

治疗帕金森病新药—沙芬酰胺

王玲玲* 张阳 赵倩

(石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司 新型药物制剂与辅料国家重点实验室 河北 石家庄 050035)

摘要: 目的 评价抗帕金森病(Parkinson's disease, PD)新药沙芬酰胺的作用机制、药动学行为、临床试验及安全性等,为临床用药提供参考。方法 查阅相关文献30篇。结果与结论 沙芬酰胺是一种 α -氨基酰胺衍生物,既可抑制多巴胺的再摄取,又可高效、选择性和可逆性地抑制单胺氧化酶-B的活性。此外,沙芬酰胺还是谷氨酸释放抑制剂,具有钠离子通道阻滞作用和钙离子通道调节作用。临床用于突发性帕金森成年患者的辅助治疗,在中期至晚期波动患者中,单独或与其他帕金森药物联合使用可以稳定左旋多巴的剂量。其应用前景良好。

关键词: 沙芬酰胺; 单胺氧化酶-B抑制剂; 帕金森病

中图分类号: R 96 **文献标志码:** A

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又名震颤麻痹,是一种常见于中老年的神经系统退行性疾病^[1-2]。随年龄增长发病率增加,65岁以上人群中发病率为1%,85岁以上人群发病率迅速增加为5%^[3-4]。目前我国约有200万人患有PD,由于人口老龄化速度加快,每年新发病患者数大于10万^[5]。PD确切病因尚不明确,可能与年龄老化、遗传倾向、环境因素等有关^[6-7]。目前,治疗帕金森病最常用也最有效的药物是左旋多巴制剂^[8]。但多巴胺能药物治疗帕金森病一个普遍存在的问题是:随着服药期增长,病人出现对药物的敏感度下降的“剂末现象”和“开关现象”,一旦出现,多巴胺治疗则不再有效^[9-11]。

PD病理特征是中脑黑质纹状体系统多巴胺能神经元变性死亡,导致脑内多巴胺神经递质减少。单胺氧化酶B(monoamine oxidase B, MAO-B)是多巴胺代谢途径的关键酶之一,抑制MAO-B的活性可以减少多巴胺的分解,从而增加脑内多巴胺的活性^[12]。此外,MAO-B抑制剂还具有神经保护作用^[13]。第三代MAO-B抑制剂沙芬酰胺由意大利Newron公司研究开发,2015年2月26日在欧盟(28个成员国)批准上市,商品名Xadago[®],用于中晚期PD患者。临床试验中沙芬酰胺适用于突发性帕金森成年患者的辅助治疗,在中期至晚期波动患者中,单独或与其他帕金森药物联合使用可以稳定左旋多巴的用药剂

量^[14-16]。因此沙芬酰胺是一个具有良好应用前景的新药。

1 作用机制

沙芬酰胺是一种 α -氨基酰胺衍生物,具有高效、可逆、选择性强的优点^[17-18]。沙芬酰胺对MAO-B的抑制强度是其对MAO-A抑制强度的5000倍,并且这种抑制作用是可逆的,停药8h后即可完全恢复^[19]。沙芬酰胺既可抑制多巴胺的再摄取,还是谷氨酸释放抑制剂^[20],具有钠离子通道阻滞作用和钙离子通道调节作用^[21]。

2 药动学研究

经口给予单剂量的带有¹⁴C标记的沙芬酰胺甲磺酸盐后,母体药物和¹⁴C标记药物浓度迅速增加,血浆中母体药物平均达峰时间为1h(0.5~1.5h),而血浆中¹⁴C标记药物的 t_{max} 为7h(2~12h),全血中¹⁴C标记药物的 t_{max} 为1.5h(1~8h)。血浆和全血中¹⁴C标记药物的 t_{max} 较宽,出现两个明显的峰值:第一个峰值与母体药物相似(1h),第二个则出现在给药后的7.0~8.0h。没有检测到右消旋体,提示沙芬酰胺经口给药后在血液中应该没有出现药物消旋体的转化。

¹⁴C标记的药物主要在尿液中排泄,排泄率为(76.1±9.7)%,个体差异为58.1%~86.3%。而粪便中排泄较少,排泄率只有(1.51±

收稿日期:2015-12-09

基金项目:国家科技部“十二五”重大新药创制专项(2013ZX09402103)

作者简介:王玲玲(1979-),女(汉族),河北石家庄人,工程师,硕士,主要从事药理学的研究,Tel. 0311-67808831, E-mail: wllzhlx@163.com。

0.36) %。经口给药后总的排泄率为(77.6 ± 9.6) % ,个体差异为59.8% ~87.9%^[22]。

2.1 吸收

单剂量和多剂量经口给药后沙芬酰胺被迅速吸收 空腹条件下 t_{\max} 为给药后1.8~2.8 h。绝对生物利用度高达95%^[23] 表明沙芬酰胺经口给药后几乎被完全吸收 几乎无首过效应 为高渗透性药物。

2.2 分布

沙芬酰胺的分布容积(V_{ss}) 约为165 L ,为人体体积的2.5倍 表明沙芬酰胺在血管外分布广泛^[23-24]。总清除率为4.6 L·h⁻¹ ,为低清除率药物。沙芬酰胺的血浆蛋白结合率为88%~90%。

2.3 代谢

在人体内 ,沙芬酰胺几乎全部通过代谢消除(尿中未变化的沙芬酰胺<10%) ,主要被高能力的酰胺酶代谢^[25]。体外实验表明抑制人肝细胞中的酰胺酶会完全抑制沙芬酰胺酸(NW-1153)的生成。酰胺酶存在于血液、血浆、血清、胃液和肠液中 ,人体内的羧酸酯酶 hCE-1 和 hCE-2 对沙芬酰胺至 NW-1153 的生物转化无作用。脂肪酸酰胺水解酶(human fatty acid amide hydrolase FAAH) 仅能够低速率催化 NW-1153 的生成。因此 ,其他的酰胺酶可能参与了 NW-1153 的转化。沙芬酰胺的代谢与细胞色素 P450(CYP) 相关酶无关^[26]。

沙芬酰胺有三条代谢途径^[23]。主要途径为酰胺部分的水解氧化 ,生成初级代谢物 NW-1153。另一条途径为醚键的氧化分解 ,生成 *O*-去苄化沙芬酰胺酸(NW-1199)。最后途径为沙芬酰胺(少量)或初级代谢物 NW-1153(大量)中的胺键氧化分解 ,生成 *N*-脱烷基酸(NW-1689)。NW-1689 与葡萄糖醛酸结合生成酰基化葡萄糖苷酸。这些代谢物均无药理活性。

质量平衡研究显示 ,未变化¹⁴C-沙芬酰胺的血浆 $AUC_{0-24\text{ h}}$ 占全部放射性物质 $AUC_{0-24\text{ h}}$ 的30%左右 表明大部分被代谢。

2.4 排泄

192 h 后放射性相关物质大部分通过尿排泄(76%) ,少量通过粪便排泄(1.5%)。全部放射性物质的终端消除半衰期约80 h。沙芬酰胺的消除半衰期为20~30 h。一周内达到稳态^[23]。

2.5 药物相互作用

PD 患者接受沙芬酰胺治疗 ,作为长期左旋多巴和/或多巴胺激动剂的辅助治疗 ,沙芬酰胺的清除未受影响 ,同时沙芬酰胺也不会改变左旋多巴的药动学曲线^[27]。

一项与酮康唑的体内药物相互作用的研究表明 ,酮康唑对沙芬酰胺的临床暴露量没有影响。在人体内进行了沙芬酰胺与 CYP1A2、CYP3A4 底物(咖啡因和咪达唑仑)相互作用的评价研究 ,未证实对沙芬酰胺的药动学曲线有显著影响^[26]。这与体外实验结果一致 ,体外实验并未发现沙芬酰胺具有明显的 CYP 诱导或抑制作用 ,表明 CYP 酶在沙芬酰胺生物转化方面作用较小。

沙芬酰胺对乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein ,BCRP) 具有短暂的抑制作用 ,因此沙芬酰胺与作为 BCRP 底物且 $t_{\max} \leq 2\text{ h}$ 的药物联合使用时应间隔5 h ,如:匹伐他汀钙、普伐他汀、环丙沙星、甲氨蝶呤、托泊替康、双氯芬酸和格列本脲。

沙芬酰胺几乎全部通过代谢消除 ,主要被高能力的酰胺酶代谢。沙芬酰胺主要在尿中消除。在人肝脏微粒体(human liver microsomes ,HLM)中 *N*-脱烷基作用通过 CYP3A4 催化 ,因此沙芬酰胺在 HLM 中的清除90%被酮康唑抑制。目前尚无明确的药物通过抑制或诱导酰胺酶导致临床方面具有显著影响的药物相互作用。

代谢物 NW-1153 是阴离子转运蛋白(organ anion transport protein 3 ,OAT3)的底物 ,OAT3 抑制剂与沙芬酰胺同时使用时可减少 NW-1153 的消除 ,从而增加全身暴露量。NW-1153 的全身暴露量很低 ,为母体沙芬酰胺的1/10。潜在的增加几乎无任何临床意义 ,因为 NW-1153 为代谢途径中的第一步产物 ,会进一步转化为二级或三级代谢物。

3 临床试验

一项6个月的Ⅲ期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行试验中共纳入669例伴有运动波动的中晚期 PD 患者(试验016) ,随机分为沙芬酰胺50 mg·d⁻¹组、沙芬酰胺100 mg·d⁻¹组和安慰剂组 ,所有患者均给予左旋多巴或其他 PD 药物作为基础治疗。试验016完成后其中554例患者继续增加18个月多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期试验 ,进行长期有效性的考察(试验018)。两组均以试验016作为基线数据^[16,28]。

试验016有效性主要考察各组有或无困难运动障碍。24周时 ,与安慰剂组相比 ,沙芬酰胺50 mg·d⁻¹和100 mg·d⁻¹组开时间的最小二乘(LS)均数具有显著性差异 ,其中沙芬酰胺50 mg·d⁻¹组无困难运动障碍开的时间比安慰剂组增加0.51 h(95% CI=0.07~0.94; $P=0.0223$) ,

100 mg·d⁻¹组增加0.55 h(95% CI=0.12~0.99; $P=0.013\ 0$);24周的关时间的LS均数具有显著性差异,沙芬酰胺50 mg·d⁻¹组关时间比安慰剂组降低0.6 h(95% CI=-0.9~0.2; $P=0.004\ 3$),100 mg·d⁻¹组降低0.6 h(95% CI=-1.0~0.2; $P=0.003\ 4$);统一帕金森病评定量表-III级(unified Parkinson's disease rating scale-sections III,UPDRS-III)评分的LS均数具有显著性差异,沙芬酰胺50 mg·d⁻¹组与安慰剂组LS均数差异为-1.8(95% CI=-3.3~0.4; $P=0.013\ 8$),100 mg·d⁻¹组为-2.6(95% CI=-4.1~1.1; $P=0.000\ 6$);另外临床疗效总评变化量表(clinical global impression of change,CGI-C)、临床疗效总评严重程度量表(clinical global impression of severity scale,CGI-S)和使用过左旋多巴后关时间都具有显著性差异^[22]。试验表明沙芬酰胺能够增加开的时间,并且改善中晚期帕金森患者的运动症状而不增加运动障碍。

试验018主要终点为采用运动障碍评定量表(disease rating score,DRS)对过去24个月内处于开时间进行评分,结果显示沙芬酰胺50 mg·d⁻¹和100 mg·d⁻¹组均能显著提高患者开的时间而不增加其运动障碍。与基线期相比,沙芬酰胺50 mg·d⁻¹和100 mg·d⁻¹两组DRS评分分别降低31%和27%,而安慰剂组为3%。78周时沙芬酰胺50 mg·d⁻¹组、沙芬酰胺100 mg·d⁻¹组和安慰剂组中DRS变化值的最小二乘(LS)均数分别为-0.19、-0.28、+0.32,与安慰剂组相比,试验组主要终点无显著差异。

第78周时以无困难运动障碍开的时间的变化作为第二终点指标考察其有效性。与基线相比,沙芬酰胺50 mg·d⁻¹组和100 mg·d⁻¹组的LS分别增加了1.01 h和1.18 h,与安慰剂组的0.34 h相比,两组均获得显著性差异(95% CI=0.23~1.11; $P=0.003\ 1$ 和95% CI=0.39~1.27; $P=0.000\ 2$)^[22]。与试验016相比,即使2年时间沙芬酰胺仍能显著提高患者开的时间,表明其在改善患者运动症状方面具有长期有效性。

4 安全性评价

安全性评价是基于一项包含3 000名受试者的临床研究,其中超过500名受试者接受过2个月以上的治疗。

当同时服用五羟色胺再摄取抑制剂类药物(SSRIs)、五羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制

剂类药物(SNRIs)、三环/四环类抗抑郁药以及MAO抑制剂时将发生严重的不良反应,如:高血压危象(高血压、身体衰弱)、抗精神病药物恶性综合征(精神紊乱、出汗、肌肉强直、高热、CPK升高)、血清素综合征(精神紊乱、高血压、肌肉僵硬、幻觉)以及低血压等。拟交感神经药品合用MAO抑制剂将导致药物相互作用的情况已见报道。

接受多巴胺受体激动剂和/或其他多巴胺治疗的患者可能出现冲动控制障碍、病理性赌博、性欲增强、性欲亢进、强迫消费或购买、暴饮暴食和强迫进食的症状。

沙芬酰胺单独或联合其他PD药物与左旋多巴使用时,患者最常见的不良反应是运动障碍。运动障碍在治疗早期发生,程度分级视为“重度”,导致极少数患者终止治疗(约1.5%),任何患者无需降低剂量^[23]。

5 结语

沙芬酰胺是一个具有多种作用机制的药物,它是一个高度选择性和可逆的单胺氧化酶抑制剂,它对MAO-B的抑制作用选择性比目前临床上常用的司来吉兰或雷沙吉兰强,而且可逆,因此副作用更小^[29-30]。此外,抑制MAO-B的活性仅是沙芬酰胺发挥疗效的环节之一,它还是多巴胺再摄取抑制剂、谷氨酸释放抑制剂,以及钠、钙通道复合阻断剂,可产生左旋多巴样的临床疗效。因此,沙芬酰胺能通过多种作用机制达到缓解帕金森症状的作用,具有疗效强、副作用小的特点。安全性药理、重复给药毒性研究、遗传毒性、致癌性研究等结果表明沙芬酰胺的安全性良好,虽有一定的致畸性,但考虑PD的患病人群是可以接受的。综上,沙芬酰胺应用前景良好。

参考文献:

- [1] OLANOW C W, STERN M B, SETHI K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson's disease[J]. *Neurology* 2009, 72(21): 1-136.
- [2] OLANOW C W, RASCOL O, HAUSER R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361(13): 1268-1278.
- [3] DAUER W, PREDBORSKI S. Parkinson's disease: mechanisms and models[J]. *Neuron* 2003, 39(6): 889-909.
- [4] ANDERSEN J K. Does neuronal loss in Parkinson's disease involve programmed cell death[J]. *Bioessays*, 2001, 23(7): 640-646.
- [5] 周伟. 帕金森病治疗进展概述[J]. *中国医药技术经济与管理* 2013(1): 68-70.

- [6] WANG C C, ELLEN B, ASTRID B, et al. Monoamine oxidases in development [J]. Cellular and Molecular Life Sciences 2013, 70(4): 599–630.
- [7] GREEN D R, KROEMER G. The pathophysiology of mitochondrial cell death [J]. Science, 2004, 305(5684): 626–629.
- [8] FAHN S. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease [J]. Neural Transmission Supplementa 2006, 71: 1–15.
- [9] NGWULUKA N, PILLAY V, DU TOIT L C, et al. Levodopa delivery systems: advancements in delivery of the gold standard [J]. Expert Opinion on Drug Delivery 2010, 7(2): 203–224.
- [10] PEZZOLI C, ZINI M. Levodopa in Parkinson's disease: from the past to the future [J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2010, 11(4): 627–635.
- [11] BRUNTON L L, PARKER K L. Goodman & Gilman 药理学和治疗学手册 [M]. 刘惠, 译. 11 版. 北京: 科学出版社 2009: 324–332.
- [12] 沈鸿雁, 徐赫男, 胡春. 用于帕金森病治疗的单胺氧化酶 B 抑制剂的临床评述 [J]. 中国药物化学杂志, 2011, 21(6): 483–488.
- [13] NAOI M, MARUYAMA W. Monoamine oxidase inhibitors as neuroprotective agents in age-dependent neurodegenerative disorders [J]. Current Pharmaceutical Design 2010, 16(25): 2799–2817.
- [14] STOCCHI F, BORGOHAIN R, ONOFR J M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease patients [J]. Movement Disorders, 2012, 27(1): 106–112.
- [15] SCHAPIRA A H, STOCCHI F, BORGOHAIN R, et al. Long-term efficacy and safety of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease [J]. European Journal of Neurology 2013, 20(2): 271–280.
- [16] RUKMINI M K, SHAIL A J, MEENA A K, et al. Safinamide for the treatment of Parkinson's disease [J]. Expert Review of Clinical Pharmacology, 2014, 7(6): 747–759.
- [17] MARZO A, DAL B L, MONTI N C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of safinamide, a neuroprotectant with antiparkinsonian and anticonvulsant activity [J]. Pharmacological Research 2004, 50(1): 77–85.
- [18] BINDA C, WANG J, PISANI L, et al. Structures of human monoamine oxidase B complexes with selective noncovalent inhibitors: safinamide and coumarin analogs [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50(1): 5848–5852.
- [19] DONNAN P T, STEINKE D T, STUBBINGS C, et al. Selegiline and mortality in subjects with Parkinson's disease: a longitudinal community study [J]. Neurology, 2000, 55(34): 1785–1789.
- [20] SCHAPIRA H V. Safinamide in the treatment of Parkinson's disease [J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2010, 11(13): 2261–2268.
- [21] CACCIA C, MAJ R, CALABRESI M, et al. Safinamide: from molecular targets to a new anti-Parkinson drug [J]. Neurology 2006, 67(2): 518–523.
- [22] International non-proprietary name: safinamide [EB/OL]. (2014–12–18) [2015–04–01]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002396/WC500184967.pdf
- [23] Summary of product characteristics [EB/OL]. [2015–04–01]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002396/WC500184965.pdf
- [24] FABBRI M, ROSA M M, ABREU D, et al. Clinical pharmacology review of safinamide for the treatment of Parkinson's disease [J]. Neurodegenerative Disease Management 2015, 5(6): 481–496.
- [25] 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.
- [26] KROSSER S, MARQUET A, GALLEMANN D, et al. Effects of ketoconazole treatment on the pharmacokinetics of safinamide and its plasma metabolites in healthy adult subjects [J]. Biopharmaceutics Drug Disposition, 2012, 33(9): 550–559.
- [27] SUGAHARA K N, BRAUN G B, DE MENDOZA T H, et al. Tumor-penetrating iRGD peptide inhibits metastasis [J]. Molecular Cancer Therapeutics 2015, 14(1): 120–128.
- [28] 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 Disorders 2014, 29(2): 229–237.
- [29] ROBOTOM B J. Efficacy, safety, and patient preference of monoamine oxidase B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease [J]. Patient Preference Adherence, 2011, 5: 57–64.
- [30] MC CORMACK P L. Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson's disease [J]. CNS Drugs 2014, 28(11): 1083–1097.

A new drug for the treatment of Parkinson's disease: safinamide

WANG Ling-ling* ZHANG Yang ZHAO Qian

(State Key Lab of Novel Pharmaceutical Preparations and Excipients CSPC Zhongqi Pharmaceutical Tech-

nology(Shijiazhuang) Co. Ltd. Shijiazhuang 050035 ,China)

Abstract: Objective To evaluate the mechanism ,pharmacokinetic behavior ,clinical trials and safety of safinamide to provide reference for the treatment of Parkinson's disease(PD) in clinic. **Methods** Thirty related literatures were reviewed. **Results and Conclusion** Safinamide is an alpha-aminoamide derivative , which can inhibit the uptake of dopamine. It is a very potent ,highly selective and reversible monoamine oxidase-B(MAO-B) inhibitor. Furthermore ,safinamide can also act as a glutamate release inhibitor ,a sodium channel antagonist and calcium channel regulator. Safinamide has been used as an add-on therapy for the treatment of adult patients with a sudden onset of PD. Safinamide can attenuate the dose fluctuant of levodopa for mid-to late-stage PD patients ,when levodopa is used alone or combined with other drugs for PD treatment. Safinamide has good application prospects for PD treatment.

Key words: safinamide; monoamine oxidase-B inhibitor; Parkinson's disease

(上接第 740 页)

The protective effect of sevoflurane on the myocardium of pig with hemorrhagic shock in environmental hypothermia

SUN Jia¹ ZOU Bin² ,YU Dong-mei² ZHANG Tie-zheng^{2*}

(1. Postgraduate Training in General Hospital of Shenyang Military Region Base Liaoning Medical University ,Shenyang 110016 ,China; 2. Department of Anesthesiology ,General Hospital of Shenyang Military Command ,Shenyang 110016 ,China)

Abstract: Objective To investigate the protective effect of sevoflurane on the myocardium of pig with hemorrhagic shock(HS) in environmental hypothermia. **Methods** Thirty-two Bama miniature pigs were randomly divided into four groups with eight animals for each group: sham group(group S) ,hemorrhagic shock group(group HS) ,sevoflurane pre-conditioning group(group Pre/Sev) and sevoflurane post-conditioning group(group Post/Sev) . At the time points before HS(t_0) ,and 30 ,60 ,90 ,120 ,180 and 240 min after HS(corresponding to t_{30} t_{60} t_{90} t_{120} t_{180} and t_{240} respectively) ,mean arterial pressure(MAP) , heart rate(HR) and core temperature were monitored and recorded for every group ,and at the same time , blood samples were collected ,centrifuged and frozen until analysis for concentration of interleukin 6(IL-6) , tumour necrosis factor α (TNF- α) and superoxide dismutase(SOD) in serum. **Results** Compared with group S ,the concentration of TNF- α and IL-6 in serum in group HS ,Pre/Sev and Post/Sev was increased at 60 or 90 min after HS($P < 0.05$) and The TNF- α reached the maximum at 120 min after HS and decreased after HS 180 min($P < 0.05$) while SOD in serum in group HS ,Pre/Sev and Post/Sev decreased obviously($P < 0.05$) . Compared with group HS ,TNF- α and IL-6 in serum of group Pre/Sev and Post/Sev was decreased ($P < 0.05$) and SOD in serum of group Pre/Sev and Post/Sev was increased obviously($P < 0.05$) . There was no significant difference between group Pre/Sev and Post/Sev($P > 0.05$) . **Conclusions** Sevoflurane has a protective effect on the myocardium of pig with hemorrhagic shock in environmental hypothermia ,and the main mechanism may be related to attenuate inflammatory response and enhance the antioxidant capacity.

Key words: sevoflurane; environmental hypothermia; hemorrhagic shock; cardioprotective; interleukin 6; tumour necrosis factor α ; oxidative stress; miniature pig