

布南色林透皮贴剂的研究现状

翟倩 丰雷

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室(翟倩、丰雷); 100069 首都医科大学人脑保护高精尖创新中心(翟倩、丰雷)

通信作者: 翟倩, Email: maxicy@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.11.015

【摘要】 尽管目前有大量抗精神病药物用于精神障碍的治疗,然而由于药物的不良反应以及给药方式等因素,导致患者治疗的依从性差。透皮给药的方式能够减少肝脏首过效应,避免胃肠道刺激,血药浓度更加稳定,且给药方便,大大增加了患者的依从性。布南色林属于第二代抗精神病药物,能够有效地改善精神分裂症的阳性、阴性和认知症状,目前已经完成了3期临床试验,有着较高的有效性和安全性,在精神障碍的药物疗法中有着巨大的前景。现就布南色林透皮贴剂的研究现状作进一步综述。

【关键词】 抗精神病药; 布南色林透皮贴剂; 有效性; 安全性; 综述

基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制(2018ZX09734-005); 首都卫生发展科研专项(2018-1-2121)

Research status of blonanserin transdermal patch Zhai Qian, Feng Lei

The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Zhai Q, Feng L); Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China (Zhai Q, Feng L)

Corresponding author: Zhai Qian, Email: maxicy@126.com

【Abstract】 Although a large number of antipsychotics are used for the treatment of mental disorders currently, the compliance of patients is poor due to the adverse drug reactions, administration methods, and other factors. Transdermal drug delivery can reduce the first-pass effect of liver, avoid gastrointestinal irritation, make the blood concentration more stable, and is convenient, because of which the compliance of patients is greatly increased. Blonanserin is a second generation antipsychotic drug, which can improve the positive, negative and cognitive symptoms of schizophrenia effectively. Blonanserin transdermal patch has completed phase 3 clinical trials, with high efficacy and safety, and there are great prospects for drug treatment of mental disorders. In this paper, the research status of blonanserin transdermal patch is reviewed.

【Key words】 Antipsychotic agents; Blonanserin transdermal patch; Efficacy; Safety; Review

Fund programs: Major New Drug Creation of National Science and Technology Major Projects(2018ZX09734-005); Capital Health Development Research Project (2018-1-2121)

目前在精神分裂症治疗中,患者对抗精神病药物的依从性差是普遍存在的问题^[1]。相关研究结果显示,导致依从性差的因素包括较低的经济水平和教育状况、对精神障碍缺乏自我认知、药物滥用、疗效差、不良事件等^[2]。大部分抗精神病药物目前只有口服和注射剂型。口服剂型最为常用,但需要每天服药,注射制剂虽然避免了每天服药的需要,但由于侵入性、便利性等因素导致注射剂型往往被视为“最后的治疗手段”^[3]。长效抗精神病药物中,经皮贴剂比肌肉注射更有优势,因为它是一种方便、

无痛、非侵入性的自我给药方式,而且如果需要可以通过移除贴剂立即停用以避免更严重的不良反应的发生^[4]。此外,透皮贴剂能够更好地保护患者的隐私,对于那些不愿意被人看到吞咽药片或到诊所打针的患者来说,可能是一个更好的选择。再者,透皮贴剂使得医护人员或照顾者更方便进行监督,并提供可观察到的治疗依从性证据。还能够减少肝脏的首过效应,避免胃肠道刺激和药物降解,同时能够保持稳定的血浆药物浓度,从而降低给药频率和不良反应,因此能够应用于不规则进食或吞咽困

难的患者^[4-5]。尽管目前已有大量抗精神病药物,但只有少数药物进行了透皮贴剂的研究,如阿立哌唑、布南色林、氯丙嗪、氟哌啶醇、奥氮平、喹硫平和利培酮^[6]。目前布南色林透皮贴剂已经完成了3期临床研究,有着较高的有效性及安全性。2019年6月,布南色林透皮贴剂获得批准在日本正式上市,为全球首款透皮贴片剂型的抗精神病药物^[6]。

一、布南色林的药理机制

布南色林属于第二代抗精神病药物,化学名称是2-(4-乙基-1-哌嗪基)-4-(4-氟苯基)-5,6,7,8,9,10-六氢-环辛[b]吡啶,它通过阻断多巴胺D₂、D₃和5-羟色胺2A(5-hydroxytryptamine-2A, 5-HT_{2A})受体来改善精神分裂症的阳性、阴性和认知症状^[7-11]。布南色林对D₂受体的亲和力比对5-HT_{2A}受体的亲和力高约6倍,对D₂受体的亲和力是氟哌啶醇的20倍,是利培酮的94倍^[12]。此外,布南色林对5-HT_{1A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、肾上腺素能 α 1、 α 2、 β 、组胺H₁和胆碱能M₁、M₃受体的亲和力微乎其微,因此布南色林导致体重增加、血脂或葡萄糖代谢异常、心血管并发症以及过度镇静的风险更低^[7,13]。布南色林透皮贴剂,是一块在粘合层中含有布南色林和乳酸的贴片。乳酸被用作皮肤渗透促进剂,能够维持治疗药物的血药浓度。布南色林透皮贴片使用简单,每天1次贴于皮肤(常贴于后背皮肤)。在血液中药物浓度可稳定保持24 h^[4]。

二、布南色林透皮贴剂的研发过程

布南色林是一种非典型抗精神病药物。2008年4月,住友制药开发的布南色林片剂和粉剂在日本上市,用于治疗精神分裂症。2010年起,住友制药与日本电工株式会社合作开发布南色林的透皮贴片剂型,以便可以更好地稳定布南色林在血液中的浓度。2018年7月31日,布南色林透皮贴片提交了新药申请。2019年6月18日,布南色林透皮贴片剂型产品获得批准。2019年9月10日,作为全球首个抗精神病药物透皮贴片剂型的20 mg、30 mg、40 mg在日本上市。布南色林透皮贴剂有助于提高精神分裂症患者的药物依从性,并通过提供有效的治疗实现恢复患者社会功能的目标^[6]。

三、布南色林透皮贴剂相关临床研究

日本住友制药公司完成了1期研究,为期2周的评估多剂量经皮给予布南色林治疗精神分裂症患者安全性和耐受性^[14]。该研究结果尚未正式发布,仅公司官网公布结果,与安慰剂相比具有较好的疗效,此外,只有轻微的不良反​​应发生(包括皮肤相关事件),表明该制剂耐受性良好^[14]。布南色林透皮贴剂2期研究,评估使用布南色林后的多巴胺受体

占用情况^[15]。该公司随后完成了一项国际性的、随机的、双盲的、安慰剂对照的第3期临床试验,进一步评估其安全性和有效性^[16]。最后一个3期临床试验(为期52周的开放性研究)评估了布南色林40 mg/d或80 mg/d在精神分裂症患者中应用的长期安全性^[17]。

1. 日本精神分裂症患者应用布南色林透皮贴剂诱发纹状体多巴胺D₂受体占用的2期研究^[15]:本研究探讨了每日应用布南色林透皮贴剂对纹状体多巴胺D₂受体占位的影响。结果显示,布南色林40 mg/d和80 mg/d透皮贴剂的D₂受体占用范围分别在布南色林8 mg/d和16 mg/d片剂的谷值和峰值占用范围内。也就是说,40 mg/d的布南色林透皮贴剂相当于8 mg/d的片剂。而且应用布南色林透皮贴剂后2周,纹状体D₂受体占位显示峰值变化不大,峰值较对应剂量的片剂低^[18]。透皮贴剂不过度阻断多巴胺D₂受体可能会减少不良反应,特别是与抗精神病药物对D₂受体长期过度阻断引起的多巴胺D₂受体上调相关的精神障碍的风险^[19]。

2. 布南色林透皮贴剂治疗精神分裂症的有效性和安全性的随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究^[16]:本研究确定了布南色林透皮贴剂治疗精神分裂症患者的疗效、安全性和药代动力学。研究为期6周。患者被随机分配到布南色林40 mg组($n=196$)、布南色林80 mg组($n=194$)或安慰剂组($n=190$),其中77.2%完成了研究。使用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Symptom Scale, PANSS)评估有效性,治疗相关不良事件(Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE)评估安全性。结果显示,与安慰剂组相比,布南色林组在6周时,两治疗组PANSS总分相较于基线变化,与安慰剂相比有显著改善,最小二乘均值(least squares mean, LSM):40 mg组为 -5.6 (95%CI= $-9.6 \sim -1.6$);80 mg组为 -10.4 (95%CI= $-14.4 \sim -6.4$, $P < 0.001$)。布南色林80 mg组与安慰剂组比较,PANSS的阳性症状分量表(LSM: -2.9 , 95%CI= $-4.2 \sim -1.6$)、阴性症状分量表(LSM: -2.7 , 95%CI= $-3.7 \sim -1.6$),以及一般精神症状分量表(LSM: -4.6 , 95%CI= $-6.6 \sim -2.6$)分数均有显著改善。布南色林40 mg组与安慰剂组比较,PANSS的阴性症状分量表(LSM: -1.6 , 95%CI= $-2.7 \sim -0.5$),以及一般精神症状分量表(LSM: -2.8 , 95%CI= $-4.8 \sim -0.8$)分数均有显著改善。说明布南色林透皮贴剂低剂量能够改善阴性症状,高剂量时对于精神分裂症阳性症状有效。此外,布南色林的耐受性良好,最常见的是应用部位的红斑、瘙痒(40 mg组:13.3%;80 mg组:18.6%)、锥体外系反应(40 mg组:10.7%;80 mg组:20.6%),且不良反应大多数是轻中度。应用部位的红斑瘙痒

等不适一般不需要特殊处理,会自行好转。其他不良反应,如锥体外系反应,和其他抗精神病药物引起的锥体外系反应的处理方法是一样的(如使用盐酸苯海索改善肌肉紧张等)^[41]。

3. 布南色林透皮贴剂治疗日本精神分裂症患者的长期安全性和有效性的开放性多中心研究:这是一项为期52周的针对成年精神分裂症患者进行的多中心的开放性研究^[20]。共纳入223例患者,患者分为两组。第1组的患者($n=117$)先接受8~16 mg/d片剂治疗6周,然后根据服用片剂的剂量换用透皮贴剂40~80 mg/d治疗。第2组的患者($n=106$)使用透皮贴剂从40 mg/d开始,然后调整剂量至40~80 mg/d治疗。观察两组患者的安全性和有效性。这是第一个评估布南色林透皮贴剂在日本精神分裂症患者中的长期安全性和有效性的研究,结果显示布南色林透皮贴剂耐受性良好,在精神分裂症的长期治疗中保持较好的疗效。在疗效方面,第52周PANSS总分末次观测值结转[平均值](last observation carried forward, locf[sd])相较于基线的平均变化在组1和组2中分别为-0.1 [11.6] 和-3.4 [15.3]。在组1中,从片剂转换到贴剂后PANSS评分没有变化。说明布南色林透皮贴剂对于精神分裂症疗效肯定,与片剂疗效相当。在不良反应方面,其中共174例患者(87%)报告了不良事件,12例患者为严重不良事件,其中6例为精神症状,6例为其他不良事件,包括冲动控制障碍、骨折、鼻出血、哮喘、肺吸入性疾病和肺炎。最常见的不良事件是鼻咽炎(62例,占31.0%)、使用部位红斑(45例,占22.5%)、使用部位瘙痒(23例,占11.5%)、静坐不能(20例,占10.0%)。其中锥体外系反应(51例,占25.5%)和与皮肤相关的不良反应(83例,占41.5%)都表现轻微。总体不良事件发生率第1组(84.5%)和第2组(89.3%)相似。布南色林透皮贴剂的长期安全性与布南色林片剂相似,甚至更好。研究结果显示与治疗有关的不良反应发生率(68.5%)与先前布南色林片剂的长期研究报道的比率(72.1%)相似^[20-21]。并且与之前布南色林片剂的长期安全性研究结果相比,锥体外系不良反应发生率更低,如静坐不能和震颤分别为10.0%比32.8%和7.0%比21.3%^[20-21]。此外,高催乳素血症发生率更低(透皮贴剂和片剂:7%和34.3%),体重增加的患者比例也更低(透皮贴剂和片剂:5%和8.2%)^[20-21]。可能的原因是与口服片剂相比,经皮贴剂使血浆的布南色林水平增加较慢,转变较稳定^[22]。

综上所述,布南色林是通过阻断多巴胺D₂、D₃和5-HT_{2A}受体来改善精神分裂症的阳性、阴性和认知症状。其透皮贴剂为全球首款透皮贴片剂型的

抗精神病药物,疗效与片剂相当,但在不良反应方面,以及使用便利性方面更具有优势。有了这些优点,布南色林透皮贴剂有望提高精神分裂症患者的治疗依从性,并且降低治疗相关不良事件,在精神障碍的药物治疗中有着巨大的前景。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计为翟倩,资料收集为翟倩,论文撰写为翟倩,论文修订为丰雷,翟倩审核

参 考 文 献

- [1] De Las Cuevas C, Peñate W. Explaining pharmacophobia and pharmacophilia in psychiatric patients: relationship with treatment adherence[J]. Hum Psychopharmacol, 2015, 30(5): 377-383. DOI: 10.1002/hup.2487.
- [2] Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, et al. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness[J]. Patient Prefer Adherence, 2017, 11: 449-468. DOI: 10.2147/PPA.S124658.
- [3] Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia[J]. World Psychiatry, 2018, 17(2): 149-160. DOI: 10.1002/wps.20516.
- [4] Iwata N, Ishigooka J, Kim WH, et al. Efficacy and safety of blonanserin transdermal patch in patients with schizophrenia: A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study[J]. Schizophr Res, 2020, 215: 408-415. DOI: 10.1016/j.schres.2019.07.055.
- [5] Aghazadeh-Habashi A, Yang Y, Tang K, et al. Transdermal drug delivery: feasibility for treatment of superficial bone stress fractures[J]. Drug Deliv Transl Res, 2015, 5(6): 540-551. DOI: 10.1007/s13346-015-0257-8.
- [6] Abruzzo A, Cerchiara T, Luppi B, et al. Transdermal Delivery of Antipsychotics: Rationale and Current Status[J]. CNS Drugs, 2019, 33(9): 849-865. DOI: 10.1007/s40263-019-00659-7.
- [7] Kishi T, Matsui Y, Matsuda Y, et al. Efficacy, Tolerability, and Safety of Blonanserin in Schizophrenia: An Updated and Extended Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Pharmacopsychiatry, 2019, 52(2): 52-62. DOI: 10.1055/a-0574-0088.
- [8] Krause M, Zhu Y, Huhn M, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2018, 268(7): 625-639. DOI: 10.1007/s00406-018-0869-3.
- [9] Leucht S, Leucht C, Huhn M, et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors[J]. Am J Psychiatry, 2017, 174(10): 927-942. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16121358.
- [10] Duric V, Banasr M, Franklin T, et al. Cariprazine Exhibits Anxiolytic and Dopamine D₃ Receptor-Dependent Antidepressant Effects in the Chronic Stress Model[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2017, 20(10): 788-796. DOI: 10.1093/ijnp/pyx038.
- [11] Tateno A, Sakayori T, Kim WC, et al. Comparison of Dopamine D₃ and D₂ Receptor Occupancies by a Single Dose of Blonanserin in Healthy Subjects: A Positron Emission Tomography Study With [¹¹C]-(+)-PHNO[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2018, 21(6): 522-527. DOI: 10.1093/ijnp/pyy004.

正念疗法在社交焦虑障碍中应用的研究进展

刘阳 曾聪 杨笑颜 曹建琴

163319 大庆, 哈尔滨医科大学大庆校区护理学院

通信作者: 曹建琴, Email: cj338@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.11.016

【摘要】 随着认知行为疗法第三代浪潮的到来,越来越多的基于正念的心理疗法被应用于社交焦虑障碍中。基于正念的心理疗法主要包括正念减压疗法、正念认知疗法和接纳承诺疗法。一些研究已证实基于正念的心理疗法能够减轻社交焦虑症状,增加自尊、正念技能和心理灵活性。现对正念的定义、正念疗法的介绍以及正念疗法在社交焦虑障碍中的应用进展进行阐述。

【关键词】 社交焦虑障碍; 正念减压疗法; 正念认知疗法; 接纳承诺疗法; 综述

基金项目: 黑龙江省哲学社会科学研究规划项目(19EDB091); 黑龙江省自然科学基金(LH2020H030); 哈尔滨医科大学(大庆)研究生导师基金(DSJ2015005)

Advances in the application of mindfulness therapy in social anxiety disorder Liu Yang, Zeng Cong, Yang Xiaoyan, Cao Jianqin

School of Nursing, Daqing Campus, Harbin Medical University, Daqing 163319, China

Corresponding author: Cao Jianqin, Email: cj338@163.com

【Abstract】 With the arrival of the third wave of cognitive behavioral therapy, more and more mindfulness-based psychotherapy has been applied to social anxiety disorder. Mindfulness-based psychotherapy mainly includes mindfulness-based stress reduction therapy, mindfulness-based cognitive therapy and

- [12] Deeks ED, Keating GM. Blonanserin: a review of its use in the management of schizophrenia[J]. CNS Drugs, 2010, 24(1): 65-84. DOI: 10.2165/11202620-000000000-00000.
- [13] Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. Cardiometabolic risks of blonanserin and perospirone in the management of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88049. DOI: 10.1371/journal.pone.0088049.
- [14] Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. Repeated administration of DSP-5423P in patients with schizophrenia. ClinicalTrials.jp identifier JapicCTI-142423 [EB/OL] (2011) [2020-09-20]. <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-142423>.
- [15] Dainippon Sumitomo Pharma Co. Ltd. Dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with DSP-5423P using PET (Phase 2) [EB/OL] (2012) [2020-09-20]. ClinicalTrials.jp. identifier JapicCTI-121914. <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-121914>.
- [16] Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd. Confirmatory study of DSP-5423P in patients with schizophrenia. Aug 2014. ClinicalTrials.gov identifier NCT02287584 [EB/OL]. (2014) [2020-09-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02287584?term=NCT02287584&rank=1>.
- [17] Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd. Long-term study of DSP-5423P in Patients with Schizophrenia. Decr 2014. ClinicalTrials.gov identifier NCT02335658 [EB/OL]. (2014) [2020-09-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02335658?term=DSP-5423P&entry=JP&rank=1>.
- [18] Hironori N, Amane T, Takeshi S, et al. Striatal dopamine D2 receptor occupancy induced by daily application of blonanserin transdermal patches: Phase 2 study in Japanese patients with schizophrenia[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2020, 16(2): 453-462. DOI: 10.1093/ijnp/pyaa071.
- [19] Nakata Y, Kanahara N, Iyo M. Dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia: Concepts and implications in clinical practice[J]. J Psychopharmacol, 2017, 31(12): 1511-1518. DOI: 10.1177/0269881117728428.
- [20] Iwata N, Ishigooka J, Naoi I, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Blonanserin Transdermal Patches in Japanese Patients with Schizophrenia: A 52-Week Open-Label, Multicenter Study[J]. CNS Drugs, 2020, 34(1): 103-116. DOI: 10.1007/s40263-019-00692-6.
- [21] Murasaki M. Long-term clinical study of blonanserin for schizophrenia: a multicenter open study to determine safety and effectiveness in schizophrenic patients (Kanagawa Region Clinical Psychopharmacology Study Group) [J]. Jpn J Clin Psychopharmacol, 2007, 10(12): 2241-2257.
- [22] Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. Long-term safety and effectiveness of brexpiprazole in Japanese patients with schizophrenia: A 52-week, open-label study[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2018, 72(6): 445-453. DOI: 10.1111/pcn.12654.
- (收稿日期: 2020-09-20)
(本文编辑: 戚红丹)