

- cleotide targeting tumor necrosis factor- $\alpha$ [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 303(3):1334-1343.
- [17] Bijsterbosch MK, Manoharan M, Dorland R, et al. bis-Cholesteryl-conjugated phosphorothioate oligodeoxynucleotides are highly selectively taken up by the liver[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002,302(2):619-626.
- [18] Graham MJ, Crooke ST, Lemondis KM, et al. Hepatic distribution of a phosphorothioate oligodeoxynucleoside within rodents following intravenous administration[J]. *Biochem Pharmacol*, 2001, 62(3):297-306.
- [19] Inagawa T, Nakashima H. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication by P-stereodefined oligo(nucleoside phosphorothioates) in a long-term infection model [J]. *FEBS Lett*, 2002, 528(1-3):48-52.

## 曲普坦类药物的新剂型

王好山<sup>1</sup> 编译 卢 曦<sup>2</sup> 校

(1. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850; 2. 北京费森尤斯卡比医药有限公司, 北京 100022)

**摘要:** 偏头痛是一种常见病、多发病。治疗偏头痛的曲普坦类药物均可口服片剂给药, 其中只有舒马曲普坦可以皮下注射。口腔崩解片和非口服用药途径(皮下注射、鼻腔和直肠给药)适合吞咽困难或不喜欢吞咽的患者, 以及伴有恶心/呕吐的偏头痛患者。口腔崩解片和鼻喷剂, 无需液体, 可以随时随地使用, 在偏头痛刚刚发作时及时治疗。目前, 口服片剂因其用药方便, 是病人和医师的首选, 而新的剂型口腔崩解片和鼻喷剂将成为偏头痛患者理想的一线药物。

**关键词:** 偏头痛; 曲普坦类药物; 新剂型; 药效学

**中图分类号:** R971 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2004)04-0245-03

偏头痛是一种常见病、多发病, 呈间歇性发作, 一般为中度到重度头痛, 并伴有神经性、胃肠性和自律性的神经系统功能紊乱。在美国和西欧的发病率为11%(女性15%~18%, 男性6%), 1%的人每周至少有1d发作。该病的发病特点为强度大、多发、持续时间长, 对生活质量的影晌与其他慢性疾病如抑郁症、骨关节炎、糖尿病等相似。WHO指出, 与精神病、四肢瘫痪、痴呆症一样, 偏头痛是一种使人失去行为能力的慢性疾病, 发病年龄为25~55岁。

### 1 偏头痛的相关症状

胃肠功能紊乱是偏头痛发作常见的症状, 主要表现为恶心、呕吐, 这决定了药物疗效和药物优先选择的原则。偏头痛发作时, 即使无恶心症状, 也可能导致胃排空延迟和口服药物吸收减少, 恶心可影响服药的能力, 而呕吐导致药物损失。已设计出非口服用药和无需液体、不加剧恶心/呕吐症状的口服制剂, 避免了出现胃肠道功能紊乱。

### 2 治疗偏头痛的历史

1925年发现了第一个治疗偏头痛的药物非选

择性5-HT<sub>1</sub>受体激动剂——麦角胺, 1943年人工合成双氢麦角胺用于治疗偏头痛。20世纪80年代发现了治疗偏头痛的“曲普坦类”药物——舒马曲普坦, 一个神经性、高效、高选择性的5-HT受体激动剂。20世纪90年代初, 舒马曲普坦广泛用于治疗偏头痛, 并在此基础上相继开发了6个第二代“曲普坦类”药物: 利扎曲普坦(rizatriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)、那拉曲普坦(naratriptan)、阿莫曲普坦(almotriptan)、依来曲普坦(eltriptan)和夫罗曲普坦(frovatriptan), 它们的作用机制相同。

### 3 给药途径及剂型

#### 3.1 非肠道给药

非肠道用药对偏头痛患者来说是最快速、最有效的方法。舒马曲普坦是曲普坦类药物中唯一可以非肠道给药的药物, 于1991年应用于临床。与安慰剂比较, 舒马曲普坦皮下注射给药10min后, 可有效减轻偏头痛。2h后, 头痛响应率(头痛由中、重度减至轻微或消失的有效率)为80%, 60%~65%的患者无头痛症状。非肠道给药适用于有恶心症状、口服用药困难, 且发病急、疼痛强、其他曲普坦类口服药物治疗无效的患者。

### 3.2 口服片剂

目前,有7种口服曲普坦类药物批准上市或正在注册过程中,它们分别为:舒马曲普坦、利扎曲普坦、佐米曲普坦、那拉曲普坦、阿莫曲普坦、依来曲普坦和夫罗曲普坦。口服片剂使用方便,患者依从性、耐受性好,费用低,但作用慢,出现恶心症状的患者难以服用。

曲普坦类药物存在很多相似性,但在药代动力学、药效学、耐受性及药物的相互作用方面也存在差别。Ferrari等的荟萃分析表明,2 h内,利扎曲普坦和依来曲普坦头痛响应率最高;利扎曲普坦、阿莫曲普坦和依来曲普坦在持续无疼痛症状方面效果最好;利扎曲普坦和阿莫曲普坦起效快;那拉曲普坦和阿莫曲普坦的药物耐受性最好。

### 3.3 鼻喷剂

对于那些出现恶心和呕吐症状、难以耐受口服制剂的患者,鼻喷剂是一种快速有效的选择。与皮下给药比较,其优点是用药方便,减轻头痛起效快,但对鼻腔有刺激作用,口苦感,使用不当时,药物吸收效果不理想等。鼻腔给药已成为一种方便、实用的给药方法,适合多种药物。20世纪90年代中期,布托啡诺(butorphanol)、甲磺酸双氢麦角胺的鼻喷剂上市,90年代末舒马曲普坦鼻喷剂上市,2002年佐米曲普坦鼻喷剂获准上市。5项随机、双盲、安慰剂对照临床试验表明,20 mg舒马曲普坦鼻喷剂,2 h头痛减轻的有效率明显高于对照组。另一项试验表明,20 mg舒马曲普坦鼻喷剂与100 mg舒马曲普坦口服片剂比较,减轻头痛起效快。

佐米曲普坦鼻喷剂2003年前仅在瑞典、英国、奥地利和德国4个国家上市。临床试验包括5项药代动力学试验、1项药效-剂量比较试验及长达1年的疗效和安全性的评价试验。药代动力学试验显示,鼻腔给药吸收快。用正电子发射断层(PET)扫描来评价药代动力学的吸收参数,数据表明,佐米曲普坦鼻腔给药30%以上的药物直接经鼻腔粘膜吸收,其他经胃肠粘膜吸收。在剂量研究中,Becker等在一项双盲、安慰剂对照临床试验中,对1547例患者随机使用0.5、1.0、2.5或5.0 mg的佐米曲普坦鼻喷剂和2.5 mg佐米曲普坦口服片剂或安慰剂。高剂量鼻喷剂组与口服佐米曲普坦组相似。鼻喷剂起效快,2.5和5.0 mg佐米曲普坦鼻喷剂15 min明显优于对照组。一项长达一年的试验,评价了5.0 mg佐米曲普坦鼻喷剂的疗效,消除头痛的比率,1 h为

29%~31%,2 h为52%~57%。长期服用药物耐受性良好,副作用较低(20%~24%,12个月内)。佐米曲普坦鼻喷剂疗效好、起效快、使用方便和耐受性好。

### 3.4 口腔崩解片

口腔崩解片是一种新的给药系统,其固体部分可在几秒钟内快速溶解或崩解,不需液体或咀嚼,随唾液咽下,经胃肠道吸收。口腔崩解片剂对那些难以吞咽或不喜吞咽片剂的患者,无疑是重要的替代产品。快速溶解对有恶心和呕吐的偏头痛患者具有实际应用价值,使药物完全吸收成为可能。同时口腔崩解片无需液体,可以随时随地使用,及时治疗偏头痛的发作。

目前,有两种曲普坦类药物的口腔崩解片上市,1998年利扎曲普坦口腔崩解片(Zydis)和2001年佐米曲普坦口腔崩解片(OraSolv)上市以来,市场占有率快速增长。

口腔崩解片利扎曲普坦高效且耐受性好。与普通片剂一样,也有5和10 mg两种规格,临床前试验表明其药代动力学参数与普通片剂相似。利扎曲普坦口腔崩解片的生物利用度和 $c_{max}$ 与普通片剂相似,但口腔崩解片的吸收速率稍慢。

在5个国家的19个地区进行了多中心、双盲、随机、安慰剂对照、平行分组的利扎曲普坦的药效和安全性临床试验。将546例患者随机均分为5和10 mg利扎曲普坦口腔崩解片剂组和安慰剂对照组。在缓解头痛反应方面,5和10 mg试验组均优于对照组,消除头痛方面,30 min时10 mg试验组,90 min 5 mg试验组治疗优势明显。2 h 10和5 mg试验组的头痛消除率也优于对照组。10和5 mg试验组与对照组比较,10 mg试验组治疗恶心的有效率最高。一项仅以患者的恶心症状进行分析,2 h两试验组中出现恶心症状的病例明显少于空白对照组。复发率三组无差别。试验组中只有很少的患者需要辅助止吐药或再次使用治疗药。其他副作用与普通口服片剂相似。在药物耐受性方面,两试验组中76%的患者表示可接受试验药的味道,安慰剂对照组中91%的患者表示可接受其味道。与普通片剂相比,大部分的患者更愿意选择口腔崩解片剂进行治疗。一项长达6个月的开放、空白对照试验结果显示,利扎曲普坦口腔崩解片,特别是10 mg试验组的耐受性最好,药效也高。头痛减轻、疼痛消失、其他主要和次要的效果,以及药物耐受性等均与普通口服片剂相

似。综合各项试验结果,10 mg 是优先的选择剂量。

两项对 10 mg 利扎曲普坦口腔崩解片和 50 mg 舒马曲普坦口服片的大规模比较试验中,对耐受性和有效性如头痛的减轻和消除、相关症状的减轻、功能损失、复发率及安全性等方面进行了评价。其中一项多中心、开放、随机、交叉试验显示,利扎曲普坦口腔崩解片的患者头痛缓解和头痛症状消除方面的比率高于舒马曲普坦片。在恢复正常行为能力方面,服用利扎曲普坦口腔崩解片的患者较多。头痛复发率及其他副作用无差异。试验还显示,更多患者喜欢使用利扎曲普坦,原因为利扎曲普坦可快速减轻头痛。另一项利扎曲普坦口腔崩解片和舒马曲普坦口服片疗效比较试验在 12 个欧洲国家的 44 个地区完成。服用利扎曲普坦口腔崩解片组的患者头痛的响应和清除均优于舒马曲普坦片。利扎曲普坦口腔崩解片可有效清除或阻止恶心症状的发生并恢复正常功能。头痛的复发率两组相当。服药后 2~24 h 中,两组不需辅助药物治疗的患者分别为 32.4% 和 21.0%。药物耐受性及临床副作用的发生率相当。

Cutrer 等评价了利扎曲普坦口腔崩解片与其普通片剂的药效和安全性。结果显示,利扎曲普坦口腔崩解片比其口服片减轻头痛起效快,而其他所有的考察指标,如 2 h 头痛减轻率、相关症状消除率、正常活动能力的恢复,对制剂接收度等均无差别。利扎曲普坦口腔崩解片已在 65 个国家上市。

佐米曲普坦口腔崩解片的临床前试验表明,药代动力学参数与其口服片剂相似,其原药的  $t_{max}$  较长(3 h,普通片剂为 1.5 h),但两种剂型佐米曲普坦的活性代谢物——*N*-脱甲基产物的 AUC,  $c_{max}$  和  $t_{max}$  一致。一项大型多中心、随机、双盲和安慰剂对照试验,评价了佐米曲普坦口腔崩解片的疗效和耐受性,试验结果表明,佐米曲普坦口腔崩解片,疼痛减轻的有效率明显高于对照组。消除头痛症状方面,佐米曲普坦口腔崩解片明显高于对照组。恶心症状减轻的比率,试验组也高于对照组。药物不良反应的发生率与另一些研究中报道的相当。此项研究中,减轻患者呕吐的效果并不理想,但大多数患者趋向于接受佐米曲普坦口腔崩解片剂。Charlesworth 等对 2.5 mg 佐米曲普坦和 10 mg 利扎曲普坦口腔崩解片的味道、使用方便等方面进行了比较。结果 70% 的患者选择了佐米曲普坦,其味甜、苦感少、服用后余味少、药物味道少。佐米曲普坦口腔崩解片

治疗急性偏头痛发作的药物耐受性及药效良好,已在 25 个国家应用,但口腔崩解片在不同的国家销售份额差别较大。

### 3.5 直肠栓剂

对有明显恶心/呕吐症状的偏头痛患者,经直肠粘膜吸收是一个可供选择的用药途径。药物吸收机制类似于上消化道吸收。直肠给药避免了部分肝首过效应,疗效好、局部和全身的耐受性好、吸收迅速。缺点是用药不方便、患者感觉不适、直肠粘膜刺激、排便使药物吸收中断,以及吸收不稳定等。

舒马曲普坦直肠栓剂于 2002 年 9 月批准上市,主要用于欧洲。

两项空白对照试验评价了舒马曲普坦栓剂的疗效和耐受性。Bertin 等进行了随机、双盲、安慰剂、平行对照试验,患者使用 6, 12.5, 25, 50 和 100 mg 舒马曲普坦栓剂和安慰剂进行疗效比较。给药 2 h,除 6 mg 剂量组外,其他试验组与对照组比较,均可减轻头痛,25 mg 栓剂头痛响应率最高。50 mg 试验组中恶心症状明显减少,但 25 mg 试验组的效果并不明显。头痛的复发率各组相近。仅 3 例病例主诉直肠刺激。在 50 和 100 mg 高剂量组中,疗效没有增加,但副作用增加,12.5 mg 是最小有效剂量,25 mg 是理想的剂量。

另一项试验评价了 12.5 和 25 mg 舒马曲普坦栓剂的疗效和耐受性。与安慰剂对照,两试验组的疼痛响应率、头痛消除率明显提高。25 mg 试验组中相关症状减轻明显,临床行为能力明显恢复。两试验组在不良反应发生率方面与对照组没有差别。

### 3.6 舌下含片

舌下给药适合于难以吞咽的患者。与通过胃肠粘膜吸收的普通片剂比较,经口腔粘膜吸收快。目前,只有酒石酸麦角胺舌下含片上市,且没有随机对照临床试验证明它的疗效。

## 4 结语

口腔崩解片和非口服药物制剂,对吞咽困难或不喜吞咽的患者和因恶心或呕吐影响口服片剂服用的患者非常适用,使药物完全吸收成为可能。药物新剂型口腔崩解片和鼻喷剂,提供无需液体、可随时随地在偏头痛刚刚发作时进行治疗的机会。偏头痛急性发作的初期,及时用药或用药物作用起效快的新剂型治疗非常重要。口腔崩解片和鼻喷剂将是偏头痛患者理想的一线药物。