

赛瑞特 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/310/2021_2022__E8_B5_9B_E7_91_9E_E7_89_B9_c22_310795.htm 药品名称赛瑞特药物别名司坦夫定 英文名称Zerit 类别抗病毒药制剂司坦夫定为白色或类白色的结晶固体，23℃时，本药在水的溶解度约为83 mg/mL，在乙二醇的溶解度约为30 mg/mL。在正辛烷/水的分配系数为0.144。本药的胶囊剂除活性成分司坦夫定外，尚含无活性的赋形物：微晶纤维素，乙酸淀粉钠，乳糖，硬脂酸镁。硬胶壳含明胶、二氧化硅、十二烷基硫酸钠、二氧化钛和氧化铁。本药的口服粉剂为不含染料的果味粉末。药瓶配有儿童安全瓶盖。所含的非活性成分包括：羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯、羧基甲基纤维素钠、蔗糖等。分子式成分司坦夫定的化学名为2,3-双脱氢-3-脱氧胸苷，分子式为C₁₀H₁₂N₂O₄，分子量为224.2。药理毒理司坦夫定是人工合成的胸苷类似物，对体外人类细胞中人类免疫缺陷病毒(HIV)的复制有抑制作用。司坦夫定被细胞激酶磷酸化后，形成有活性的代谢产物三磷酸司坦夫定，它能抑制HIV病毒的逆转录酶，其机理有二个，一是通过对自然底物-三磷酸脱氧胸腺嘧啶的竞争；二是因为它缺少为DNA延长所需要的3-羟基，能促使DNA链断裂，而抑制病毒的DNA合成。除了对HIV病毒逆转录酶的抑制效应外，三磷酸司坦夫定还可抑制细胞DNA的两个多聚酶b和g，且能显著减少线粒体DNA的合成。体外HIV敏感性：使用外周血单核细胞、单核细胞和成淋巴细胞，测定司坦夫定的体外抗病毒活性。对于实验室和临床分离出的HIV-1，其中50%抑制病毒复制的药物浓度(ED₅₀)范围在0.009-4 mM之间。在体外实验中，司坦夫定

与去羟肌苷合用有相加作用；与扎西他滨合用有协同作用。司坦夫定与齐夫多定合用，其抗病毒作用随着两个药物浓度比例的不同，有时相加，有时拮抗。尽管体外HIV病毒对本药的敏感性已确定，司坦夫定对人体内HIV病毒复制的抑制作用尚不明确。耐药性：从体外和经司坦夫定治疗的病人中都分离出了对司坦夫定敏感性减弱的HIV病毒，经司坦夫定治疗的病人中分离出20对HIV病毒。对其表型进行分析后发现，其中有3对病毒对本药的敏感性减弱了4-12倍。目前对这种敏感性改变的遗传基础尚未确定，其临床意义也不明确。交叉耐药：从经司坦夫定治疗的11个病人中分离出HIV病毒，其中有5个产生对齐夫多定的中度耐药性（9-176倍）；有3个产生对去羟肌苷的中度耐药性（7-29倍）。这种交叉耐药性的临床意义尚未明了。临床研究 联合用药：编号为STAR1的开放、随机的多中心临床研究的对象为202例首次接受治疗的患者，研究比较了本药（40 mg bid）加用拉米夫定和茚地那韦与齐多夫定加用拉米夫定和茚地那韦两种治疗方案。结果显示，在48周内，无论是HIV RNA的抑制程度，还是CD4细胞的增加，两种治疗方案作用相同。单药治疗：从1992-1994年，编号为AI455-019的随机双盲研究，对出现一系列与HIV有关的症状的822例患者进行研究，比较本药和齐夫多定的疗效。结果表明，两者对HIV疾病的进展和死亡的作用相同。药动学成人和儿童已在HIV感染的成人和儿童患者中研究了司坦夫定的药物代谢动力学。无论是单剂量还是多剂量给予，在0.03%-4 mg/kg的剂量范围内，司坦夫定的血浆峰浓度和药时曲线下面积均与剂量成正比。每隔6、8或12小时重复给药，均无显著的司坦夫定积蓄。吸收：本药

口服后吸收迅速，给药后1 hr内达血药峰浓度。胶囊和口服液的血药浓度相同。分布：在0.01-11.4 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度范围，司坦夫定与血清蛋白的结合微弱，可不予考虑。司坦夫定在红细胞和血浆的分布相同。代谢：司坦夫定在人体内的代谢情况尚不明了。排泄：无论是何种给药途径，司坦夫定有40%的清除是通过肾脏排泄，其平均肾清除率为内生肌酐清除率的2倍，说明除了通过肾小球过滤外，司坦夫定还存在肾小管的主动分泌排泄。肾功能不全 有两项研究表明，随着肌酐清除率降低，口服后，司坦夫定的表观清除率下降，而终末清除半衰期相应延长。肾功能不全对 C_{max} 和 T_{max} 无明显影响。司坦夫定的血透清除率平均为 $120 \pm 18 \text{ mL/分}$ （ngt.65岁的患者研究本药的药代动力学。性别对HIV感染患者的一项对照临床研究中（包括291例男性和27例女性），分析本药的群体药物代谢动力学，未发现性别差异。种族对HIV感染患者的一项对照临床研究中（包括233例白种人，39例非洲美国人，41例拉丁美洲人，1例亚洲人和4例其他种族的患者），分析本药的群体药物代谢动力学，未发现种族差异。适应症司坦夫定与其它抗病毒药物联合使用，用于治疗 型HIV感染 不良反应本药的主要毒性为外周神经病变，此毒性与剂量有关，有时呈重度。使用如去羟肌苷等有神经毒性药物、HIV感染的晚期或有神经病变病史的患者，较易发生外周神经病变。对于患者应监察是否发生外周神经病变，其主要表现为手足麻木刺痛。如在疗程中发生了这些症状，应立即停止使用司坦夫定，中毒症状可以消退。有时停止治疗后，中毒症状可暂时性加重。若症状已完全消退，可给予上述剂量的半量继续治疗。继续使用本药后，若再发生神经病变，

需考虑完全停止本药治疗。司坦夫定与其它有类似毒性的药物合用时，其不良反应比单用本药更易发生，如与去羟肌苷合用时，不良反应的发生率会增加，如胰腺炎、外周神经病变和肝功能异常。临床实验对司坦夫定单药治疗进行了对照临床实验，给予412名患者司坦夫定40 mg bid，治疗时间中位数为79周，主要的不良反应发生率如下：头痛（54%）、腹泻（50%）、外周神经病变（52%）、皮疹（40%）、恶心呕吐（39%）。其中，有3例发生胰腺炎；主要实验室检查异常：AST（SGOT）升高者（gt.5 x 正常上限值）占13%，淀粉酶升高者（1.4 x 正常上限值）占14%。而给予402名对照组患者齐夫多定200 mg tid，治疗时间中位数为53周，其不良反应的发生率分别为：头痛（49%）、腹泻（44%）、外周神经病变（39%）、皮疹（35%）、恶心呕吐（44%）；实验室检查异常：AST（SGOT）升高者（gt.5 x 正常上限值）占11%，淀粉酶升高者（1.4 x 正常上限值）占13%。两项对照的联合用药研究（START1和START2）包括了未接受过抗病毒药物治疗的司坦夫定治疗患者，主要的不良反应如表3所示。

在START2研究中，发现接受司坦夫定和去羟肌苷联合用药的患者中，有1个因发生胰腺炎而死亡。在这两项司坦夫定联合用药研究中，主要的实验室检查异常如表4所示。临床发现本药被批准使用后，经常报告的较严重的不良反应如下（因这些不良反应均为自愿报告，总体样本数不明，无法计算发生率）：全身反应-过敏反应、寒战和发热。消化系统-腹痛、厌食。造血系统-贫血、白细胞缺乏症、血小板缺乏症。肝脏-乳酸酸中毒、肝脏脂肪变性、肝炎和肝功能衰竭。肌肉骨骼系统-肌肉疼痛。神经系统-失眠。儿童患者中发生的不

不良反应及严重的实验室检查异常的类型和发生率均与成人的相同。相互作用齐多夫定能竞争性抑制司坦夫定在细胞内的磷酸化过程，因此，不建议齐多夫定与本药合用。用法用量服用司坦夫定的间隔时间应为12小时，服药时间与进餐无关。成人推荐剂量为：体重 ≤ 60 kg的患者服用30 mg bid。儿童推荐剂量为：体重 ≤ 30 kg的患者，按成人推荐剂量服用；体重 > 30 kg且 ≤ 60 kg者，给予40 mg bid，体重 > 60 kg的患者，给予15 mg bid。肌酐清除率为10-25 mL/分，体重 ≤ 60 kg的患者，给予20 mg qd，体重 > 60 kg的患者，每24小时给予15mg，于血透完毕后给药。在非透析日，也应在相同时间给药。成年人曾服用12-24倍的推荐剂量，但未发现急性毒性。长期过量服用本药的并发症包括外周神经病变和肝脏毒性。司坦夫定可通过血液透析排出，其清除率为 120 ± 18 mL/分。尚未研究司坦夫定能否通过腹膜透析排出。根据司坦夫定口服粉剂药瓶上的说明，在瓶中加入202 mL的纯水，用力摇匀，让药粉完全溶解。配制成200 mL浓度为1 mg/mL的溶液。此溶液稍不透明。每次使用前应将药瓶中的溶液用力摇匀后，再倒入量杯中。然后盖紧瓶盖，放入冰箱内，2-8℃下最多可保存30天。注意事项对司坦夫定和任何其它配方成分有明显过敏的患者禁用。应告知患者本药可导致外周神经病变，一旦出现手足麻木刺痛，应及时求医，医生可能需要改变司坦夫定的剂量或立即停药。对接受本药治疗的儿童患者，应提醒其监护人注重以上毒性作用，以便及时发现和报告。司坦夫定与其它有相似毒性的药物合用时，其不良反应比单用本药更易发生。本药不能治愈HIV病毒感染，患者仍可能患HIV感染引起的疾病，如机会致病菌感染。另外，本药也

不能预防HIV通过性接触或血液污染而造成传染。长期使用本药的远期效果目前尚不明了。致癌、致畸性及对生育能力的影响 一项为期两年的致癌作用研究表明，司坦夫定用在小鼠和大鼠的剂量，分别为临床推荐剂量的39倍和168倍时（此倍数是根据两者总吸收量，即AUC比例折算），均无发现致癌作用。如剂量分别达到临床推荐剂量的250倍和732倍时，小鼠和大鼠均出现良性和恶性肝脏肿瘤，雄性大鼠出现尿路膀胱肿瘤。在Ames试验、大肠杆菌反向突变试验和CHO/HGPRT哺乳类细胞前向突变试验，无论有无代谢活化，司坦夫定均无致突变作用。在体外人类淋巴细胞致畸变试验、小鼠成纤维细胞试验和体内小鼠微核试验，司坦夫定均呈阳性。无活化代谢的情况下，司坦夫定浓度在25 $\mu\text{g/mL}$ -250 $\mu\text{g/mL}$ 之间，能增加人类淋巴细胞染色体畸变的发生频率；在25 $\mu\text{g/mL}$ -2500 $\mu\text{g/mL}$ 之间，能增加小鼠成纤维细胞转型灶的发生频率。体内微核试验显示，小鼠口服司坦夫定600-2000 mg/kg/日，口服3天后，其骨髓细胞发生突变。按临床剂量1 mg/kg/日形成的最高浓度（ C_{max} ）折算，216倍的司坦夫定对大鼠没有造成生育力损害。对妊娠及哺乳的影响 司坦夫定属C类药物。按临床剂量1 mg/kg/日形成的最高血药浓度(C_{max})折算，399倍的司坦夫定在家兔生殖实验中无致畸形作用。大鼠实验中发现，216倍剂量的司坦夫定不影响胎鼠的骨骼发育。而剂量为399倍时，常见的骨骼变化、胸骨骨化不全和未骨化的发生率均升高。135倍剂量不影响着床后流产率，而216倍剂量时能使其轻度增加。135倍剂量时，大鼠新生幼仔（仔龄4天）的死亡率不受影响，而399倍剂量则增加新生幼仔死亡率。有实验显示，司坦夫定可通过大鼠的胎

盘传给胎鼠，药物在胎鼠组织中的浓度约为母鼠血浆浓度的一半。在妊娠妇女中尚无充分的对照性研究。因为动物生殖实验并不能完全猜测人类对药物的反应，因此，妊娠期除非确实需要时，才使用本药。为监控孕妇服用本药及其它抗病毒药物对胎儿的影响，医生应对服药的患者进行登记。哺乳：大鼠实验发现，司坦夫定经乳汁分泌。虽然目前尚不知道司坦夫定是否在人类的乳汁中分泌，哺乳期服用司坦夫定有潜在的不良反应。因此，使用本药的哺乳妇女应停止哺乳。这与疾病控制中心建议一致，为减少产后HIV传染，HIV感染的母亲不要给新生儿哺乳。对儿童的影响 对105例儿童患者给予司坦夫定2 mg/kg/日，平均治疗期6.4个月的临床研究表明，其不良反应发生率和成人的相同。对25例年龄在5周-15岁，体重在2-43 kg，感染HIV的儿童患者给予单剂量和1日2次司坦夫定静脉或口服，并测定药物代谢动力学，结果表明儿童可使用本药。 100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com