

## 治疗帕金森病新药沙芬酰胺

张舒<sup>1,2</sup>, 陈晴<sup>1,2</sup>, 胡咏川<sup>1</sup>, 刘蕾<sup>1\*</sup>

(1. 北京医院 国家老年医学中心 药学部 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 北京大学医学部 药学院, 北京 100191)

**【摘要】**沙芬酰胺是一种单胺氧化酶-B(MAO-B)抑制剂,可辅助左旋多巴或卡比多巴用于治疗帕金森病患者“开-关”现象的“关”期(“off” episodes)。本文对其药理作用、药动学、药物相互作用、临床评价、安全性、用法用量等进行综述。

**【关键词】**沙芬酰胺; 单胺氧化酶-B抑制剂; 帕金森病; 运动障碍; “关”期

**【中图分类号】**R971

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2018)05-0022-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.05.006

### Safinamide: a new drug for the treatment of Parkinson's disease

ZHANG Shu<sup>1,2</sup>, CHEN Qing<sup>1,2</sup>, HU Yong-chuan<sup>1</sup>, LIU Lei<sup>1\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China 2. School of Pharmaceutical Science, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

**【Abstract】** Safinamide is a monoamine oxidase type B(MAO-B) inhibitor indicated as adjunctive treatment to levodopa or cabidopa in patients with Parkinson's disease(PD) experiencing "off" episodes. In this paper, the pharmacological effects, pharmacokinetics, drug interactions, clinical evaluation, safety, usage, and dosage of safinamide were reviewed.

**【Key words】** safinamide; MAO-B inhibitors; Parkinson's disease; dyskinesia; "off" episodes

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是在老年人群中发病率仅次于阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)的全球第二大慢性神经退行性疾病<sup>[1]</sup>,其年发病率为8~18/10万人。据估计,到2030年,帕金森病的发病率将会翻一倍。在<50岁的人群中PD的发病率较小,60岁以后其发病率大幅增加<sup>[2]</sup>。

帕金森病是由多巴胺能的丧失和非多巴胺能神经系统之间的复杂相互作用引起的神经退行性疾病。主要以黑质多巴胺能神经元进行性退变和路易小体形成的病理变化,纹状体区多巴胺递质降低、多巴胺与乙酰胆碱递质失衡的生化改变,震颤、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍的运动症状和嗅觉减退、便秘、睡眠行为异常和抑郁等非运动症状的临床表现为显著特征<sup>[3]</sup>。作用于多巴胺能途径是现今运动症状的主要治疗方法<sup>[4]</sup>。帕金森病药物治

疗中主要的目标是减少由多巴胺能药物引起的运动不良反应,控制非运动症状,缓解非左旋多巴反应特征及改善症状。运动波动和关闭期是帕金森病患者生活质量的重要决定因素,减少其持续时间和严重程度可以显著改善运动功能。发展多巴胺替代治疗的有效附加用药可能一定程度上推动了这一目标的达成<sup>[5]</sup>。

沙芬酰胺(safinamide, SAF, 商品名XADAGO<sup>®</sup>)是一种由纽隆制药公司(Newron Pharmaceuticals)开发的、用于治疗帕金森病的口服 $\alpha$ -氨基酰胺衍生物,其结构式见图1。本品兼具多巴胺能性质(高度选择性和可逆性抑制单胺氧化酶-B)和非多巴胺能性质(选择性钠通道阻断和钙通道调节,从而抑制过量的谷氨酸释放)<sup>[6]</sup>;可辅助左旋多巴或者卡比多巴用于治疗帕金森病患者“开-关”

〔收稿日期〕2018-03-04

〔作者简介〕张舒,女,硕士研究生;研究方向:临床药学;Tel:18813051885;E-mail:suesun1113@126.com

〔通讯作者〕\*刘蕾,女,主任药师,硕士生导师;Tel:(010)85133630;E-mail:liuleibjyy@126.com

现象的“关”期 (“off” episodes)<sup>[7]</sup>。该药已于2015年2月在欧洲批准上市, 2017年3月在美国批准上市。本文就沙芬酰胺的药理作用、药动学、药物相互作用、临床评价、安全性、用法用量等进行综述, 旨在为临床合理应用提供参考。

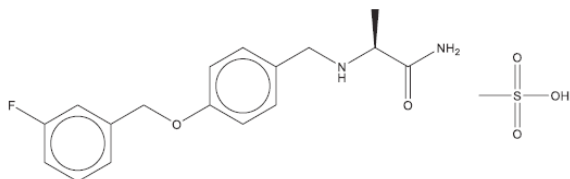


图1 沙芬酰胺的化学结构式

## 1 药理作用

沙芬酰胺能够抑制单胺氧化酶B (MAO-B), 阻断多巴胺再摄取以及谷氨酸的释放, 还可以阻断电压依赖性钠通道, 并调节钙通道。

MAO-A能够氧化代谢去甲肾上腺素(NA)和5-羟色胺(5-HT), 而MAO-B能够氧化代谢多巴胺和苯乙胺。人类体内80%的多巴胺被MAO-B代谢, 因此选择性抑制MAO-B对PD有治疗效果。沙芬酰胺是一种有效的、高选择性和可逆的MAO-B抑制剂, 在体外研究中, 其对MAO-B比对MAO-A选择性强5 000倍, 因此在使用过程中不需要饮食方面的限制<sup>[8]</sup>。

一项对早期和晚期帕金森病的Ⅲ期临床试验, 把沙芬酰胺作为多巴胺激动剂(DAA)以及左旋多巴(LD)的辅助用药, 结果显示, 本品均可改善运动症状<sup>[9]</sup>。在早期PD患者中, 向多巴胺激动剂中添加SAF, 可能是改善运动功能的有效治疗策略, 能够延长多巴胺激动剂的使用期, 或延迟引入左旋多巴。在晚期帕金森病患者中, SAF已经被显著证明随着时间的推移而不会产生或只产生轻微的运动障碍<sup>[8]</sup>。该药在各种动物模型中均显示其神经保护作用, 并且在帕金森病猴子的试验中, 显示可以减少左旋多巴诱导的运动障碍<sup>[6]</sup>。

## 2 药动学

沙芬酰胺口服后, 在胃肠道中能很好吸收, 并在2~3 h内达到最高血药浓度( $C_{max}$ )。本品半衰期( $t_{1/2}$ )约为22 h (20~30 h), 总清除率为 $4.6 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ , 绝对生物利用度高达95%, 血浆蛋白结合率为88%~90%, 表观分布容积为165 L, 相当于

身体体积的2.5倍。连续给药, 本品可在一周内达到稳态血药浓度( $C_{ss}$ )。轻度至中度肝损伤可使本品血药浓度升高30%~80%<sup>[2,7]</sup>。

沙芬酰胺主要由非微粒体酶(胞质酰胺酶/MAO-A)代谢, CYP3A4和其他CYP同工酶则少部分参与。主要代谢途径如下: 第1种涉及酰胺部分的水解氧化, 生成初级代谢产物“沙芬酰胺酸”。此外, 醚键的氧化使沙芬酰胺去苄基, 最终, 沙芬酰胺或沙芬酰胺酸氧化生成N-脱烷基酸。N-脱烷基酸进一步与葡萄糖醛酸结合产生其酰基葡萄糖苷酸。N-脱烷基酸是人血浆中主要的循环代谢产物, 所有这些衍生物均无药理活性; 另外有约5%以原型存在。本品代谢产物及原型主要经肾脏排泄, 76%的给药剂量主要以无活性代谢物的形式在尿液中被重吸收<sup>[2,7]</sup>。

## 3 临床评价

在一项为期24周多国多中心的双盲、安慰剂对照试验中, 645例帕金森患者被随机分配到沙芬酰胺 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组( $n=217$ )、沙芬酰胺 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组( $n=216$ )和安慰剂对照组( $n=212$ )进行试验。这些患者之前均同时服用左旋多巴/脱羧酶抑制剂, 此外还有部分患者长期服用多巴胺激动剂(61%)、COMT抑制剂(24%)、抗胆碱能药(37%)和金刚烷胺(14%), 该试验不允许同时服用其他单胺氧化酶抑制剂。试验的主要终点为每组患者与基线相比, 每天“开”期时长的平均变化(“开”期包括未发生运动障碍与仅发生轻微运动障碍的时间之和); 次要终点包括试验记录期间的“关”期时长、统一帕金森病评分量表(UPDRS)第Ⅲ部分(运动检查)分值的平均变化。结果显示, 与安慰剂组相比, 沙芬酰胺 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组(LSD: 0.50 h; 95%CI: 0.03~0.96h;  $P=0.0356$ )和沙芬酰胺 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组(LSD: 0.53 h; 95%CI: 0.07~1.00 h;  $P=0.0238$ )均显著延长“开”期; 两组亦显著缩短“关”期( $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组 LSD: -0.55 h, 95%CI: -0.93~-0.17 h,  $P=0.0049$ ;  $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组 LSD: -0.57 h; 95%CI: -0.95~-0.19h;  $P=0.0037$ ); 而关于“开”期的UPDRSⅢ评分,  $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组(LSD: -1.75 h, 95%CI: -3.24~-0.36h,  $P=0.0212$ )和 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 组(LSD: -2.48h, 95%CI: -3.97~-1.00 h,  $P=0.0011$ )亦显著降低<sup>[7,10]</sup>。

另一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验,入选了 549 例帕金森患者,试验评价了沙芬酰胺的有效性和安全性。所有患者随机(1:1)接受本品( $n=274$ )或者安慰剂( $n=275$ )治疗 24 周。参与该试验的患者均是每天有至少 1.5h “关”期(即药物效应减弱、帕金森病特征如运动迟缓和僵硬重新出现的时期)的特发性帕金森病患者,其药物治疗方案为口服左旋多巴加苧丝肼或卡比多巴并维持 4 周以上。患者每天随早餐服用沙芬酰胺或安慰剂 1 片。如果 14 d 内未出现不耐受性问题,则剂量由起始的  $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  增加至  $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。试验的主要终点为每组患者与基线相比每天“开”期时长的平均变化,次要终点包括记录期间的“关”期时长和 UPDRS III 分值的平均变化。共有 245 例沙芬酰胺组患者和 241 例安慰剂组患者完成该试验。沙芬酰胺组患者每日“开”期的平均变化时间为  $+1.42 (2.80) \text{ h}$ ,而安慰剂组患者每日“开”期平均变化为  $+0.57 (2.47) \text{ h}$  ( $\text{LSD: } 0.96 \text{ h}$ ;  $95\% \text{ CI, } 0.56 \sim 1.37 \text{ h}$ ;  $P < 0.001$ )。次要终点指标中,沙芬酰胺组和安慰剂组每日“关”期平均变化量分别为  $-1.56 (2.35) \text{ h}$  和  $-0.54 (2.21) \text{ h}$  ( $\text{LSD, } -1.03 \text{ h}$ ;  $95\% \text{ CI: } -1.40 \sim -0.67 \text{ h}$ ;  $P < 0.001$ ); UPDRS III 的“开”期评分变化分别为  $-3.43 (7.72) \text{ h}$  和  $-1.83 (8.23) \text{ h}$  ( $\text{LSD: } -1.82$ ;  $95\% \text{ CI: } -3.01 \sim -0.62 \text{ h}$ ;  $P = 0.003$ )<sup>[7,11]</sup>。沙芬酰胺组所有指标均显著优于安慰剂组。

#### 4 药物相互作用

沙芬酰胺禁与 MAO 抑制剂类(包括选择性 MAO-B 抑制剂如司来吉兰、雷沙吉兰等)或其他对单胺氧化酶有抑制作用的药物(如利奈唑胺、恶唑烷酮类抗菌药等)合用,否则可能导致高血压,甚至危及生命的血清素综合征;异烟肼具有一定单胺氧化酶抑制作用,应对同时使用异烟肼和沙芬酰胺的患者进行血压监测,并关注其对膳食中酪胺的反应;沙芬酰胺与阿片类药物(如哌替啶及其衍生物、美沙酮、曲马多等)合用会产生严重甚至致命的不良反应;本品禁止与五羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)、三唑吡啶、三环或四环抗抑郁药、环苯扎林(作为三环抗抑郁药衍生物的骨骼肌松弛剂)等合用;在使用上述药品之前应至少停用沙芬酰胺 14 d。

右美沙芬与 MAOIs 合用可能会引起精神病发作或行为异常,因沙芬酰胺对 MAO 有抑制作用,故沙芬酰胺禁止与右美沙芬合用。

交感神经药物和沙芬酰胺同时服用可能引起严重的高血压反应,已有报道患者因同时服用建议剂量的选择性 MAO-B 抑制剂和拟交感神经药物而引起高血压危象。因此沙芬酰胺禁止与哌甲酯和苯丙胺及其衍生物合用。

胃肠道和肝脏的 MAO(主要是 A 型)能够对外源性胺(例如酪胺)提供保护,如果酪胺被完全吸收,可能导致严重的高血压,甚至高血压危象。陈旧、发酵、固化、熏制和腌制的食物中含有大量外源性酪胺(例如陈奶酪、腌鲱鱼),这会使去甲肾上腺素释放从而导致血压升高(酪胺反应)。患者在服用沙芬酰胺时应避免食用含有大量酪胺的食物。

多巴胺拮抗剂如抗精神病药或甲氧氯普胺,可降低本品的疗效,并加重帕金森病的症状<sup>[7]</sup>。

#### 5 安全性

在安慰剂对照试验中,与安慰剂相比,沙芬酰胺( $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )常见不良反应(发生率 $\geq 2\%$ )包括:运动障碍、跌倒、恶心和失眠<sup>[7]</sup>。在一项为期 12 个月的随机、双盲、安慰剂对照试验中,受试者随机接受本品 100、200  $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$  或安慰剂,同时合用左旋多巴治疗早期 PD。试验共有 157 例(69.2%)患者报告出现至少 1 例不良事件,3 组之间总的不良事件发生率总体相当;在 3 组中,受试者因不良事件而退出试验的比例在 3 组中都很低( $< 4\%$ ),且没有因为运动并发症而退出试验的受试者。只有 2 例受试者的不良反应可能与该治疗有关:沙芬酰胺组( $200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )的 1 名患者出现肌肉疼痛和呕吐;安慰剂对照组的 1 名患者出现视物模糊和心动过速。试验中有 2 名受试者死亡:1 名服用安慰剂患者出现严重病毒感染;1 名服用沙芬酰胺( $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ )患者出现严重脓毒症、营养不良、尿路感染和肾衰竭。两例死亡都认为与试验药物治疗无关。大多数 TEAEs 都是轻度至中度严重程度,3 个治疗组的生命体征、心电图、身体、神经系统或眼科检查均没有临床上的差异<sup>[12]</sup>。

#### 6 用法用量

沙芬酰胺推荐起始剂量为每次 50 mg,每日 1



次,每日同一时间口服,饮食不影响本品疗效。两周后,根据需求和耐受性,剂量可以增加至 $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。沙芬酰胺仅与左旋多巴/卡比多巴合用才有效。如果错过一次剂量,下次剂量应在第2天同一时间服用。如需停药,沙芬酰胺应首先从 $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 减至 $50\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ,维持一周<sup>[7]</sup>。轻度肝损害无需调整沙芬酰胺剂量,中度肝损害使用不应超过 $50\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的剂量,严重肝损害禁用本品。肾功能不全不影响本品使用。

## 7 小结

沙芬酰胺作为一种新上市的高选择性单胺氧化酶-B(MAO-B)抑制剂,给帕金森患者治疗带来了新的选择。临床前和临床研究证实本品耐受性好,且较为安全,当与多巴胺激动剂或左旋多巴合用时,沙芬酰胺可以改善运动症状,缩短“关”期。本品有潜力成为治疗PD的重要药物,试验证明,本品的效果与经典MAOIs或金刚烷胺和其他多巴胺替代药物联合使用的效果相当甚至更优<sup>[13-14]</sup>。但因单独应用沙芬酰胺对帕金森病无效<sup>[7]</sup>,其使用有一定局限性。作为新上市的药品,沙芬酰胺的安全性及有效性有待更进一步评价。

## 【参考文献】

- [1] Loprete L, Leuratti C, Cattaneo C, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of safinamide in subjects with Parkinson's disease[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2016, 4(5):e00251.
- [2] Müller T. Pharmacokinetic drug evaluation of safinamide mesylate for the treatment of mid-to-late stage Parkinson's disease[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(6):693-699.
- [3] 陈生弟. 中国帕金森病治疗指南(第3版)[A]. 江西省中西医结合学会神经科专业委员会. 江西省第七次中西医结合神经科学术交流论文集[C]. 江西省中西医结合学会神经科专业委员会, 2015:4.
- [4] Kandadai R M, Jabeen S A, Kanikannan M A, et al. Safinamide for the treatment of Parkinson's disease[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2014, 7(6):747-759.
- [5] deSouza R M, Schapira A. Safinamide for the treatment of Parkinson's disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(9):937-943.
- [6] Deeks E D. Safinamide: first global approval[J]. *Drugs*, 2015, 75(6):705-711.
- [7] FDA.XADAGO (Safinamide) tablets, for oral use[EB/OL].(2017-09-15)[2018-03-04].[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/2071451bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2071451bl.pdf).
- [8] Stocchi F, Torti M. Adjuvant therapies for Parkinson's disease: critical evaluation of safinamide [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10(1):609-618.
- [9] Dézsi L, Vécsei L. Safinamide for the treatment of Parkinson's disease[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23(5):729-742.
- [10] Anand R, Hartman R, Lucini V, et al. Long-term efficacy of safinamide as add-on to levodopa in Parkinson's disease fluctuating patients: results from a 2-year placebo-controlled trial[J]. *Jour of the Neur Sci*, 2015, 357:e276.
- [11] Schapira A H V, Fox S H, Hauser R A, 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] Schapira A H V, Stocchi F, Borgohain R, et al. Long-term efficacy and safety of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(2):271-280.
- [13] Müller T. Emerging approaches in Parkinson's disease—adjunctive role of safinamide [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12(2):1151-1160.
- [14] Müller T. Current status of safinamide for the drug portfolio of Parkinson's disease therapy[J]. *Expert Rev Neurother*, 2013, 13(9):969-977.