

成人重度抑郁症治疗药物维拉佐酮 (Vilazodone) 片

王永福¹, 王成港², 王春龙^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300073

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

关键词: 维拉佐酮 (Vilazodone); Viibryd; 重度抑郁症; FDA

中图分类号: R 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)04-0311-04

美国食品药品监督管理局 (FDA) 2011 年 1 月 21 日批准盐酸维拉佐酮 (商品名 Viibryd) 片用于治疗成人重度抑郁症 (MDD)。维拉佐酮属 5-HT_{1A} 部分激动剂和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 双重活性药物, 是首个吲哚烷基胺类新型抗抑郁药。

1 药物概况^[1-2]

通用名称: 维拉佐酮 (Vilazodone)

商品名: Viibryd

原研公司: 德国默克 KGaA

原始专利: EP648764

优先权: 1993 年 9 月 30 日

相关中国专利: CN105661C

类别: 抑郁症治疗药

分子式: C₂₆H₂₇N₅O₂

相对分子质量: 441.52

CAS 号: 163521-12-8

适应症: 重度抑郁症 (MDD)

化学名: 5-[4-[4-(5-cyanoindol-3-yl) butyl]piperazin-1-yl]benzofuran-2-carboxamide

结构式: 见图 1

获批单位: Trovis 制药有限责任公司

批准日期: 2011 年 1 月 21 日

2 相关背景

2011 年 1 月 21 日, Trovis 制药有限责任公司开发的盐酸维拉佐酮获美国 FDA 批准, 用于治疗 MDD。重度抑郁症, 也被称为临床抑郁症、重度抑郁症、单相抑郁或者单相障碍, 是一种精神疾病, 其典型表现是: 患者沉浸于抑郁的情感状态, 自尊心降低, 对以往感到有趣的活动失去兴趣。重度抑郁障碍是一种对患者的家庭、工作、学习、日常饮食与睡眠, 以及其他身体功能产生负面影响的失能

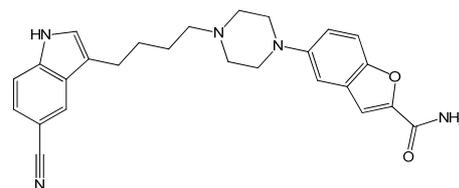


图 1 维拉佐酮结构式

Fig. 1 Structure of Vilazodone

状况。在美国, 大约 3.4% 的患者自杀。在所有自杀者中, 可能有 60% 的人患有重性抑郁障碍或者其他心境障碍。

重度抑郁障碍可能与海马体 (大脑中的情绪与记忆中心) 的神经发生有关^[3]。有些患者的海马体神经元减少, 这有可能造成记忆力受损和心境抑郁。抗抑郁药物会通过提高 5-羟色胺在脑内的水平, 可能由此刺激神经发生, 导致海马体的质量增加并最终可能使患者恢复正常的心境与记忆力^[4-5]。抑郁症与大脑内前扣带皮层中调整情绪的区域也有类似关系^[6]。脑源性神经营养因子 (BDNF) 是负责神经发生的神经营养因子之一。与健康人相比, 抑郁症患者血浆中的脑源性神经营养因子急剧减少 (减少超过 2/3), 抗抑郁药能提高这种营养因子的血浓度, 从而帮助患者康复。尽管许多其他精神障碍中也存在这种现象, 但是有证据表明脑源性神经营养因子与抑郁症的发作和抗抑郁药的机制有关^[7]。

维拉佐酮属 5-HT_{1A} 部分激动剂和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 双重活性药物。2010 年 5 月 24 日, 美国 FDA 已接受关于维拉佐酮治疗重度抑郁症的相关临床试验数据, 其中包括两项随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验。在 8 周的试验中, 维拉佐酮的疗效明显优于安慰剂。

Viibryd 和所有其他抗抑郁药物在用药指南中

收稿日期: 2011-03-28

作者简介: 王永福 (1983—), 男, 山西朔州人, 硕士。E-mail: dream_my2008@126.com

*通讯作者 王春龙, 男, 研究员, 研究方向为药物新剂型。Tel: (022)23006880 E-mail: ddc-wcl@vip.sina.com

都有黑框警告, 描述在对儿童、青春期和年轻成年的 MDD 和其他精神病人的短期研究中, 抗抑郁药与安慰剂比较会增加自杀想法和行为自杀的风险。因此在儿童、青春期或年轻成人中使用 Viibryd 或其他任何精神病药时, 必须平衡此风险与临床需要。对 24 岁以上成年人的短期研究, 未显示抗抑郁药增加自杀风险; 65 岁和以上成年中用抗抑郁药与安慰剂比较风险降低。抑郁症和某些其他精神病本身伴有自杀风险的增加。所有年龄患者在开始用抗抑郁药治疗时应被适当监视和密切观察临床恶化、自杀、或行为不寻常变化。

Viibryd 没有被批准在儿童患者中使用。

3 药物合成^[8]

维拉佐酮可以用两种方法制备: (1) 5-氰基吲哚 (I) 与 4-氯丁酰氯 (II) 缩合为 5-腈-3-(4-氯丁酰基)-吲哚 (III), 化合物 III 发生乙硼烷氢化反应生成 3-(4-氯丁基)-5-腈-吲哚 (IV)。化合物 IV 与 2-

甲酰基-5-(1-哌嗪基)苯并呋喃 (V) 反应生成 1,4-取代哌嗪 (VI)。最后, 1-甲基-2-氯吡啶磺胺 (CMPM) 和氨气与化合物 VI 中的羧基反应生成目标酰胺。2-甲酰基-5-(1-哌嗪基)苯并呋喃 (V) 由 2-甲酰基-5-氨基苯并呋喃 (VII) 和 *N,N*-二(2-氯乙基)氨 (VIII) 反应生成。(2) 5-硝基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (IX) 与氢气和兰尼镍在甲醇里发生氢化反应生成 5-氨基苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (X), 化合物 X 与 *N,N*-二(2-氯乙基)氨 (VIII) 在二氯甲烷里发生环化反应生成 5-(1-哌嗪基)苯并呋喃-2-羧酸乙酯 (XI)。二碳酸二叔丁酯在四氢呋喃下与化合物 XI 反应生成 5-[4-(叔丁氧羰基)-1-哌嗪基] 苯并呋喃-2-羧酸乙酯 (XII), 化合物 XII 首先与甲酰胺和醇钠在 *N*-甲基吡咯烷酮下生成酰胺 (XIII), 然后通过盐酸/甲醇处理脱去氨基保护生成 5-(1-哌嗪基)苯并呋喃-2-甲酰胺 (XIV)。最后, 酰胺 XIV 与 3-(4-氯丁基)-5-腈-吲哚 (IV) 生成目标物。见图 2。

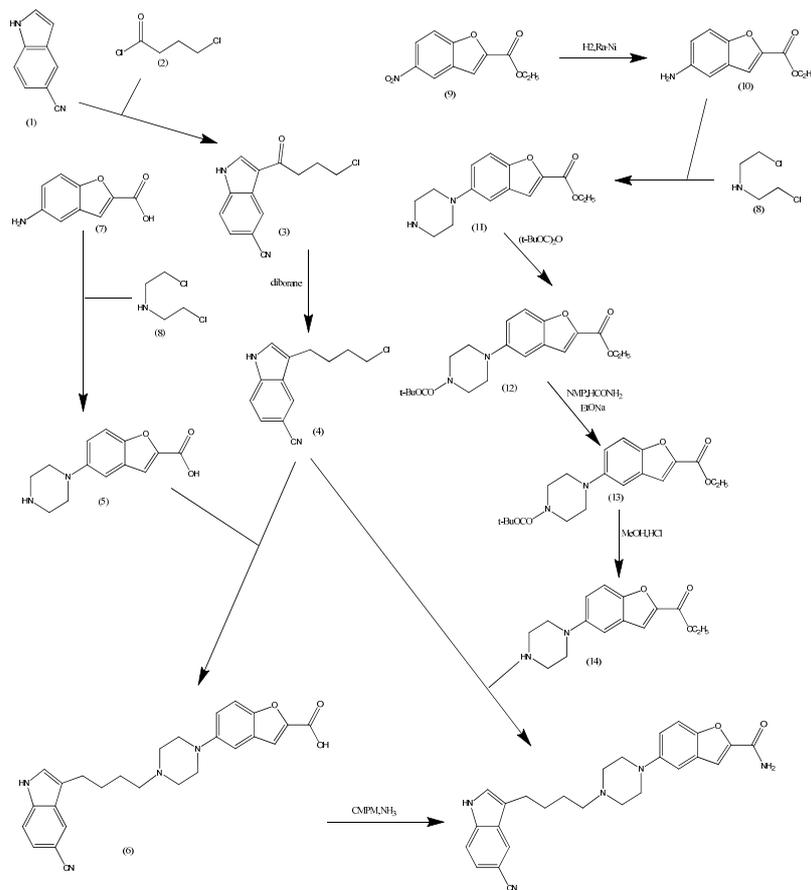


图 2 维拉佐酮的制备

Fig. 2 Preparation of Vilazodone

4 剂量和给药方法

对 Viibryd 推荐剂量是 40 mg, 每天 1 次。使用

Viibryd 时, 应逐步增加剂量, 初始剂量 10 mg 每天 1 次持续 7 d, 之后 20 mg 每天 1 次持续 7 d, 然后

增至 40 mg 每天 1 次。当终止治疗时, 逐渐减低剂量。Viibryd 应与食物一起服用。

5 剂型和规格

批准的 Viibryd 有 3 种不同规格, 分别为 10、20、40 mg。10 mg 为粉红色椭圆形片; 20 mg 为橙色椭圆形片; 40 mg 为蓝色椭圆形片。

Viibryd 除主药盐酸维拉佐酮外, 辅料包括乳糖一水化物、微晶纤维素、硬脂酸镁、胶态二氧化硅、聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇、滑石粉^[9]。

6 禁忌症

Viibryd 不能与单胺氧化酶抑制剂 (MAOI) 同时使用, 用 Viibryd 前后至少 14 d 应停用 MAOI。

7 警告和注意事项

7.1 临床恶化和自杀风险

抗抑郁药物 (选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂) - 短期安慰剂-对照研究的合并分析表明在患有 MDD 和其他精神疾病的儿童、青春期和年轻成年患者 (年龄 18~24 岁) 中, 该类药物会增加自杀想法和行为 (自杀) 风险。抗抑郁药与安慰剂比较在超过 24 岁成年中的短期研究未显示增加自杀风险; 抗抑郁药与安慰剂比较在 65 岁和以上成年中可降低自杀风险。所以要密切监视患者临床恶化和自杀想法。

7.2 5-羟色胺综合症或神经阻滞剂恶性综合症 (NMS) 样反应

单独用抗抑郁药物或与 5-羟色胺活性药物同时使用, 会有潜在的 5-羟色胺综合症或神经阻滞剂恶性综合症 (NMS) 样反应发生。所以应监视患者 5-羟色胺综合征或 NMS-样征象和症状的出现。

7.3 癫痫发作

尚未在有癫痫发作患者中系统地评价 Viibryd。在其他抗抑郁药的临床研究中, 排除了有癫痫发作史患者。因此在有癫痫发作疾患的患者中应谨慎使用 Viibryd。

7.4 异常出血

使用 Viibryd 时可能发生出血风险, 尤其是同时使用阿司匹林、非甾体抗炎药 (NSAIDs) 和其他抗凝剂时可能增加此风险。

7.5 躁狂或轻度躁狂

在临床研究中用 Viibryd 导致躁狂或轻度躁狂症状患者报道为 0.1%。另外应用于小部分有主要情感障碍患者。其他抗抑郁药也曾有报道导致躁狂或轻度躁狂。如同其他抗抑郁药, 有双相障碍、躁狂或轻度躁狂病史或家族史患者慎用 Viibryd。

7.6 治疗终止的不良症状

曾有报道用 5-羟色胺抗抑郁活性药物, 在治疗终止时, 尤其是突然终止时, 会有烦躁不安、易怒、激动、眩晕、感觉障碍等症状发生。建议逐渐减低剂量而不是突然终止。

7.7 低钠血症

虽然在临床研究中, Viibryd 治疗没有报道造成低钠血症, 但是用 SSRI 治疗曾发生低钠血症。所以要告诫患者此风险的发生。

8 不良反应

在安慰剂 - 对照研究 Viibryd 治疗 MDD 患者中最常观察到 (发生率 $\geq 5\%$ 和至少为安慰剂的两倍) 的不良反应有腹泻、恶心、呕吐和失眠。

9 药物相互作用

9.1 中枢神经系统 (CNS) 活性药物

尚未系统评价 Viibryd 与其他 CNS 活性药物联用的风险。因此应慎用 Viibryd 与其他 CNS 活性药物联用处方。

9.1.1 单胺氧化酶抑制剂 (MAOI) Viibryd 不要与 MAOI 同时使用, 在用 Viibryd 的前后分别至少 14 d 内应停用 MAOI。

9.1.2 5-羟色胺活性药物 根据 Viibryd 的作用机制和 5-羟色胺的潜在毒性, 建议慎用 Viibryd 与其他可能影响 5-羟色胺活性神经递质系统的药物。

9.2 影响维拉佐酮潜能的药物

9.2.1 CYP3A4 抑制剂 维拉佐酮的主要消除途径是通过 CYP3A4 代谢, 当与 CYP3A4 强抑制剂共同给药时, Viibryd 剂量应减低至 20 mg。

9.2.2 CYP3A4 诱导剂 Viibryd 与 CYP3A4 诱导剂同时使用时可能减低其疗效。

10 特殊人群使用

10.1 孕妇

孕妇 C 类。在大鼠中维拉佐酮引起某些发育毒性, 但不存在致畸胎性。在孕妇中没有 Viibryd 和对照的良好研究。对于正在使用 Viibryd 治疗的孕妇, 应仔细考虑治疗的潜在效益是否大于潜在风险。

10.2 哺乳母亲

没有人乳汁中关于 Viibryd 浓度的资料, 使用 Viibryd 治疗女性病人, 应考虑只有在潜在效益大于对儿童的潜在风险时才应哺乳。

10.3 儿童

尚未在患儿中进行 Viibryd 的临床研究; 所以尚未确定 Viibryd 在患儿人群中的安全性和有效性。

Viibryd 未被批准在患儿中使用。

10.4 老年人

建议无需根据年龄调整剂量。

10.5 肝受损者

维拉佐酮主要是通过肝代谢消除。轻度和中度肝受损者, 无需调整剂量。在严重肝受损患者中尚未研究 Viibryd。

10.6 肾受损者

对轻度、中度或严重肾受损患者无需调整剂量。

11 临床药理学

11.1 作用机制

未完全了解维拉佐酮抗抑郁作用的机制, 但认为与它在 CNS 中通过选择性抑制 5-羟色胺再摄取的 5-羟色胺能活性增加有关。维拉佐酮也是 5-HT_{1A} 受体的部分激动剂。

11.2 药动学

维拉佐酮 (5~80 mg) 的药动学特征为与剂量成正比。从单剂量数据可预测维拉佐酮的蓄积, 不随剂量变化, 约 3 d 达到稳态。

11.2.1 吸收 在稳态时, 进食条件下每天给予 Viibryd 40 mg, 平均 C_{max} 值为 156 ng/mL, 平均 $AUC_{0-24 h}$ 值为 1 645 ng·h/mL。 T_{max} 达峰中位值为 4~5 h, 末端半衰期接近 25 h。

11.2.2 分布 维拉佐酮分布广泛, 与蛋白结合率为 96%~99%。

11.2.3 代谢和消除 Viibryd 是通过 CYP 和非-CYP 途径 (可能被羧酸酯酶) 代谢, 只有 1% 剂量通过尿液排泄和 2% 剂量在粪便中以未变化维拉佐酮排泄。

12 非临床毒理学

在体外细菌回复突变试验 (Ames 试验) 中维拉佐酮无致突变性。在体外哺乳类细胞 (V79/HGRPT) 基因突变试验维拉佐酮呈阴性。

对大鼠用维拉佐酮 125 mg/kg, 是推荐人用最大剂量 (MRHD) (40 mg) 的 30 倍, 引起雄性生育力损伤, 对雌性生育力无影响。未观察到剂量为 MRHD6 倍时对雄性生育力造成损伤。

13 临床研究

在对于符合美国精神疾病诊断与统计手册标准的 MDD 患者的两项 8 周、多中心、随机、双盲、

安慰剂对照研究中, 在成年患者中 (18~70 岁) 研究 Viibryd 对重度抑郁症的疗效。在这些研究中, 2 周期间调整剂量至随食物剂量 40 mg Viibryd ($n=436$) 或安慰剂 ($n=433$), 每天 1 次。用 Montgomery-Asberg 抑郁定量计分 (MADRS), 总评分从基线至第 8 周从基线的平均变化测量, Viibryd 在改善抑郁症症状中优于安慰剂。基于年龄 (有少数患者超过 65 岁)、性别、种族各子组人群检查未显示任何明确反应性差别的证据。

14 结语

维拉佐酮是新的吲哚烷基胺类抗抑郁药中的首个药物, 用于治疗抑郁症有效、耐受性好并且起效迅速, 这些都已在 III 期临床试验中得到了验证。维拉佐酮具有 5-羟色胺再摄取抑制剂与 5-HT_{1A} 部分激动剂活性的双重性质。它除了提供快速抗抑郁作用, 与现有治疗方法相比降低了致性功能障碍风险。给抑郁病患者增加了新的用药选择。

参考文献

- [1] http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/obdetail.cfm?Appl_No=022567&TABLE1=OB_Rx.
- [2] 默克专利股份有限公司. 哌啶或哌嗪衍生物, 含有他们的药物组合物及他们的用途 [P]. 中国专利: CN1056610C, 2000-9-20.
- [3] Mayberg H. Brain pathway may underlie depression [J]. *Sci Am*, 2007, 17(4): 26-31.
- [4] Sheline Y I, Gado M H, Kraemer H C. Untreated depression and hippocampal volume loss [J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(8): 15-18.
- [5] Duman R S, Heninger G R, Nestler E J. A molecular and cellular theory of depression [J]. *Arc Gen Psychiatry*, 1997, 54(7): 597-606.
- [6] Drevets W C, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders [J]. *CNS Spectr*, 2008, 13(8): 663-681.
- [7] Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: Meta-analyses and implications [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(6): 527-532.
- [8] Rabasseda X, Sorbera L A, Silvestre J S. Vilazodone Hydrochloride [J]. *Drugs Fut* 2001, 26(3): 247.
- [9] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022567s0001b1.pdf.