

## · 新药介绍 ·

## 抗巨细胞病毒药 Ganciclovir

空军成都医院 戴德银

四川省卫干院 何思福

抗巨细胞病毒药 Ganciclovir(GCV)为无环鸟苷(ACV)的衍生物。GCV 在美国开发于 1983 年, 1984 年开始临床试验。1988 年美、法及英国开始出售于 15 个国家。日本于 1988 年实施临床试验, 1990 年作为稀用药而进行制造和销售, 其商品名叫做 Denosine。由于 GCV 有骨髓抑制、精子形成功能障碍等安全性问题, 所以 GCV 的使用一般只限于免疫功能低下的严重巨细胞病毒(CMV)感染症。

## 药理作用

巨细胞病毒(CMV)感染症往往多发生于免疫功能低下的后天获得性免疫不全综合征(艾滋病、AIDS)、恶性肿瘤、器官移植患者等, 严重者可引起失明甚至死亡。临床抗 CMV 药如干扰素(IFN)、阿糖腺苷(Ara-A)、阿糖胞苷(Ara-C)、ACV、三氟尿苷、三氮唑核苷、叠氮脱氧胸苷(AZT)等虽各自有一定优点, 但仍不令人满意<sup>[2]</sup>。

GCV 通过 CMV 感染细胞内线粒体脱氧胸苷激酶磷酸化, 转化成活性性 GCV 三磷酸, 与病毒 DNA 聚合酶基质脱氧鸟苷三磷酸发生竞争性拮抗而阻碍 DNA 聚合酶。GCV 阻碍静止期病毒复制作用具有可逆性。ACV 需通过来自病毒的胸核苷激酶才能磷酸化, 由于 ACV 对 CMV 不能诱导胸核苷激酶, 所以 ACV 对单纯疱疹病毒无胸核苷激酶的突变种和非复制期的病毒(潜伏

感染)无效, 对 CMV 的抗病毒作用较弱<sup>[3]</sup>。在 CMV 感染细胞内的 GCV 三磷酸的量比非感染细胞内 GCV 三磷酸量高约 10 倍。在相同条件下, 感染细胞内 GCV 三磷酸量是 ACV 三磷酸量的 10 倍。

GCV 对疱疹病毒如单纯疱疹病毒 I 型、II 型、水痘、带状疱疹、EB 病毒及 CMV 均有很强的抗病毒作用, 特别是对 CMV 的作用比 ACV 强 50 倍。GCV 对 CMV 标准株 AD 169 的 LD<sub>50</sub> 为 1.5 μM, 而 ACV 为 78~98 μM。

GCV 可使猫心收缩力出现轻度低下伴一过性轻度血压下降, 同时可阻碍促凝血素合成酶活性, 可引起脂质合成障碍。

动物毒性试验可出现睾丸、前列腺、精囊萎缩、胸腺萎缩, 骨髓形成低下, 皮肤附属器官萎缩和消化粘膜萎缩等变化。在生殖试验中可出现副辜伴有精子数减少的萎缩及精子形成低下, 或伴有精子形成缺损的精巢萎缩等。在家兔试验中可出现致畸性上嘴唇裂、无眼或小眼症。

体内药动学研究<sup>[4]</sup> 13 例以 5 mg/kg 静滴, 平均血中  $t_{1/2}$  为  $3.6 \pm 1.4$  h, AUC 为  $27.5 \pm 18.5$  μg/ml·h, 全身清除率为  $4.20 \pm 2.13$  ml/min/kg, 7 例肾功不全者血中  $t_{1/2}$  约 11 h, 全身清除率为  $1.20 \pm 0.8$  ml/min/kg。此外, 肾功不全者由于血液透析, 其血浆浓度低下。

**代谢与排泄** 在人体几乎大部分以未变化原型从尿中排出。本品为肾排泄型药物。本品的肌酐清除率有良好的线性相关性 ( $R=0.92$ )。4 例患者每日 2 次, 连续 6~17 日, 3 日内尿中回收率为 37~126%, 平均尿中回收率为 73.2%。

### 临床效果

日本 CMV 所致各种感染症 17 例, 剂量按 5 mg/kg, 每日静滴 2 次, 每次 1h, 连续用药 2 周。17 例中显效和有效 15 例 (88.2%), 其中视网膜炎 8 例均有效 (100%), 肺炎 6 例有效 4 例 (66.7%), 其余肾病 2 例, 髓膜炎、大肠炎、肝炎各 1 例均有效 (100%)。特别是视网膜炎全部网膜出血、浸出斑、混浊等症均改善, 肺炎低热、血气和胸 X 透视有改善<sup>[5]</sup>。

**临床病毒学效果** 用 CPE 法 (细胞变性效果 CMV 分离法) 和 Micro Trax 法以荧光抗体法检出病毒的 10 例中, 全部 CMV 转为阴性, 消失率为 100%。

**副作用** 16 例中出现 8 例 (50%), 主要表现为血液障碍引起的白细胞减少 4 例, 血小板减少 4 例, 嗜酸细胞增多 1 例。几乎都为轻症, 但有 3 例中止用药。不过都在 7 日以内恢复而可再次用药。其他尚有头痛 2 例、恶心、BUN 上升、肝功能异常各 1 例。当然主要的副作用为白细胞和血小板减少, 与其作用机理即阻碍 DNA 合成有关。

美国用 GCV 314 例, 有效 262 例 (83.4%)。在艾滋病等基础疾病中有效率达 80% (163/204)。按感染部位分析, 网膜炎 84% (91/108), 下消化道 85% (29/34), 上消化道 75% (6/8), 肺炎 72% (26/36), 其它 61% (11/18)。此外据病毒学检查, 121 例中有 99 例呈现完全性病毒反应, 经用药 14~21 日病毒消失。65% 的病例出现副作用: 主要为血液系统如白细胞减少占 42%, 血小板减少 19%, 贫血 4%, 嗜酸细胞增多 3% 等。尚有发疹 6%、恶心 6%、呃气 4%、腹泻

4%, 发热 6%, 错乱 3%, 发作 3%, 思考异常 3%, 精神病 1%, 注射部位疼痛等占 4%<sup>[6]</sup>。

### 用法用量

初期用 GCV 5 mg/kg, 每日 2 次, 每次静滴 1 h, 连续 14 d。后天性免疫不全综合征或使用免疫抑制剂复发性高的病人应给予维持剂量, 6 mg/kg/d, 1 周用药 5 天; 或 5 mg/kg/d, 1 周 7 天都给药, 每次静滴 1 h。维持用药中止后又复发 CMV 感染, 应按初期给药方法投药。肾功能障碍病人应视其肾功能损害情况相应减量。临用时用 10 ml 注射用水溶解, 然后用生理盐水、5% 葡萄糖液、林格氏液或乳酸林格氏液 100 ml 稀释。

**注意与禁忌** 1. 因 GCV 有骨髓抑制作用, 应定期进行血液学检查, 密切观察。白细胞低于  $500/\text{mm}^3$  的患者应禁用。对本品或类似物无环鸟苷有过敏既往史者, 妊娠或者有妊娠可能性之妇女应禁用。2. 有药物性白细胞减少等既往史者, 使用免疫抑制或血小板低于  $10 \text{万}/\text{mm}^3$  者, 肝功能障碍者, 有精神病、思考异常既往史患者或有药物性精神反应, 或呈神经毒性的病人应慎用。3. 由于授乳期安全性未确立, 在授乳妇女用药期间应中止授乳。4. 早产儿、新生儿、乳儿或小儿必须用药的场合, 应慎重考虑到长期用药有致癌性及生殖毒性的可能, 在权衡其治疗上的有益性或危险性之后才能作出判断。5. 高龄病人肾功一般不佳应慎用。6. 本品呈强碱性 (pH 约 11), 可引起局部疼痛和静脉炎, 应防止血管外漏。7. 本品临用现配, 溶液放置时间不应超过 24 h。不宜冷藏。8. 男性患者用本品期间及用药后 90 d, 或女性患者使用本品应避孕。9. 国外用本品治疗 AIDS 患者患的网膜炎时有报告引起视网膜脱落症。10. 本品粘附于皮肤场合, 应即时用肥皂水洗涤。

### 参考文献

- [1] 二神幸次郎, 他: 最新医学 1991; 46(4): 113~118
- [2] 戴德银等: 成都医药 1983; 14(4): 36~37.

- [3] 陈新谦等主编:新编药理学,第十二版。北京:人民卫生出版社,1985:P140。  
 [4] Sommadossi JP, et al; Rev Infect Dis 10 (Supple 13): S507 1988.

- [5] 盐川俊一,他:临床とウイルス,1988; 16(4):523。  
 [6] Buhles WC, et al; Rev Infect Dis 10 (Supple 13): S495, 1988

## 新型降血脂药——洛伐他丁

解放军 140 医院

陈伟成

总胆固醇(TC)、极低密度脂蛋白(VLDL),特别是低密度脂蛋白(LDL)的水平增高被认为是形成冠状动脉疾病(CAD)的危险因素。而高密度脂蛋白(HDL)水平增高则降低CAD的危险性<sup>[1-3]</sup>。因此,降低TC、LDL和VLDL是防治冠状动脉粥样硬化等心血管系统疾病的关键。

HMG-CoA 还原酶抑制剂是一类新型降血脂药。其中的洛伐他丁(lovastatin, mevinolin, MK-303, Mevacor®)于1987年由美国FDA首次批准应用。这是一种人体胆固醇合成步骤中的限速酶— $\beta$ -羟- $\beta$ -甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶—的竞争性抑制剂,能降低血浆TC及LDL、VLDL中的胆固醇含量,也可降低血浆甘油三酯(TG),并能提高HDL的含量。从而明显降低CAD的发生率。

### 一、洛伐他丁的药理

洛伐他丁是土生曲霉(*Aspergillus terreus*)的代谢产物,其化学结构类似于HMG-CoA,从而竞争性地抑制了HMG-CoA还原酶,影响 $\beta$ 、 $\delta$ -二羟- $\beta$ -甲基戊酸的合成。同时其它一些酶,如鲨烯合成酶也被抑制,使焦磷酸法尼酯向泛醌、多萜醇和异戊基嘌呤等非固醇类物质转化,而非固醇物质总的合成几乎不变<sup>[5]</sup>。这样胆固醇合成减少还可使LDL受体活性增加<sup>[6]</sup>,且可刺激LDL受体合成基因,增加受体数量<sup>[4]</sup>,从而加速血中

LDL的清除。因而洛伐他丁可降低正常和高胆固醇血症动物的胆固醇水平<sup>[7][8]</sup>。

### 二、洛伐他丁的药动学

洛伐他丁是无活性内酯,在肝脏水解成有活性的 $\beta$ -羟羧酸,此外还生成6-羟基衍生物及另外两种尚未确定的衍生物<sup>[4]</sup>。

口服洛伐他丁经胃肠道吸收后,经肝脏首过代谢,从胆汁(83%)和尿(10%)中排泄,只有5%以活性形式进入循环<sup>[9]</sup>。洛伐他丁及其 $\beta$ -羟羧酸衍生物与血浆蛋白有较强的结合力<sup>[9]</sup>。它能通过血脑屏障和血胎屏障。洛伐他丁摄入后2—4h可得到血液峰值,其 $\beta$ -羟羧酸衍生物的血浆半衰期约为1—2h。实验表明,每日1—2次,总剂量20~80mg即可见效。晚上服用比早上有效(胆固醇合成主要在夜间)。而每日2次最有效。一般连服2周即可见效,4~6周效果最大。停药4~6周后作用消失。另外,烟酸可延缓其排泄<sup>[10]</sup>。

### 三、洛伐他丁的临床经验

杂合家族性高胆固醇血症 该病特征是常染色体异常引起的LDL受体部分缺乏而引起的高LDL水平和较早发生的心血管疾病。洛伐他丁20mg,每日2次,可使该类患者TC下降27%,LDL下降30%<sup>[4]</sup>。与消胆胺或烟酸合用可进一步提高疗效<sup>[7][11]</sup>。

2. 单纯家族性高胆固醇血症 由于该病患者完全缺乏LDL受体,洛伐他丁几乎无