

新型抗帕金森病药——雷沙吉兰

刘廷辉(沈阳市胸科医院, 沈阳 110044)

中图分类号: R971⁺. 5

文献标识码: E

文章编号: 1001-2494(2006)11-0877-02

雷沙吉兰(rasagiline, 商品名 Azilect)是由 Lundbeck 公司和 Teva 公司长期结盟联合开发的帕金森病(PD)治疗药物,系一种新颖、有效的第2代选择性单胺氧化酶B(MAO-B)抑制剂。该药于2005年1月第1次获准在以色列上市,随后于2005年2月获欧盟批准,2005年6月首次在欧盟国家英国上市,并已获得FDA的可批准函。此外,该药目前还在进行用于治疗老年痴呆(AD)、抑郁症、儿童多动症的临床研究。

PD的病理变化主要特征之一是多巴胺能神经元退化,临床上使用的左旋多巴是多巴胺的前体,由于目前使用左旋多巴治疗数年后其效力已逐渐减弱,一些辅助疗法已被开发出来用以增强其疗效,雷沙吉兰即是其中的一种。

1 作用机制及药理作用

主要化学结构为 *N*-炔丙基-1-aminoindan, 为不可逆性 MAO-B 选择性抑制剂,能增强多巴胺的传递信号,阻断脑内多巴胺分解,同时,其可升高纹状体内多巴胺细胞外水平,升高后的多巴胺水平及其后多巴胺能活性的升高可调节多巴胺能运动功能障碍^[1]。另外,与其它抗 PD 药物不同的是,雷沙吉兰还具有神经保护作用。其 *S*-异构体(TVP1022, MAO 抑制活性很弱)在加入各种神经毒素的神经细胞培养物试验中,二者均显示有神经保护作用,暗示雷沙吉兰抑制 MAO 的作用不是产生神经保护作用的必要条件,而可能与其结构中炔丙基胺(propargylamine)部分有关,后者通过激活 Bcl-2 和下调 Bax 蛋白系可保护线粒体的活性和线粒体的渗透转运孔。雷沙吉兰通过蛋白激酶 C 和有丝分裂原激活蛋白激酶依赖性活化 α -分泌酶可将淀粉蛋白样前体(APP)转化为具有神经保护及神经营养作用的可溶性 APP α (sAPP α),从而增强神经生长因子 神经胶质细胞衍生的神经营养因子(glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达。因此,雷沙吉兰具有神经保护作用 神经成形作用和长期增效作用^[2]

动物实验^[3]结果也表明,在16 h内,给大鼠中动脉阻塞的模型大鼠腹腔重复注射雷沙吉兰 $1 \sim 3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或在3 h内静脉持续输入,结果发现其具有神经保护作用,且该作用与其 MAO-B 抑制作用无关。用药48 h内,大鼠的神经损害严重性评分得到改善,大脑坏死体积也有所减少。若在阻塞后30 min~3 h内给药,则大鼠神经损害严重性评分的改善更为

显著。

持续用药3 h,梗死面积可减少为对照组的49%。

2 药理学^[4]

2.1 吸收

本品吸收迅速,0.5 h后达血浆峰值(ρ_{max}),单次剂量后绝对生物利用度为36%,食物不会影响本品的达峰时间,但 ρ_{max} 和AUC可能会分别降低60%和20%,与高脂食物合用时由于AUC影响不中很明显,因此本品可与或不与食物合用。

2.2 分布

单次静脉注射剂量后本品的平均分布体积为243 L,血浆蛋白结合率约为60%~70%。

2.3 代谢

本品在排泄前几乎完全在肝中发生生物转化,代谢途径主要为 *N*-脱烷基化和/或羟基化产生 1-aminoindan, 3-羟基-*N*-炔丙基-1-aminoindan 和 3-羟基-1-aminoindan, 体外试验显示2条代谢途径均依赖 CYP450 酶系,主要是 CYP1A2。将雷沙吉兰与其代谢物螯合发现其主要的消除途径是产生葡萄糖苷酸。Aminoindan 是主要的活性代谢物,但其 MAO-B 抑制作用很弱。

2.4 排泄

本品的代谢物主要通过尿液(62.6%),其次是粪便(21.8%),38 d后测定的总排泄量可达口服剂量的84.4%,只有1%以下的以原型从尿液中排泄。本品在剂量0.5~2 mg范围内呈药理学线性关系,消除半衰期为0.6~2 h。

3 适应证及临床评价

用于单一或辅助左旋多巴治疗 PD。单一治疗主要用于 PD 早期患者,辅助左旋多巴主要用于中晚期 PD 的治疗;与安慰剂比较,本品可改善患者生活质量及减少患者运动功能障碍的天数。

3.1 用法用量

口服,1片 \cdot d⁻¹,每片1 mg,可与左旋多巴合用或单用。

3.2 单一治疗

在一项随机、对照试验^[5]中发现,PD早期使用雷沙吉兰可以减少其功能衰退 提高生活质量,并认为该药在 PD 早期阶段使用甚至还可减缓 PD 的进展。该项双盲、平行临床研究在美国北部地区的32个地方进行,404名不需多巴胺能药治疗的早期 PD 患者使用雷沙吉兰(1或2 mg \cdot d⁻¹,1年)或

作者简介:刘廷辉,药剂科主任,副主任药师 Tel: (024) 88323438 E-mail: jiajewe@163.com

安慰剂(6个月,然后再转为 $2\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的雷沙吉兰又6个月)。1年时的有效性分析纳入了371例, $2\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 雷沙吉兰使用1y(年)的患者在总的统一帕金森疾病量表(UPDRS)平均分上的增加显著低于先使用安慰剂再使用 $2\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 雷沙吉兰的患者。与 $1\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 组比较, $2\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 组平均UPDRS分更低。尽管雷沙吉兰改善症状的作用与其它抗PD药相似,但前者的副作用(包括失眠、恶心和幻觉)更少。由于安慰剂组(只使用雷沙吉兰6个月)的患者未获得与使用雷沙吉兰1年组患者同样的改善作用,所以作者认为,该药可能具有保护神经的作用。实验室动物模型中也有确实证据表明该药能避免神经细胞因PD引起的细胞凋亡。

3.3 辅助治疗

Rascol^[6]等进行的一项研究结果显示,雷沙吉兰辅助左旋多巴可改善晚期PD患者的运动功能。

在包括687例患者参加的研究中,患者除接受左旋多巴治疗外,另随机使用雷沙吉兰 $1\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ($n=231$)、恩他卡朋(entacapone)200 mg($n=227$)或安慰剂($n=229$)治疗。评价方法包括总的“off time”(运动功能不足或缺乏的平均持续时间,此时间缩短可减少患者猝死的发生)、临床综合改善(CGI)评分和UPDRS评分。结果,雷沙吉兰与恩他卡朋均能缩短平均“off time”(分别为 -1.18 、 -1.2 h,安慰剂为 -0.4 h),雷沙吉兰与安慰剂比较,可增加运动障碍不发作时间(分别为 0.85 、 0.03 h),其它2项评分2药也明显优于安慰剂。与恩他卡朋比较,雷沙吉兰与其疗效相当,但后者耐受性更好、易于服用。

4 不良反应及禁忌^[4]

在单一治疗中,雷沙吉兰与安慰剂(n 分别为149,151)比较,本品发生率较高的不良反应有头痛(14.1%,11.9%)、流感样症状(6.0%,0.7%)、消化不良(6.7%,4%)、关节痛(7.4%,4%)、抑郁(5.4%,2%),其余还有不适、关节炎、鼻炎、结膜炎、接触性皮炎、皮肤腺瘤、尿急等。

在辅助治疗中,雷沙吉兰($n=380$)与安慰剂($n=388$)比较,发生率较高的不良反应有腹痛(3.9%,1.3%)、突发性损伤(主要为跌倒)(8.2%,5.2%)、体位性低血压(4.7%,1.3%)、便秘(4.2%,2.1%)、关节痛(3.2%,1.3%)、体重减少(4.2%,1.5%)、运动障碍(10.3%,6.4%)、皮疹(2.6%,1.5%),其余还有呕吐、厌食、口干、张力障碍、恶梦等。

轻度肝功能损害者;欲怀孕者;哺乳期妇女慎用,对本制剂中任一种成分过敏者;严重肝功能损害者;同时使用单胺

氧化酶抑制剂或哌替啶者禁用。

5 药物相互作用

雷沙吉兰不能与其它MAO抑制剂或哌替啶合用,合用后有可能出现高血压危象。若必须使用则两者用药时间应至少间隔14 d。不能与氟西汀或氟伏沙明合用,停用氟西汀后至少5周可起用雷沙吉兰或停用雷沙吉兰至少14 d后可起用氟西汀或氟伏沙明。也不能与三环类/四环类抗抑郁剂合用,有报道出现严重的不良反应。

体外代谢研究结果^[4]显示,由于CYP4501A2为雷沙吉兰的主要代谢酶,因此,其与环丙沙星(CYP1A2抑制剂)合用后前者的AUC可增加83%,因此与CYP1A2抑制剂合用时可能会改变雷沙吉兰的血浆水平,应给予注意。

雷沙吉兰不与右美沙芬或拟交感神经药如感冒药中的麻黄碱或伪麻黄碱等合用。

6 其他

雷沙吉兰不用于严重肝功能不足者,对18岁以下人群的安全性及疗效未进行研究。由于PD易引起黑素瘤,在其用药期间也应注意该病的发生。轻度肝损害者使用雷沙吉兰时若肝损害发展为中度时应停用。

REFERENCES

- [1] CHEN J J, SWOPE D M. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson disease[J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(8): 878-894.
- [2] YODIM M B, MARUYAMA W, NAOI M. Neuropharmacological, neuroprotective and amyloid precursor processing properties of selective MAO-B inhibitor anti-parkinsonian drug, rasagiline[J]. *Drugs Today*, 2005, 41(6): 369-391.
- [3] MAMDEL S, WEINREB O, AMIT T, et al. Mechanism of neuroprotective action of the anti-Parkinson drug rasagiline and its derivatives[J]. *Brain Res Rev*, 2005, 48(2): 379-387.
- [4] THEBAULT J J, GUILLAUME M, LEVU R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor[J]. *Pharmacotherapy*, 2004, 24(10): 1295-1305.
- [5] Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease[J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(4): 561-566.
- [6] RASCPM O, BROOKS D J, MELAMED E, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomized, double-blind, parallel-group trial[J]. *Lancet*, 2005, 365(9463): 914-916.
- [7] SODDOQIO M A, PLOSKER G L. Rasagiline[J]. *Drugs Aging*, 2005, 22(1): 83-91.

(收稿日期:2006-03-20)

关于收取稿件处理费的通知

本刊来稿收取稿件处理费,每篇50元。请作者在寄发稿件的同时将处理费通过邮局寄汇本刊(请勿在稿件中夹带现金),收款地址:北京市朝阳区建外大街四号建外SOHO九号楼18层1803 中国药学杂志编辑部,邮编:100044。汇款单上请注明论文题目及第一作者姓名。

[本刊讯]