

· 最新药物 ·

口服钾离子通道阻滞剂——amifampridine

于立婷^{1a,1b,2}, 刘嫒^{1a}, 杨莉萍^{1b,2}, 史爱欣^{1a,2*}, 胡欣^{1b}

(1. 北京医院 a. 临床试验研究中心; b. 药学部 国家老年医学中心 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. 沈阳药科大学 生命科学与生物制药学院, 沈阳 110016)

【摘要】 Amifampridine 是一种新型口服钾离子通道阻滞剂, 可抑制突触前膜钾离子通道, 从而增加乙酰胆碱的释放及改善动作电位的传导, 恢复肌纤维收缩力, 改善肌肉无力弱症状, 2018 年 11 月 28 日, 美国食品药品监督管理局批准本品上市, 用以治疗成人 Lambert-Eaton 肌无力综合征。临床试验表明其具有良好的有效性和耐受性, 主要不良反应有感觉异常、上呼吸道感染、腹痛、腹泻、恶心、头痛、肝功能异常等。本文对其作用机制、药代动力学、非临床毒理学、临床评价、不良反应及药物相互作用等进行综述。

【关键词】 amifampridine; 钾离子通道阻滞剂; Lambert-Eaton 肌无力综合征

【中图分类号】 R971.91; R746.1

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2019)11-0006-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.11.002

An oral potassium channel blocker—amifampridine

YU Li-ting^{1a,1b,2}, LIU Yuan^{1a}, YANG Li-ping^{1b,2}, SHI Ai-xin^{1a,2*}, HU Xin^{1b}

(1. a. Clinical Trial Center; b. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China; 2. College of Life Science and Biopharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

【Abstract】 Amifampridine is a new oral potassium channel blocker, which can inhibit the potassium channel of presynaptic membrane, thus increasing the release of acetylcholine and improving the conduction of action potential. As a result, muscle fiber contractile strength is restored and muscle weakness symptoms are improved. On November 28, 2018, the FDA approved the marketing of amifampridine for the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in adults. Clinical trials have shown that it has good efficacy and tolerance. The main adverse reactions are paresthesia, upper respiratory tract infection, abdominal pain, diarrhea, nausea, headache and elevated liver enzymes. In this paper, its mechanism of action, pharmacokinetics, nonclinical toxicology, clinical evaluation, adverse reactions and drug interactions are reviewed.

【Key words】 amifampridine; potassium channel blocker; Lambert-Eaton myasthenic syndrome

Lambert-Eaton 肌无力综合征 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) 是一种比较少见的神经肌肉接头处病变的自身免疫性疾病, 临床特点为波动性肌肉疲劳、无力, 与重症肌无力 (myasthenia gravis, MG) 十分相似, 故又称肌无力综合征, 但与 MG 不同的是, 其单纯的眼外肌受累比较少见, 通常在近端肌群、特别是腿和躯干上表现得更为显著^[1]。研究表明, 常人神经肌肉接头处乙酰胆

碱 (acetylcholine, ACh) 的释放主要依赖于 P/Q 型电压门控式钙离子通道 (voltage-gated calcium channels, VGCC), 而 LEMS 患者血清中存在抗 P/Q 型 VGCC 的抗体^[2]。在神经肌肉接头处, 该抗体与突触前膜的 P/Q 型 VGCC 结合, 神经末梢突触膜上的钙离子通道的数量和钙离子内流减少, 进而影响突触前膜 ACh 的释放, 引起一系列临床与电生理表现^[3]。

【收稿日期】 2019-06-13

【基金项目】 国家“重大新药创制”科技重大专项-重大疾病新药临床评价技术平台建设课题资助项目 (2017ZX09304026)

【作者简介】 于立婷, 女, 硕士在读; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)85133628; E-mail: yulh0806@163.com

【通信作者】 *史爱欣, 女, 主任药师; 研究方向: 临床药理学; Tel: (010)85133632; E-mail: aixins0302@126.com

2018 年 11 月 28 日, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 Catalyst Pharmaceuticals 公司的 amifampridine (商品名 Firdapse®) 上市, 用以治疗成人 Lambert-Eaton 肌无力综合征。本品是 FDA 批准的第一个用于治疗 LEMS 的孤儿药, 曾获得 FDA 授予的突破性疗法认定和优先审评资格^[4]。Amifampridine 的活性成分是磷酸二氨吡啶 (amifampridine phosphate, 3, 4-DAP), 其化学结构式见图 1。本文就其作用机制、药代动力学、非临床毒理学、临床评价、不良反应、药物相互作用及用法用量等进行综述, 旨在为临床应用提供参考。

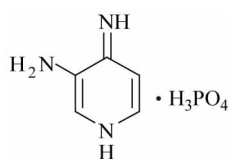


图 1 Amifampridine 的化学结构式

1 作用机制

Amifampridine 是一种非特异性电压门控钾离子通道阻滞剂, 目前的研究尚未完全阐明治疗 LEMS 患者的作用机制, 但有研究显示, 氨基吡啶类药物可抑制突触前膜钾离子通道, 从而增加 ACh 的释放及改善动作电位的传导^[5]。故 amifampridine 能够延长细胞突触前膜去极化, 从而激活神经末梢的钙离子通道, 使进入神经末梢的钙离子增多。钙离子浓度升高后引发末梢中突触小泡的胞吐作用, 该作用可增强胞内 ACh 囊泡的释放, 进而增强神经肌肉的信号传导, 恢复肌纤维收缩力, 改善 LEMS 患者的肌肉力弱症状。

2 药代动力学

Amifampridine 在 LEMS 患者和健康受试者中的药代动力学参数相似, 但单次和多次给药后, 药时曲线下面积 (AUC)、血药峰浓度 (C_{max}) 和血药谷浓度 (C_{min}) 在个体间存在高度差异^[6]。在 20 ~ 80 mg 的剂量范围内单次给药后, 本品的药代动力学与剂量成正比。本品口服吸收迅速, 给药后 20 min 至 1 h 即为达峰时间 (t_{max}), 且食物对本品的暴露没有显著影响^[7]。Amifampridine 主要通过 N-乙酰转移酶 2 (N-acetyltransferase 2, NAT 2) 代谢为

失活的 3-N-乙酰-二氨吡啶, 继而以代谢物的形式通过肾脏消除, 其半衰期 ($t_{1/2}$) 约为 1.8 ~ 2.5 h。服药 24 h 后血浆中的本品含量已低于检测下限, 93% ~ 100% 的剂量以原型或代谢物的形式通过尿液排出^[6]。

一项 I 期、多中心、开放标签的研究中, 给予 24 名肾功能受损的受试者以 10 mg 的 amifampridine^[8]。结果显示, 本品在轻度肾功能损伤者 (肌酐清除率: 60 ~ 89 mL · min⁻¹) 中暴露 (以 AUC 为主要观察指标) 增加 36%, 中度 (肌酐清除率: 30 ~ 59 mL · min⁻¹) 或重度 (肌酐清除率: 15 ~ 29 mL · min⁻¹) 肾功能损伤者的暴露量, 则增加至健康人 (肌酐清除率: ≥ 90 mL · min⁻¹) 的 2 ~ 3 倍。在药物基因组学方面, Haroldsen 等^[9]发现, amifampridine 的代谢酶 NAT 2 发生遗传基因突变后, 会影响本品的代谢速率和代谢程度。代谢不良者又称慢速乙酰化者, 其 C_{max} 是常人的 3.5 ~ 4.5 倍, AUC 则高达 5.6 ~ 9 倍。

3 非临床毒理学

一项为期 104 周的致癌性研究中, 口服不同剂量 amifampridine (0、15、48 或 105 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 后, 中高剂量会导致子宫肿瘤的增加, 而低剂量中没有出现相关的肿瘤增加。Amifampridine 在体外细菌回复突变和体内大鼠微核试验中呈现阴性。本品在没有代谢激活的情况下, 对体外小鼠淋巴瘤 tk 基因突变测定中的细胞基因碎片呈阳性反应。在交配前和交配期间给予雄性和雌性大鼠口服本品 (0、7.5、22.5 或 75 mg · kg⁻¹ · d⁻¹), 其中大鼠在最大测试剂量时的 AUC 约为人体最大推荐剂量时的 7 倍, 且在胚胎发育过程中雌鼠也持续给药, 结果显示本品对生殖能力没有产生任何影响^[6]。

4 临床评价

在 2 项相同试验设计的 III 期临床试验^[6,10]中评价了 amifampridine 治疗 LEMS 的疗效性和安全性。2 个研究共招募了 64 名成人 LEMS 患者 (年龄 21 ~ 88 岁), 确诊 LEMS 的依据为电生理学检查和抗体检测。在进入停药阶段之前, 患者需要服用足够、稳定剂量 (每日 30 ~ 80 mg) 的 amifampridine, 之后以双盲方式随机分组, 继续接受本品或安慰剂。

主要疗效指标是双盲评估期间2组内定量重症肌无力评分和病人总体印象评分 (Subject Global Impression, SGI) 的改变。用于评估肌无力的定量重症肌无力评分是由医师来评定的半定量评估, 分数越高表示肌肉损伤越严重^[6,11]。SGI 评分是患者对治疗 LEMS 症状满意度的评分, 分数越低表示患者对该治疗方法的感知益处越差。次要疗效终点是临床整体印象改善 (CGI-I) 评分, CGI-I 得分越高表明临床症状的恶化越严重^[6]。

4.1 LMS-002 临床研究 (NCT01377922)

本双盲、安慰剂对照、随机、停药临床试验分为4个阶段, 旨在评估多剂量 amifampridine 在 LEMS 患者中的疗效和安全性。第一阶段为开放标签磨合阶段, 38 名患者每日接受本品 30 ~ 80 mg, 分 3 ~ 4 次服用, 每次最多不超过 20 mg。期间允许患者使用稳定剂量的外周胆碱酯酶抑制剂, 或口服免疫抑制剂作为基础治疗。经过至少 91 d 的基础药物联合 amifampridine 治疗后, 将患者随机分为 2 组进入第二、三阶段的双盲期, 同时基线数据的获得是在进入双盲期的第 1 天。第二阶段中, 一组继续接受 amifampridine ($n = 16$), 另一组 ($n = 22$) 在 7 d 内将本品逐渐减量至停药。第三阶段为一组继续接受本品 ($n = 16$), 另一组 ($n = 22$) 只接受 7 d 的安慰剂治疗。在双盲期的最后 1 天 (第 14 天) 评估本品疗效, 之后进入为期 2 年的开放标签、长期安全性试验阶段, 以持续开展安全性评估和剂量调整^[10]。

在前 3 个阶段的基础治疗中, amifampridine 组使用胆碱酯酶抑制剂的患者有 26%, 安慰剂组为 36%; amifampridine 组接受口服免疫抑制剂治疗的患者有 28%, 安慰剂组为 34%。84% 的患者诊断为自身免疫性 LEMS, 16% 的患者诊断为副肿瘤性 LEMS^[10]。

在双盲期间 (从基线到第 14 天), 2 个治疗组的 QMG 评分均趋于恶化, 但服用安慰剂患者的恶化程度明显高于 amifampridine 组 ($P = 0.045$)。同样, SGI 得分在两个组中也倾向于恶化, 但安慰剂组的恶化程度明显大于 amifampridine 组 ($P = 0.003$)。这些结果表明, 在 LMS-002 研究中, 与使用本品相比, 安慰剂组的肌无力症状在持续恶化, 患者对治疗效果的满意度低^[10]。

关于次要终点, 安慰剂组的 CGI-I 评分明显高

于继续接受 amifampridine 治疗的患者, 2 组间的平均差异为 -1.1 ($P = 0.02$), 表明与双盲期继续使用本品治疗的患者相比, 使用安慰剂的患者临床症状恶化程度更高。

4.2 LMS-003 临床研究 (NCT02970162)

LMS-003 是一项随机、双盲、安慰剂对照、平行停药临床研究, 旨在评估 amifampridine 在 LEMS 患者中的疗效和安全性^[6]。首先, 将 26 名已用 amifampridine 进行过稳定治疗的患者 1 : 1 随机分组, 分为继续口服 amifampridine ($n = 13$) 或改为安慰剂 ($n = 13$) 干预的 2 组, 进入 4 d 的双盲期, 双盲期结束时评估疗效。期间允许患者使用稳定剂量的外周胆碱酯酶抑制剂或皮质类固醇, 接受胆碱酯酶抑制剂的患者分别为 amifampridine 组有 61%、安慰剂组有 54%、使用皮质类固醇药物的人数均为 8%。

从基线到第 4 天, 安慰剂组 QMG 评分的恶化程度明显高于 amifampridine 组 ($P < 0.01$), 安慰剂组 SGI 评分的恶化程度也显著高于 amifampridine 组 ($P < 0.01$)。这些结果表明, 与双盲期持续接受本品的患者相比, 安慰剂组肌肉无力的恶化程度更高, 而且患者对治疗措施的整体印象也更差。

关于次要终点, 安慰剂组的 CGI-I 评分显著高于继续接受 amifampridine 治疗的患者, 两组间的平均差异为 -2.7 ($P < 0.01$), 表明医生认为安慰剂组的临床症状恶化程度更高。

5 不良反应

5.1 临床数据

LMS-002 研究中有 42 名患者是未接触过 amifampridine 的, 开放标签磨合阶段开始后, 这 42 名患者服用本品后的不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 发生率约 $\geq 5\%$, 具体 ADR 的症状有感觉异常、上呼吸道感染、腹痛、恶心、腹泻及头痛等^[10]。

本品较安全, 在日剂量 < 60 mg 时几乎没有 ADR, 但存在剂量限制性不良反应^[12]。部分患者平均日剂量达到 66 mg 时, 出现呼吸困难、尿路感染、胃食管反流、失眠、外周性水肿、发热、病毒感染、血肌酸磷酸激酶升高、抑郁、皮肤红疹、高胆固醇血症和流感^[10]。

5.2 超敏反应

虽然尚无研究发生与 amifampridine 相关的超敏

和过敏反应,但此前报道过服用另一种氨基吡啶药物后出现了过敏反应^[13],因此考虑本品可能也会发生类似情况。如果发生过敏,应立即停止使用本品并进行相应的治疗。

5.3 服用过量

据报道,1例65岁的LEMS患者无意间按照每日360 mg(已超过每日最大推荐剂量的4倍)的剂量服用 amifampridine,因全身无力、感觉异常、恶心呕吐和心悸而住院,后又出现抽搐、阵发性室上心动过速和心脏骤停,最终患者苏醒并停用了本品^[6]。目前各临床研究中尚未出现 amifampridine 使用过量的报道,但对怀疑用药过量的患者,应立即采取适当的对症治疗。

6 药物相互作用^[6]

6.1 降低癫痫发作阈值的药物

在临床试验中,没有癫痫病史的患者使用推荐剂量的 amifampridine 后,癫痫发生率约为2%,推测这可能与联用了其他可降低癫痫发作阈值的药物有关。所以在使用可降低癫痫发作阈值的药物时,应根据风险的严重程度权衡利弊,酌情使用本品。此外,癫痫的发作程度是剂量依赖性的,对于在治疗过程中出现癫痫的患者,可以考虑停止服用或减少本品的剂量,而对于已知患有癫痫的患者,应禁用此药。

6.2 具有胆碱能作用的药物

联合使用 amifampridine 和具有胆碱能作用的药物(直接或间接使用胆碱酯酶抑制剂)可能会增加本品和这些药物的胆碱能作用,从而增加 ADR 的风险。应根据风险权衡利弊,酌情使用本品或减量。

7 在特殊人群中的使用^[6]

7.1 妊娠期妇女

目前没有关于孕妇使用 amifampridine 存在生殖风险的报道。在动物研究中,虽对大鼠的生殖能力没有损害,但妊娠和哺乳期给予大鼠 amifampridine,当母体血浆药物水平低于药物治疗水平时,会出现发育毒性(死产、幼仔死亡、幼仔重量减轻和性发育迟缓)。

7.2 哺乳期妇女

在哺乳期大鼠中, amifampridine 可通过乳汁排

出,血药浓度可达到与母体血浆相似的水平。但目前尚无本品对母乳喂养的婴儿或对人乳产生影响的报道。应综合考虑母亲对本品的临床需求和本品对母亲、婴儿的潜在不良影响。

7.3 儿童

尚未确定对儿童和青少年患者的疗效和安全性。

7.4 老年人

目前尚无足够数量的≥65岁的受试者的临床报道,其他报道中的也未发现老年人和年轻人之间的反应差异。一般而言,老年患者的剂量选择需谨慎,应根据老年人肝肾和心脏功能衰弱的程度、是否伴有基础疾病及基础药物的使用情况确认使用剂量。

7.5 肾功能损伤者

Amifampridine 及其代谢产物主要通过肾脏排泄,在肾损伤患者中的暴露量较高。该类患者应以本品的最低推荐剂量为起始剂量($15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$),每日3次,并密切监测其 ADR,之后根据患者的需求、临床效果和耐受性调整剂量或停药。但本品的安全性、有效性和药代动力学尚未在终末期肾病患者(肌酐清除率: $<15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 或需要透析)中开展研究,所以对于终末期肾病的患者,不推荐使用本品。

7.6 肝功能损伤者

尚未研究 amifampridine 对肝功能损害患者的影响。Amifampridine 大部分通过肝脏的代谢酶 NAT2 进行广泛代谢,故肝脏损害可能导致本品暴露增加。因此,对于任何程度的肝损伤患者应以本品的最低推荐剂量为起始剂量($15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$),每日3次,并密切监测其 ADR。根据肝损伤患者的需求、临床效果和耐受性调整剂量或停药。

7.7 慢乙酰化者

对于 NAT 2 代谢不良的患者,本品的暴露量会增加。因此,慢乙酰化者应以本品的最低推荐剂量为起始剂量($15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$),每日3次,并密切监测其 ADR,之后根据患者的临床疗效和耐受性调整剂量。

8 用法用量^[6]

建议 amifampridine 起始剂量为 $15 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,可分3~4次口服。以后每3~4天,增加 $5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

最大推荐剂量为 $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，单次最大剂量为 20 mg。如果错过用药时间，患者不应再服用双倍或额外的剂量。

综上所述，Lambert-Eaton 肌无力综合征是一种罕见的自身免疫性疾病，影响神经和肌肉之间的连接并导致患者无力和疲劳，严重影响患者的日常活动。高达 60% 的 LEMS 患者合并肿瘤，最常见于小细胞肺癌患者^[14]。在这些患者中，LEMS 发病先于或与癌症诊断同时发生。近年来随着临床研究的开展和文献报道的增多，目前临床上用于治疗 LEMS 的钾离子通道阻断剂已有磷酸二氢吡啶、4-氨基吡啶和胍^[15]，其中 amifampridine 是 FDA 首个批准的用于治疗 LEMS 的药物，曾获得 FDA 授予的突破性疗法认定和优先审评资格。它通过阻滞神经细胞前膜的钾离子通道使钙离子通道开放时间增多，从而令更多的 ACh 得以释放，延长运动神经末梢动作电位的持续时间，以此治疗 LEMS 的肌无力等症状。LEMS 等罕见病一直存在精准治疗手段的缺乏，amifampridine 的上市不仅填补了 LEMS 治疗领域的巨大空白，提升了罕见病治疗药物价格的合理性^[16]，也为中国及世界 LEMS 患者带来了新选择和新希望。

【参考文献】

- [1] Nicolle M W. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome [J]. Continuum (Minneap Minn), 2016, 22 (6): 1978-2005.
- [2] Hulsbrink R, Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome-diagnosis, pathogenesis and therapy [J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125 (12): 2328-2336.
- [3] Kesner V G, Oh S J, Dimachkie M M, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome [J]. Neurol Clin, 2018, 36 (2): 379-394.
- [4] 医药快讯. Amifampridine Phosphate 用于兰伯特-伊顿肌无力综合征的Ⅲ期临床试验取得满意结果 [J]. 中国执业药师, 2015, 12 (1): 51.
- [5] Strupp M, Teufel J, Zwergal A, et al. Aminopyridines for the treatment of neurologic disorders [J]. Neurol Clin Pract, 2017, 7 (1): 65-76.
- [6] FDA. Amifampridine [EB/OL]. (2018-11-28) [2018-12-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208078s000lbl.pdf.
- [7] Haroldsen P E, Musson D G, Hanson B, et al. Effects of food intake on the relative bioavailability of amifampridine phosphate salt in healthy adults [J]. Clin Ther, 2015, 37 (7): 1555-1563.
- [8] Haroldsen P E, Sisic Z, Datt J, et al. Acetylcholinesterase status impacts amifampridine phosphate (Firdapse) pharmacokinetics and exposure to a greater extent than renal function [J]. Clin Ther, 2017, 39 (7): 1360-1370.
- [9] Haroldsen P E, Garovoy M R, Musson D G, et al. Genetic variation in aryl N-acetyltransferase results in significant differences in the pharmacokinetic and safety profiles of amifampridine (3,4-diaminopyridine) phosphate [J]. Pharmacol Res Perspect, 2015, 3 (1): e00099.
- [10] Oh S J, Shcherbakova N, Kostera-Pruszczyk A, et al. Amifampridine phosphate (Firdapse®) is effective and safe in a phase 3 clinical trial in LEMS [J]. Muscle Nerve, 2016, 53 (5): 717-725.
- [11] 闫旭东, 张莹. 重症肌无力临床常用测评量表的介绍与应用 [J]. 中国临床神经科学, 2019, 27 (3): 339-346.
- [12] Sedehizadeh S, Keogh M, Maddison P. The use of aminopyridines in neurological disorders [J]. Clin Neuropharmacol, 2012, 35 (4): 191-200.
- [13] Hayes K C, Potter P J, Hsieh J T, et al. Pharmacokinetics and safety of multiple oral doses of sustained-release 4-aminopyridine (Fampridine-SR) in subjects with chronic, incomplete spinal cord injury [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2004, 85 (1): 29-34.
- [14] Schoser B, Eymard B, Datt J, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS): a rare autoimmune presynaptic disorder often associated with cancer [J]. J Neurol, 2017, 264 (9): 1854-1863.
- [15] 王欢欢. Lambert-Eaton 肌无力综合征及其药物治疗的研究 [J]. 中国医药指南, 2019, 17 (7): 290-291.
- [16] De Wilde S, De Jong M G H, Lipka A F, et al. The possibility of obtaining marketing authorization of orphan pharmaceutical compounding preparations: 3, 4-DAP for Lambert-Eaton myasthenic syndrome [J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 114: 24-29.

(本文编辑: 郭美晨)