

产后抑郁症治疗药物——zuranolone

王钰然¹, 孙雪林², 郑丽^{3*}

1. 中国航天科工集团七三一医院 妇产科, 3. 药剂科, 北京 100074; 2. 北京医院 药学部 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

【摘要】 zuranolone 是一种神经活性类固醇, 可作为 γ -氨基丁酸(GABA)-A 受体的正性变构调节剂。2023年8月4日, FDA批准zuranolone用于产后抑郁症(PPD), 这是首个用于治疗PPD的口服药物。临床研究表明, zuranolone对重度PPD患者抑郁症状的缓解率明显高于安慰剂组。但zuranolone可引起嗜睡、头晕和镇静, 因此在服用期间应严密监测。本文就其作用机制、药动学、临床研究等进行概述。

【关键词】 zuranolone; 产后抑郁症; γ -氨基丁酸-A受体

【中图分类号】 R971

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2024)02-0014-04

Doi: 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2024. 02. 004

A novel drug for postpartum depression: zuranolone

WANG Yu-ran¹, SUN Xue-lin², ZHENG Li^{3*}

1. Department of Gynaecology and Obstetrics, 3. Department of Pharmacy, China Aerospace Science & Industry Corporation 731 Hospital, Beijing 100074, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

【Abstract】 Zuranolone is a neuroactive steroid that acts as a positive allosteric modulator of gamma-aminobutyric acid (GABA)-A receptors. Zuranolone was approved by the FDA as the first oral medication globally for the treatment of postpartum depression on August 4, 2023. It reduced depression symptoms more significantly than placebo in women with severe postpartum depression. Zuranolone causes somnolence, dizziness, and sedation, therefore must be monitored throughout the therapy. This review summarizes the mechanism of action, pharmacokinetics, and clinical studies of zuranolone.

【Key words】 zuranolone; postpartum depression; gamma-aminobutyric acid-A receptor

产后抑郁症(postpartum depression, PPD)是指产妇在分娩后出现抑郁、哭泣、易激怒、烦躁, 甚至有自杀或杀婴倾向等症状为特征的心理障碍。通常发生在分娩后4周内, 是一种严重且可能危及生命的疾病^[1]。PPD的发病机制尚不完全明确, 治疗药物主要是从重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)的治疗中延伸而来。PPD的治疗多选用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)。有研究发现, 抗抑郁药物的使用可明显改善由睡眠问题对PPD患者产生的影响^[2]。布瑞诺龙(brexanolone)

于2019年获FDA批准用于治疗PPD, 成为第1款获FDA批准治疗PPD的静脉注射用药物^[3]。目前尚无妊娠妇女使用布瑞诺龙的报道, 但动物实验表明布瑞诺龙可致流产或出生婴儿缺陷。一项对12例哺乳期妇女的研究表明, 布瑞诺龙会排入乳汁中, 因此不建议正在使用该药物的妇女进行母乳喂养, 尽管婴儿接触该药物产生的不良影响并不显著, 但应警惕可能产生的任何潜在不良影响^[3]。且布瑞诺龙需在60 h内连续静脉输注, 同时需监测治疗过程中出现的不良反应。因此, 布瑞诺龙在临床的推广困难重重。

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费资助项目(BJ-2023-200); 国家重点研发计划资助项目(2020YFC2009001)

*通信作者: 郑丽, 博士, 主管药师, 研究方向: 循证医学与医学信息学。E-mail: zhengli1270755@163.com

zuranolone(商品名: Zuruvae)是FDA批准的第1种用于治疗PPD的口服药物。临床结果显示, zuranolone对重度PPD患者抑郁症状的缓解率明显高于安慰剂组。本文就其作用机制、药动学、临床研究进行概述, 旨在为临床应用提供参考。

1 作用机制

zuranolone是一种神经活性 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)-A受体正调节剂。GABA系统是大脑和中枢神经系统(central nervous system, CNS)的主要抑制性信号通路, 对调节CNS功能起重要作用^[4]。zuranolone治疗PPD的作用机制尚不完全清楚, 目前认为与其对GABA-A受体的正变构调节有关。zuranolone在体外与突触(包含 γ 亚基)和突触外(包含 δ 亚基)GABA-A受体结合, 分别导致时相性和紧张性突触后电流的增强, 这被认为在恢复与抑郁症有关区域的大脑网络功能中发挥了作用^[5]。zuranolone通过增加时相性和紧张性抑制GABAergic信号, 可迅速恢复和维持脑网络中的兴奋-抑制平衡, 从而改善PPD患者的抑郁和焦虑症状^[4]。

2 药动学

在30~60 mg的剂量范围内, 服用中等脂肪含量的食物时(700 cal, 含30%脂肪), zuranolone的 C_{\max} 、AUC均与剂量呈正比。zuranolone的 C_{\max} 与随药服用的食物相关, 与禁食条件相比, 健康受试者在低脂饮食(400~500 cal, 含25%脂肪)状态下服用zuranolone 30 mg, C_{\max} 增加约3.5倍; 高脂饮食(800~1000 cal, 含50%脂肪)条件下 C_{\max} 增加约4.3倍。zuranolone的 T_{\max} 不受食物的影响, 为5~6 h。口服给药时, zuranolone在3~5 d内达到稳定状态。zuranolone的体内分布容积大于500 L, 血浆蛋白结合率大于99.5%。zuranolone的消除半衰期约为19.7~24.6 h, 平均清除率为33 L/h。zuranolone有多种代谢途径, 其中主要经CYP3A4代谢, 循环中的代谢物均无活性。zuranolone对P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistant protein, BCRP)、胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)、有机阴离子转运多肽(organic aniontransporting polypeptide, OATP)

1B1、OATP1B3、有机阴离子转运体(organic anion transporter, OAT)1、OAT2、有机阳离子转运体(organic cation transporters 1, OCT1)、OCT2、多药及毒性化合物外排转运蛋白(multidrug and toxic compound extrusion transporter, MATE)1、MATE2均无抑制作用。zuranolone在给予放射性同位素标记后, 发现45%以代谢产物形式经尿液排泄, 41%以代谢产物形式经粪便排泄, 小于2%以原型经粪便排泄^[4]。

3 疗效评价

一项随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验, 纳入153例18~45岁产后6个月诊断为PPD和汉密尔顿抑郁量表17项(Hamilton depression scale 17, HAMD-17)总分 ≥ 26 分的女性患者^[6]。临床试验期间, 允许患者使用改善抑郁症状的药物, 前提是患者在试验开始前服用稳定剂量已超过30 d, 并在试验期间保持相同剂量, 直到完成第15天的评估。患者随机分配至zuranolone组(zuranolone 30 mg, $n=77$)和安慰剂组($n=76$), 每日1次, 口服给药, 连续14 d, 随访至第45天。主要终点是第15天HAMD-17总分与基线相比的变化。次要终点包括第3、8、21、45天HAMD-17总分与基线相比的变化, 以及所有测量时间点的HAMD-17反应率和缓解率。在153例患者中, 150例纳入分析(zuranolone组, $n=76$; 安慰剂组, $n=74$)。根据HAMD-17总分 ≤ 7 分和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)总分 ≤ 7 分的综合标准评估, 与安慰剂组相比, zuranolone组患者焦虑和抑郁状态同时缓解的比例更高, 在第3天(18.9%比2.7%, $P=0.003$)、第15天(40.5%比19.2%, $P=0.007$)和第45天(52.1%比23.2%, $P<0.001$), 差异均有统计学意义。同样, 根据蒙哥马利抑郁评定量表(Montgomery-Asberg depression rating scale, MADRS)总分 ≤ 10 分和HAMA总分 ≤ 7 分的综合标准评估, zuranolone组与安慰剂组相比, 焦虑和抑郁状态同时缓解比例更高, 在第3天(23.0%比6.8%, $P=0.010$)、第15天(43.2%比23.3%, $P=0.014$)和第45天(53.4%比26.1%, $P=0.001$), 差异有统计学意义。使用HAMD-17/HAMA的标准($P<0.001$)或使用MADRS/HAMA的标准, zuranolone组对抑郁和焦虑症状同时持续的缓解率高于安

安慰剂组(第15天和第45天),差异有统计学意义($P=0.003$)。zuranolone组与安慰剂相比,对失眠症状也有明显改善。

另一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,包括长达28 d的筛选期、14 d的治疗疗程和持续到第45天的随访。该研究纳入年龄为18~45岁,HAMD-17总分 ≥ 26 分,在妊娠晚期或产后4周内和产后12个月内出现重度抑郁症的女性患者。允许使用抗抑郁药物,前提是患者在治疗前已服用稳定剂量超过30 d。所有患者从试验开始停止哺乳或同意在首次用药开始至最后1次服药后的7 d内不向婴儿提供母乳。排除有双相情感障碍、精神障碍、自杀企图或自杀风险的患者。根据抗抑郁药物使用情况将纳入的196例患者以1:1的比例随机分为zuranolone组(50 mg)和安慰剂组,并同时服用含脂肪类食物,持续14 d^[7]。zuranolone组和安慰剂组稳定使用抗抑郁药物情况相似(均为15.3%)。在主要终点第15天两组抑郁症状的改善情况比较,差异有统计学意义,zuranolone组和安慰剂组的HAMD评分的最小二乘均值分别为-15.6分($SE=0.82$)和-11.6分($SE=0.82$);最小二乘均值差值-4.0分(95%CI: -6.3~-1.7, $P=0.001$)。zuranolone组在第3、28和45天抑郁症状也有显著改善,zuranolone组和安慰剂组的临床疗效总评量表评分的最小二乘均值分别为-2.2分($SE=0.14$)和-1.6分($SE=0.14$);最小二乘均值差值-0.6分(95%CI: -0.9~-0.2, $P=0.005$)。

4 安全性评价

临床试验结果表明,zuranolone耐受性良好,zuranolone组和安慰剂组分别有60.2%($n=59$)和41.8%($n=41$)的患者报告了紧急不良事件^[8]。zuranolone组中,16.3%的患者因嗜睡(7.1%, $n=7$)、头晕(6.1%, $n=6$)和镇静(3.1%, $n=3$)导致用药剂量减少;安慰剂组中,仅1%的患者因焦虑导致用药剂量减少。该临床研究未发生药物相关的死亡事件^[8]。服用zuranolone会影响患者驾驶和执行其他潜在危险活动的的能力,患者应在服用zuranolone后至少12 h内不应驾驶或操作重型机械^[4]。当以最大推荐剂量的2倍给药时,zuranolone未见QT间期有临床意义

的延长^[4]。zuranolone最常见的不良反应($\geq 10\%$)有嗜睡、头晕、镇静、腹泻、疲劳、鼻咽炎和尿路感染。研究中纳入的患者均未出现意识丧失、戒断症状及自杀意念^[8]。

5 用法用量

zuranolone 50 mg,口服,每日1次,并同时伴服含脂肪食物,持续14 d(1个疗程)。如果漏服,无需补服,在第2天晚上常规时间服用下剂,直到完成剩下的疗程。如果出现CNS抑制作用,剂量可减少到40 mg,每日1次,连续14 d。对于严重肝功能损伤患者、中度或重度肾功能损伤患者,推荐剂量均为30 mg,每日1次,连续14 d^[4]。

6 药物相互作用

当zuranolone与阿普唑仑或乙醇共同使用时,精神运动表现的损害增加^[4]。同时使用CNS抑制剂可能会增加精神运动表现的损害或增加CNS抑制剂的作用。如必须与其他CNS抑制剂一起使用,建议减少剂量^[4]。与强CYP3A4抑制剂同时使用可能会增加zuranolone相关不良反应的发生风险,可将每日剂量减少至30 mg,每日1次,持续14 d。与CYP3A4诱导剂同时使用可能会降低zuranolone的疗效,因此避免同时使用^[4]。

7 特殊人群用药

7.1 妊娠期

根据动物研究结果,zuranolone可能会造成胚胎死亡或胎儿畸形。临床中关于孕妇使用zuranolone的数据不足,无法评估重大出生缺陷、流产、不良母体或胎儿结局的药物相关风险。因此,有生育需求的女性患者使用zuranolone治疗期间和最终剂量后1周内建议有效采取避孕措施^[4]。

7.2 哺乳期

一项对14名哺乳期妇女的研究数据表明,母乳中zuranolone的含量较低。目前暂无关于zuranolone对母乳喂养婴儿的影响数据,关于其对泌乳量的影响数据也有限。因此,应综合考虑母乳喂养对婴儿发育和健康的益处、母亲对zuranolone的临床需求以

及zuranolone或孕产妇的基础状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响^[4]。

对14名健康哺乳期妇女进行了一项稳定状态乳汁相关研究,每日口服30 mg zuranolone,持续5 d^[4]。在稳定状态下(第5天),计算zuranolone的婴儿最大相对剂量<1%。婴儿的每日剂量较低(每日约为0.0013 mg/kg),与母体剂量相比,婴儿的平均相对剂量为0.357%。最后1次给药后4~6 d,母乳中zuranolone的浓度低于定量限值水平。

7.3 肝功能损伤

zuranolone在严重肝功能损伤患者体内暴露量增加。对于严重肝功能损伤(Child-Pugh C)患者推荐的zuranolone剂量(30 mg)低于常规剂量。轻度或中度肝功能损伤患者(Child-Pugh A或Child-Pugh B)的推荐剂量与常规剂量相同^[4]。

7.4 肾功能损伤

对于中度[估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR) 30~59 mL/(min·1.73 m²)]或重度[eGFR 15~29 mL/(min·1.73 m²)]肾功能损伤患者,zuranolone的暴露量增加。因此,对于中重度肾功能损伤患者推荐的给药剂量(30 mg)低于该药物的常规剂量。轻度肾功能损伤患者[eGFR 60~89 mL/(min·1.73 m²)]的推荐剂量与常规剂量相同。现阶段尚无有关eGFR<15 mL/(min·1.73 m²)的患者或需要透析的患者服用该药物的相关报道^[4]。

综上所述,虽然PPD和抑郁症之间的区别暂不明确,但有证据表明,发生在怀孕期间或产后早期的抑郁发作与发生在这个窗口之外的抑郁发作不同,部分原因是激素波动^[9]。SSRIs和5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂通常用于PPD患者,然而其使用的证据主要是基于经验数据和有限的RCTs,提供了低确定性的疗效证据^[10-11]。此外,标准治疗的抗抑郁药物通常必须长期服用,从而导致大量的发病率^[12]。zuranolone服用方便且省时,不仅对重度抑郁的疗效明确^[13-14],亦可以显著改善妇女产后抑郁状态^[8],同时耐受性良好,其支持zuranolone作为一种新型、快速口服药物治疗PPD的潜力^[4]。但作为治疗PPD的新药,疗效和安全性有待进一步评价。

【参考文献】

- [1] Cambridge M. Sage therapeutics submits new drug application to U.S.FDA for intravenous brexanolone in the treatment of postpartum depression [EB/OL]. (2018-04-23) [2023-09-09]. <https://www.businesswire.com/news/home/2018-04230051-60/en/>.
- [2] Stone KC, Salisbury AL, Miller-Loncar CL, et al. Pregnancy and postpartum antidepressant use moderates the effects of sleep on depression [J]. Arch Womens Ment Health, 2017, 20(5): 621-632.
- [3] FDA. Zulresso (brexanolone) injection, for intravenous use [EB/OL]. (2019-03-19) [2023-09-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211371lbl.pdf.
- [4] FDA. Zurzuvae (zuranolone) [EB/OL]. (2023-08-04) [2023-09-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217369s000lbl.pdf.
- [5] Althaus AL, Ackley MA, Belfort GM, et al. Preclinical characterization of Zurzuvae (SAGE-217), a selective neuroactive steroid GABAA receptor positive allosteric modulator [J]. Neuropharmacology, 2020, 181: 108333.
- [6] Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, et al. Effect of Zurzuvae vs placebo in postpartum depression: a randomized clinical trial [J]. JAMA Psychiatry, 2021, 78(9): 951-959.
- [7] Matza LS, Morlock R, Sexton C, et al. Identifying HAM-A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder [J]. Int J Methods Psychiatr Res, 2010, 19: 223-232.
- [8] Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Maximos B, et al. Zuranolone for the treatment of postpartum depression [J]. Am J Psychiatry, 2023, 180(9): 668-675.
- [9] Batt MM, Duffy KA, Novick AM, et al. Is postpartum depression different from depression occurring outside of the perinatal period? A review of the evidence [J]. Focus (Am Psychiatr Publ), 2020, 18(2): 106-119.
- [10] Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #18: use of antidepressants in nursing mothers [J]. Breastfeed Med, 2008, 3(1): 44-52.
- [11] Brown JVE, Wilson CA, Ayre K, et al. Antidepressant treatment for postnatal depression [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 2(2): CD013560.
- [12] Machado-Vieira R, Baumann J, Wheeler-Castillo C, et al. The timing of antidepressant effects: a comparison of diverse pharmacological and somatic treatments [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2010, 3(1): 19-41.
- [13] Clayton AH, Lasser R, Parikh SV, et al. Zuranolone for the treatment of adults with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial [J]. Am J Psychiatry, 2023, 180(9): 676-684.
- [14] Clayton AH, Lasser R, Nandy I, et al. Zuranolone in major depressive disorder: results from MOUNTAIN-A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. J Clin Psychiatry, 2023, 84(2): 22m14445.

收稿日期:2023-10-12

本文编辑:郭美晨