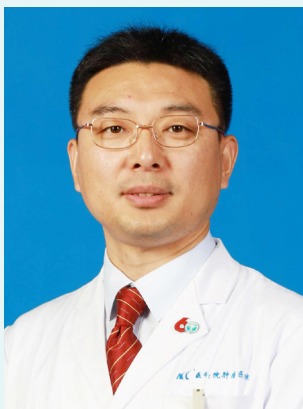




苯磺酸克利加巴林胶囊 获国家药品监督管理局批准上市

文 / 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 贺飞



贺飞，国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院副主任医师，肿瘤专业临床药师。2005年毕业于北京大学医学部。

2024年5月20日，国家药品监督管理局官网宣布批准1类创新药苯磺酸克利加巴林胶囊（以下简称克利加巴林）上市，用于治疗成人糖尿病性周围神经病理性疼痛（DPNP）。

克利加巴林是国内首个获批DPNP适应证的药物，属于第三代中枢神经系统钙离子通道调节剂。第一代和第二代中枢神经系统钙离子通道调节剂已在国内上市，代表药物分别是加巴喷丁和普瑞巴林。加巴喷丁和普瑞巴林作为一线治疗药物，被广泛应用于DPNP的治疗。所以，新上市的第三代药物克利加巴林，将为我国DPNP成人患者提供新的治疗手段。

一、DPNP及患病人群

DPNP是糖尿病和糖尿病前期

人群常见的慢性并发症，指长期高血糖导致的神经损伤。DPNP的临床表现多为对称性疼痛和感觉减退，以双侧对称性肢体远端疼痛为主，下肢重于上肢，远端重于近端。部分患者的疼痛可持续数月甚至数年。

根据发病时间的不同，DPNP可分为急性和慢性两类。

——急性DPNP在临床上较为少见；预后较好，有自限性；多发生在血糖水平的突变后，包括突然的血糖改善或恶化。患者的临床表现多为重度疼痛且痛觉敏感，影响日常活动；但电生理检查正常或轻微异常。急性DPNP的病程多小于6个月，1年内常可完全缓解。

——慢性DPNP多见于糖尿病病程多年后，疼痛持续时间多大于6个月，夜间加重，包括自发性疼痛

和刺激诱发性疼痛。患者应用镇痛药的效果较差,后期常发生镇痛药依赖或耐受,影响生活质量。

根据国内公开发表的资料,随着糖尿病患病率的增加,DPNP的发病率呈上升趋势。1980年,我国糖尿病的患病率为0.67%,而20岁以上人群糖尿病的患病率为1.0%。2008年,我国20岁以上成年人糖尿病的患病率已经增加到了9.7%,而糖尿病前期的患病率为15.5%。其中,约1/3的糖尿病患者和1/4的糖尿病前期患者有对称性远端周围神经病;而在糖尿病诊断后的10年内,60%~90%的患者在神经功能检查中发现不同程度的神经病变,其中30%~40%的患者无症状。在糖尿病神经病变中,糖尿病周围神经病变占50%。

在国外,DPNP的患病率为10%~26%。在国内,目前尚无针对DPNP的流行病学调查;同时,由于相当一部分患者并不知道自己已经患病,导致不能及时就医。

二、DPNP的形成原因及药物治疗

1. 形成原因

根据急性血糖改变导致疼痛发生的理论,高血糖是DPNP的重要触发因素。研究显示,神经元暴露在高血糖状态下2小时,即可产生明显的氧化应激反应,并启动细胞的程序化死亡(即细胞凋亡)。在糖尿病动物模型中,过氧化应激导致神经传导速度减慢及痛觉出现,也可能引起神经元轴突再生能力受损。另外,氧化应激反应还会通过细胞内的各种调节通路激活

细胞信号转导分子。由于周围神经相比中枢神经抗氧化能力弱,在各种氧化因素的作用下,周围神经系统更易受损。此外,患者血糖急剧降低会引起血流动力学改变,造成神经内膜缺血缺氧,也可能导致DPNP——这也是一些患者使用胰岛素及胰岛素增敏剂控制血糖后,出现DPNP症状逆转的原因。

DPNP的形成机制错综复杂且相互影响,归纳后主要涉及以下两方面内容:

一方面,疼痛传导给大脑的信号增强,包括外周敏化、中枢敏化放大疼痛信号的传递。同时,多种离子通道的异常参与了神经病理性疼痛的发生,如钙离子通道异常开放、钙离子内流增加,导致兴奋性神经递质释放增加,神经元过度兴奋,从而产生痛觉过敏和痛觉超敏。

另一方面,大脑对疼痛的抑制能力受损,氧化应激和神经元炎症介导的神经变性造成富含5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)的抑制系统损害,使大脑可能接受到放大的疼痛信号。

2. 药物治疗

目前,临床上主要通过镇痛来缓解DPNP,常用药物包括:

(1) 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs):主要作用机制为抑制5-HT和NE的再摄取,如度洛西汀和文拉法辛。度洛西汀在改善患者的睡眠和生活质量方面有显著帮助,文拉法辛对于治疗DPNP也有显著疗效。此类药物常见的不良反应有胃肠道不适、多汗和出血风险增加等。

(2) 三环类抗抑郁药:属于非

选择性单胺氧化酶摄取抑制剂,如阿米替林。需要注意的是,对于有心脏病或高度怀疑心脏病的患者谨慎使用。

(3) 中枢神经系统钙离子通道调节剂:主要有加巴喷丁、普瑞巴林以及新型抗惊厥药托吡酯。最常见的不良反应为头晕、嗜睡、外周水肿和体重增加;通常有剂量依赖性。

(4) 局部用药:局部用药的优势在于可以避免全身用药带来的副作用,是很好的辅助治疗方式。比如,辣椒碱、利多卡因贴剂可以显著减少疼痛,提高患者的生活质量。

需要说明的是,DPNP药物治疗的个体差异较大:有些患者对药物治疗反应良好;但是,有些患者即便服用很大的剂量对于疼痛控制的效果仍不好,或者由于不能耐受药物的不良反应导致依从性下降。此时,非药物治疗可以作为药物治疗的补充。常见的非药物治疗包括电刺激治疗、针灸镇痛、近红外线治疗以及低强度激光照射等。经临床证实,上述非药物治疗可以不同程度地缓解疼痛,恢复DPNP患者的感觉。

三、克利加巴林的作用机制及临床疗效

中枢神经系统钙离子通道调节剂类药物是抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)的类似物,其通过与中枢神经系统钙通道 α -2 δ 蛋白亚基结合,促使钙离子内流正常,减少兴奋性神经递质的过度释放,发挥止痛作用。作为全新的第



三代药物，克利加巴林与前两代药物的不同之处在于：其独特的三环笼状结构与靶点（钙通道 α -2 δ 蛋白亚基）的结合力更强，提高了药理活性且使用剂量更低。

克利加巴林的获批是基于一项多中心、随机、双盲、安慰剂和普瑞巴林对照的Ⅱ/Ⅲ期研究。该研究共纳入729位患者，结果显示：在40 mg/天和80 mg/天剂量组，克

利加巴林和普瑞巴林对于患者疼痛缓解的程度相似；同时，与服用安慰剂相比，无论是服用克利加巴林40 mg/天还是80 mg/天，从第1周至第13周，患者的疼痛均能显著缓解，睡眠也得到改善。52周的开放性Ⅲ期临床研究结果显示：90.4%的患者完成了52周的治疗，84.4%的患者未出现剂量调整；发生率大于5%的不良反应包括头晕、嗜睡，绝

大多数为轻到中度，可自行缓解，无需特殊处理。

根据资料，克利加巴林还向国家药品监督管理局提交了带状疱疹后神经痛适应证的新药上市申请；而其他临床研究也正在开展，如针对中枢神经病理性疼痛的Ⅲ期临床研究，针对骨科围手术期镇痛的Ⅱ期临床研究。

本月新药便介绍到这里。**赛物与A**