

[文章编号] 1007-7669(2016)04-0252-04

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2016.04.006

一种治疗帕金森病的新型药物——沙芬酰胺

杨君义

(临沂市沂水中心医院 药学部, 山东 沂水 276400)

[关键词] 沙芬酰胺; 帕金森病; 单胺氧化酶抑制剂

[摘要] 沙芬酰胺为一种口服 α -酰胺类药物, 用于治疗帕金森病 (PD)。其兼具多巴胺能 (对单胺氧化酶-B 具有选择性和可逆性抑制作用) 和非多巴胺 (可选择性阻滞钠通道和钙通道, 进而抑制过多谷氨酸的释放) 的性质。沙芬酰胺可联合左旋多巴或其他 PD 治疗药物用于中晚期波动性 PD 的治疗, 也可用于早期 PD 的治疗。本文从药效学、药动学及临床应用等方面对沙芬酰胺进行介绍。

[中图分类号] R971

[文献标志码] B

A new anti-Parkinson drug: safinamide

YANG Jun-yi

(Pharmaceutical Department, Yishui Central Hospital of Linyi City, Yishui SHANDONG 276400, China)

[KEY WORDS] safinamide; Parkinson disease; monoamine oxidase inhibitors

[ABSTRACT] Safinamide is an oral α -aminoamide derivative developed for the treatment of Parkinson disease (PD). The drug has both dopaminergic properties (highly selective and reversible inhibition of monoamine oxidase - B) and non-dopaminergic properties (selective blockade of sodium channel and calcium channel, with consequent inhibition of excessive glutamate release). Safinamide can be used with other PD drugs in mid- to late-stage fluctuating PD patients and in early-stage PD. This article summarized the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic trials of this drug.

帕金森病 (Parkinson disease, PD) 是一种常见的神经系统变性疾病。临床上以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍为主要特征, 同时可伴有抑郁、便秘和睡眠障碍等非运动症状。本病突出的病理改变是中脑黑质多巴胺能神经元的变性死亡、纹状体多巴胺含量显著减少以及黑质残存神经元胞质内出现嗜酸性包涵体。多巴胺前体物质左旋多巴 (*L*-dopa)、多巴胺受体激动剂 (DAs) 及单胺氧化酶 (MAO) -B 抑制剂等可有效减轻 PD 的症状。然而这些药物在临床应用中或多

或少地存在一些不足, 如随着治疗的进行可出现疗效减退、运动障碍等, 因此非常需要开发新一类治疗 PD 的药物^[1]。沙芬酰胺 (safinamide) 为一种治疗 PD 的新药^[2, 3], 由默克雪兰诺公司 (Merck Serono) 和纽隆制药公司 (Newron Pharmaceuticals) 合作开发, 属水溶性小分子 MAO-B 抑制剂, 化学性质稳定。化学名为: (S) -2-[4-(3-氟苄氧基) 苄胺基] 丙酰胺甲磺酸盐, 结构式见图 1。2014 年 5 月美国食品和药物管理局 (FDA) 批准沙芬酰胺联合左旋多巴或其他 PD 治疗药物用于

[收稿日期] 2016-01-18

[接受日期] 2016-03-30

[作者简介] 杨君义, 男, 副主任药师, 本科, 主要从事医院药学工作, Phn: 86-539-225-9149, E-mail: yangjunyi666@sina.com

PD 的治疗。2015 年 2 月沙芬酰胺获欧盟批准, 用于中晚期症状波动性 PD 的治疗。沙芬酰胺的推荐剂量为 $50 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ [4]。

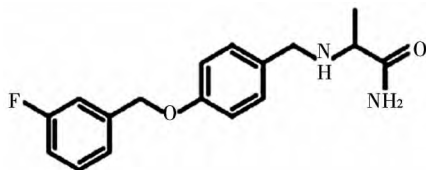


图 1 沙芬酰胺结构式

药效学 沙芬酰胺为一种 α -酰胺类药物, 兼有多巴胺能和非多巴胺能的性质。多巴胺能的性质主要表现在对 MAO-B 具有较高的选择性, 能够可逆性地抑制其作用, 从而增加纹状体内多巴胺水平。沙芬酰胺对 MAO-B 的选择性较 MAO-A 强 5 000 倍, 远大于同类药物司来吉兰和雷沙吉兰, 司来吉兰对 MAO-B 的选择性较 MAO-A 强 127 倍, 雷沙吉兰则强 103 倍 [5, 6]。在剂量 $25 \sim 600 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的范围内, 沙芬酰胺对 MAO-B 的抑制作用随着剂量的增加逐渐增强 [7]。

在临床研究发现, 沙芬酰胺在超过对 MAO-B 完全抑制的剂量时再增加剂量, 临床症状还能够得到进一步改善, 表明沙芬酰胺除了对 MAO-B 的抑制作用外, 还应有其他的作用机制。沙芬酰胺的非多巴胺能作用表现在通过阻止电压依从性的钠离子通道及钙离子通道, 抑制谷氨酸释放。在较高剂量时, 沙芬酰胺也能够抑制多巴胺的摄取及增强多巴胺释放 [7, 8]。

药动学 沙芬酰胺吸收迅速, 口服给药后约 $2 \sim 4 \text{ h}$ 达到最大药物浓度 (c_{max}), 绝对生物利用度较高 (95%), 食物不影响其吸收 [4]。志愿者接受单剂量沙芬酰胺 2.5、5 和 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 显示体内药物浓度与剂量呈线性关系, c_{max} 分别为 1.26 、 2.94 和 $6.32 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; 在多剂量研究中, 志愿者分别接受沙芬酰胺 1.25、2.5 和 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, qd, 共 7 d。稳态时三种剂量沙芬酰胺的 c_{max} 分别为 1.05 、 2.16 和 $4.52 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 药时曲线下面积 (AUC_{ss}) 分别为 17.20 、 34.04 、 $69.40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$ [9, 10]。

沙芬酰胺分布广泛, 原型药物的表观分布容积为 150 L , 在中枢神经系统中浓度较高。沙芬酰胺主要通过酰胺键水解作用代谢为沙芬酰胺酸, 也可通过醚键氧化等途径代谢为无活性产物。主要通过尿液消除 (约 76%), 仅小部分通过粪便消除 (1.5%)。终末消除半衰期为 $20 \sim 30 \text{ h}$, 总清除率为 $4.6 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ [10]。

对于轻、中度肝功能不全的患者, 沙芬酰胺的暴露分别增加约 30% 和 80%, 因此轻度肝功能不全的患者应用沙芬酰胺时不需要调整剂量, 而中度肝功能不全的患者应慎用沙芬酰胺 ($50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$), 严重肝功能不全的患者应禁用。年龄、体重、性别及与左旋多巴合用时不需要调整剂量 [4, 11]。

临床研究

1 治疗中晚期 PD 在一项 期随机双盲试验 (study 016) [12] 中, 纳入曾接受左旋多巴和其他多巴胺能药物治疗但仍具有症状波动的 PD 患者 669 例, 在原治疗方案的基础上联合沙芬酰胺 (50 或 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 共 24 周) 治疗。结果表明, 在“开”期 (on time) 方面, 沙芬酰胺组较安慰剂组改善明显 (与基线相比 50 mg 组增加 1.37 h 、 100 mg 组增加 1.36 h , 而安慰剂组增加 0.97 h , $P < 0.03$)。另外, 沙芬酰胺组在“关”期 (off time)、症状波动 [采用帕金森病统一评分量表 (UPDRS) - 评估] 及临床表现 [根据临床总体印象量表的改善程度和严重程度的评估 (CGI-C 和 CGI-S)] 等其他方面也有明显改善, 较高剂量时也显著改善日常生活能力及生活质量 [根据 UPDRS- 和 39 项帕金森病问卷调查 (PDQ) 评估]。

在另一项 study 018 试验 (即 study 016 的延期试验) [13] 中, 纳入在 study 016 试验中应用沙芬酰胺 50 和 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗 24 个月后, 在运动障碍总体评估 (dyskinesia rating scale total score) 方面与安慰剂比较没有明显改善的 544 例患者, 继续接受下一轮为期 18 周的治疗, 发现沙芬酰胺 100 mg 组中晚期运动障碍患者 ($n = 242$) 较安慰剂组改善明显 (-2.0 vs. -0.8 , $P = 0.0317$), 另外在“开”期、“关”期及症状波动等方面沙芬酰胺组较安慰剂组也有明显改善。

在一项与 study 016 设计相似的 期试验 (SETTLE 试验) [4] 中, 纳入曾经接受左旋多巴和其他 PD 治疗药物但仍具有症状波动的 PD 患者 549 例, 在原治疗方案的基础上联用沙芬酰胺 ($50 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 共 24 周), 结果表明在“开”期方面沙芬酰胺组较安慰剂组改善更为明显 (与基线相比分别增加 1.4 和 0.6 h , $P < 0.0001$)。与安慰剂组相比, 尽管沙芬酰胺组患者症状波动和日常生活能力的改善不明显, 但在“关”期和临床症状方面都有较明显的改善 (均 $P < 0.0001$)。

2 治疗早期 PD study 015 为一项由曾接受多巴胺治疗的早期 PD 患者组成的 期双盲试验 ($n =$

270 例)^[14], 在原治疗方案的基础上辅加沙芬酰胺治疗, 患者随机接受沙芬酰胺 100、200 mg·d⁻¹ 或安慰剂, 开始以剂量的一半给药, 然后逐渐增加至全量。结果发现在症状波动方面(UPDRS- 评估), 与安慰剂组比较, 沙芬酰胺 100 mg·d⁻¹ 组改善明显 (-6.0 vs. -3.6, $P < 0.05$), 而沙芬酰胺 200 mg 组则改善不明显 (-3.9 vs. -3.6, $P = 0.6504$); 在日常生活能力方面(UPDRS- 评估)沙芬酰胺 100 mg·d⁻¹ 组也改善较明显 ($P < 0.05$), 然而在临床表现方面(CGI-C 评估)两种剂量的沙芬酰胺组都较安慰剂组改善明显 ($P < 0.05$)。

药物相互作用 沙芬酰胺对 CYP450 酶 (包括 CYP2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A3/5) 没有抑制或诱导作用, 因此当其与咖啡因 (CYP1A2 底物) 或咪达唑仑 (CYP3A4 底物) 联用时药动学方面不受影响。另外当左旋多巴和 (或) DAs 与沙芬酰胺联用时后者的清除率不受影响^[4]。

沙芬酰胺与其他 MAO 抑制剂联用时可引起高血压危象, 因此应避免联用。因哌替啶与其他 MAO 抑制剂之间联用时存在严重的不良反应, 因此沙芬酰胺也应禁止与哌替啶联用。因右美沙芬与其他非选择性 MAO 抑制剂之间存在相互作用, 因此不推荐沙芬酰胺与右美沙芬联用。MAO 抑制剂与拟交感药物之间存在相互作用, 因此沙芬酰胺与拟交感药物联用时应慎重。尽管 MAO 抑制剂与抗抑郁药 (选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂及三环/四环类药物) 之间联用会引起严重的不良反应, 但是考虑到沙芬酰胺为选择性和可逆性 MAO-B 抑制剂, 因此除避免与氟伏沙明或氟西汀联用外, 沙芬酰胺可以与最低剂量的抗抑郁药物联用^[4, 15]。

不良反应 在 study 016 试验^[12]中, 多数不良反应表现为轻、中度。沙芬酰胺 50、100 mg·d⁻¹ 组与安慰剂组的常见不良反应发生率分别为 30.9%、29.9%和 23.0%, 各组间无明显差异。沙芬酰胺 100 mg·d⁻¹ 组和安慰剂组的严重不良反应发生率均较沙芬酰胺 50 mg·d⁻¹ 组高 (9.8%、8.1% vs. 3.6%, $P < 0.05$)。沙芬酰胺组中最常见的不良反应表现为运动障碍。

将 study 016 试验及其延期的 study 018 试验共同分析表明^[12, 13], 沙芬酰胺治疗 2 年以上最常见的不良反应表现为运动不能 (沙芬酰胺 50 和 100 mg·d⁻¹ 组分别为 31.2%和 27.8%, 安慰剂组为

21.7%)。study 018 试验在新出现的不良反应发生率方面, 沙芬酰胺 50、100 mg·d⁻¹ 组和安慰剂组分别为 76.7%、78.3%和 85.1%, 沙芬酰胺两个剂量组都较安慰剂组低 ($P < 0.05$), 最常见的不良反应 ($\geq 5\%$) 为关节痛、无力、背痛、白内障、便秘、运动障碍、肢端痛、跌倒、高血压、失眠、PD 恶化、发热及体重减轻等。

小结 沙芬酰胺为一种 α -酰胺类药物, 对 MAO-B 呈可逆性抑制作用, 也通过阻滞钠通道和钙通道而抑制谷氨酸的释放, 该药可联合左旋多巴等药物用于中晚期波动性 PD 的治疗, 也可用于早期 PD 的治疗。

[参考文献]

- [1] 陈 彪, 马敬红. 帕金森病[M]//王拥军. 神经内科学. 北京: 人民军医出版社, 2014: 298-307.
- [2] KULISEVSKY J. Emerging role of safinamide in Parkinson's disease therapy[J]. Eur Neurol Rev, 2014, 9(2): 108-112.
- [3] 邢瑞娟, 律 涛, 刘磊娜, 等. 沙芬酰胺的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(3): 161-163.
- [4] DEEKS ED. Safinamide: first global approval[J]. Drugs, 2015, 75(6): 705-711.
- [5] 张克忠, 蒋雨平. 单胺氧化酶 B 抑制剂在治疗帕金森病中的研究[J]. 中国临床神经科学, 2008, 16(2): 179-188.
- [6] FARIELLO RG. Safinamide[J]. Neurotherapeutics, 2007, 4(1): 110-116.
- [7] DÉZSI L, VÉCSEI L. Safinamide for the treatment of Parkinson's disease[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2014, 23(5): 729-742.
- [8] CACCIA C, MAJ R, CALABRESI M, *et al.* Safinamide: from molecular targets to a new anti-Parkinson drug[J]. Neurology, 2006, 67(7 Suppl 2): S18-S23.
- [9] SANTIAGO PS, RASCOL O. The safety and efficacy of safinamide mesylate for the treatment of Parkinson's disease[J]. Expert Rev Neurother, 2016, 16(3): 245-258.
- [10] MARZO A, BO LD, MONTI NC, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of safinamide, a neuroprotectant with antiparkinsonian and anticonvulsant activity[J]. Pharmacol Res, 2004, 50(1): 77-85.
- [11] LEURATTI C, SARDINA M, VENTURA P, *et al.* Disposition and metabolism of safinamide, a novel drug for Parkinson's disease, in healthy male volunteers[J]. Pharmacology, 2013, 92(3-4): 207-216.
- [12] BORGOHAIN R, SZASZ J, STANZIONE P, *et al.* Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations[J]. Mov Disord, 2014, 29(2): 229-237.
- [13] BORGOHAIN R, SZASZ J, STANZIONE P, *et al.* Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa

- in mid to late Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2014, 29 (10): 1273-1280.
- [14] STOCCHI F, BORGOHAIN R, ONOFRJ M, *et al*. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease patients[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(1):106-112.
- [15] KRÖSSER S, MARQUET A, GALLEMAN D, *et al*. Effects of ketoconazole treatment on the pharmacokinetics of safinamide and its plasma metabolites in healthy adult subjects[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2012, 33(9): 550-559.

[文章编号] 1007-7669(2016)04-0255-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2016.04.007

临床试验中率差及其置信区间的估计方法

韩景静, 曾 新, 王 骏

(国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038)

[关键词] 临床试验; 统计学; 置信区间

[摘要] 目的 探讨临床试验二分类数据率差及其置信区间的估计方法。方法 分别介绍不存在协变量、只存在一个协变量、存在多个协变量三种情况时, 率差及置信区间的估计方法, 然后利用实例进行说明。结果 当不存在协变量时, 可用两组反应率估计值进行计算; 当只存在一个分层因素时, 针对不同情况可选择 CMH、逆方差、最小风险加权方法进行估计; 当存在多个协变量时, 可结合 logistic 回归模型和 delta 方法、bootstrap 方法计算。结论 临床试验二分类数据率差及其置信区间的准确估计, 需要结合试验设计, 考虑是否需要校正协变量以及协变量的数量进而选择不同的统计方法。

[中图分类号] R195

[文献标志码] A

Methods of estimating rate difference and associated confidence interval in clinical trials

HAN Jing-jing, ZENG Xin, WANG Jun

(Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, BEIJING 100038, China)

[KEY WORDS] clinical trial; statistics; confidence interval

[ABSTRACT] AIM To explore methods of estimating rate difference (RD) and associated confidence interval (CI) for binary data in clinical trials. METHODS The methods to estimate RD and its CI in three scenarios were introduced, with no covariate, one covariate, and more than one covariate in the statistical model, respectively. An example was provided for further illustration. RESULTS When there was no covariate, the estimated response rates of the two groups were used to calculate RD and its CI. When there was only one covariate, CMH, inverse of variance or minimum risk weighting methods was applied. The delta or bootstrap

[收稿日期] 2015-12-28 [接受日期] 2016-03-08

[作者简介] 韩景静, 女, 硕士研究生, 主要研究统计学方法在临床试验中的应用, Phn: 86-10-6892-1487, E-mail: hanjj@cde.org.cn; 王 骏, 男, 博士, 副研究员, 主要从事药品的技术审评工作, Phn: 86-10-6892-1484, E-mail: wangj@cde.org.cn

[责任作者] 王 骏