

克拉生坦

吕超君^{1,2}, 谭初兵¹, 张大同³, 周植星¹, 徐为人^{1*}

1. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

2. 天津中医药大学 中药学院, 天津 300193

3. 山东轻工业学院 化工学院, 山东 济南 250353

摘要 脑血管痉挛 (cerebral vasospasm, CVS) 是蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 最常见的高危并发症之一, 是 SAH 患者致死和致残的主要原因。有证据表明, 内皮素信号系统在 SAH 后 CVS 和迟发性脑缺血损伤的病理生理过程中起重要作用, 因而内皮素受体拮抗剂在 CVS 治疗中的意义备受关注。克拉生坦 (Clazosentan) 是一种选择性内皮素受体拮抗剂, 动物实验和临床试验都表明其可有效缓解 SAH 引发的 CVS, 故有望成为脑血管痉挛的新型治疗药物。

关键词: 克拉生坦; 蛛网膜下腔出血; 脑血管痉挛; 内皮素受体; 内皮素受体拮抗剂

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2011)01-0068-04

Clazosentan

LV Chao-jun^{1,2}, TAN Chu-bing¹, ZHANG Da-tong³, ZHOU Zhi-xing¹, XU Wei-ren¹

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

3. School of Chemical Engineering, Shandong Institute of Light Industry, Jinan 250353, China

Abstract: Cerebral vasospasm (CVS) is one of the most common complications with high risk following subarachnoid hemorrhage (SAH), and a leading cause of death and disability in SAH patients. There are evidences shown that endothelin pathways play key roles in the CVS following SAH and late cerebral ischemic injury, thus the therapeutic significance of endothelin receptor antagonists in CVS attract widely attention. Clazosentan, a selective endothelin receptor antagonist, has been proved to be effective for SAH-induced CVS in animal experiments and clinical trials. It is expected to become a new drug for treatment of CVS.

Key words: Clazosentan; subarachnoid hemorrhage; cerebral vasospasm; endothelin receptor; endothelin receptor antagonist

1 药物概况

通用名: Clazosentan

中文名: 克拉生坦

别名: Ro 61-1790; VML-588; AXV-034

化学名: 5-甲基-吡啶-3-磺酸 6-[2-羟基乙氧基]-5-[2-甲氧基苯氧基]-2-[1-氧-吡啶-4-基]-嘧啶-4-基酰胺二钠

CAS 号: 180384-56-9

分子式: $C_{25}H_{20}N_9SO_6 \cdot 2Na$

相对分子质量: 562.55

原研公司: 豪夫迈·罗氏有限公司 (Hoffmann-La Roche, Ltd.)

结构见图 1。

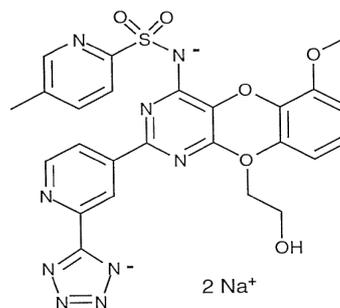


图 1 克拉生坦的结构

Fig. 1 Chemical structure of Clazosentan

收稿日期: 2010-09-29

*通讯作者 徐为人, 男, 研究员, 博士生导师, 主要研究方向为药物设计与发现、新药药理学。E-mail: xuwr@tjpr.com

适应症：蛛网膜下腔出血引发的脑血管痉挛

目前阶段：III期临床。

2 相关背景

脑血管痉挛 (cerebral vasospasm, CVS) 是神经科常见疾病, 是蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 常见而危险的并发症, 是导致患者伤残率和病死率居高不下的主要原因之一。蛛网膜下腔出血的常见病因包括颅内动脉瘤、脑血管畸形、脊髓血管性病、凝血机制障碍和高血压动脉硬化等, 其中以动脉瘤性蛛网膜下腔出血最为常见, 引起国内外医学界的普遍关注, 我国和美国都已制定了相应的防治指南^[1-2]。CVS 发生后, 颅内循环系统出现血流动力学障碍, 导致局部或弥漫性脑血流灌注不足, 脑组织处于缺氧状态, 如未能及时纠正, 将导致极为严重的后果^[1]。因此探索 CVS 的有效治疗方法是改善蛛网膜下腔出血整体预后和生活质量的关键, 是目前国内外研究的热点。

近年研究表明, 内皮素信号系统参与了 CVS 的发生与发展。蛛网膜下腔出血动物模型和蛛网膜下腔出血患者血液和脑脊液中内皮素-1

(endothelin-1, ET-1) 的水平明显增高, Juvela 等^[3]认为内皮素水平可用来预测血管痉挛和局灶性脑缺血的发生。内皮素的异常升高使内皮素与一氧化氮 (NO) 间的平衡被打破, 引起 CVS, 其机制可能是: 1) 激活蛋白激酶 C (PKC); 2) 激活鸟苷酸环化酶, 使环鸟苷酸 (cGMP) 升高; 3) 抑制腺苷酸环化酶, 使环磷酸腺苷 (cAMP) 降低。因而抑制内皮素水平的升高或者以内皮素受体拮抗剂阻断内皮素信号系统可望有效缓解蛛网膜下腔出血后的 CVS。

3 药物合成^[4-6]

在乙醇钠作用下, 2-甲氧基苯酚 (1) 与 2-溴代丙二酸二乙酯 (2) 缩合得到中间体 3; 在碱性溶液中中间体 3 与 4-脒基吡啶盐酸盐 (4) 反应, 得到中间体 5; 在中间体 5 的吡啶环上引入氨甲酰基后得到中间体 6, 再经三氯氧磷脱水制得中间体 7; 中间体 7 与 5-甲基吡啶-2-磺酰胺钾盐 (8) 缩合得到中间体 9, 中间体 9 与水合肼和二甲基甲酰胺反应, 得到中间体 10, 中间体 10 在水合肼和亚硝酸存在下反应生成含四氮唑环的中间体 11; 中间体 11 与乙二

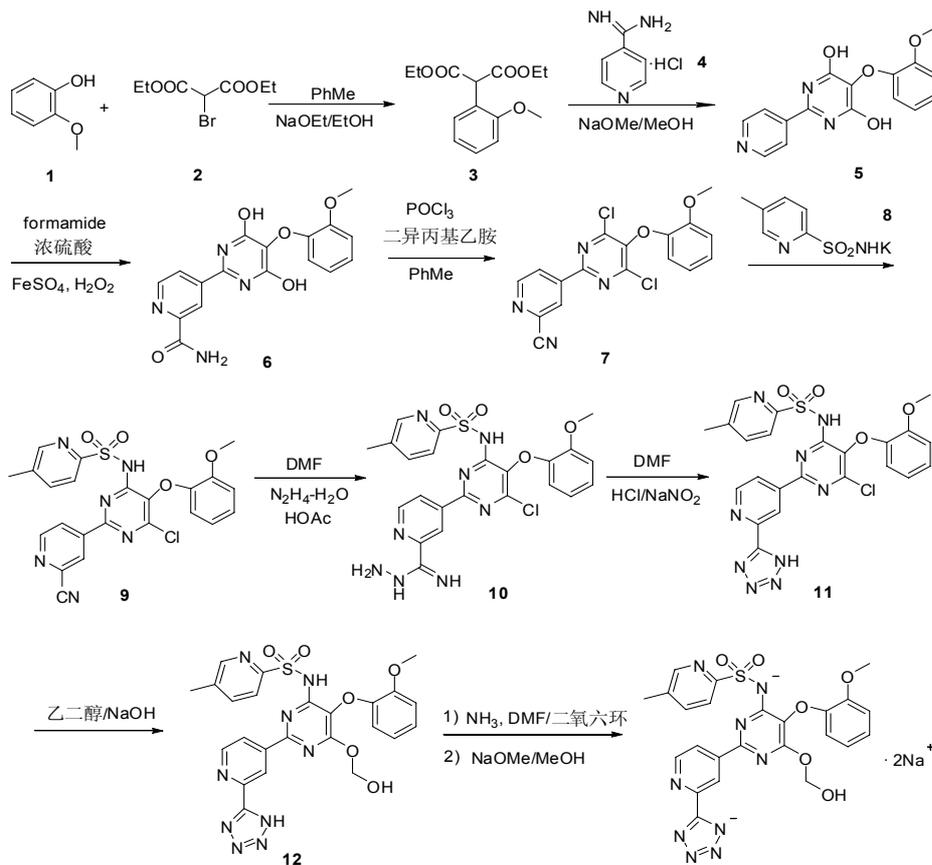


图2 克拉生坦的合成

Fig. 2 Synthesis of Clazosentan

醇在碱性条件下缩合得到中间体 12, 中间体 12 先形成铵盐, 再与甲醇钠反应得到目标产物克拉生坦二钠。

4 药理研究^[7]

波生坦为非肽类非选择性内皮素受体阻断剂, 是第一个应用于临床的内皮素受体阻断剂。克拉生坦是波生坦的结构类似物, 但其对 A 型内皮素受体 (ETA) 的选择性明显高于波生坦。用 [¹²⁵I] ET-1 作为放射标记配体的受体结合实验结果显示, 克拉生坦与 ETA 的结合能力是其与 B 型内皮素受体 (ETB) 结合能力的近 1 000 倍, 抑制常数 (K_i) 分别为 (1.7±0.3)、(930±340) nmol/L。在转染表达 ETA 或 ETB 的 COS-1 细胞中, 克拉生坦能显著抑制 ET-1 所诱导的胞内 1,4,5-三磷酸肌醇释放, IC_{50} 分别为 5 nmol/L、3 μmol/L; 在转染表达 ETA 或 ETB 的 HEK293 细胞中, 克拉生坦剂量相关地抑制 ET-1 所诱导的胞内钙动员, IC_{50} 分别为 (0.23±0.1)、(422±450) nmol/L。克拉生坦能剂量相关地抑制 ET-1 所诱导的血管环收缩 ($pA_2=9.5$) 或角蝮毒素 (sarafotoxin S6c) 所诱导的气管收缩 ($pA_2=6.4$)。上述受体功能分析试验结果提示克拉生坦对 ETA 的作用强度较 ETB 高近 1 000 倍, 具有良好的选择性。

迄今已在多种体内模型中测试了克拉生坦对血压的影响。结果显示, 克拉生坦 10 mg/kg 对正常大鼠血压无明显影响; 在去氧皮质酮 (DOCA)-盐诱导的高血压大鼠模型中, 克拉生坦则显示剂量相关的降压作用, 最低有效剂量为 1 mg/kg, 虽然其半衰期短, 但在 3 mg/kg 时降压作用持续时间大于 12 h, 可能与克拉生坦与内皮素受体的高亲和力及组织分布有关^[7]。给 DOCA-盐诱导的高血压清醒大鼠 iv 克拉生坦 1、3、10 mg/kg 后, 大鼠平均动脉压分别下降 20、25、29 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 且未见反应性心动过速。克拉生坦能抑制 big ET-1 和 ET-1 对麻醉的毁髓大鼠的升压作用, 且在 0.01~3 mg/kg 时具有剂量相关性, ID_{50} 分别为 0.05、0.06 mg/kg。在蛛网膜下腔内注射新鲜血液 (0.5 mL/kg) 所致的犬基底动脉痉挛模型中, 血管造影结果显示, 克拉生坦能有效预防和逆转犬蛛网膜下腔出血所致的 CVS, 改善脑灌注^[7]。

5 临床研究

5.1 临床药理学^[8]

在一项有 6 名健康志愿者参加的临床试验中, 给受试者静脉输注克拉生坦, 其中 4 例给药剂量分

别为 3、10、30、60 mg/h, 持续 3 h, 1 例给予 60 mg/h 持续 6 h, 剩余 1 例给予 30 mg/h 持续 12 h。结果发现在静脉给药 2~3 h 后, 克拉生坦达到稳态血药浓度, 上述 6 种剂量的血药浓度为 85~1 860 ng/mL, 药物半衰期为 2 h, 85% 的药物经肠道排泄, 15% 通过尿液排出。在一项研究中, 未发现 8 例女性受试者与 8 例男性受试者在克拉生坦代谢方面的性别差异。然而在另一个研究中发现, 女性的血药浓度比男性高 18%, 同时还发现不同人种对克拉生坦的代谢反应无明显差别^[8]。实验中给 6 例高加索人、6 例日本人 (男、女各半) 分别静脉输注克拉生坦 1、5、15 mg/h, 持续 4 h, 结果发现日本人的血药浓度比高加索人的血药浓度高 16%。在一项有 32 位动脉瘤蛛网膜下腔出血的患者参加的随机、双盲、安慰剂对照的临床试验中, 17 例患者给予克拉生坦 0.2 mg/(kg·h), 平均稳态血药浓度为 404 ng/mL, 与健康受试者所得数据相一致, 消除半衰期也与健康受试者接近。

5.2 对蛛网膜下腔出血患者的疗效

在一项随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究 (Conscious-1) 中, 将 413 名动脉瘤蛛网膜下腔出血患者 (17~70 岁) 随机分为 4 组, 分别接受克拉生坦 (静脉输注) 1、5、15 mg/h 和安慰剂治疗。克拉生坦治疗组持续给药 14 d, 在治疗过程中, 允许 *po* 尼莫地平和采用 3H 疗法 (即高血压、高血容量、血液稀释法), 但不允许静脉使用各种钙离子拮抗剂、其他内皮素受体拮抗剂、抗纤溶药或溶栓剂。用数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 或经颅多普勒 (Transcranial Doppler, TCD) 检查 CVS 的变化; CT 扫描观察颅内变化; 记录各组病死率和病残率, 12 周后用格拉斯哥结局量表 (Glasgow Outcome Scale, GOS) 进行评分; 观察并发症如低血压、贫血、肺水肿、急性呼吸困难综合征、胸腔积液和肺炎的发生率。结果显示, 安慰剂组, 克拉生坦 1、5、15 mg/h 剂量组中或重度 CVS 发生率分别为 66%、41%、37%、18%, 与安慰剂组比较, 治疗组 CVS 发生率明显下降 ($P<0.05$)。这 4 个组的病死率分别为 4%、4%、8%、7%; 病残率分别为 31%、37%、31%、38%, 2 组间病死率和病残率无显著差异。CT 检查结果表明, 上述 4 个组与 CVS 相关的脑梗死发生率分别为 19%、13%、9%、5%, 组间比较虽无显著差异, 但治疗组的脑梗死发生率随给药剂量的升

高而降低。4个组迟发性缺血性神经功能障碍的发生率分别为24%、19%、17%、12%，组间比较无显著差异，但治疗组呈降低趋势。安慰剂组和各治疗组并发症无显著差别，但低血压、贫血和肺水肿等的发生率在治疗组中略高^[9]。为进一步评价克拉生坦对蛛网膜下腔出血的疗效，一项大规模随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验（Conscious-2）正在进行中，该试验计划纳入765例动脉瘤破裂患者，其中克拉生坦iv剂量为5mg/h，安慰剂组与治疗组患者的比例为2:1，随机分组。此项试验的目的主要考察克拉生坦能否降低与CVS相关的病死率和病残率以及克拉生坦能否改善蛛网膜下腔出血后3个月的GOS预后评分^[10]。

6 安全性

给健康受试者静脉输注高剂量克拉生坦时，常见不良反应有头痛、恶心和呕吐。蛛网膜下腔出血患者在克拉生坦治疗剂量内用药时，低血压、贫血和肺部并发症等不良反应较为常见，肺部并发症包括肺炎、肺水肿和急性呼吸窘迫^[9]。克拉生坦还可能致畸作用，但目前尚无详细资料予以证明^[8]。

7 小结

目前能够有效治疗CVS的药物非常有限，较为常用的药物有法舒地尔（Fasudil）、尼莫地平。法舒地尔对蛛网膜下腔出血后的迟发性CVS有效，尼莫地平则被证实对蛛网膜下腔出血所致的迟发性缺血性神经功能缺损有疗效。目前尚无充足证据证明其他药物如抗氧化剂、抗炎药、镁剂、他汀类、促红素、纤溶剂等具有临床疗效，它们大部分尚处于动物实验或II期临床试验阶段^[11-12]。内皮素在CVS的发生中起非常关键的作用，内皮素受体拮抗剂克拉生坦在模拟人蛛网膜下腔出血的多种动物模型中均表现出良好的防治效应^[13]，临床试验和统计学结果表明克拉生坦治疗CVS比安慰剂疗效显著，这将为CVS的治疗提供一种新的选择，为解决CVS这一神经科领域的难题带来新的希望。

参考文献

[1] 中华医学会神经外科学分会. 脑血管痉挛防治神经外科专家共识 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2009, 14(5): 248-252.

- [2] Bederson J B, Connolly E S, Jr Batjer H H, *et al.* Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association [J]. *Stroke*, 2009, 40(3): 994-1025.
- [3] Juvela S. Plasm aendothelin concentrations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 2000, 92(3): 390-400.
- [4] 杨宁, 董俊军, 刘克良. 内皮素受体阻断剂波生坦的合成 [J]. 中国药物化学杂志, 2005, 15(4): 230-234.
- [5] 魏新. 4,6-二氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-2,2'-二噻啉的合成方法 [P]. 中国: 101279946, 2010-08-11.
- [6] Uwe K. A Process for the preparation of 2-carbamoyl-pyridines [P]. Europe: 0979822, 2000-02-16.
- [7] Roux S, Breu V, Giller T, *et al.* Ro 61-1790, a new hydrosoluble endothelin antagonist: general pharmacology and effects on experimental cerebral vasospasm [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 283(3): 1110-1118.
- [8] Macdonald R L. Clazosentan: an endothelin receptor antagonist for treatment of vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 17(11): 1761-1767.
- [9] Macdonald R L, Kassell N F, Mayer S, *et al.* Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, doubleblind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial [J]. *Stroke*, 2008, 39(11): 3015-3021.
- [10] Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, *et al.* Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study [J]. *J Neurosurg*, 2005, 103(7): 9-17.
- [11] 陈罡. 蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的治疗现状及临床进展 [J]. 医学研究生学报, 2006, 19(6): 569-572.
- [12] 王素香. 蛛网膜下腔出血的治疗 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2006, 14(2): 94-95.
- [13] Schubrt G A, Schilling L, Thome C. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, prevents early hypoperfusion during the acute phase of massive experimental subarachnoid hemorrhage: a laser Doppler flowmetry study in rats [J]. *J Neurosurg*, 2008, 109(12): 1134-1140.