

valsartan或 irbesartan, 1日 1次, 经 8周治疗, 与其它用药组比较, olmesartan组舒张压的降压效果更显著(见表 1), 其收缩压的降压效果也更好些, 但不是很明显

表 1 各用药组 8周后的舒张压变化

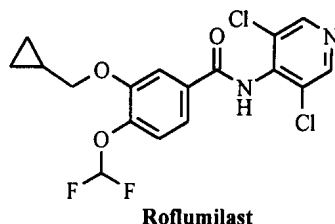
药物	剂量	病人数目	舒张压变化 (mm Hg)	P 值
olmesartan	/20mg	145	- 11. 5	-
losartan	/50mg	146	- 8. 2	0. 0002
valsartan	/80mg	142	- 7. 9	0. 0000
irbesartan	/150mg	145	- 9. 9	0. 0412

olmesartan用于治疗高血压的报批申请早在 2000年 7月就已在德国递交, 此后随即又在美国递交。

(范 鸣)

## 第二代 PDE4抑制剂 Roflumilast

中图分类号: R974 文献标识码: D



磷酸二酯酶 4 (PDE4) 是参与免疫、炎性和呼吸道平滑肌细胞中 cAMP 代谢的主要酶, 由于 cAMP 可导致支气管平滑肌松弛和肺部炎症反应, 因此抑制 PDE4 可减少炎症介质的释放, 进而抑制如慢性阻塞性肺病 (COPD) 和哮喘等呼吸道疾病对肺组织造成的损伤。近来, 选择性抑制 PDE4 已被确定为一个新的治疗靶点, PDE4 抑制剂在临床前研究中表现出扩张支气管、消炎双重作用及抑制 LPS 所致血清 TNF- $\alpha$  的增加 (从而降低肺损伤和死亡率) 和阻止细胞素的释放 [从而减弱多形核中性粒细胞 (PMNL) 的作用]

第一代 PDE4 抑制剂 (如 Rotlipram) 因有胃肠副作用, 而限制了其临床应用。PDE4 存在两种形式的同工酶, 即 HPDE4 和 LPDE4, 对前者的抑制会导致胃肠不良反应, 而对后者的抑制则可产生预期的治疗作用。基于此, 目前开发出第二代 PDE4 抑制剂, 用于治疗哮喘和 COPD。Altana 公司开发的 roflumilast 便是其中之一, 它表现出良好的疗效和安全性, 正被开发用于治疗 COPD 哮喘和急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)。

药理作用 在兔肺灌洗的肺损伤模型中, 单独

气管内给以 roflumilast 6 mg/kg, 对氧合作用没有显著作用, 但若与重组表面活性蛋白 C 类表面活性剂 (rSP-C, 25 和 100 mg 磷脂/kg) 联用, 与单独使用两个剂量 rSP-C 相比, 可增加 PaO<sub>2</sub> 和降低 PaCO<sub>2</sub>; 此外, 对患 ARDS 动物的肺进行的组织病理分析表明, 与对照组和 rSP-C 单独给药组相比较, roflumilast 治疗组可显著减少透明膜的形成及肺泡内 PMNL 的蓄积。提示两药联用可产生协同作用, 有效治疗 ARDS。

临床研究 对 18 名健康男、女志愿者进行的一项随机、双盲、安慰剂对照、2 倍交叉研究显示, 每日上午口服 roflumilast 500  $\mu$ g, 持续 7 天, 其耐受性和安全性良好; 采用 5 项心理测验, 通过对视觉定向、警惕性、压力下的反应、运动反应协调性和注意力的测定表明, 重复使用本品不会损伤与安全相关的行为表现; 在给药的第 1 天和第 7 天, roflumilast 组与安慰剂组的综合评分相似, 两组中仅发生了 3 例不良反应。

在另一项随机、双盲、安慰剂对照、2 倍交叉研究试验中, 16 名病人分别在第 1、14 和 28 天用药后 1 小时运动导致哮喘, 结果表明, 持续使用本品 500 mg/d, 其安全性和效果良好; 与安慰剂组比较, 本品使运动后的 FEV<sub>1</sub> 降低了 41%, 并在第 1 和第 14 天改善肺功能; 系列安全测试分析显示, 在第 28 天, 本品要优于安慰剂; 血样分析表明, 本品使 TNF- $\alpha$  水平中值显著降低 21%, 而安慰剂组的 TNF- $\alpha$  水平没有变化。

若干多中心研究亦表明, 本品用于哮喘病人, 可改善肺功能。一项在 657 名 COPD 病人中进行的关键性双盲试验显示, 病人随机接受 250 和 500  $\mu$ g 的 roflumilast 或安慰剂, 每日 1 次, 持续 6 个月, roflumilast 组的 FEV<sub>1</sub> 得到改善, 其中 500  $\mu$ g 剂量与安慰剂相比有显著差异 ( $P=0.021$ ); 与安慰剂比较, 本品高低两个剂量组的发病次数分别降低了 48% 和 8%; 本品耐受性好, 仅使少数病人出现恶心或呕吐, 正是这些副作用限制了其他一些 PDE4 抑制剂的开发, 如 Schering AG 公司的 Rolipram。

II 期临床研究结果已显示, 本品可改善 COPD 病人的肺功能。此项研究还要延续 6 个月, 其间病人以开标方式接受 500  $\mu$ g 剂量的治疗。本品亦将很快进入 III 期临床, 用于治疗 COPD。Altana 公司计划在完成对约 500 名 COPD 病人进行的第二个关键性试验后, 向欧盟提交本品的报批申请; 同时, 该公司还将申请本品用于治疗哮喘, 此适应证研究已进

入III期临床;本品有望在2003年上市,用于治疗哮喘和COPD;公司还计划于2003年在美国提交本品用于上述两适应证的报批申请

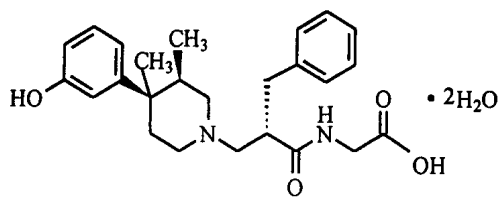
(冯 波)

## $\mu$ -阿片受体拮抗剂 ADL-8-2698

中图分类号: R975 文献标识码: D

许多接受腹外科手术的病人在术后易患肠梗阻(短暂性肠麻痹),广泛使用的阿片类镇痛药对此无效。这种肠麻痹可加剧恶心和呕吐,推迟进食及延长住院时间,近七十年对此症的疗法未有大的进展。

通过对外周选择性类阿片拮抗剂反-3,4-二甲基-4-(3-羟基)苯基哌啶构效关系研究,人们发现了LY246736。该化合物与 $\mu$ -阿片受体高亲和力,在游离组织中它对此受体有强效拮抗作用。由Adolor公司开发的产品二水合LY246736(ADL-8-2698)是一种 $\mu$ -阿片受体拮抗剂,它只局部作用于胃肠道,而不会透过血脑屏障,因此,它能消除阿片类药物所引起的胃肠道副作用,但并不影响它们在脑中产生的镇痛作用。非肠胃给药和口服给药后,ADL-8-2698具有高体内活性,它选择性地分布于外周组织的 $\mu$ -受体,而不是中枢 $\mu$ -受体。急性和亚急性毒性研究未发现该药有严重的毒副作用,表明它具有高治疗指数。口服给药后的药动学和组织分布研究显示,该药主要滞留于胃肠道内,且多见于肠壁,很少进入系统循环。



ADL-8-2698

**药理作用** LY246736对 $\mu$ -阿片受体有极高的亲和力( $K_i < 1 \text{ mol/L}$ ),而对 $\delta$ 受体的亲和力较低,对 $\kappa$ 受体的亲和力最低,其与 $\mu$ -受体结合的选择性要高于与 $\kappa$ 受体的结合。在吗啡依赖型动物实验中,通过测定该化合物引起腹泻的作用来确定其外周拮抗作用;在小鼠实验中,通过测定该化合物拮抗吗啡所致镇痛作用来评估其中枢 $\mu$ 受体的拮抗作用。给吗啡依赖型小鼠静脉注射本品后,可引起腹泻,其 $\text{ED}_{50}$ 为 $0.04 \text{ mg/kg}$ ,且只有在相对较高的剂量下它才能透过血脑屏障并拮抗吗啡的镇痛作用,提示该药对外周的选择性较对中枢高200倍。即使相对于甲碘纳络酮来说,这种强度的选择性也是显著的。给吗啡依赖型大鼠和小鼠口服LY246736,亦具高活

性,导致腹泻,其口服LY246736所致腹泻的 $\text{ED}_{50}$ 计算值小于 $1 \text{ mg/kg}$

LY246736拮抗吗啡所致抑制炭粉转运的小鼠试验显示,皮下注射吗啡产生剂量相关性转运抑制,剂量为 $3 \text{ mg/kg}$ 时,相对于对照组来说,转运量减少25%,口服给予LY246736则剂量相关性地拮抗吗啡的转运抑制作用; $3 \text{ mg/kg}$ 本品则可完全逆转 $3 \text{ mg/kg}$ 吗啡所致抑制作用,其口服 $\text{ED}_{50}$ 计算值为 $1.1 \text{ mg/kg}$

本品起效快,给药后30分钟几乎可达到最大作用,并且在给药后可持续8小时完全有效地拮抗吗啡所致转运抑制作用。

**药动学与代谢** 给狗静注ADL-8-2698后,其血药浓度峰值和血浆AUC呈剂量依赖性增加,平均血浆半衰期为10 min;口服该药(至 $100 \text{ mg/kg}$ )产生低血药浓度,全身生物利用度约为0.03%。给雄雌兔口服本品 $200 \text{ mg/kg}$ ,其平均血药浓度峰值 $C_{\text{max}}$ 和 $T_{\text{max}}$ 分别为 $20.5 \text{ ng/ml}$ 和1h

给大鼠单剂量口服或静注 $^{14}\text{C}$ -ADL-8-2698 $10 \text{ mg/kg}$ 的物质守恒研究表明,分别约有0.4%和22%的放射性碳排泄至尿液中。口服或静注 $^{14}\text{C}$ -ADL-8-2698 $10 \text{ mg/kg}$ 的胆汁分泌研究显示,大约有15%的剂量分泌到胆汁中。胆汁检查表明,胆汁中含有LY246736及其主要极性代谢物。给大鼠口服 $^{14}\text{C}$ -ADL-8-2698( $10 \text{ mg/kg}$ )后进行的整体放射自显影研究显示,放射活性主要存在于胃肠道,放射性碳位于胃肠道壁上,但并未观测到该药全身分布至血液或其他组织。

上述数据表明,所有试验动物口服ADL-8-2698后,其全身吸收较差,血药浓度低且个体差异大。然而,大鼠胆汁分泌研究数据表明,LY246736也有吸收和代谢过程。但口服生物利用度低,这可能是因为其吸收差及高肝首过效应和代谢作用所致。

**毒理** 在大鼠和小鼠中进行的口服单剂量( $500 \text{ mg/kg}$ )研究及在大鼠中进行的静注单剂量( $20 \text{ mg/kg}$ )研究均显示,LY246736不会导致死亡和急性毒性反应。在对狗和大鼠进行的静注和口服给药的亚急性毒性研究(30天)中,给狗静注LY246736(剂量递增至 $2 \text{ mg/kg}$ ),其血药浓度峰值与剂量成比例递增,并在 $2 \text{ mg/kg}$ 剂量时,超过 $4000 \text{ ng/ml}$ ;给大鼠和狗的口服剂量分别递增至200和 $100 \text{ mg/kg}$ 。但无论口服还是静注给药,均未发现LY246736具有较严重毒性反应。

一组体外和体内生殖毒理试验表明,LY246736