

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.01.040

治疗帕金森病精神症状新药匹莫范色林*

刘 婕 方 亮 邱东华 王 达 杨 丽[△]

(沈阳药科大学药学院药剂教研室 辽宁 本溪 117004)

摘要: 匹莫范色林(Pimavanserin)是一种新型的选择性 5-羟色胺 2A(5-HT_{2A})受体反向激动剂,用于治疗帕金森病患者伴发的错觉、幻觉、妄想等精神症状。临床试验研究表明,其疗效和安全性较现有药物具有明显优势,已于 2016 年 4 月 29 日被美国食品和药物管理局批准上市。本文将从匹莫范色林的药效、安全性、耐受性等方面进行综述,并对该药物的未来发展应用做了展望。

关键词: 匹莫范色林;帕金森病;精神病;治疗结果;安全

中图分类号: R742.5; R971 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)01-186-04

A New Agent for the Treatment of Parkinson Disease Psychosis:
Pimavanserin*LIU Jie, FANG Liang, QI Dong-hua, WANG Da, YANG Li[△]

(Department of Pharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Benxi, Liaoning, 117004, China)

ABSTRACT: Pimavanserin is a highly selective serotonin 2A receptor inverse agonist, developed to address the symptoms of parkinson disease psychosis (PDP), characterized by visual hallucinations, delusions and illusions. Clinical trials in Parkinson disease patients showed that pimavanserin can significantly reduce psychotic symptoms with no other tolerability or safety concerns. As a result, pimavanserin has been approved on market by the US Food and Drug Administration on April 29th, 2016. This article summarized the efficacy, safety and tolerability of pimavanserin, and carried on the future development prospect.

Key words: Pimavanserin; Parkinson disease; Psychotic disorders; Treatment outcome; Safety

Chinese Library Classification(CLC): R742.5; R971 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)01-186-04

前言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的中老年中枢神经系统退行性疾病,临床表现为震颤、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍的运动症状和嗅觉减退、便秘、睡眠行为异常和抑郁等非运动症状^[1,2]。研究发现,50%以上的 PD 患者会伴发错觉、幻觉、妄想等精神症状(Parkinson's disease psychosis, PDP)^[2-5]。这些精神症状不仅大大降低患者和护理人员的生活质量,给家庭和社会带来沉重负担,同时也使运动功能损伤更为严重,增加了疾病的死亡率^[6,7]。

PDP 首选治疗方法为尽可能减少抗帕金森药物剂量(i.e., 多巴胺),若症状没有改善,可加用抗精神病药^[8,9]。临床常用的药物为氯氮平和喹硫平,它们发挥抗精神病作用的同时,不会恶化运动症状^[10,11]。然而氯氮平可引起粒细胞减少、低血压、流涎、过度镇静等严重的并发症^[3,6,12],限制了其临床应用。喹硫平也有低血压、过度镇静的不良反应,患者耐受性差^[6,13]。截至 2016 年 4 月,临床上还没有安全、有效、耐受性良好的治疗 PDP 的一线药物,也没有以 PDP 为适应症的上市药物。

匹莫范色林是由 Acadia 制药公司研发的一种新型的选择性 5-HT_{2A} 受体反向激动剂^[14],化学名为:1-(4-氟苄基)-3-(4-异丁氧基苄基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)脲,分子式为: C₂₅H₃₄FN₃O₂,化学结构式见图 1。该药选择性高、耐受性好,能显著改善中重度 PDP 患者的精神症状,无严重不良反应^[15]。于 2016 年 4 月 29 日,由美国食品和药物管理局(Food and drug administration, FDA)批准上市,且是唯一在美国获得批准用于治疗帕金森患者幻觉、妄想等精神症状的药物,推荐剂量为 34 mg·d⁻¹。本文通过 I 期、II 期、III 期临床试验,从匹莫范色林的药

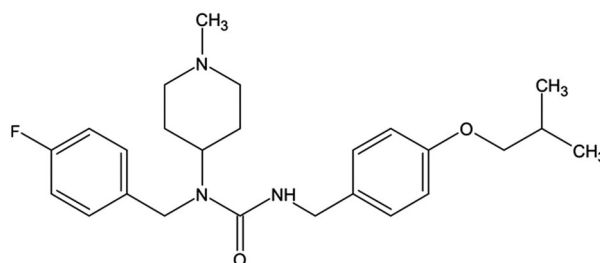


图 1 匹莫范色林的化学结构式

Fig.1 Chemical structure of pimavanserin

* 基金项目:辽宁省博士科研启动基金项目(201501023)

作者简介:刘婕(1985-),硕士,工程师,主要研究方向:药物制剂教研,E-mail:tctctc7028@163.com

△ 通讯作者:杨丽(1966-),博士,教授,主要研究方向:药物新型给药系统的研究,E-mail:ylsnowle@126.com

(收稿日期:2017-02-27 接受日期:2017-03-23)

效、安全性、耐受性等方面进行综述,并对该药物的未来发展应用做出展望。

1 药理作用

目前 PD 的发病机制尚未完全清楚, PDP 的病因也未完全阐明^[16], 有研究表明, PDP 患者视觉处理区域中 5-HT_{2A} 受体的数量和结合率明显增加^[17]。基因研究也证实, 幻觉和妄想与 5-HT 的改变有关^[18,19]。另外, 动物模型中, 5-HT 拮抗剂 / 反向激动剂具有抗精神病样活性, 并且能显著减少多巴胺拮抗剂抗精神病时所需的剂量^[20-22]。因此, 可以肯定的是, PDP 的发病与 5-HT_{2A} 受体密切相关。

匹莫范色林是选择性 5-HT_{2A} 受体反向激动剂, 其与 5-HT_{2A} 受体结合, 显示与激动剂相反的效应, 使信号降低至基础水平以下, 发挥抗精神病作用^[23]。体外实验表明, 匹莫范色林对 5-HT_{2A} 受体有很高的亲和力 (对膜的 pKi 为 9.3, 对细胞的 pKi 为 9.7), 具有反向激动剂活性, pIC₅₀ 为 8.7, 可竞争性拮抗 [3H] 酮色林与异源性表达的 5-HT_{2A} 受体相结合。而匹莫范色林对 5-HT_{2C} 受体的亲和力 (对膜的 pKi 为 8.8, 对细胞的 pKi 为 8.0) 和反向激动作用较弱 (pIC₅₀ 为 7.1), 对 5-HT_{2B} 受体、多巴胺 D₂ 受体、其他人类单胺能受体无亲和力, 且无作用活性^[24,25]。动物实验研究表明, 匹莫范色林可减弱由 5-HT_{2A} 受体激动剂引起的大鼠头部扭转行为和前脉冲抑制缺陷^[26]; 减少由 N-甲基-D-天冬氨酸受体非竞争性拮抗剂地卓亚平马来酸盐引起的大鼠过度活动^[24]。这与 5-HT_{2A} 受体的体内作用机制和抗精神病样作用一致。

2 临床研究

2007 年, VANOVER 等^[27]初步评价了匹莫范色林的临床药理学及安全性, 观察了人体对于该药的耐受程度和药代动力学。经研究计算, 匹莫范色林的半衰期为 55~60 h, 给药后约 6 h 达到最高血药浓度。该研究纳入 25 例健康受试者, 分别口服匹莫范色林 20 mg (n=4)、50 mg (n=4)、100 mg (n=4)、200 mg (n=4)、300 mg (n=4)。通过评估受试者的血压、脉搏、心电图、血液学、血清化学和尿液检验, 结果显示, 所有剂量组均未发现严重的不良反应。另外纳入 24 例健康受试者, 接受 14 d 的药物疗法, 匹莫范色林组的剂量为 50 mg (n=6)、100 mg (n=6)、150 mg (n=6)。结果提示所有剂量组均未发现严重的不良反应, 仅有 2 例出现轻微震颤; 5 例出现恶心、呕吐; 1 例 (给药 150 mg) 发生伴有 15 s 心脏停搏的血管迷走神经性疾病; 7 例出现 QT 间期延长。

2010 年开展了匹莫范色林治疗 PDP 的双盲、随机对照、多中心的 II 期临床试验^[28]。匹莫范色林治疗组, 从 20 mg 小剂量开始, 根据受试者的精神症状反应, 以每周 20 mg 剂量递增至 60 mg。试验期间, 受试者帕金森病的原有药物治疗方案不变, 但不能服用其他抗精神病药物。通过监测生命体征、一般体检、统一帕金森病评定量表 (UPDRS)、血液学、血清化学、尿液检查等实验室检查和不良反应检查清单评价药物的安全性; 通过阳性症状评定量表 (SAPS) 中幻觉和妄想的综合评分评价药效。

为期 4 周的试验结束时, 匹莫范色林治疗组的平均剂量为 44.8 mg, 与对照组相比, 匹莫范色林治疗组对 SAPS 幻觉和妄想的总评分有明显改善 (P=0.02)。此外, 匹莫范色林治疗组可显著改善 UPDRS 的第 I 部分 (精神、行为和情绪) (P=0.05), 两组间不良反应的发生率无显著差异。匹莫范色林治疗组以嗜睡、水肿、血尿素氮升高最为常见, 每种不良反应均有 3 例 (10.3%)。1 名受试者因幻想症状加重退出试验; 对照组的常见不良反应为跌倒、低血压、头晕, 有 5 名受试者幻想症状加重。因此, 匹莫范色林治疗 PDP 的幻觉和妄想症状安全、有效, 且耐受性良好。

2014 年 HACKSELL 等^[29]报道了为期 6 周的 III 期临床试验。共纳入 298 名 PDP 患者, 随机分为对照组、匹莫范色林 10 mg 和 40 mg 治疗组, 以 SAPS 幻觉和妄想分量表的评分为主要结果。结果显示, 匹莫范色林 10 mg 治疗组与对照组在任何精神病评估方面均无差别, 匹莫范色林 40 mg 治疗组虽有微弱改善, 但无统计学差异。研究者认为这是由于对照组的效果太显著, 而使得给药组相较而言并无显著作用。

为了更好的评判匹莫范色林的适应症, 研究者对临床试验方法进行改进 (只包含中重度 PDP 患者; SAPS 由受过训练, 彼此相互独立, 对受试者是否会被纳入研究不知情的评估者进行评分, 这样减少了人为误差; SAPS 评分修改为帕金森病阳性症状评定量表 (SAPS-PD) 评分, 即去除了与精神分裂症相关的评分项, 仅保留帕金森病的评分项; 受试者在随机分组前接受为期 2 周的心理咨询), 开展了另一次 III 期临床试验^[15]。最后纳入 199 例患者, 均符合 NIH 诊断标准, 且症状严重到必须用抗精神病药物治疗, 即受试者的 SAPS-PD 评分大于等于 3、神经精神症状问卷评分大于等于 6 或幻觉、妄想部分的单项评分大于等于 4。来自 52 个中心的受试者随机分配到对照组和匹莫范色林 (40 mg) 治疗组。临床结果显示, 匹莫范色林治疗组 (n=104, 一名受试者因不符合 SAPS-PD 纳入标准而未能继续试验) SAPS-PD 精神症状改善率为 37%, 而对照组 (n=94) 仅为 14%, 具有统计学差异 (P=0.0006)。此外, 与对照组相比, 匹莫范色林治疗组的睡眠指标, 即帕金森病夜晚睡眠质量评价 (SCOPA-NS)、日间清醒程度 (SCOPA-DS)、Zarit 护理负担量表均有明显改善。亚组分析显示匹莫范色林对 PDP 症状的有效改善与受试者年龄 (65-75 岁 vs. >75 岁)、性别、简易精神状态检查表 (MMSE) 评分 (<25 vs. ≥ 25) 无关。安全性方面, 匹莫范色林治疗组和对照组的日常生活活动和运动功能 (UPDRS 第 II、III 部分评分) 均未恶化。匹莫范色林治疗组中有 10 名受试者 (10%) 因不良反应中途退出试验, 其中 6 例跟精神症状有关; 对照组有 2 例 (2%) 退出。出现死亡 3 例, 其中, 匹莫范色林治疗组 2 例因败血症死亡, 对照组 1 例为突发心脏病。这 3 例死亡均与研究无关。研究结果提示, 匹莫范色林耐受性好, 无严重不良反应, 且不会加重运动障碍。

2015 年 BALLARD 等^[30]报道了多中心、开放性扩展试验, 旨在比较单独使用匹莫范色林和联合应用其他抗精神病药物 (APD) 治疗的安全性。该试验共纳入 423 名受试者, 每日口服匹莫范色林 40 mg, 其中 66 名受试者 (15.6%) 随后又追加了 APD, 其中 52 例接受喹硫平, 4 例接受氯氮平, 4 例接受利培

酮,6例接受其他抗精神病药物。临床结果显示,追加APD组发生死亡、严重不良反应、认知障碍、水肿、感染、帕金森症状恶化的比例明显升高。

综上所述,匹莫范色林对PDP症状有较好疗效,且耐受性和安全性良好。其通过作用于5-HT系统而不干扰多巴胺转运途径,因而没有不自主运动的不良反应,不会因此限制其在PD患者中的应用,对饱受PDP折磨的患者展现了强大的优势。临床试验证明了匹莫范色林用于治疗PDP的疗效且对PD患者的运动功能没有损害^[15]。开放性扩展研究表明,匹莫范色林与其他APD联合使用致死率更高,帕金森症状明显恶化,认知障碍和感染率显著升高^[30]。这一结论也印证了其他研究的结果,应对有认知损伤的老年患者使用APD时给予足够关注^[31,32]。到目前为止,还没有关于匹莫范色林安全性出现严重问题的报道,暂时认为该药比临床现有的治疗药物更安全,但仍需继续关注。

3 展望

帕金森患者逐年递增,PDP人群也逐渐扩大。如PDP能早发现、早治疗,对患者及家人都将是极大的帮助。给予PDP患者一种确切疗效的药物,又没有氯氮平那样的不良反应,将对病情的早期发现和治疗有重要意义,匹莫范色林展现了非常可观的应用前景。

目前,Acadia公司正在评估匹莫范色林用于治疗帕金森病的颤抖、神经失调、Huntingdon舞蹈病、阿尔采末病(Alzheimer disease)精神病症状、强迫症等其他中枢神经系统疾病的潜力,相关的临床研究正在开展^[14]。具有相似5-HT作用机理的其他药物也在研发中。未来随着对5-HT机制的继续探索、作用于多种途径的药物研发,可能改变人们对PD和PDP等疾病的认知。

参考文献(References)

- [1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组.中国帕金森病治疗指南(第三版)[J].中华神经科杂志,2014,47(6):428-432
Parkinson's Disease and Movement Disorders Study Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association. Parkinson's disease treatment guidelines of China (third edition)[J]. Chinese journal of neurology, 2014, 47(6): 428-432
- [2] Santos-García D, de La Fuente-Fernández R. Impact of non-motor symptoms on health-related and perceived quality of life in Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2013, 332: 136-140
- [3] Chou KL, Borek LL, Friedman JH. The management of psychosis in movement disorder patients [J]. Expert Opin Pharmacother, 2007, 8 (7): 935-943
- [4] Fenelon G, Mahieux F, Huon R, et al. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors [J]. Brain, 2000, 123(Part 4): 733-745
- [5] Starkstein SE, Brockman S, Hayhow BD. Psychiatric syndromes in Parkinson's disease[J]. Curr Opin Psychiatry, 2012, 25(6): 468-472
- [6] Fernandez HH, Trieschmann ME, Fredman JH. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: safety considerations [J]. Drug Saf, 2003, 26 (9): 643-659
- [7] 刘的,王敦敬,张习伦,等.帕金森病抑郁的相关因素分析[J].现代生物医学进展,2012,12(15):2934-2983
Liu Di, Wang Dun-jing, Zhang Xi-lun, et al. A Study of Related Factors of Depression in Parkinson Disease [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(15): 2934-2983
- [8] Romrell J, Fernandez HH, Okun MS. Rationale for current therapies in Parkinson's disease [J]. Expert Opin Pharmacother, 2003, 4 (10): 1747-1761
- [9] Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section[J]. Eur J Neurol, 2006, 13(11): 1186-1202
- [10] Nichols DE. Hallucinogens [J]. Pharmacol Ther, 2004, 101 (2): 131-181
- [11] Meltzer HY, Li ZY, Kaneda Y, et al. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2003, 27(7): 1159-1172
- [12] Weintraub D, Stern M B. Psychiatric complications in Parkinson disease[J]. Am J Geriatr Psychiat, 2005, 13(10): 844-851
- [13] Merims D, Balas M, Peretz C, et al. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine vs clozapine for Parkinson's disease psychosis[J]. Clin Neuropharmacol, 2006, 29(29): 331-337
- [14] Chendo I, Ferreira JJ. Pimavanserin for the treatment of Parkinson's disease psychosis [J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17 (15): 2115-2124
- [15] Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Lancet, 2014, 383(9916): 533-540
- [16] 柏秀娟,尚延昌,王炜,等.帕金森病的研究进展[J].现代生物医学进展,2010,10(1):178-181
Bai Xiu-juan, Shang Yan-chang, Wang Wei, et al. Advances in research of Parkinson's disease [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10(1): 178-181
- [17] Ballanger B, Strafella AP, Eimeren TV, et al. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease[J]. Arch Neurol, 2010, 67(4): 416-421
- [18] Creese B, Ballard C, Aarsland D, et al. Determining the association of the 5HTTLPR polymorphism with delusions and hallucinations in Lewy body dementias [J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2014, 22 (6): 580-586
- [19] Dombrovski AY, Mulsant BH, Ferrell RE, et al. Serotonin transporter triallelic genotype and response to citalopram and risperidone in dementia with behavioral symptoms[J]. Int Clin Psychopharmacol, 2010, 25(1): 37-45
- [20] Price DL, Bonhaus DW, McFarland K. Pimavanserin, a 5-HT_{2A} inverse agonist, reverses psychotic-like behavior in a rodent model of Alzheimer's disease[J]. Behav Pharmacol, 2012, 23(4): 426-433
- [21] Gardell LR, Vanover KE, Pounds L, et al. ACP-103, a 5-hydrox-

- tryptamine 2A receptor inverse agonist, improves the antipsychotic efficacy and side-effect profile of haloperidol and risperidone in experimental models [J]. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 2007, 322(2): 862-870
- [22] Abbas A, Roth BL. Pimavanserin tartrate: a 5-HT_{2A} inverse agonist with potential for treating various neuropsychiatric disorders [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(18): 3251-3259
- [23] Khilnani G, Khilnani AK. Inverse agonism and its therapeutic significance[J]. *Indian J Pharmacol*, 2011, 43(5): 492-501
- [24] Vanover KE, Weiner DM, Makhay M, et al. Pharmacological and behavioral profile of N- (4-fluorophenylmethyl)-N- (1-methylpiperidin-4-yl)-N'- (4- (2-methylpropyloxy)phenylmethyl) carbamide (2R,3R)-dihydroxybutanedioate (2:1) (ACP-103), a novel 5-hydroxytryptamine (2A) receptor inverse agonist [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317(2): 910-918
- [25] McFarland K, Price DL, Bonhaus DW. 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
- [26] Hubbard D, Hacksell U, McFarland K. Behavioral effects of clozapine, pimavanserin, and quetiapine in rodent models of Parkinson's disease and Parkinson's disease psychosis: evaluation of therapeutic ratios[J]. *Behav Pharmacol*, 2013, 24(7): 628-632
- [27] Vanover KE, Robbins-Weilert D, Wilbraham DG, 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
- [28] Meltzer HY, 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
- [29] Hacksell U, Burstein ES, McFarland K, et al. On the discovery and development of pimavanserin: a novel drug candidate for Parkinson's psychosis[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(10): 2008-2017
- [30] 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.e1-898.e7
- [31] Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm[J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(5): 438-445
- [32] Sahlberg M, Holm E, Gislason GH, et al. Association of selected antipsychotic agents with major adverse cardiovascular events and non-cardiovascular mortality in elderly persons [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(9): e001666
-
- (上接第 167 页)
- [33] Malur S, Krause N, Kohler C, et al. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 80(2): 254-257
- [34] Lu Y, Wei JY, Yao DS, et al. Application of carbon nanoparticles in laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with early-stage cervical cancer[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e183834
- [35] Lopez LM, Frumovitz M, Guadalupe PM, et al. Sentinel lymph node mapping in minimally invasive surgery: Role of imaging with color-segmented fluorescence (CSF) [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(3): 676-677
- [36] Balsat C, Blacher S, Herfs M, et al. A specific immune and lymphatic profile characterizes the pre-metastatic state of the sentinel lymph node in patients with early cervical cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(2): e1265718
- [37] Perissinotti A, Paredes P, Vidal-Sicart S, et al. Use of SPECT/CT for improved sentinel lymph node localization in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(1): 42-48
- [38] Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(2): 405-415
- [39] Khoury-Collado F, St CC, Abu-Rustum NR. Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: An Update[J]. *Oncologist*, 2016, 21(4): 461-466
- [40] Liu CY, Elias KM, Howitt BE, et al. Sentinel lymph node mapping reduces practice pattern variations in surgical staging for endometrial adenocarcinoma: A before and after study [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(2): 248-255
- [41] Papadia A, Zapardiel I, Bussi B, et al. Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99m with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(3): 475-480
- [42] Geppert B, Lonnerfors C, Bollino M, et al. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(2): 256-261
- [43] Bodurtha SA, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(5): 459-476