

不宁腿综合征治疗药物加巴喷丁恩那卡比

樊梦林¹, 解晓帅², 刘颖³, 刘登科³, 王平保^{3*}

1. 天津医科大学 研究生院, 天津 300070

2. 天津市第一中心医院, 天津 300192

3. 天津药物研究院, 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: 不宁腿综合征为临床常见中枢神经系统感觉运动障碍性疾病, 发病机制尚不明确, 可能与遗传因素或多巴胺能系统功能失调有关。加巴喷丁恩那卡比最初由美国 XenoPort 公司研发, 之后由英国葛兰素史克公司通过并购获得, 临床试验验证了其治疗不宁腿综合征的有效性。综述了加巴喷丁恩那卡比的研发背景、合成方法、药理学、药动学、临床评价、安全性和耐受性等研究进展, 以期为临床上更好地应用提供依据。

关键词: 不宁腿综合征; 神经系统; 运动障碍; 加巴喷丁恩那卡比

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 03-0501-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.03.035

Treatment of restless legs syndrome with gabapentin enacarbil

FAN Meng-lin¹, XIE Xiao-shuai², LIU Ying³, LIU Deng-ke³, WANG Ping-bao^{3*}

1. School of Graduate, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

2. Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

3. Tianjin Key Laboratory of Drug Design and Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Restless legs syndrome (RLS) is a common clinical sensorimotor nervous system disorders. Its pathogenesis is uncertain and may be related to genetic factors or dopaminergic system dysfunction. Gabapentin enacarbil originally developed by the US company XenoPort, later was obtained by British GlaxoSmithKline through acquisitions, and clinical trials show the effectiveness of the treatment of RLS. This paper reviewed the research background, synthesis methods, pharmacology, pharmacokinetics, clinical evaluation, safety and tolerability of gabapentin enacarbil and provide the basis for better application in clinic.

Key words: restless legs syndrome (RLS); nervous system; dyskinesia; gabapentin enacarbil

不宁腿综合征 (restless legs syndromes, RLS) 是中枢神经系统感觉运动障碍性疾病, 发病机制尚不明确。该病临床主要表现为腿部难以描述的不适感, 不受控制地强烈活动下肢使症状部分或全部缓解, 夜间症状严重, 通常在 23:00~4:00 最为严重, 因此影响了患者的生活质量。大多数患者有原发性 RLS, 多种因素可能会导致继发性 RLS, 如铁缺乏症、帕金森病、怀孕和某些药物 (抗抑郁药、抗组胺药等)^[2]。RLS 在老年人群中高发, 女性患病率约为男性的 2 倍; 不同人种患病率有差异, 非洲、中东、亚洲、拉美和东南欧的发病率较低, 北欧和北美的发病率较高。因为各地报道的患病率有所不同, 其确切发病率存在争议, 西方国家的流行

率为 4%~15%, 据估计, 美国成年人中有 2%~3% 受中度至重度 RLS 侵扰^[3]。目前临床使用的治疗 RLS 药物有左旋多巴、多巴胺激动剂, 如罗匹尼罗、普拉克索、培高利特等; 安定类药物、阿片类药物、抗惊厥药物等, 均疗效不理想或受副作用限制^[4]。美国 FDA 于 2011 年 4 月批准加巴喷丁恩那卡比 (gabapentin enacarbil, GEn, 图 1) 上市, 临床上用于治疗中度至重度 RLS, 在治疗该病中发挥了较好的疗效。综述 Gen 的研发背景、合成、药理作用、临床研究, 以期为临床应用提供依据。

1 药物概况

通用名: 加巴喷丁恩那卡比

化学名: (±)-1-[(1-(2-甲基-1-氧代丙氧基)乙氧

收稿日期: 2016-04-05

作者简介: 樊梦林 (1991—) 男, 硕士研究生, 研究方向为药物的设计与合成。E-mail: fanxingrenshi@163.com

*通信作者 王平保, 研究员, 研究方向为药物的设计与合成。Tel: (022)23006864 E-mail: wangpb@tjipr.com

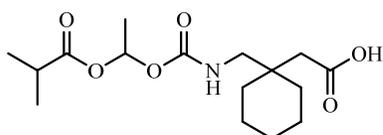


图 1 加巴喷丁恩那卡比的结构

Fig. 1 Structure of gabapentin enacarbil

基)甲酰]氨基)环己烷乙酸

分子式: $C_{16}H_{27}NO_6$

相对分子质量: 329.18

研发公司: 葛兰素史克

作用靶点: 电压依赖的钙离子通道

适应症: 中至重度不宁腿综合征

剂型: 缓释片剂

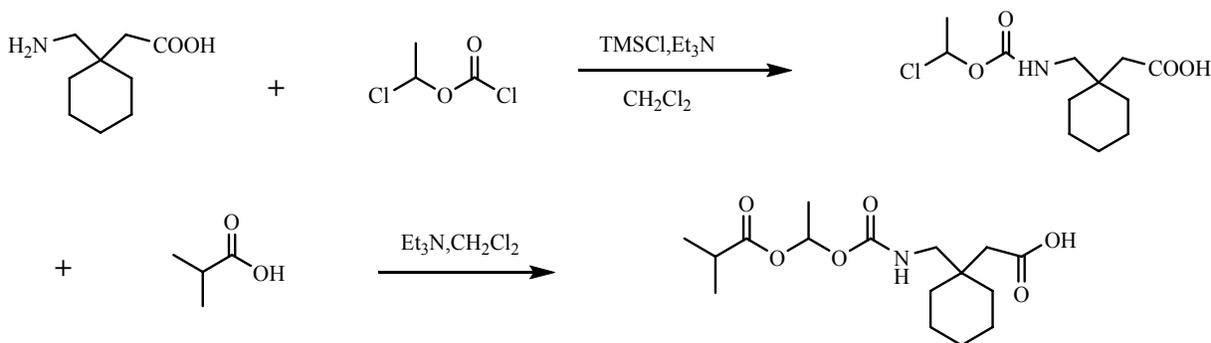


图 2 加巴喷丁恩那卡比的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of gabapentin enacarbil

3 药理学

GEn 是加巴喷丁的前药, 口服吸收进入体内血液循环后经酶作用迅速水解转化为加巴喷丁而发挥药理作用, 通过前药设计大大改善了加巴喷丁在人体内药动学方面的缺点, 研究表明加巴喷丁的结构和神经递质 γ -氨基丁酸 (GABA) 结构类似, 但是它对 GABA 和受体的相互结合、相互作用没有影响, 加巴喷丁治疗 RLS 的具体作用机制目前还没有确定^[6]。研究人员对 GEn 和加巴喷丁进行了放射性配体结合试验, 结果表明两者对其他常见的药物靶点, 如受体、离子通道和酶都没有作用。在体外研究中发现加巴喷丁与电压依赖的 Ca^{2+} 通道的 $\alpha 2\delta$ 亚基具有较高的亲和力, 但是这种结合作用是否与治疗 RLS 有关尚不能确定^[7]。

4 药动学

GEn 口服后在小肠被迅速吸收, 经过酯酶类水解为加巴喷丁、二氧化碳、乙醛和异丁酸, 该水解

用法用量: 1 次/d, 600 mg/次, 下午 5 点服药

不良反应: 主要有嗜睡、眩晕、头痛、恶心、呕吐等。

警告和注意事项: GEn 能够显著减弱服用者的驾驶技能, 因此服药后尽量不要驾驶机动车; 肾功能不全者不推荐使用。

2 合成方法

以 1-(氨基)环己烷乙酸为起始原料, 经三甲基氯硅烷和三乙胺处理后, 与 1-氯乙基氯甲酸酯进行酰化反应得到 1-((1-氯乙氧基)甲酰]氨基)环己烷乙酸, 该化合物可以不经纯化进行下一步反应, 在三乙胺和二氯甲烷中与异丁酸反应生成最终的化合物 GEn, 合成工艺见图 2^[5]。

反应主要在肠细胞中进行, 释放的加巴喷丁最终以原形药物经肾脏排出体外^[8]。在进食状态下本品血浆中加巴喷丁的表观口服清除率为 6.0~9.3 L/h, 平均生物利用度约为 75%, 空腹状态下为 42%~65%^[9]。本品临床推荐剂量为 600 mg, 空腹状态下口服 5 h 后达到血药浓度最大值 (C_{max}), 非空腹状态约 7.3 h。口服吸收 2 d 后达稳态, 加巴喷丁在体内的血浆蛋白结合率小于 3%^[10]。

一项非随机、单中心临床试验旨在研究 GEn 在人体内吸收、分布、代谢和消除特征^[11]。用 ^{14}C 放射性标记 GEn, 6 位健康受试者口服 600 mg GEn, 通过在尿中和粪便的总放射性、血浆和全血中 C_{max} 、 ^{14}C -GEn 衍生放射性和血药浓度曲线下面积 (AUC) 评估药动学特征。通过不良事件报道、生命体征、临床实验室参数和心电图进行耐受性评估。结果显示, 尿中和粪便放射性总回收率为 99.3% (尿 94.1%、粪便 5.2%), 血和血浆放射性比率为

0.91, 给药 24 h 内 85%以上放射性剂量在尿液中回收, 没有出现不良事件报告。由此可以看出, GEn 口服后被广泛吸收, 在血浆和全血中消除迅速。

5 临床评价

为了评估 GEn 在中度至重度原发性 RLS 患者中的维持疗效和耐受性, 进行了 1 个 24 周的单盲治疗和接下来立即进行 12 周的随机双盲治疗^[12]。单盲治疗阶段, 患者在每天下午 5 点进食时随机服用 GEn (1 200 mg) 或安慰剂。主要终点是在双盲阶段患者疾病复发人数的比例。在单盲治疗阶段, 有 221 例患者参加; 在双盲阶段有 168 例参加。结果显示 GEn 组患者复发率为 10%, 安慰剂组为 23%, GEn 组的复发率明显小于安慰剂组。由此可以看出, GEn (1 200 mg) 在中度至重度原发性不宁腿综合征患者中表现出很好的疗效和耐受性。

一项随机、双盲、三组交叉治疗的临床研究中, 旨在评估 GEn 和吗啡在药动学、药效学、安全性和耐受性方面是否存在相互作用^[13]。研究对象随机接受吗啡安慰剂+GEn 600 mg, 吗啡 60 mg+GEn 600 mg, 吗啡 60 mg+GEn 安慰剂。研究主要终点为 GEn、吗啡、吗啡-6-葡萄糖醛酸的 C_{max} 和 AUC。结果表明: GEn 的 AUC 1.035~1.162 (mg·min)/mL, C_{max} 0.920~1.126 mg/mL; 吗啡的 AUC 1.014~1.098 (mg·min)/mL, C_{max} 0.967~1.134 mg/mL; 吗啡-6-葡萄糖苷酸的 AUC 0.929~1.058 (mg·min)/mL, C_{max} 0.855~1.062 mg/mL。吗啡+GEn 和吗啡治疗常见的不良事件为恶心 (13%, 11%)、头痛 (27%, 28%)。由此可以看出两种药物之间没有显著药动学相互作用, 当 GEn 和吗啡联合给药时可能会增加其不良反应的发生。

一项多中心、随机、双盲、52 周临床研究中, 旨在评价 GEn 在亚洲 RLS 患者长期治疗中的效果和安全性, 181 名受试者分别接受 GEn 1 200 mg/d, 以国际不宁腿综合征量表 (IRLS)、研究者临床疗效总评量表 (ICGI) 和患者临床疗效总评量表 (PCGI) 进行评分^[14]。结果表明, IRLS 分数从 24.4 ± 0.4 降低至 6.3 ± 0.6 , 减少了 -18.0 ± 0.6 , 严重不良事件发生率 1.6%, 该 IRLS、ICGI、PCGI 应答率分别为 80.3%、87.1%和 87.1%。从结果可以看出, GEn 在亚洲中度至重度 RLS 患者长期治疗中, 表现出良好的 RLS 症状改善和可接受的安全性。

在患有严重 RLS 成人中, 进行一项 2 周、随机、双盲、安慰剂对照试验, 旨在评估加巴喷丁的疗效

和耐受性^[15]。95 名受试者被随机分配为 3 组: GEn 1 200 mg 组 (33 例)、600 mg 组 (29 例), 安慰剂组 (33 例)。其中 2 名受试者 (GEn 1 200 mg) 因为不良事件中途退出。结果显示, 与安慰剂比较, 1 200 mg 的 GEn 基线 RLS 总分平均变化显著增大 ($P < 0.000 1$); 在治疗的 14 d 内, 600 mg 剂量 GEn 的基线 RLS 平均变化为 $-9.1(5.95)$, 与安慰剂相似。治疗中出现的最常见的不良反多为轻度或中度的嗜睡, 发生率分别为: GEn 1 200 mg 组 36%、600 mg 组 14%、安慰剂组 15%; 头晕的发生率分别为: GEn 1 200 mg 组 18%、600 mg 组 14%、安慰剂组 3%。可以看出, 与安慰剂相比, 1 200 mg 的 GEn 能显著改善不宁腿综合征的症状; 剂量为 600 mg 的 GEn 疗效与安慰剂相似, 两种剂量的 GEn 耐受性良好。

6 安全性和耐受性

一项随机、双盲、安慰剂对照的临床研究, 旨在评价 GEn 的药动学和耐受性, 以及在超剂量下对心脏复极化的影响, 并为未来 QT/QTc 的研究提供剂量参考^[16]。32 名健康志愿者随机口服 GEn 2 400、3 600、4 800、6 000 mg 或安慰剂, 36 h 后收集血液样本, 并用液相色谱-串联质谱的方法分析。通过监控不利事件、实验室参数、测量生命体征、12 导联心电图评估耐受性。结果显示, 受试者中出现了轻微的眩晕和恶心不良反应, 没有严重不良事件报道。实验室参数、生命体征测量和心电图也没有发生显著的变化。由此可以看出, GEn 剂量高达 6 000 mg 受试者也表现出良好的耐受性和安全性。

美国 FDA 批准的 GEn 剂型为缓释片剂, 推荐用量为 1 日 1 次 600 mg, 下午 5 点服药。对于肌酐清除率小于 30 mL/min 的肾功能不全患者, 不推荐使用该药, 因为该药的剂量不能小于 600 mg^[17]。服用 GEn 常见的不良反应主要有嗜睡、眩晕、头痛、恶心、呕吐等, 特别需要注意的是, GEn 能够显著减弱服用者的驾驶技能, 因此服药后尽量不要驾驶车辆^[18]。

7 结语

RLS 是一种神经系统感觉运动障碍性疾病, 目前尚不能确定其发病机制, 临床表现大多为夜间睡眠时“双下肢出现极度不适感”导致患者不断地移动下肢, 引起患者睡眠质量下降, 该病虽然不危害患者的生命, 却大大降低了患者的生活质量。随着社会的不断发展, 人民生活水平的提高, 对生活质量要求的不断提高, RLS 也逐渐引起了人们的重视。目前临床上治疗该病的一线药物为多巴胺受体

激动剂, 虽然这类药物在治疗中表现出较好的效果, 但是在长期的临床应用中也暴露出一些缺点, 如可能会出现强化现象, 即药物疗效减低、症状加重。临床报告显示, 有 30%~50% 的患者出现强化现象^[12]。这些不良反应限制了它们在临床的应用, 而 GEn 在治疗 RLS 中有良好的效果, 临床上主要应用于中度至重度 RLS, 作为治疗的一线药物, 其具有巨大的市场, 今后还应该针对减轻其不良反应, 进行结构改造, 加强不良反应监测, 以确保安全、合理用药。

参考文献

- [1] Imamura S, Kushida C. Gabapentin enacarbil (XP13512/GSK1838262) as an alternative treatment to dopaminergic agents for restless legs syndrome [J]. *Exp Opin Pharmacother*, 2010, 11(11): 1925-1932.
- [2] Winkelman J W, Bogan R K, Schmidt M H, *et al*. Randomized polysomnography study of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome [J]. *Mov Disord*, 2011, 26(11): 2065-2072.
- [3] Raillard P, Zhou C X, Yao F M, *et al*. Methods for synthesis of acyloxyalkyl derivatives of GABA analogs [P]. US, 20040014940 A1. 2004-01-22.
- [4] Allen R P, Walters A S, Montplaisir J, *et al*. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(11): 1286-1292.
- [5] Tan E K, Seah A, See S J, *et al*. Restless legs syndrome in an Asian population: a study in Singapore [J]. *Mov Disord*, 2001, 16(3): 577-579.
- [6] 王 钢, 程卯生. 加巴喷丁恩那卡比(gabapentin enacarbil) [J]. *中国药物化学杂志*, 2011, 21(5): 406.
- [7] Hong D, Kevin L, Subas M, *et al*. Synthetic approaches to the 2011 new drugs [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(6): 2811.
- [8] Richard K, Michel A, Cramer, M D, *et al*. Long-term maintenance treatment of restless legs syndrome with gabapentin enacarbil: a randomized controlled study [J]. *Mayo Clinic Proc*, 2010, 85(6): 512-521.
- [9] Akito K. Gabapentin enacarbil for the treatment of moderate to severe primary restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease): 600 or 1 200 mg dose [J]. *Neuropsychiatric Dis Treat*, 2014, (10): 249-262.
- [10] Yuichi I, Naohisa U, Kenji K, *et al*. Long-term efficacy and safety of gabapentin enacarbil in Japanese restless legs syndrome patients [J]. *Progr Neuro-Psychopharm Biol Psy*, 2012, 36(5): 251-257.
- [11] Walters A S, Ondo W G, Kushida C A, *et al*. Gabapentin enacarbil in restless legs syndrome: a phase 2b, 2-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Clinic Neuropharmacol*, 2009, 32(6): 311-320.
- [12] William G O. Restless legs syndrome: pathophysiology and treatment [J]. *Curr Treat Opt Neurol (IF 1938)*, 2014, 16(11): 1-17.
- [13] Bogan R K, Lee D O, Buchfuhrer M J, *et al*. Treatment response to sleep, pain, and mood disturbance and their correlation with sleep disturbance in adult patients with moderate-to-severe primary restless legs syndrome: Pooled analyses from 3 trials of gabapentin enacarbil [J]. *Ann Med*, 2015, 47(3): 269-277.
- [14] Chao C, James U, Thangam A, *et al*. Gabapentin enacarbil and morphine administered in combination versus alone: a double-blind, randomized, pharmacokinetic, and tolerability comparison [J]. *Clinic Therap*, 2015, 37(2): 349-357.
- [15] Ondo W G, Hermanowicz N, Borreguero D G, *et al*. Effect of prior exposure to dopamine agonists on treatment with gabapentin enacarbil in adults with moderate-to-severe primary restless legs syndrome: pooled analyses from 3 randomized trials [J]. *J Clin Move Disord*, 2015, 21(3): 9-12.
- [16] Lal R, Sukbuntherng J, Ho J, *et al*. A phase I, single-dose study of the disposition of ¹⁴C-radiolabeled gabapentin enacarbil in healthy male volunteers [J]. *J Clin Pharmacol Ther*, 2011, 49(2): 109-115.
- [17] Ritu L, Juthamas S, Wendy L, *et al*. Pharmacokinetics and tolerability of single escalating doses of gabapentin enacarbil: a randomized-sequence, double-blind, placebo-controlled crossover study in healthy volunteers [J]. *Clinic Ther*, 2009, 31(8): 1776-1786.
- [18] Avidan A Y, Lee D, Park M, *et al*. The effect of gabapentin enacarbil on quality of life and mood outcomes in a pooled population of adult patients with moderate-to-severe primary restless legs syndrome [J]. *CNS Drug*, 2016, 30(4): 305-316.