

抑郁症治疗新药伏硫西汀的药理作用与临床评价

田姗姗, 郭海飞*

(北京大学第六医院 药剂科, 北京 100083)

【摘要】 抑郁症是一种高患病率、高疾病负担、高复发率、高致残率、高自杀率的慢性精神疾病。目前大部分抗抑郁药依赖单一作用模式发挥疗效, 抑郁症的治疗仍未满足诸多临床需求。2013年, 伏硫西汀(vortioxetine)通过了美国FDA的批准上市, 并于2017年11月, 通过了原国家食品药品监督管理局批准上市, 用于治疗成人抑郁症。临床研究显示, 伏硫西汀可全面缓解抑郁症状并促进患者功能恢复。本文就其药理作用、临床评价、安全性及用法用量等进行阐述。

【关键词】 伏硫西汀; 抑郁症; 药理作用; 临床评价

【中图分类号】 R971.43

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)05-0014-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.05.004

Pharmacology and clinical evaluation of vortioxetine: a new drug for the treatment of depression

TIAN Shan-shan, GUO Hai-fei*

(Department of Pharmacy, Peking University Sixth Hospital, Beijing 100083, China)

【Abstract】 Depression has become a high prevalence, high disease burden, high disability rate and high suicide rate chronic mental disease. At present, most antidepressants take effects through a single mode of action and have not met many clinical needs. Vortioxetine was approved as a drug for once-daily treatment of adults with MDD by FDA in September 2013, and it was approved as a drug for the treatment of depression in adult patients by CFDA in November 2017. In clinical studies, vortioxetine can improve depressive symptoms and functional recovery. The pharmacological actions, clinical evaluation, safety, dosage and administration were reviewed in this paper.

【Key words】 vortioxetine; depressive disorder; clinical pharmacology; clinical evaluation

抑郁症是一种高患病率、高疾病负担、高复发率、高致残率、高自杀率的慢性精神疾病。根据WHO报告, 预计到2020年, 抑郁症将成为继冠心病后的第二大疾病负担源^[1]。一线治疗药物的选择通常包括选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRIs), 5-HT和去甲肾上腺素(NE)再摄取双重抑制剂(SNRIs), 米氮平和安非他酮^[2]。常见抗抑郁药发挥疗效所依赖的作用机制, 以单一作用机制为主, 单一作用机制抗抑郁药难以改善所有抑郁症的临床症状, 选择两种或两种以上互补性作用机制的抗抑郁药的给药方式, 在一段时间内成为了治疗抑郁症的重要手段^[3]。因此, 伏硫西汀

(vortioxetine)作为一种多种作用机制抗抑郁药可以解决这些问题。

伏硫西汀在2013年通过了美国Food and Drug Administration(FDA)的批准上市, 也通过了欧洲European Medicines Agency(EMA)的新药申请^[4], 并于2017年11月通过了原国家食品药品监督管理局的批准上市, 用于治疗成人抑郁症。该药化学名称为1-[2-(2, 4-二甲苯-基)苯基]-哌嗪, 氢溴酸盐, 分子式为C₁₈H₂₂N₂S, 分子量为379.36 g·mol⁻¹, 其化学结构式见图1, 本文就其药理作用、药代动力学、临床评价、药物相互作用、安全性及用法用量等进行阐明, 旨在为临床应用提供参考。

【收稿日期】2018-04-10

【作者简介】田姗姗, 女, 药师; 研究方向: 精神科及心血管用药安全; Tel: (010)82801922; E-mail: Hrbmutss@126.com

【通讯作者】*郭海飞, 男, 主任; 研究方向: 精神科用药安全; Tel: (010)82801976; E-mail: guohaifei100@163.com

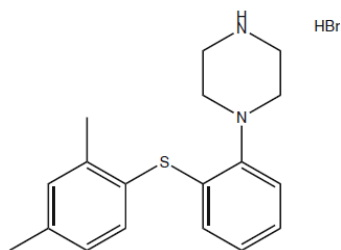


图1 伏硫西汀的化学结构式

1 药理作用

伏硫西汀是多种作用机制的抗抑郁药, 不仅对 5-HT 转运体起作用, 而且对多种 5-HT 受体发挥作用。该药物与 5-HT 转运体 (SERT) 具有高亲和力 ($k_i=1.6 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$), 而与其与去甲肾上腺素转运体 ($k_i=113 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和多巴胺转运体 ($k_i=1\,000 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 亲和力较低或可以忽略不计^[5]。与此同时, 其可以结合多种 5-HT 受体, 与 5-HT_{1A}、5-HT₃、5-HT_{1D}、5-HT₇ 和 5-HT_{1B} 的 k_i 分别为 15、3.7、54、19 和 33 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 是 5-HT_{1A} 激动剂、5-HT_{1B} 部分激动剂, 并且拮抗 5-HT_{1D}、5-HT₇ 及 5-HT₃。伏硫西汀通过与相应转运体和受体结合, 可以发挥多种药理作用 (见表 1)。

表1 纳入文献的临床研究成果

受体	作用	效果
5-HT ₃	拮抗作用	增强 SSRIs/SNRIs 的作用 ^[6] 增加 NE 和乙酰胆碱的水平, 改善情感和认知症状 ^[7]
5-HT ₇	拮抗作用	增强了 SSRIs/SNRIs 的作用 ^[8] 在动物实验中显示抗焦虑药和抗抑郁剂特性 ^[8-10]
5-HT _{1B}	部分激动	增强 SSRIs 的作用 ^[9,11]
5-HT _{1A}	激动作用	增加细胞体-树突的 5-HT _{1A} 自身受体脱敏, 导致 5-HT 持续释放, 展示抗焦虑药和抗抑郁剂特性 ^[9]
SERT	抑制作用	抗焦虑药和抗抑郁剂特性 ^[12]

2 药代动力学

伏硫西汀在剂量 2.5~60 mg 范围内, AUC 与达峰浓度 (C_{\max}) 和剂量成正比, 药代动力学呈线性且不具备时间依赖性, 本品一般在 2 周以内达到稳态血浆浓度^[5], 口服给药吸收缓慢, 通常在给药 7~11 h 内血浆浓度达到范围内峰值。在给药 5、10 或 20 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 后, 其达峰浓度分别为 9、18 和 33 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 未观察到食物对药代动力学各项参数的影响^[13]。该药的绝对生物利用度为 75%, 与血浆蛋白之间发生高度结合 (98%~99%), 且该结

合显示不依赖于本品血浆浓度, 平均分布容积约为 2 600 L。伏硫西汀平均消除半衰期和口服清除率分别为 66 h 和 33 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ ^[5], 主要经尿液 (59%) 和粪便 (26%) 排泄。

研究表明, 年龄^[5,14]、性别^[5,14-15]、种族^[5,16]、肾脏损害 (轻度、中度、严重或末期肾病) 或轻中度肝缺陷^[5], 对本品药代动力学参数无临床影响, 不需要调整剂量。不建议使用伏硫西汀用于严重肝损伤的病人, 尚缺乏对该人群的药代动力学参数的研究^[5]。

CYP2D6 基因型人群研究, 发现该药在 CYP2D6 慢代谢者的血浆药物浓度大约是 CYP2D6 快代谢者 2 倍, 建议对于 CYP2D6 慢代谢者该药的最大剂量为 10 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[5]。

3 药物相互作用

伏硫西汀在肝脏内代谢广泛, 主要通过氧化和葡糖化^[5,16]途径。氧化该药物主要有几种 CYP 酶参与, 包括 CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, CYP2B6 和 CYP2D6^[5,17], 其中 CYP2D6 是其产生主要羧酸代谢产物的关键酶^[5]。

在健康受试者中, 同时给予本品 (10 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$) 与安非他酮 (强效 CYP2D6 抑制剂, 每次 150 mg, 每日 2 次) 14 d 后, 本品的暴露水平 [血药浓度时间曲线下面积 (AUC)] 升高 2.3 倍。服用本品后再联用安非他酮所产生的不良反应, 高于服用安非他酮后再联用本品。根据患者的个体反应, 如果在本品治疗中加用强效 CYP2D6 抑制剂 (例如安非他酮、奎尼丁、氟西汀、帕罗西汀), 可考虑降低本品的使用剂量^[5]。

在健康受试者中, 如果服用酮康唑 400 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ (CYP3A4/5 和 P 糖蛋白抑制剂) 6 d 后或服用氟康唑 200 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ (CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A4/5 抑制剂) 6 d 之后加用本品, 观察到本品 AUC 分别升高 1.3 和 1.5 倍, 无需进行剂量调整^[4]。

CYP2D6 弱代谢者合用强效 CYP3A4 抑制剂和 CYP2C9 抑制剂的情况, 尚未有具体研究, 但是与上文所说的中等影响相比, 预测联合治疗将导致这类患者的本品暴露水平发生更加明显的升高^[4]。

在健康受试者中, 如果给予利福平 600 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ (CYP 同工酶广谱诱导剂) 10 d 后单次加用本品 20 mg, 观察到本品 AUC 降低 72%^[18]。根据个体

患者反应情况,如果在本品治疗中加用细胞色素P450广谱诱导剂(例如利福平、卡马西平、苯妥英),可考虑进行剂量调整^[5]。

本品与5-羟色胺类药物、口服抗凝剂或抗血小板药联用存在药效学相互作用,可能导致出血风险增高,因此联用时应谨慎^[5]。

4 临床评价

本品用于治疗成人抑郁症,其有效性已经在临床研究中(超过6700例以上患者)得到验证,其中短期研究(12周)纳入超过3700例患者。已经在成人(包括老年人)中开展了用于评价本品对于抑郁症短期有效性的12项双盲、安慰剂对照、6/8周、固定剂量研究。12项研究中,其中9项研究有至少1个剂量组显示了本品的有效性,体现Montgomery-Asberg抑郁评定量表(MADRS)或24项Hamilton抑郁评定量表(HAM-D24)的总分与安慰剂组之间存在至少2分的差异。本品治疗组中达到有效和临床缓解的患者比例,以及临床整体印象-整体改善(CGI-I)的程度都显著高于安慰剂组,显示了本品治疗的临床意义,也支持了本品的有效性。本品有效性随着剂量的提高而提高^[4]。

在短期有效性的12项双盲研究中^[19],发现伏硫西汀的抗抑郁作用广泛,包括在以下人群中:①对重度抑郁患者(MADRS评分在30分以上),5~10 mg·d⁻¹伏硫西汀的疗效显著优于安慰剂(MADRS的减分率),与225 mg·d⁻¹的文拉法辛相当(6周短期研究)^[20];②对伴有显著焦虑症状的抑郁患者(基线HAM-A评分在20分以上),15~20 mg·d⁻¹伏硫西汀的疗效显著优于安慰剂,与60 mg·d⁻¹的度洛西汀相当(8周短期研究)^[21];③对65岁以上的老年抑郁患者,5 mg·d⁻¹伏硫西汀的疗效显著优于安慰剂;并且还能改善老年抑郁患者的认知功能(采用了2个神经心理测试)(8周短期研究)^[22];④对于以往接受SSRIs/SNRIs治疗效果不佳的患者,10~20 mg·d⁻¹伏硫西汀的疗效显著优于25~50 mg·d⁻¹的阿戈美拉汀(12周短期研究)^[23]。

目前有3项临床试验的数据显示,伏硫西汀对抑郁症患者的认知功能有显著改善作用:2012年对老年抑郁患者的一项研究,将认知指标作为了研究的一个探索性研究目标,发现8周5 mg·d⁻¹

伏硫西汀显著改善了老年抑郁患者的Rey听觉词语学习测试成绩(rey auditory verbal learning test, RAVLT)。有意思的是,5 mg·d⁻¹伏硫西汀还显著改善了数字符号转换测试(digit symbol substitution test, DSST)的成绩,而60 mg·d⁻¹的度洛西汀与安慰剂相比对DSST无明显改善。DSST这个测试是韦氏智力测验其中的一个模块,涉及的认知维度包括注意、短时记忆、执行功能和精神运动速度^[22]。

2014年发表的FOCUS研究是第一项以认知指标为主要研究目的的随机双盲对照研究,使用了广泛的认知测试指标,包括:①反映患者报告的主观认知功能的PDQ量表;②反映客观认知功能的神经心理测试,包括DSST、RAVLT、简单反应时、辨别反应时、Stroop测试、连线A和连线B测验。结果发现,与安慰剂相比,10 mg·d⁻¹伏硫西汀能显著改善以上所有认知测试指标^[24]。

2015年发表的CONNECT研究,仍然以认知指标为主要研究目的,同时加上了度洛西汀作为活性对照。结果发现,虽然度洛西汀和伏硫西汀都能显著改善患者主观报告的认知功能损害,但是对于①数字符号转换测试DSST,60 mg·d⁻¹度洛西汀与安慰剂相比无显著改善,而10~20 mg·d⁻¹伏硫西汀可显著改善;②对考察客观社会功能的UPSA测试,60 mg·d⁻¹度洛西汀与安慰剂相比无显著改善,而10~20 mg·d⁻¹伏硫西汀可显著改善。UPSA是一种角色扮演任务,主要考察患者的财务能力(找钱、汇款等)和沟通能力(变更体检预约时间等),根据患者的任务完成情况来评分^[25]。

5 安全性

已经在短期和长期研究中确定了本品在5~20 mg·d⁻¹剂量范围内的安全性和耐受性^[5]。在短期和长期安慰剂对照临床研究中,系统性评估了本品突然停药后可能发生的停药症状^[5]。本品短期(6~12周)或长期(24~64周)治疗后,停药症状的发生率或表现与安慰剂之间无临床差异^[4]。

在本品的短期和长期临床研究中,自行报告的性功能不良反应的发生率较低,并且与安慰剂类似。在采用亚利桑那性体验量表(ASEX)的研究中,本品剂量为5~15 mg·d⁻¹时,治疗中出现的性功能障碍(TESD)发生率以及ASEX总分与安慰

剂之间未显示有临床意义的差异。当本品剂量为 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 时, 与安慰剂相比观察到 TESD 增多。

在短期和长期临床研究中, 相对于安慰剂组, 本品对体重、心率或血压无影响。临床研究中未观察到肝脏和肾脏评估结果出现有临床意义的变化。在抑郁症患者中, 本品未对 ECG 参数产生任何有临床意义的影响, 包括 QT、QTc、PR 和 QRS 间期。在对健康受试者开展的一项全面 QTc 研究中, 在高达每日 40 mg 剂量下, 未观察到 QTc 间期有延长可能性。

根据目前已完成的临床试验数据(12 项研究, 涉及 3 700 名服用伏硫西汀的患者), 伏硫西汀的不良反应比较小, 体现在以下方面: 伏硫西汀最常见的不良反应为恶心, 程度通常为轻到中度, 多发生在用药前 2 周, 可逐渐耐受, 通常不会导致患者退出研究。服用 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 伏硫西汀的患者中, 恶心的发生率显著低于服用 $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的度洛西汀或 $225 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的文拉法辛的患者^[26]。伏硫西汀不引起失眠或嗜睡, 相关不良事件发生率与安慰剂组相当; 伏硫西汀不引起体重改变, 相关不良事件发生率与安慰剂组相当; 伏硫西汀不引起性功能障碍, 相关不良事件发生率与安慰剂组相当^[26-27]; 伏硫西汀可直接停药, 与安慰剂相比没有显著撤药反应^[19]。伏硫西汀对 CYP450 酶无明显抑制/诱导作用, 预期药物相互作用小^[28]。与阿司匹林或华法林联用, 对这两者的药代动力学参数无显著影响^[29]。

6 用法用量

本品应口服给药, 可以与食物同服或空腹服用。初始剂量和推荐剂量均为 10 mg , 每日 1 次。根据患者个体反应进行调整, 最低可降低至 5 mg , 每日 1 次。抑郁症状缓解后, 建议继续接受本品治疗至少 6 个月, 以巩固抗抑郁疗效。接受本品治疗的患者停药时无需逐步减量。

7 特殊人群用药

7.1 孕妇及哺乳期妇女用药

关于本品用于孕妇的数据有限, 动物研究显示本品具有生殖毒性。现有动物数据显示本品及其代谢产物可分泌入乳汁。不排除母乳喂养对婴儿带来的风险。

7.2 儿童用药

尚无任何数据确定本品用于 18 岁以下儿童和青少年的安全性和有效性。

7.3 老年用药

对于 65 岁及以上的患者, 本品的初始剂量为最低有效剂量每日 5 mg , 每日 1 次。

8 小结

目前, 大部分抗抑郁药发挥疗效, 主要依赖于单一作用机制, 抑郁症的治疗仍然未能满足临床的诸多需求。多模式作用机制的新型抗抑郁药如伏硫西汀, 结合了转运体抑制和多种受体调节这两种不同作用机制, 从而发挥多种药理作用, 其作为一种全新多模式作用机制的抗抑郁药, 可针对抑郁症广泛的症状谱系发挥疗效, 且安全性和耐受性良好, 促进抑郁症患者的日常功能恢复。

【参考文献】

- [1] Barbw D H. 心理障碍临床手册 [M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2004: 287-354.
- [2] Kennedy S H. A review of antidepressant therapy in primary care: current practices and future directions[J]. Prim Care Companion CNS Disord, 2013,15(2).doi: 10.4088/PCC.12r01420.
- [3] Richelson E. Multi-modality: a new approach for the treatment of major depressive disorder[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2013, 16(6):1433-1442.
- [4] Gibb A, Deeks E D. Vortioxetine: first global approval[J]. Drugs, 2014, 74(1):135-145.
- [5] H.Lundbeck A/S and Takeda Pharmaceutical Co Ltd. Brintellix (vortioxetine) tablets, for oral use: US prescribing information; 2013.
- [6] Fink K, Göthert M. 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release[J]. Pharmacol Rev, 2007, 59(4):360-417.
- [7] Bonaventure P. Selective blockade of 5-hydroxytryptamine (5-HT)₇ receptors enhances 5-HT transmission, antidepressant-like behavior, and rapid eye movement sleep suppression induced by citalopram in rodents[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2007(321):690-698.
- [8] Carr G V, Lucki I. The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies[J]. Psychopharmacology (Berl), 2011, 213(2/3):265-287.
- [9] Wesolowska A, Nikiforuk A, Stachowicz K, et al. Effect of the selective 5-HT₇ receptor antagonist SB 269970 in animal models of anxiety and depression[J]. Neuropharmacology, 2006, 51(3):578-586.
- [10] Hervás I, Queiroz C M T, Adell A, et al. Role of uptake inhibition and autoreceptor activation in the control of 5-HT release in the frontal cortex and dorsal hippocampus of the rat[J]. British Journal of Pharmacology, 2000, 130(1):160-166.
- [11] Taylor M J, Freemantle N, Geddes J R, et al. Early onset of selective

- serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis[J]. Archives of General Psychiatry, 2006, 63(11):1217-1223.
- [12] Graeff F G, Zangrossi H Jr. The dual role of serotonin in defense and the mode of action of antidepressants on generalized anxiety and panic disorders[J]. Cent Nerv Sys Agents Med Chem, 2010, 10(3):207-217.
- [13] Mayer M, Xie J, Serenko M. Effect of formulation and food on the pharmacokinetics of Lu AA21004 in healthy subjects[J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2012, 91(Suppl.): S69.
- [14] Dudkowski C, Lee R, Wu R, et al. A phase 1 study to assess the effect of age, gender and race on the pharmacokinetics of single and multiple doses of Lu AA21004 in healthy subjects [J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(Suppl.):S69.
- [15] Areberg J, Sogaard B, Hojer A-M. The clinical pharmacokinetics of Lu AA21004 and its major metabolite in healthy young volunteers[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2012, 111(3):198-205.
- [16] Uldam H K, Juhl M, Pedersen H, et al. Biosynthesis and identification of an N-oxide/N-glucuronide metabolite and first synthesis of an N-O-glucuronide metabolite of Lu AA21004[J]. Drug Metab Dispos, 2011, 39(12):2264-2274.
- [17] Hvenegaard M G, Bang-Andersen B, Pedersen H, et al. Identification of the cytochrome P450 and other enzymes involved in the in vitro oxidative metabolism of a novel antidepressant, LuAA21004[J]. Drug Metab Dispos, 2012, 40(7):1357-1365.
- [18] Chen G, Lee R, Hojer A-M, et al. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant[J]. Clin Drug Investig, 2013, 33(10):727-736.
- [19] Pae C U, Wang S M, Han C, et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder[J]. J Psychiatry Neurosci, 2015, 40(3):174-186.
- [20] Alvarez E, Perez V, Dragheim M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2012, 15(5):589-600.
- [21] Boulenger J P, Loft H, Olsen C K. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2014, 29(3):138-149.
- [22] Katona C, Hansen T, Olsen C K. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2012, 27(4):215-223.
- [23] Stuart A M, Rebecca Z, Nielsen L H et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin—noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine[J]. Hum Psychopharmacol Clin Exp, 2014(29):470-482.
- [24] McIntyre R S, Lophaven S, Olsen C K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2014, 17(10):1557-1567.
- [25] Mahableshwarkar A R, Zajecka J, Jacobson W, et al. A randomized, placebo-Controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder[J]. Neuropsychopharmacology, 2015, 40(8):2025-2037.
- [26] Kelliny M, Croarkin P E, Moore K M, et al. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: an overview of the primary and secondary literature[J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 12(11):1193-1212.
- [27] Jacobsen P L, Mahableshwarkar A R, Palo W A, et al. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis[J]. CNS Spectr, 2016, 21(5):367-378.
- [28] Chen G, Lee R, Hojer A M, et al. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant[J]. Clin Drug Investig, 2013, 33(10):727-736.
- [29] Chen G, Zhang W, Serenko M. Lack of effect of multiple doses of vortioxetine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aspirin and warfarin[J]. J Clin Pharmacol, 2015, 55(6):671-679.