多中心、随机、双盲对照观察3组治疗方案对艾滋病病人CD₄细胞计数和血清中病毒RNA浓度的疗效。97例病人均为HIV-1阳性反应。所有病人都接受过蛋白酶抑制剂和3硫胞苷(Lamivudine, 3TC, 商品名 Epivir), AZT长达29.7个月的治疗组治疗为阴性反应。其中15%女性,12%西班牙或拉丁美洲人,10%黑人,40%亚洲人或其它。平均年龄40岁。他们CD₄细胞计数在50~400个/mm³(平均为142个/mm³)。病毒RNA>20000拷贝/ml(平均38400拷贝/ml,也即4.6 log₁₀拷贝/ml)平均随访41周,最长52周。

治疗方案:疗程为24周:分成3个组:①三联疗法组:IDV 800mg tid, ZDV 200mg tid + 3TC 150mg bid; ②单一疗法组:IDV 800mg tid; ③二联疗法组:ZDV 200mg tid + 3TC 150mg bid。疗效结果:平均CD₄细胞计数升高的情况见图2。

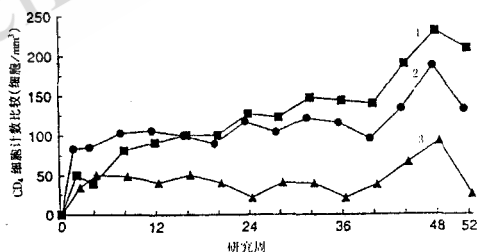


图2 CD₄细胞计数从基础上平均改变

1-依地那韦+叠氮胸苷+3硫胞苷;2-依地那韦;3-叠氮胸苷+3硫胞苷

	0	12	23	36	48	54
IDV + ZDV + 3TC	33	31	31	26	10	5
IDV	31	31	27	26	8	5
ZDV + 3TC	33	33	29	25	9	4

从图2中可以看出CD₄细胞计数三联疗法组48周时达到230个/mm³,比单一或二联疗法组均高。

平均血清中病毒RNA减少情况见图3。

从图3中可以看出三联疗法组的病毒负荷为-2.0 log₁₀拷贝/ml,单一疗法组为-1.3 log₁₀拷贝/ml,二联疗法组为-1.0 log₁₀拷贝/ml。

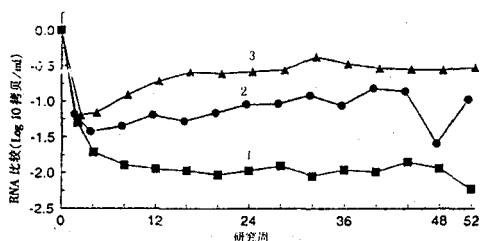


图3 病毒 RNA 平均 log 10 从基础数的改变

1-依地那韦+叠氮胸苷+3 硫胞苷;2-依地那韦;3-叠氮胸苷+3 硫胞苷

	0	12	24	36	48	54
IDV + ZDV + 3TC	32	30	30	25	10	5
IDV	31	31	28	25	8	5
ZDV + 3TC	33	33	30	25	9	5

血清病毒 RNA 低于 500 拷贝/ml 以下见图 4。

从图 4 中可以看出三联疗法组 92% 病毒 RNA 在检测水平以下。单一疗法组 40% 在检测水平以下。而二联疗法组在检测水平以下为 0%。

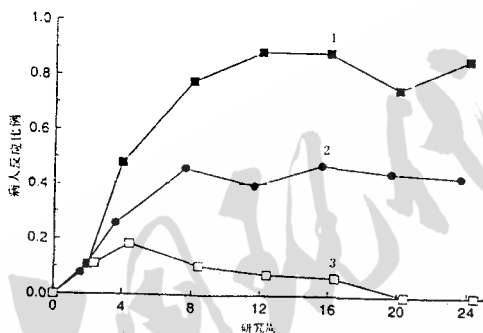


图4 血清病毒 RNA 低于 500 拷贝/ml 以下反应比例

1-依地那韦 800mg q8h;2-依地那韦+叠氮胸苷+3 硫胞苷;3-叠氮胸苷+3 硫胞苷

Hammer^[7]等艾滋病临床验证 ACTG320 研究小组。采用多中心、随机、双盲验证。所纳入的病例 1156 例。均为接受过蛋白酶抑制剂和 3TC 阴性反应和用过 AZT 治疗时间平均 21 个月为阴性反应病人。CD₄ 细胞计数仍为 < 200 个/mm³ 拷贝/ml。其中 17% 女性, 28% 黑人, 18% 西班牙人。平均年龄 39 岁。治疗 24 周, 平均随访 38 周, 最长达 52 周。随机分成两个治疗组: 三联疗法组: IDV + ZDV + 3TC。二联疗法组: ZDV + 3TC。

治疗结果: 在三联疗法组中有 33 例 (6%) 发生恶化或死亡。而二联疗法组中有 63 例 (11%) 发生恶化或死亡 ($P = 0.01$)。恶化与死亡几乎减少了一半。而没有发生死亡而存活的情况见图 5。

从图 5 中可以看出三联疗法组减少了 49% 的死亡率。三联疗法组死亡 10 例 (1.7%)。而二联疗法组死亡 19 例 (3.3%)。

所有病例 CD₄ 细胞计数在基准线上平均增加了 87

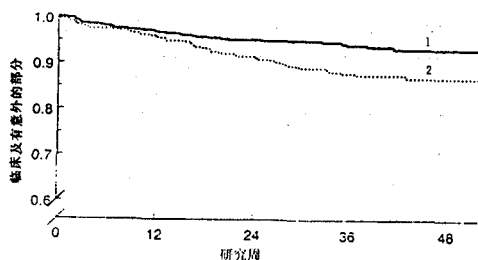


图5 临床上没有恶化或死亡比较

1-依地那韦+叠氮胸苷+3 硫胞苷;2-叠氮胸苷+3 硫胞苷个/mm³。平均 CD₄ 细胞计数的增加情况见图 6。

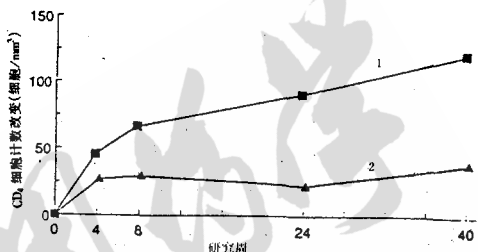


图6 CD₄ 细胞计数从基础上平均改变

1-依地那韦+叠氮胸苷+3 硫胞苷;2-叠氮胸苷+3 硫胞苷

	0	8	24	40
IDV + ZDV + 3TC	577	522	417	169
ZDV + 3TC	579	512	423	160

从图 6 中可以看出三联疗法组 CD₄ 在 4, 8, 24 和 48 周时增加了 46, 65, 91 和 121 个/mm³。而二联疗法组分别增加 27, 30, 18 和 40 个/mm³ ($P < 0.001$)。

4 副反应

IDV 病人耐受性良好, 主要副反应有①肾结石: 在接受 IDV 治疗的病人中可能会发生排尿痛和肉眼或显微镜下血尿。严重者会发生肾结石, 其发生率为 4% (79/2205)。②无症状高胆红素血症: 胆红素 > 2.5 g/dl, 其发生率为 10%。< 1% 的病人偶尔有 ALT 或 AST 升高。

这 2 种主要副反应的发生都是在每日用量超过 2.4g 的病人中发生。服用 IDV 的病人增加饮水量 (每日至少 1.5 立升) 是可以预防的。

据 MDS 028 和 033 临床验证发生中到重度副反应的发生率 > 2%, 见表 1。

5 用量、用法与注意事项

口服 IDV 800mg (400mg/粒), 每 8h 一次。每日用量必需达到 2.4g (在餐后 2h 空腹时服用)。IDV 最好不要单独应用, 而要与 NRTI 或 NNRTI 联合应用。

为防止肾结石每日必需饮水 1.5 立升。它与利福喷丁、酮康唑伍用有药物相互作用, 需要减少 IDV 的用量。对慢性肝功能障碍的病人也要调整剂量改为 600mg, 每 8h 一次。

表 1 MSD 028 和 033 验证组中中到重副反应

不良反应		IDV n = 196(%)	IDV + ZDV n = 196(%)	ZDV n = 195(%)
全	腹痛	8.7	8.2	5.1
身	疲乏无力	3.6	9.2	7.7
症	腹肋疼痛	2.6	1.0	0
状	不适	0.5	2.0	1.5
胃	恶心	11.7	32.1	14.4
肠	腹泻	4.6	4.1	2.1
道	呕吐	4.1	12.2	4.6
反	反酸	2.0	2.0	0.5
应	厌食	0.5	2.0	3.1
	口干	0.5	0	2.1
	肌背痛	2.0	1.0	1.5
神	头痛	5.6	11.7	5.1
经	失眠	3.1	1.5	0
精	眩晕	1.0	3.6	0.5
神	多梦	1.0	1.5	3.6
特殊感觉 - 味觉异常		2.6	3.6	2.1

参考文献

1 Barnett AA. Protease inhibitors fly through FDA. Lancet, 1996,

347(9):678.

2 Data on file. Indinavir sulfate, MSD. Merck & Co, Inc.

3 Moyle G, Gazzard B. Current knowledge and future prospects for the use of HIV protease inhibitors. Drugs, 1996, 51 (5): 712.

4 Aboulker JP. The place of the protease inhibitors in antiretroviral combination therapy. Cur Opin Infect Dis, 1996, 9 (1):19.

5 Sanford JP, Sande MA, Gilbert DN. Guide to HIV/AIDS therapy. 1997 6th eds. 1997, P17. United States of America.

6 Murphy RI, Lange JMA. Clinician's manual on the management of AIDS. Science Press London, 1996: 16.

7 Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trials of nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD₄ counts of 200 per cubic millimeter or less. New Eng J Med, 1997, 377(11):725.

收稿日期: 1997 - 11 - 28