

· 新药述评与论坛 ·

新型抗帕金森病药物沙芬酰胺

梁 瑶¹ 张 蕾² 曾灶昌¹

(1 深圳市光明新区人民医院药剂科, 深圳 518000; 2 香港大学深圳医院药学部, 深圳 518000)

[摘要] 沙芬酰胺是一种口服高选择性、可逆性单胺氧化酶 B 抑制剂, 于 2017 年 3 月获美国 FDA 批准, 作为辅助治疗手段与左旋多巴联合使用治疗运动症状控制不佳的帕金森病患者。这是十多年来美国首个获批用于治疗帕金森病的新化学实体药物。本文对其药效学、药动学、临床研究、适应证与用法用量、药物相互作用等方面进行综述。

[关键词] 沙芬酰胺; 单胺氧化酶 B 抑制剂; 帕金森病; 运动症状

[中图分类号] R971 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2018)14-1603-04

A novel antiparkinsonian drug, safinamide

LIANG Yao¹ ZHANG Lei² ZENG Zao-chang¹

(1 Department of Pharmacy, Shenzhen Guangming New District People's Hospital, Shenzhen 518000, China;

2 Department of Pharmacy, the University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518000, China)

[Abstract] Safinamide is a highly selective and reversible oral MAO-B inhibitor. In March 2017, safinamide was approved by US FDA as adjunctive treatment to levodopa in Parkinson's disease (PD) patients with fluctuating motor symptoms. It is the first new chemical entity drug to be approved for the treatment of PD in the last decade. In this paper, the pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical studies, indications and usage, and drug interactions of safinamide were reviewed.

[Key words] safinamide; monoamine oxidase B inhibitors; Parkinson's disease; motor symptoms

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以震颤、肌僵直、运动迟缓、姿势步态异常等运动症状为主要临床表现的一种常见的中老年神经退行性病变。我国 65 岁以上人群 PD 总体患病率为 1 700/10 万, 并随年龄增长而升高, 给家庭和社会带来了沉重的负担^[1-3]。传统学说认为 PD 病生理机制主要与黑质多巴胺神经元受损导致纹状体中多巴胺递质不足, 乙酰胆碱功能相对占优势有关, 也有一些新的研究表明非多巴胺能神经传导物质, 如过度活化的谷氨酰胺转氨酶和 PD 的发生发展密切相关^[4]。外源性补充多巴胺或抑制体内多巴胺降解是临床常用治疗 PD 手段, 左旋多巴及其复方制剂能有效缓解 PD 运

动症状, 临床应用广泛。但左旋多巴长期或大剂量使用会产生波动性运动症状, 如“开-关现象”, 甚至导致“左旋多巴相关”运动障碍发生。因此, 中晚期 PD 患者常采取药物联合治疗, 即在左旋多巴基础上, 加用多巴胺受体激动剂(dopamine agonists, DAs)、单胺氧化酶 B(monoamine oxidase B, MAO-B)抑制剂、选择性儿茶酚胺氧位甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)抑制剂或金刚烷胺。联合治疗既能有效延缓 PD 病情进展又能减少左旋多巴使用剂量, 降低左旋多巴不良反应发生风险。

沙芬酰胺(商品名: Xadago)是一种新型 MAO-B 抑制剂, 能减少 MAO-B 引起的多巴胺降解和再摄取, 提高脑内多巴胺浓度, 改善 PD 临床症状。沙芬酰胺由意大利赞邦(Zambon)集团和 Newron 制药公司合作研发, 2015 年 2 月在欧盟获批上市, 2017 年 3 月 21 日获得美国 FDA 批准, 这是十多年来美国首

[作者简介] 梁瑶, 女, 临床药师, 硕士研究生, 主要从事神经内科临床药师工作。联系电话: (0755) 27548713, E-mail: 547334393@qq.com。

[通讯作者] 曾灶昌, 男, 副主任药师, 主要从事医院药学工作。联系电话: (0755) 27548785, E-mail: 1240670333@qq.com。

个获批用于治疗 PD 的新化学实体^[5]。与传统的 MAO-B 抑制剂司来吉兰、雷沙吉兰不同,沙芬酰胺对 MAO-B 具有更高的选择性,且作用可逆,安全范围更广^[6]。其分子式为 $C_{17}H_{19}FN_2O_2$, 相对分子质量 302, 化学式为 (S)-2-[4-(3-氟苄氧基)苄氨基]丙酰胺, 化学结构见图 1^[7]。

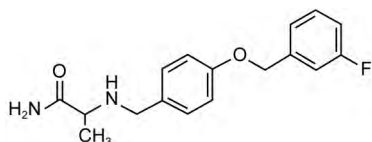


图 1 沙芬酰胺结构式

1 药效学

MAO 分为 A 和 B 2 个亚型, MAO-A 主要分布在肠道, 可灭活饮食中的血管活性物质(如酪氨酸)。MAO-B 主要存在于脑内和血小板中, 起促进多巴胺分解、增加多巴胺再摄取的作用^[6]。治疗剂量下的沙芬酰胺可高度抑制 MAO-B 活性, 延缓多巴胺降解和再摄取、增加脑内多巴胺含量, 同时对 MAO-A 活性影响很小。人体试验结果表明, 沙芬酰胺对 MAO-B 的选择性是 MAO-A 的 1 000 倍, 传统 MAO-B 抑制剂司来吉兰只有 127 倍, 雷沙吉兰为 103 倍^[6]。因此, 服用沙芬酰胺不用担心酪胺等血管活性物质升高引起高血压危象, 也无需限制饮食中酪胺含量。除增加多巴胺含量外, 沙芬酰胺还可阻断神经元上电压依赖型钠离子通道、调节钙离子通道, 从而减少谷氨酸释放, 发挥非多巴胺能抗 PD 作用^[8]。

2 药动学

沙芬酰胺是水溶性小分子物质, 口服易吸收, 在 50~300 mg 剂量范围内, 其药动学性质呈线性, 5~6 d 血浆药物浓度可达稳态。吸收: 空腹状态下, T_{max} 为 2~3 h, 绝对生物利用度为 95%, 首过效应不明显。与食物同服时, 达峰时间稍有延迟, 但峰浓度和曲线下面积不受影响, 因此沙芬酰胺空腹或进食状态下服用均可^[7]。分布: 血浆蛋白结合率 88%~90%, 在组织中分布广泛, 在中枢神经系统中药物浓度最高, 表观分布容积 165 L^[7]。代谢: 沙芬酰胺在肝脏中通过氧化脱氨基和水解脱氨基形式进行代谢, 生成无生物活性的循环 N-脱甲基代谢产物 NW-1689。也有少部分在外周组织中代谢, 总体说来, 沙芬酰胺在人体内生物转化较充分, 仅有 5% 以药物

原形从尿中排泄^[9]。由于沙芬酰胺主要经肝脏非微粒体酶系代谢(酰胺酶和单胺氧化酶), 微粒体酶系中的 CYP3A4 及其他 CYP 同工酶对沙芬酰胺代谢影响很小^[9], 因此药物相互作用少。排泄: 健康人群服药 192 h 后, 76% 的沙芬酰胺经尿排泄, 1.5% 经粪便排泄, 终末消除半衰期为 20~30 h, 总清除率为 $4.6 L \cdot h^{-1}$ ^[7]。

轻中度肝功能损伤患者, 沙芬酰胺 AUC 升高约 30%~80%。轻度肝功能不全患者无需调整剂量, 中度肝功能不全患者需减少 50% 剂量, 重度肝功能不全患者严禁使用。中重度肾功能损伤患者, 沙芬酰胺在人体内的暴露量无明显变化, 因此肾功能不全无需调整剂量。年龄、性别、种族不影响沙芬酰胺药动学, 孕妇和儿童使用该药尚缺乏研究证据^[7]。

3 临床研究

2 项为期 24 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验 (Study 016^[10] 和 SETTLE^[11]) 评价了沙芬酰胺治疗中晚期 PD 的有效性和安全性。纳入人群为病程 ≥ 3 年的中晚期合并症状波动(“开关”现象)的 PD 患者, 年龄 30~80 岁, 这些患者服用稳定剂量的左旋多巴, 每天运动障碍发作时间仍 >1.5 h。试验方法为, 原有左旋多巴治疗方案不变, 试验组加用沙芬酰胺、对照组加用安慰剂, 主要结局指标为两组“打开”状态持续时间、“关闭”状态持续时间和统一帕金森病评分量表 (UPDRS III) 相较于基线改变值。

Study 016 (NCT01187966) 纳入了 669 例患者, 随机分为 3 组, 沙芬酰胺 50 mg 组 (223 例)、沙芬酰胺 100 mg 组 + 左旋多巴 (224 例)、安慰剂对照组 (222 例)。24 周试验结束时, 相比基线值, 50 mg 组、100 mg 组、对照组“打开”状态持续时间变化为 1.37 h, 1.36 h vs 0.97 h, 试验组和对照组有显著性差异, 50 mg 组 (95% CI: 0.07~0.94, $P=0.02$), 100 mg 组 (95% CI: 0.12~0.99, $P=0.01$); “关闭”状态持续时间变化为 -1.3 h, -1.3 h vs -0.7 h, 50 mg 组 (95% CI: -0.9~-0.2, $P=0.004$), 100 mg 组 (95% CI: -1.0~-0.2, $P=0.003$); UPDRS III 评分变化为 -6.2, -6.9 vs -4.3 ($P<0.001$)。总体药物不良反应发生率分别为 30.9% (50 mg 组), 29.9% (100 mg 组) 和 23% (对照组), 试验组和对照组之间无显著性差异。沙芬酰胺 100 mg 组严重药物不良反应发生率明显高于 50 mg 组 (9.8% vs 3.6%, $P=0.028$)。常见的不良反应 (发生率 $\geq$

5%) 有运动迟缓 (50 mg 组 21.1%, 100 mg 组 18.3% vs 对照组 12.6%)、头痛 (5.8% 4.9% vs 4.5%)、高血压 (21.1%, 18.3% vs 12.6%)、白内障 (4.9% 6.3% vs 5.9%)、背痛 (4.5% 5.4% vs 5.9%)。

SETTLE 研究 (NCT00627640) 纳入了 549 例 PD 患者, 随机分为两组, 对照组 (275 例) 服用安慰剂, 试验组 (274 例) 根据症状服用 50 ~ 100 mg 可弹性调节剂量的沙芬酰胺。结果表明, 试验组相比对照组, “打开”状态持续时间有明显延长, 基线值变化分别为 1.42 h 和 0.57 h ($P < 0.001$); “关闭”状态持续时间明显缩短, 基线值变化分别为 -1.56 h 和 -0.54 h ($P < 0.001$); UPDRS III 评分, 试验组和对照组相比基线值变化为 -3.43 -1.83 ($P < 0.01$)。除上述 3 个主要结局指标外, 次要结局指标临床状态 (以临床疗效总评量表 CGI 作为评估工具) 和生活质量 (以 39 项帕金森病调查表 PDQ-39 作为评估工具) 也有改善。Study 016 中, 50 mg 组、100 mg 组和对照组的 CGI 评分组间差异显著, $P < 0.05$; 沙芬酰胺 100 mg 组与对照组 PDQ-39 评分组间差异显著, $P = 0.036$, 50 mg 组则未体现优势。SETTLE 试验中, 试验组相比对照组, CGI 评分 ($P < 0.001$) 和 PDQ-39 评分 ($P < 0.001$) 都有明显改善。试验过程中出现的常见的不良反应与 Study 016 相似, 试验组严重运动迟缓发生率为 1.8%, 对照组为 0.4%。

Study 018 (NCT01286935)^[12] 是 Study 016 的延长试验, 试验周期为 2 年, 原有 699 例试验对象中有 544 例加入了 Study 018, 这些患者分组情况和 Study 016 保持一致。主要结局指标为“打开”状态时患者的运动障碍发生情况, 以运动障碍评定量表 (DRS) 作为评估工具。研究结果显示, 沙芬酰胺 50 mg 组和 100 mg 组、对照组的 DRS 评分变化分别为 -0.19, -0.28 和 0.32, 差异不具有显著性 (50 mg 组 vs 对照组 $P = 0.20$; 100 mg 组 vs 对照组 $P = 0.14$)。尽管未达到主要治疗终点, 试验组的 CGI, UPDRS III, PDQ-39 评分相比对照组有很大改善, 且试验组有 17% (50 mg 组) 和 18.3% (100 mg 组) 的患者因症状控制良好减少了左旋多巴服用剂量, 而对照组仅有 11.3% 的患者减少剂量。除 Study 016 中提到的不良反应外, Study 018 出现的不良反应还有关节痛、乏力、跌倒、失眠、发热、体重下降。

4 适应证和用法用量

沙芬酰胺适用于服用左旋多巴及其复方制剂后

运动症状控制不佳的 PD 患者, 作为辅助治疗手段, 沙芬酰胺须与左旋多巴联合使用, 尚无证据表明沙芬酰胺单独治疗 PD 有效。沙芬酰胺有 50 mg 和 100 mg 2 种规格, 初始剂量应从 50 mg qd 开始, 2 周后再增加至 100 mg qd。漏服无需补服, 在 d 2 同一时间服药即可。如果要停药, 应先从 100 mg 减为 50 mg, 稳定 1 周后再停^[7]。

5 药物相互作用^[7]

沙芬酰胺与其他 MAO 抑制剂 (或具有潜在 MAO 抑制作用的药物如利奈唑胺)、拟交感类药物 (如哌醋甲酯、苯丙胺) 合用, 会导致血压升高, 甚至造成高血压危象。与哌替啶、美沙酮、曲马多、右丙氧芬等阿片类药物同时使用, 会引起阿片类药物在体内蓄积, 导致深昏迷, 甚至死亡。沙芬酰胺与三环/四环类抗抑郁药、五羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂、环苯扎林、圣约翰草同服, 会增加五羟色胺综合征发生风险。沙芬酰胺及其主要代谢产物会抑制乳腺癌耐药蛋白 (BCRP), 使血浆中 BCRP 底物浓度增加, 因此与米托蒽醌、伊马替尼、伊立替康、拉帕替尼这些 BCRP 底物联合使用时, 应严密观察药效增强带来的不良反应。鉴于既往有过 MAO 抑制剂与右美沙芬联合使用后出现精神、行为异常的报道, 沙芬酰胺也不应该与右美沙芬同服。

6 小结

作为新型 MAO-B 抑制剂, 沙芬酰胺可通过多巴胺能和非多巴胺能 2 种途径发挥抗 PD 作用, 1 天 1 次的给药方式, 提高了 PD 患者长期服药的依从性。多项 III 期临床试验^[10-13] 表明, 沙芬酰胺联合左旋多巴可有效改善 PD 患者的运动症状, 耐受性好, 常见的不良反应为关节痛、乏力、跌倒、白内障、高血压、运动迟缓等, 长疗程使用^[12] (2 年) 也未见严重不良反应发生。对于运动症状控制不佳的 PD 患者, 尤其是服用足剂量的左旋多巴后仍然出现波动性运动症状或持续运动障碍的中晚期 PD 患者, 沙芬酰胺是一个不错的治疗选择。未来仍需进一步研究沙芬酰胺与 DAs、COMT 抑制剂、传统 MAO-B 抑制剂之间的疗效差异, 以及评价沙芬酰胺治疗 PD 的经济性。

[参 考 文 献]

- [1] 陈生弟. 中国帕金森病治疗指南 (第三版) [C]. 江西省第七次中西医结合神经科学学术交流会论文集, 2015.
- [2] 林高翔, 林辉龙, 卢晓航, 等. 3 种治疗早期帕金森病用药方

- 案的成本-效果分析[J]. 今日药学, 2013, 23(3): 142-144.
- [3] 张小东, 刘超, 余巨明. 舒肝解郁胶囊与帕罗西汀治疗帕金森病伴抑郁的疗效比较[J]. 世界临床药物, 2016, 37(3): 185-189.
- [4] FOX SH. Non-dopaminergic treatments for motor control in Parkinson's disease[J]. *Drugs*, 2013, 73(13): 1405-1415.
- [5] BLAIR HA, DHILLON S. Safinamide: a review in Parkinson's disease[J]. *CNS Drugs*, 2017, 31(2): 169-176.
- [6] RIEDERER P, LAUX G. MAO-inhibitors in Parkinson's disease[J]. *Exp Neurol*, 2011, 20(1): 1-17.
- [7] US Food and Drug Administration. XADAGO(safinamide) tablets, for oral use[EB/OL]. (2017-03-22). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207145lbl.pdf.
- [8] PEREZ-LLORET S, RASCL O. The safety and efficacy of safinamide mesylate for the treatment of Parkinson's disease[J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(3): 245-258.
- [9] European Medicines Agency. Safinamide: summary of product characteristics[EB/OL]. (2017-01-09). <http://www.ema.europa.eu>.
- [10] BORGOHAIN R, SZASZ J, STANZIONE P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations[J]. *Movement Disord*, 2014, 29(2): 229-237.
- [11] SCHAPIRA A, FOX SH, HAUSER RA, et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(2): 216-224.
- [12] 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]. *Movement Disord*, 2014, 29(10): 1273-1280.
- [13] BARONE P, FERNANDZ H, FERRERIA J, et al. Safinamide as an add-on therapy to a stable dose of a single dopamine agonist: results from a randomized, placebo-controlled, 24-week multicenter trial in early idiopathic parkinson disease patients (MOTION Study) (P01.061)[J]. *Neurology*, 2013, 80(7 Suppl): P01.061.

编辑: 王宇梅/接受日期: 2018-02-21