

选择性 5-HT_{2A} 受体反向激动剂哌马色林的药理作用与临床评价

田超¹, 封宇飞^{2*}, 王晓玲¹

(1. 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院 药学部, 北京 100045 2. 北京医院 国家老年医学中心 药学部, 北京 100730)

【摘要】 哌马色林是一种新型选择性 5-HT_{2A} 受体反向激动剂, 主要用于伴帕金森病的精神病幻觉和妄想的治疗。是全球首次比准的新分子实体药物。常见的不良反应为周围水肿、恶心和混乱状态等。本文对哌马色林的药理作用、药代动力学、临床评价、安全性、用法用量和药物相互作用进行了全面综述。

【关键词】 哌马色林; 帕金森病; 选择性 5-HT_{2A} 受体反向激动剂; 药理作用; 临床评价

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)11-0015-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.11.004

Pharmacological and clinical evaluation of pimavanserin in the treatment of psychosis in Parkinson's disease

TIAN Chao¹, FENG Yu-fei^{2*}, WANG Xiao-ling¹

(1. Department of Pharmacy, National Center for Children's Health, China, Beijing Children's Hospital Affiliated to the Capital Medical University, Beijing 100045, China 2. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China.)

【Abstract】 Pimavanserin is an antagonist/inverse agonist at serotonin 5-HT_{2A} receptors, and it is indicated for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. It is the first comparable new molecular substance in the world. The most common adverse events are peripheral edema, nausea, tangle, etc. The pharmacology, pharmacokinetics, clinical research, safety, dosage and drug interactions of brexpiprazole were comprehensive reviewed in this study.

【Key words】 pimavanserin; Parkinson's disease; antagonist/inverse serotonin 5-HT_{2A} receptors; pharmacology; clinical evaluation

帕金森病 (Parkinson disease, PD) 是一种神经性疾病, 通常发病于 60 岁以上人群, 病因是患者大脑内能产生多巴胺的细胞受损或者凋亡, 而多巴胺在大脑的神经传递中起着至关重要的作用。在世界范围内, 约 700~1 000 万人口受其影响, PD 每年的护理和治疗成本高达 410 亿英镑^[1]。据美国国立卫生研究院统计, 美国约有 100 万人患有帕金森病, 每年约有 5 万人新发此病^[2]。多达 50% 的帕金森病患者会在病程中出现幻觉和错觉等精神病症状, 临床上称之为帕金森性精神病^[3]。这些严重症状会导致患者出现伤害性的想法和情绪, 从而影响其与亲人的关系, 甚至伤害到自己^[4]。

哌马色林 (匹莫范色林, pimavanserin, 商品名: NUPLAZID) 是阿卡蒂亚药品公司 (Acadia) 制药公司研发, 由美国 FDA 2016 年 4 月 29 日批准的, 第一个用于治疗伴帕金森病幻觉和妄想的药物。其结构式见图 1。本文就其药理作用、药代动力学、临床评价、安全性、用法用量和药物相互作用等进行综述, 旨在为临床应用提供参考^[5]。

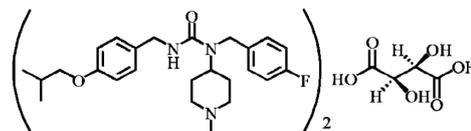


图 1 哌马色林的结构式

[收稿日期] 2017-08-12

[作者简介] 田超, 男, 药师; 研究方向: 临床药学工作; Tel: 18811213680; E-mail: 18811213680@163.com

[通讯作者] *封宇飞, 男, 主任药师; 研究方向: 医院药学工作; Tel: (010)85133923; E-mail: fengyufei@126.com

1 药理作用

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体广泛的分布于人体的心血管、胃肠道和中枢神经系统,目前广泛接受的5-HT受体分为7类,其中5-HT₂受体分为5-HT_{2A}、2B、2C,是G蛋白受体超大家族的一员,主要分布于血管壁、血管内皮细胞、血小板、肾脏等组织和器官^[6]。有关5-HT₂受体亚型分类及相关的的作用靶点药物详见表1。

表1 5-HT₂受体亚型分类及相关的的作用靶点药物

受体亚型	基因定位	分布	靶点拮抗剂
5-HT _{2A}	第13号染色体q14~21区	中枢和外周神经系统	利培酮、酮色林
5-HT _{2B}	第16号染色体p11.2~q12.1区	外周神经系统	-
5-HT _{2C}	X染色体q24区	中枢神经系统	氯氮平、奥氮平

哌马色林是一种通过对5-羟色胺2A(5-hydroxytryptamine 2A, 5-HT_{2A})受体和5-羟色胺2C(5-HT_{2C})受体的反相激动及拮抗作用共同介导,从而起到抗伴帕金森病的幻觉和妄想作用的。有证据显示该药在治疗帕金森病精神异常方面有效且耐受性良好,并且不会阻断多巴胺受体,因此不会导致帕金森病症状恶化^[7]。

在体外试验中,哌马色林作为5-HT_{2A}受体的反向激动剂和拮抗剂,与受体具有较高的亲和力($K_i=0.087$ nM),而其与5-HT_{2C}受体的亲和力较低($K_i=0.44$ nM)。哌马色林对 α_1 受体的亲和力低($K_i=120$ nM);而对5-HT_{2B}受体、多巴胺受体(包括D₂)、毒蕈碱受体、肾上腺素能受体或钙离子通道没有明显的亲和力($K_i > 300$ nM)^[8]。

动物实验结果显示,本品对模型大鼠有着明显的疗效和安全性^[9]。

2 药代动力学

哌马色林单次口服17~255 mg后,6 h达峰,不受剂量影响。高脂肪饮食可使本品的血药峰浓度(C_{max})下降约9%,曲线下面积(AUC)上升约8%,此改变无统计学意义。本品血浆蛋白结合率(F)较高(约为95%)。研究显示,单剂量(34 mg)给药后,平均表观分布容积为2 173 L^[7]。

本品主要经肝脏CYP3A4和CYP3A5代谢,少部分药物经CYP2J2和CYP2D6代谢,其他的

代谢途径还包括FMO酶。CYP3A4是本品代谢为其活性产物(AC-279)的主要通路。其原药和活性代谢产物的血浆半衰期分别为57 h和200 h^[7]。临床观察提示,哌马色林对CYP3A4无抑制或激动作用。体内试验数据结果显示,本品对肝脏和肠道的CYP代谢酶系(包括CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6和CYP3A4)参与的代谢也无抑制作用。AC-279对上述CYP代谢酶系也没有任何可逆或不可逆的抑制作用^[7]。

体内试验显示,哌马色林本品约0.55%和1.53%的药物分别以原形从尿和粪便中排出体外。不到1%的原药及其代谢产物由尿液排出^[10]。

哌马色林在轻、中度肾功能损伤患者中的血药浓度与肾功能正常者相同。年龄、性别、种族和体重与本品的药代动力学参数无临床相关性^[11]。

3 临床评价

一项为期6周的随机、对照、平行的Ⅲ期临床试验,对哌马色林的疗效和安全性进行了评价。试验共纳入199例患者(≥40岁的男性或女性),均明确诊断为PD超过1年,并伴有较为严重的、需要进行抗精神病治疗的幻觉和/或妄想症状。纳入患者简易智能量表(MMSE)≥21分,并可以自行判断症状。199例患者被随机分为两组,试验组每日口服本品34 mg(每日1次)、对照组口服安慰剂。试验开始后的第15日、第29日和第43日对受试者进行评估。试验根据受试者在试验开始前与试验第43日时的帕金森病阳性症状评分(SAPS-PD)改变情况,对药物治疗情况进行主要结果评价和敏感度分析。SAPS-PD评分分为9个项目、7个评估症状,包括1个全球幻觉评估项目和1个全球错觉评估项目。次要评价指标包括:与基线值相比,受试者第43日临床总体印象量表(CGI-S)和改进版量表(CGI-I)的改变情况。探索性评估包括由Zarit制定的22项的照顾负担量表(CBS)、PD睡眠量表[B和C部分,包括PD夜间量表(SCOPA-NS)和PD清醒量表(SCOPA-DS)]。结果显示,试验组的PD症状平均持续时间为30.9个月(SD值为30.01),安慰剂组为36.4个月(39.57)。在初始研究中,试验组在第43 d的SAPS-PD评分改善明显优于对照组($P=0.0014$)。接受哌马色林治疗者,其SAPS-

PD 的基线改善率为 37%，而安慰剂组仅为 14% ($P=0.0006$)。在满足 20 项指标的 SAPS- 幻觉及妄想 (H+D) 评价中，试验组改善率为 38%，比改善率仅为 15% 的对照组相比同样存在明显优势 ($P=0.0005$)。此外，试验组 SAPS-PD 的降低率为 63%，而对照组仅为 47%，提示更多接受哌马色林的受试者出现 SAPS-PD 的降低。研究应用协方差分析 (ANCOVA) 对随机分组受试者的末次观察值结转 (LOCF)、基线观察值结转 (BOCF) 和最差观察值结转 (WOCF) 进行敏感度分析，试验组改善 4.92、对照组改善 2.56 ($P=0.0084$)。与对照组 (改善率为 26%) 相比，在由护理人员负责评估的 CGI-S 和 CGI-I 评分上，试验组受试者有着更佳的改善 (改善率为 49%， $P=0.0015$)。在通过 PD 综合评分量表 (UPDRS) 第二、三部分进行的安全性评价中，试验组降低 1.69，而对照组仅降低 1.40。其中，试验组和对照组 UPDRS 第二部分分别下降 0.88 和 0.52，第三部分分别下降 0.86 和 0.80。结果显示，试验组疗效与安全性更高^[12]。

哌马色林的首个双盲、多中心、II 期临床试验于 2010 年被报道。该试验对本品的安全性、耐受性以及 PDP 的症状改善情况进行了为期 4 周的研究。试验共纳入 60 例患者，其中 90% 为男性，平均年龄为 70.9 岁。纳入标准为 Hoehn & Yahr 评分大于 3.0。受试者被随机平均分为两组，试验组 29 人，其中 20 人完成研究；对照组 31 人，其中 24 人完成研究。试验组口服哌马色林 (初始剂量每日 20 mg)，并根据患者的精神症状每周增加 20 mg，最高剂量为每日 60 mg。28 d 的治疗期间，哌马色林的平均使用剂量为 44.8 mg。治疗期间，患者的抗帕金森药物不予改变，而停止其抗精神病药物。安全性评价指标包括重要的生命体征，UPDRS 第二、三部分评分，血常规、血生化和尿常规等实验室检查以及药物不良反应量表。有效性主要通过 SAPS 中对幻觉和妄想的总体评分进行评价，其他有效性评价指标包括帕金森病评分量表 (PPRS) 和 CGI-S。附加的评价治疗还包括药物引起的锥体外系不良反应 (EPS)，UPDRS 第一部分 (心理、行为和情绪状态)、第四部分 (治疗并发症)、第五部分 (帕金森病 Hoehn & Yahr 评分) 和第六部分 (Schwab & England 日常生活活动量表)。经过 28 d 的治疗，两组的 UPDRS 第二和三部分评分

的变化无明显意义，但均有一定程度的提高。试验组的平均调整改善为 -0.35，对照组为 -3.86，组间无显著性差异 ($P=0.74$)。第二、三部分的独自评分也显示出类似结果。精神症状方面，试验组与对照组间的国际幻觉评分存在显著性差异 ($P=0.02$ ，效应率为 0.58)。虽然试验组受试者的 SAPS 幻觉评分也有所改善，但与对照组之间不存在显著性差异 ($P=0.16$)。而在 SAPS 妄想评分方面，试验组较对照组呈现出显著优势，包括迫害妄想 ($P=0.0009$ ，效应率 0.41)、关系妄想 ($P=0.05$ ，效应率 0.36) 和全球妄想评分 ($P=0.03$ ，效应率 0.53)。试验组患者的 SAPS 妄想主体评分体现出明显的优化趋势 ($P=0.06$ ，效应率 0.56)。SAPS 全球等级评分 (H+D) 能够更好的对妄想优化进行评估，本研究试验组在该项评分上表现出显著优势 ($P=0.02$ ，效应率 0.66)。同时，试验组受试者在 SAPS 总体主体评分中也体现出了明显优势 ($P=0.09$ ，效应率 0.52)。试验组在评价中表现出了 40% 的改善率，而对照组仅为 11%。UPDRS 第一部分的评分显示出与 SAPS 一致的结果。在第 28 日的评价中，试验组表现出更加的改善情况 ($P=0.05$ ，效应率 0.43)，其中显著性差异最大的是思维障碍 ($P=0.05$ ，效应率 0.58)。由于思想障碍评级项目是以错觉和幻觉为关键行为进行评估的，为支持该观点，研究者根据 SAPS 全球幻觉和妄想评分对 UPDRS 进行了在基线的关联 ($r=0.38$ 和 0.38 ， $P=0.005$ 和 0.006)，在第 28 日 ($r=0.68$ 和 0.44 ， $P \leq 0.001$ 和 0.001)，第 28 天改善 ($r=0.48$ 和 0.43 ， $P \leq 0.001$ 和 0.002)。在 UPSRS 第一部分的其它条目中，虽未对精神状态进行评估，试验组也表现出了非显著性优势^[13]。

4 用法用量

本品的推荐剂量为每次 34 mg，每日 1 次。食物对本品无影响^[7]。

对于存在轻度至中度肾功能损伤的患者 ($\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)，无需调整剂量；重度肾功能受损患者 ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$) 不建议使用本品。不建议肝功能受损患者使用本品^[7]。

5 安全性

Jeffrey Cummings^[11]等参与的一项为期 6 周的 III 期随机对照试验对哌马色林的安全性进行了评

价。研究以 40 mg 哌马色林为试验组，以安慰剂作为对照组。结果显示，两组均有超过 5% 的受试者出现了药物不良事件，其中，试验组和对照组中分别有 11 例（占试验组总人数的 11%）和 4 例（4%）受试者出现了严重不良事件。试验组和对照组分别有 10 例和 2 例受试者因药物不良事件而退出。试验组中的 6 例受试者因精神症状而退出。研究中共出现 3 例死亡（1 例来自对照组，为急性心源性猝死。另 2 例来自试验组，分别因败血症和感染性休克死亡），均与试验用药无关。不良事件中尿路感染的发生率最高（试验组 11 例，占 12%；对照组 14 例，占 13%），其次还包括摔倒（试验组 8，占 9%；对照组 11，占 11%）、恶心（试验组 6，占 6%；对照组 6，占 6%）、幻觉（试验组 4，占 4%；对照组 7，占 7%）、外周水肿（试验组 3，占 3%；对照组 7，占 7%）、精神错乱状态（试验组 3，占 3%；对照组 6，占 6%）和头痛（试验组 5，占 5%，对照组 1，占 1%）。

在 Meltzer 等^[12] 人的研究中，试验期间共出现 4 次严重不良反应，但均被认为与药物治疗无关。两组间均未观察到晕厥现象发生。试验组中最常见的不良反应包括嗜睡、水肿和血尿素氮升高，分别发生于 3 例受试者，发生率为 10.3%。试验组中 1 例受试者因严重幻觉而退出。对照组的 29 例受试者中，有 5 例出现了幻觉加重的情况。对照组中发生的其他不良反应还包括摔倒、低血压、头晕和意识混淆。研究结果显示，在 PDP 患者中，哌马色林较安慰剂具有更好的安全性和耐受性，并对 PDP 的幻觉和妄想症状有更好的疗效。

Hermanowicz 等^[14] 参与的研究显示，哌马色林常见的不良反应（发生率 ≥ 5% 和至少为安慰剂的两倍）为周围水肿（发生率为 7%，治疗组较对照组多 2%）和混乱状态（发生率为 6%，治疗组较对照组多 3%）。以上本品的不良反应可能会导致治疗终止。不良反应发生在 1 例以上或至少为对照组 2 倍的包括幻觉（2%，治疗组较安慰剂组多 <1%），泌尿道感染（1%，治疗组较安慰剂组多 <1%）和疲乏（1%，治疗组不多于安慰剂）。在亚组研究中，≤ 75 岁人群不存在显著性差异。由于目前本品的研究人群主要为高加索人（报道统计，高加索人占研究人群总数的 91%），暂无法评估其药物安全性的种族或民族差异。

Ballard 等^[15] 参与的研究显示，应避免在有已知 QT 间期延长或已知正在服用可能导致 QT 间期延长药物（例如抗心律失常药物、某些抗精神病药物和某些抗菌药物）的患者中使用本品。同时，也应避免在有心律失常史或其他情况可能增加尖端扭转性室速和猝死存在风险（包括心动过速、低镁血症和先天性 QT 间期延长）的患者中使用本品。

6 药物相互作用

由于哌马色林主要经 CYP3A4 和 CYP3A5 代谢，其与肝药酶抑制剂、诱导剂等其他同时经肝药酶代谢的药物存在相互作用。CYP3A4 强抑制剂会增加本品的血药浓度，例如伊曲康唑、酮康唑、克拉霉素等，若同时使用建议降低本品剂量；CYP3A4 的强诱导剂会降低本品血药浓度，例如利福平、卡马西平、苯妥英等，若同时使用建议增加本品剂量^[16]。另外，本品与可延长 QT 间期的药物同时使用时，可能增加心律失常的风险，这些药物包括 I 类抗心律失常药、III 类抗心律失常药、抗精神病药和部分抗菌药物。

7 小结

本品作为选择性 5-HT_{2A} 反向激动剂，给伴帕金森病的精神病幻觉和妄想带来了新的选择。哌马色林通过对 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体的反相激动及拮抗作用共同介导，从而起到抗伴帕金森病的幻觉和妄想作用的。其治疗安全性好，主要的不良反应为周围水肿、恶性和混乱状态。作为首个治疗伴帕金森病的精神病幻觉和妄想的药物，其上市后的有效性和安全性尚有待进一步评价。

【参考文献】

- [1] Parkinson's Disease Foundation, Inc. Statistics on Parkinson's[EB/OL].(2016-12-08)[2016-12-08].http://www.pdf.org/en/parkinson_statistics. Accessed August 13, 2014.
- [2] Kowal S L, Dall T M, Chakrabarti R, et al. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(3): 311-318.
- [3] Levin J, Hasan A, Hoglinger G U. Psychosis in Parkinson's disease: Identification, prevention and treatment[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(1):45-50.
- [4] 王刚, 郑沛, 谭玉燕, 等. 帕金森病疾病经济负担及相关因素的调查研究 [J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39(5): 336-337.

- [5] Chendo I, Ferreira J J. Pimavanserin for the treatment of Parkinson's disease psychosis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(15):2115-2124.
- [6] Kroeze W K, Kristiansen K, Roth BL. Molecular biology of serotonin receptors structure and function at the molecular level[J]. *Curr Top Med Chem*, 2002, 2(6) :507-508.
- [7] Khilnani G, Khilnani A K. Inverse agonism and its therapeutic significance[J]. *Indian J Pharmacol*, 2011, 43(5):492-501.
- [8] FDA. Pimavanserin [EB/OL]. (2014-04-29)[2016-12-08]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/207318Orig1s000Lb1.pdf.
- [9] Mc Farland K, Price D L, Bonhaus D W. Pimavanserin, a 5-HT_{2A} inverse agonist, reverses psychosis-like behaviors in a rodent model of Parkinson's disease[J]. *Behav Pharmacol*, 2011, 22(7) :681-692.
- [10] Yadav P N, Kroeze W K, Farrell M S, et al. Antagonist functional selectivity: 5-HT_{2A} serotonin receptor antagonists differentially regulate 5-HT_{2A} receptor protein level in vivo[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 339(1):99-105.
- [11] Vanover K E, Robbins-Weilert D, Wilbraham D G, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and safety of ACP-103 following single or multiple oral dose administration in healthy volunteers[J]. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47(6):704-714.
- [12] Jeffrey Cummings, Stuart Isaacson, Roger Mills, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9916):533-540.
- [13] Meltzer H Y, Mills R, Revell S, et al. Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of parkinson's disease psychosis[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(4):881-892.
- [14] Hermanowicz S, Hermanowicz N. The safety, tolerability and efficacy of pimavanserin tartrate in the treatment of psychosis in Parkinson's disease[J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(6): 625-633.
- [15] Ballard C, Isaacson S, Mills R, et al. Impact of current antipsychotic medications on comparative mortality and adverse events in people with Parkinson disease psychosis[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2015, 16(10): 898.
- [16] No authors. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein [J]. *Med Lett Drug Ther*, 2016, 58(1491):46-47.