

5      4.749 3      2.122 5      6.874 4      100.12

2.10 样品含量测定 取上述 3 个批号的样品,分别按“2.3”项下方法处理后,依法测定,按外标一点法计算含量,结果批号

## · 新药介绍 ·

# 抗乙型肝炎病毒新药——阿德福韦酯

姜维苓<sup>1</sup>,贺秀丽<sup>2</sup>

(1. 山东省烟台市传染病医院药剂科, 264001; 2. 山东省烟台市东方医院药剂科, 264000)

**[摘要]** 阿德福韦酯是新型核苷类似物抗病毒药,治疗乙型肝炎病毒(HBV)感染的研究表明,在肝组织学改善、丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常、病毒水平下降及血清 HBeAg 转阴等方面疗效显著,未发现耐药变异株,成为新的治疗 HBV 感染的药物。

**[关键词]** 阿德福韦酯;抗乙肝药

**[中图分类号]** R978.7

**[文献标识码]** C

**[文章编号]** 1004-0781(2004)10-0778-02

2002 年,美国食品与药品管理局(FDA)总共批准了 78 项新药申请,有 17 种属于新分子实体药物,其中包括抗乙型肝炎病毒(HBV)感染药物——阿德福韦酯(adeфовир dipivoxil, ADV-dpv, GS-840)。现对阿德福韦酯作一介绍。

## 1 药理作用

阿德福韦(adeфовир, ADV)由 Gilead Sciences 公司开发,临床研究证明有抗 HBV 活性(包括对拉米夫定耐药性 HBV)。ADV 属于开环腺嘌呤核苷,化学结构为 6-氨基嘌呤-9-乙氧基甲基磷酸,口服利用度低,变态反应重。阿德福韦酯是 ADV 的二吡啶酯是 ADV 的前体药物,亲脂性强,实验显示比 ADV 的肠上皮穿透能力增加 10 倍,生物利用度高于 ADV,在组织和血浆中迅速转化为 ADV,继由细胞摄取,或自尿中排泄。因 ADV 分子结构中有一个磷酸基,可经宿主细胞腺苷激酶作用后再次磷酸化,所得三磷酸盐具有抗病毒作用。能抑制 HBV-DNA 多聚酶的活性而进入合成中的病毒的 DNA 链中,终止病毒 DNA 链的延长,抑制病毒复制<sup>[1]</sup>。另外,该药还可通过促进干扰素的生成来激活体内的自然杀伤细胞(NK 细胞)和免疫应答。体外药敏试验,对拉米夫定耐药的 HBV YMDD 变异株,有很强的抑制作用。国外有一组随机、双盲安慰药对照的临床试验,治疗 515 例慢性乙肝患者,应用阿德福韦酯 30 mg(173 例),10 mg(172 例)和安慰药(170 例)对照治疗,qd,疗程 48 周,治疗前后均作肝组织学检查。48 周后,治疗组和安慰药组患者血清 HBV-DNA 阴转率(HBV-DNA < 400 Copies · mL<sup>-1</sup>)分别为 55%, 48% 和 16% ( $P < 0.01$ );HBeAg 阴转率分别为 33%, 23% 和 7% ( $P < 0.01$ );丙氨酸氨基转移酶(ALT)复常率分别为 54%, 51% 和 27% ( $P <$

为 030303,030304,030305 的抗癆胶囊每粒含岩白菜素分别为 1.98,5.59,6.73 mg。

0.01);治疗后肝组织病变改善(Knodell 积分下降 $\geq 2$ )率分别为 59%, 53% 和 25% ( $P < 0.01$ );血清 HBeAg 阴转率分别为 14%, 12% 和 6% ( $P < 0.05$ )<sup>[2]</sup>。提示阿德福韦酯对 HBV 的复制有抑制作用且能改善肝功能和肝组织病变。目前多项研究证明,对拉米夫定治疗出现 YMDD 变异而耐药的患者,应用阿德福韦酯治疗可获得良好疗效。两药联用能否提高抗 HBV 的疗效,防止和治疗 YMDD 变异的发生和耐药引起的病情恶化,值得进一步研究。在一项试验中,HBeAg 阳性的慢性乙肝患者 63 例,随机化分别接受 5, 30, 60 mg · d<sup>-1</sup>阿德福韦酯或安慰药治疗 12 周,治疗结束时,大剂量组阿德福韦酯导致 HBV-DNA 水平呈 10<sup>4</sup> 下降和 ALT 水平复常,6 个月后随访,20% 患者出现 HBeAg 血清学转阴,接受 5 mg · d<sup>-1</sup>的患者抗病毒疗效差。治疗组和对照组均有相似比例的不良反应出现,无一例发生中毒性肾损害<sup>[3]</sup>。在另一项试验中,17 例拉米夫定耐药患者,接受 10 ~ 30 mg · d<sup>-1</sup>阿德福韦酯治疗,所有患者血清 HBV-DNA 水平很快下降,在 12 个月内,HBV-DNA 阴转。大剂量(60 ~ 120 mg · d<sup>-1</sup>)阿德福韦酯治疗 $\geq 20$  周将出现明显中毒性肾损害,立即停药后,肾小管损害可以恢复<sup>[4]</sup>。

## 2 药物相互作用

该药与其他肾毒性药物,如环孢素、他克莫司、氨基苷类抗生素、万古霉素和非类固醇类抗炎药(NSAIDs)长期合用时可增加肾毒性产生的危险性,与治疗 HIV 感染的抗逆转录病毒药物合用时可增加肝脂肪变性和乳酸性酸中毒出现的机会,与其他肾小管竞争性分泌药物(如二甲双胍等)合用时,两者的血清浓度均有可能升高。咖啡因、乙醇、尼古丁等均可能影响该品的安全性和有效性。

## 3 不良反应

在临床试验中发现的不良反应包括衰弱无力、头痛、腹痛、恶心、胃肠胀气、腹泻、肝功能衰竭和咳嗽增加等。

**[收稿日期]** 2003-12-10      **[修回日期]** 2004-01-20

**[作者简介]** 姜维苓(1967-),女,山东烟台人,副主任药师,执业药师,学士,现从事医院药学工作。

## 3 讨论

岩白菜素可溶于甲醇,而在水及乙醇中微溶<sup>[2]</sup>,所以笔者

采用甲醇来提取抗癆胶囊中的岩白菜素。本研究报道的抗癆胶囊中岩白菜素的含量测定方法简便可行,结果可靠,可对含岩白菜素的中药材及制剂的岩白菜素含量测定方法提供参考。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[Z]. 北京:化学工业出版社,2000. 170.
- [2] 王宝琴. 中成药质量标准与标准物质研究[M]. 北京:中国医药科技出版社,1994. 489.