

一种小分子抗病毒药物 maraviroc

黄灵芝编译

(军事医学科学院野战输血研究所,北京 100850)

摘要:尽管目前市场上有多种 AIDS 治疗药物,但由于逆转录病毒易出现耐药性,必须通过现有药物的更新换代来克服病毒耐药性带来的问题。目前一种新的小分子抗病毒药物 maraviroc 可以特异性拮抗化学因子 CCR5 受体,而 CCR5 受体是 HIV 感染的必经途径,因此它可以作为一种广谱抗 HIV 药物。前期临床试验结果表明,maraviroc 具有良好的药代动力学和安全特性,因此在 HIV 的联合治疗中具有广阔前景。目前 maraviroc 已经进入 III 期临床试验。

关键词:抗病毒药物;maraviroc;CCR5 拮抗剂

中图分类号:R978.7 文献标识码:A 文章编号:1001-0971(2006)03-0208-03

1 引言

根据最新的报告,截止到 2004 年 12 月,全球有 4 000 万人感染人免疫缺陷病毒(HIV),而且由于社会经济的影响,获得性免疫缺陷综合征(AIDS)在发展中国家有扩大流行的趋势。目前的治疗药物主要针对逆转录酶类和蛋白酶类,从而改变病毒的感染特性,降低发病率和病死率。然而,在多种药物的联合治疗中会出现诸如药物的相互作用、毒性、副作用和病毒的耐药性等问题,因此新的抗病毒药物必须针对病毒复制周期的不同环节。

HIV 感染细胞的过程是化学治疗中的重要环节。阻断 HIV 对靶细胞的入侵能够抑制病毒的感染、复制及病毒-细胞相互作用导致的细胞毒性。HIV 感染靶细胞是一个连续的过程,随着 HIV 包膜糖蛋白 gp120 与 CD4⁺T 细胞表面的 CD4 受体结合, gp120 构象发生变化,暴露共同受体(主要是 CXCR4 和 CCR5)结合位点,使得 gp120 与其相互作用, gp120 进一步发生构象变化, gp41 插入到细胞膜上,病毒与细胞相互靠近,从而发生融合,使病毒内物质进入细胞。

融合抑制剂恩夫韦地(enfuvirtide, T-20, FuzeonTM)是第一种抑制病毒进入宿主细胞的药物,已经通过 FDA 认证,作用于 HIV 侵入的最后一步,通过与病毒包膜上的 gp41 结合,阻断膜融合的发生。然而,目前开发的大部分药物是特异性地针对病毒感染的

其他步骤(gp120-CD4 结合抑制剂和化学因子受体拮抗剂),其中一些已经进入 I 期临床试验,主要是 CCR5 拮抗剂。CCR5 是 G 蛋白偶联受体,但其并非必不可少(健康人由于编码 CCR5 基因的 32 个氨基酸的缺失,不表达此受体)。根据复合受体的不同, HIV 可分为 R5, X4, R5X4 型,病毒新感染人体以 R5 株为主,复制速度慢,病毒量少,感染一段时间后,病毒转化为 X4 株为主,复制速度快,病毒量多。CCR5 拮抗剂主要抑制利用 CCR5 受体的 R5 菌株的感染,但对利用 CXCR4 受体的 X4 株和同时利用两种复合受体的 R5X4 株均无效。到目前为止,还没有这个家族的抑制剂出现。

2 药理学作用

maraviroc 是一种潜在的、特异性的、非竞争性的 CCR5 受体拮抗剂,可以抑制 HIV gp120($IC_{50} = 43 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)和共同受体的结合。maraviroc 与受体的结合是可逆的,同时由于其半衰期很长,具有良好的药效学效应。maraviroc 抑制 HIV 进入靶细胞,有较强的抗病毒活性:它可以广泛抵抗分离的 HIV 单体,即临床上具有抗逆转录病毒药物敏感性和拮抗性的重组病毒,以及经过多重进化的实验室病毒($IC_{90} < 10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)。这些病毒都以 CCR5 为结合位点,maraviroc 对 X4 或 R5X4 单体无活性,当剂量达 $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时仍无细胞毒性。maraviroc 的体外活性并不由于不同病毒的多重感染,外周单个核细胞的不同或单核细胞的迁移而受影响。maraviroc 不能结合小鼠、大鼠或犬的 CCR5,但与恒河猴和人的

收稿日期:2005-12-06

作者简介:黄灵芝,女,在读硕士研究生,研究方向:生物化学与分子生物学, Tel: 010-66931904, E-mail: huangliz1982@163.com

CCR5 受体的亲和力相似,而且与恒河猴受体的结合有竞争性。

在一系列递增浓度的药物中培养病毒,研究人员发现,在体外很难诱发 HIV 对 maraviroc 的耐药性,尽管在 14 周后有 3 株病毒出现了抵抗能力增强。其中一株由结合 CCR5 受体转变成结合 CXCR4 受体感染靶细胞。另一株相对于亲代病毒来说,尽管出现耐药性但感染性降低。以往的研究表明,由细胞外环 α (ECL2) 和跨膜螺旋形成的口袋,是所有 CCR5 小分子抑制剂受体的相似结构域,也是二者相互作用的部位,同时是产生耐药性的区域。然而,最新研究表明,有相似结构但有不同功能的 CCR5 拮抗剂可以抵抗耐药的病毒单体,因此,对共同受体拮抗剂的耐受未必会导致对药物的抗性。

3 药代动力学

maraviroc 是一种口服药物,研究表明,其有良好的药代动力学特性,尽管其物理化学特性(相对分子质量为 514 的中等亲脂性碱性物质,大量的氢键形成功能)并不是非常占优势。

通过犬和大鼠的药物体内实验发现,静脉给药时清除率较为适当,分布范围也很广,半衰期分别是 2.3 h 和 0.9 h,口服生物利用度分别是 41% 和 6%,吸收率在大鼠中约为 20% ~ 30%,在犬中超过 70%。静脉注射后,大鼠脑脊液中药物水平是血浆中的 10%。Caco-2 细胞研究表明,maraviroc 的跨膜能力很弱。对 P-糖蛋白介导的跨膜在限制 maraviroc 吸收中的作用上进一步研究表明,在 P-糖蛋白缺失的小鼠中 maraviroc 的全身吸收率明显高于对照组。人体试验表明,口服给药呈现非线性的药代动力学特性,暗示了 P-糖蛋白可能存在饱和性,但这种现象未在犬和大鼠实验中发现,可能因为 maraviroc 未与其 CCR5 受体结合。人口服药物后,主要存在于循环系统、尿液和粪便中;在大鼠中,药物直接经胆汁分泌到胃肠道中。

在 I 期临床研究中,健康成年男子口服 maraviroc 或安慰剂,一次剂量给药(1 ~ 1 200 mg)或多剂量给药(3 ~ 300 mg bid 和 600 mg sid,连续 12 d),药物迅速吸收,血药浓度在 0.5 ~ 4 h 达到高峰,剂量在 100 mg 或稍高时,药代动力学呈剂量依赖关系。多剂量给药时,maraviroc 有很长的半衰期(约 17 h),而且与受体亲和力很强,100 mg bid 会导致血药浓度高于体外抗病毒 IC_{90} ,进食后药物降解很慢,并能扩大

吸收。实验中所有剂量均可被人体接受。

此药与其他抗逆转录病毒药物联合使用前,必须通过交叉实验评价 maraviroc 与其他 HIV 治疗措施的相互作用。11 名健康志愿者连续 7 d 使用 maraviroc 300 mg bid,同时使用替诺福韦(tenofovir)300 mg sid 或安慰剂,两组在 AUC 或 c_{max} 上并无显著差异,暗示这两种药物之间没有显著的相互作用。12 名健康志愿者前 7 d 联合使用蛋白酶抑制剂阿他那韦(atazanavir)400 mg sid,在 8 ~ 14 d 使用 maraviroc 和阿他那韦各 300 mg,同时辅用利托那韦(ritonavir)100 mg。对照组使用 maraviroc 300 mg bid 和安慰剂。实验发现,阿他那韦和利托那韦的联合使用使 maraviroc 的吸收显著增强。因此当与蛋白酶抑制剂联合使用时应减少 maraviroc 的剂量。另一研究表明,36 名健康志愿者联合使用 P-450 CYP3A4 抑制剂,洛匹那韦(lopinavir)/利托那韦(400/100 mg bid),7 d 后 maraviroc 的 AUC 和 c_{max} 分别增加了 3.9 倍和 2 倍,联合使用沙奎那韦(saquinavir)/利托那韦(1 000/100 mg bid)也使 AUC 和 c_{max} 增加 9.8 倍和 4.7 倍。但若同时使用 efavirenz 会使这些增加值有所降低。

在病情稳定病人的普通抗病毒治疗中,对 maraviroc 与其他抗 HIV 药物的相互作用进行为期 3 个月的观察发现,伊非韦伦(efavirenz)影响 maraviroc 的药代动力学性质,相对于单独用药,它使 maraviroc 的吸收降低 50%,而奈韦拉平(nevirapine)能使伊非韦伦 c_{max} 稍稍增加,但未影响 AUC,而洛匹那韦/利托那韦联合使用使其吸收倍增。因此 maraviroc 的剂量应根据治疗背景进行调整。

4 毒性

maraviroc 对人 CCR5 受体的选择性已被证实,maraviroc 对啮齿类动物的中枢和周围神经系统、泌尿系统、呼吸系统没有影响,观察血液动力学参数和心脏复极化的浓度已经大大超过了 IC_{90} 。临床前研究通过抑制 hERG K^+ 通道评估了 maraviroc 对心脏复极化,以及与犬浦肯野纤维和 Q-Tc 间期的相互作用。maraviroc 是 hERG 通道的弱抑制剂,当浓度超过了 $3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时就可以抑制其与选择性的 hERG 配体多非利特(dofetilide)的结合,并增加心脏活动的持续时间。实验结果表明,犬通过口服药物使血药浓度比抑制 HIV-1 复制的 IC_{90} 高 100 倍时,仍然对 Q-Tc 间期没有影响。由于 maraviroc 并不结合犬的 CCR5 受体,因此研究结果暗示 CCR5 拮抗剂对 Q-Tc

间期的作用未必与阻断此受体相关。

maraviroc 对心血管也是非常安全的,在随机对照、交叉实验中,61 名健康志愿者分别服用 maraviroc 100,300 或 900 mg 和莫西沙星(moxifloxacin)400 mg 均对心脏复极化没有明显的临床作用。相对于安慰剂,服用 maraviroc 后 Q-Tc 间期平均减少 < 4 ms,而莫西沙星增加 12 ~ 14 ms。在所有服用 maraviroc 的病人中,Q-Tc 间期的增加不会超过 60 ms,在男性中 Q-Tc 间期的最大值不会超过 450 ms,女性中不会超过 470 ms,而且没有显著的副作用,只有在使用最大剂量时会伴有头晕、头疼、体位性低血压、恶心和膀胱炎等。

54 名健康志愿者通过连续 28 d 多剂量(100 和 300 mg)给药或安慰剂来评价 maraviroc 的安全性。结果表明,maraviroc 可以很好地被人体吸收,对实验室测试的指标(血液学、临床化学和脂类特性),以及心电图、血压和心率影响不大,而且没有显著的副作用。研究表明,年轻女性口服避孕药物的药代动力学也不受 maraviroc 的影响。

5 临床研究

在 24 名无症状的感染 R5 病毒株的 HIV 阳性的病人中研究 maraviroc 的短期疗效(10 d),100 mg bid 或 25 mg sid。相对于健康志愿者,连续 10 d 使用 100 mg 的剂量,病人中血药浓度均超过抗病毒平均 IC₉₀,CCR5 的平均饱和度 > 90%;而当用低剂量时 CCR5 的饱和度 < 80%。感染 R5 病毒株的病人大剂量使用 maraviroc,11 d 能使病毒水平平均降低 1.42 log₁₀,低剂量使用只能降低 0.42 log₁₀,而且没有副作用报道。

在 II 期临床试验中,一位携带 R5X4 病毒的病人被错误选入用来分析寻找与 maraviroc 有效相关的线索,以及病毒循环中药效学和药代动力学之间的关系。maraviroc 对这个病人无效,尽管药代动力学和 CCR5 饱和度都很正常。R5 病毒株在体外对药物很敏感,可以选择性被抑制,从而导致了利用 CXCR4 的变异病毒株占优势。由于 R5 病毒株是停止治疗后的主要类型,暗示了 CCR5 拮抗剂并不能诱发利用共同受体病毒株的永久性变异。

另一研究评估了给药频率和食物对 HIV 感染者的影响。80 名病人连续 10 d 服用 maraviroc 或安慰剂,观察病毒量、药代动力学和药理学参数发现,实验所用剂量全都可被人体接受(25,100,3 000 mg sid 或 50,100,150,300 mg bid),而且均存在剂量依赖的病毒量的减少,血药浓度也与健康志愿者很相似,且高脂肪饮食对 maraviroc 的抗病毒作用并无影响。

通过数学模型进一步评估使用 maraviroc 单一治疗的短期疗效。79 名病人连续 10 d 服用 maraviroc 25 ~ 600 mg·d⁻¹或安慰剂。模型显示,病毒量下降的速度与蛋白酶抑制剂的单一治疗相似,但比联合治疗慢。大剂量用药时,病毒量下降很快,因此 100 mg bid 或稍高一些的剂量被推荐用来联合治疗。

除了耐药性,另一个担心是使用 CCR5 拮抗剂治疗 HIV 有可能会产生更多的 X4 病原体变异株的出现。经过 10 d 的治疗,65 名病人中 2 名出现 R5X4 病毒,而最初只携带 R5。然而,对所有病人 HIV 衣壳序列分析显示,利用 CXCR4 的病毒很可能来自一个永久的 R5X4 病原体库,而不是由于使用了 CCR5 拮抗剂产生的。maraviroc 的 III 期临床试验已于近日展开。

(上接第 194 页)

torcetrapib 临床试验剂量为 10 ~ 90 mg·d⁻¹,共 8 周,第一项试验,162 名患者未使用任何其他调脂药,8 周后 torcetrapib 30 mg 以上剂量组的 HDL-C 水平与安慰剂组比较明显增加,90 mg·d⁻¹时 HDL-C 为 54.4%。第二项试验,174 名患者伍用阿托伐他汀 20 mg·d⁻¹,8 周后 HDL-C 水平与安慰剂组比较,也有明显提高,最高可达到 40.2%。两项临床试验中,torcetrapib 高剂量时的 LDL-C 浓度均明显降低,伍用阿托伐他汀时效果更均衡,且 HDL 和 LDL 颗粒

随 torcetrapib 剂量增加而增大,用药期间未见与剂量相关的不良反应。

然而,使用 torcetrapib 等 CETP 抑制剂提高 HDL 水平,有时也出现相反结果,即 CETP 抑制的同时 HDL 水平没有提高的个体患 AS 的概率可能会增加。因此,在使用此类药物治疗时应密切监视病人的 HDL-C 水平,如无明确或者持续的升高,应及时停止使用。目前已研制出 torcetrapib 与阿托伐他汀的复方药物,正进入 III 期临床试验,可望 2007 年上市。