

关于精神障碍的生物学治疗

主要内容

- 受体和配体的基本概念
- 阿立哌唑的作用机制
- 临床研究证据
- 安律凡处方建议

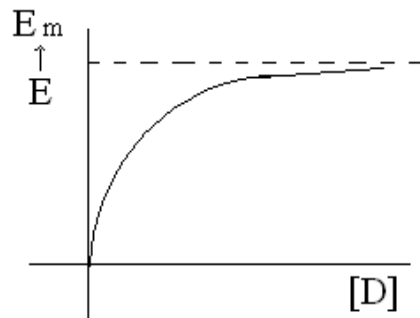
受体及配体

- 受体（**receptor**）：对特定的生物活性物质具有识别能力并可选择性结合的生物大分子, 如多巴胺能受体（ D_{1-5} ）
- 配体（**ligand**）：对受体具有选择性结合能力的生物活性物质，如多巴胺、苯丙胺是多巴胺 D_2 受体的配体
- 效应器（**effector**）：配体与受体结合会产生生物效应，这一特定结构叫效应器
- 结合位点：配体和受体大分子中的一小部分结合，这个部位，即结合位点或受点，如大多数苯二氮卓类药与苯二氮卓类受体- γ -氨基丁酸 A （ $GABA_A$ ）受体-Cl-通道复合物（**BZ-GABAA-CL-**）上的BZ受体结合，主要结合在 α_1 亚单位上的一个结合位点

受体特点

- 饱和性

- 受体在生物体内的数量是有限的，当配体到达一定浓度时，即使继续增加，与受体的结合值也不再改变



- 特异性

- 特定的受体只与某种特定的配体结合，受体结合部位与配体的结构具有专一性，从而产生特定的效应

- 可逆性

- 配体与受体的结合是可逆的。从配体-受体复合物中解离出来的配体和受体结构不发生变化

配体分类（一）

- 激动剂（agonist）

与受体结合、并能产生生物效应的配体；如苯丙胺是D₂受体激动剂，与D₂受体结合后，能激活D₂受体，产生一系列生物效应

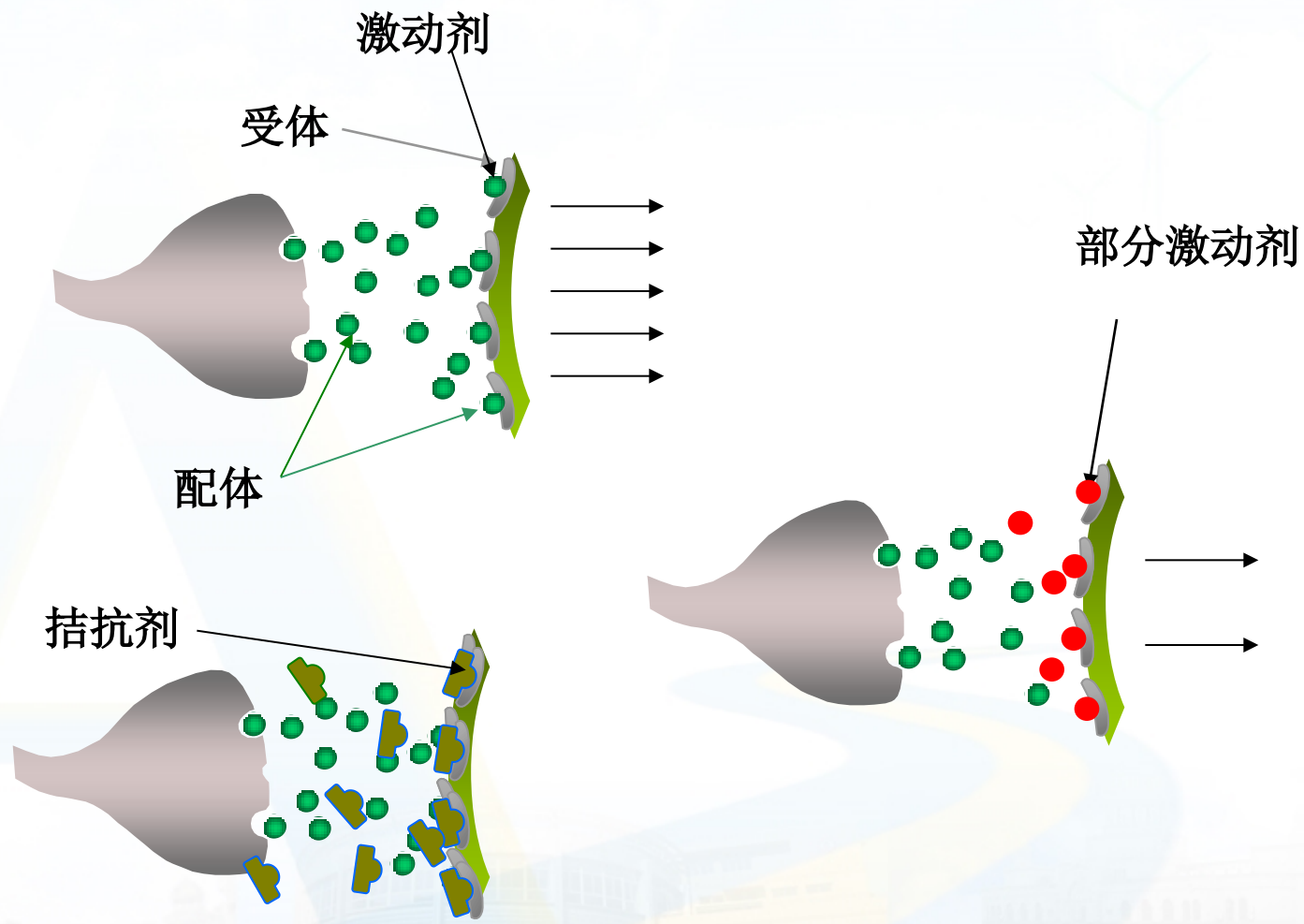
- 拮抗剂（antagonist）

与受体结合、但不产生生物效应，并能与激动剂或其他配体在与受体结合上相互竞争的配体，也称为阻断剂（blocker）；如氟哌啶醇，具有拮抗D₂受体的作用，逆转精神分裂症多巴胺功能亢进产生的阳性症状

配体分类（二）

- **完全激动剂（full agonist）**
 - 产生最大反应作用的配体；如地西洋为苯二氮卓类受体的完全激动剂，与受体结合后，促使苯二氮卓类受体对**GABA**致敏，打开氯离子通道
- **部分激动剂（partial agonist）**
 - 只产生低于最大反应作用的配体；如非典型抗精神病药阿立哌唑

配体： 部分激动剂和完全激动剂、拮抗剂

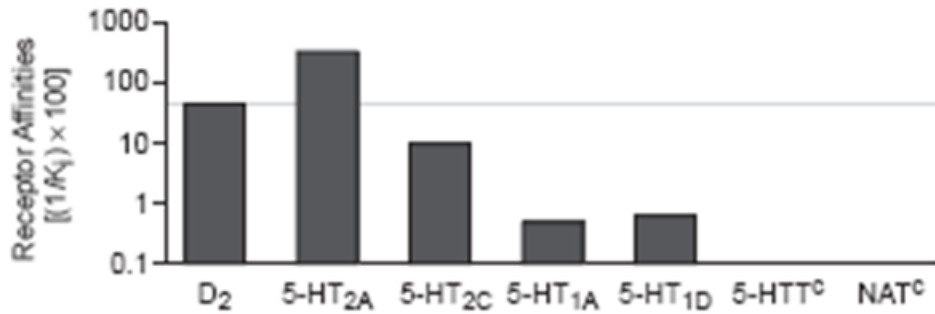


药物与受体的亲和性大小比较 (K_i 值)

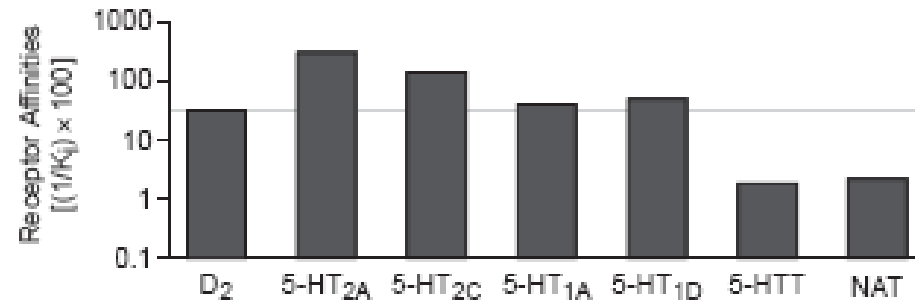
药物	D ₂	5-HT _{2A}	5-HT _{1A}	α ₁
齐拉西酮	3.1	0.39	2.5	13
阿立哌唑	0.34	3.4	1.7	57
氯氮平	130	8.9	140	4.0
奥氮平	20	3.3	2100	54
奎硫平	180	220	230	15
利培酮	2.2	0.29	210	1.4
氟哌啶醇	1.4	120	3600	4.7

药物与受体的亲和性大小比较

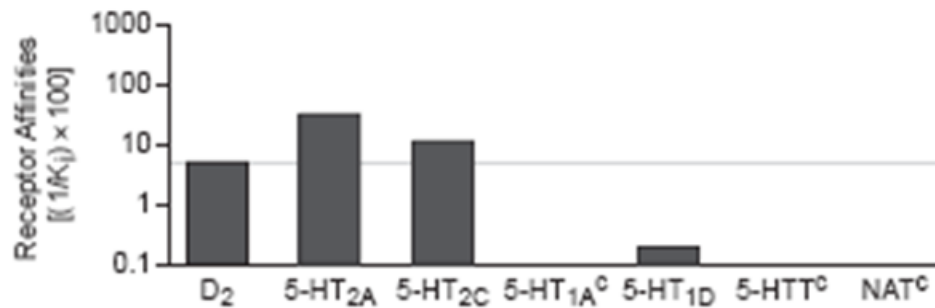
Risperidone^b



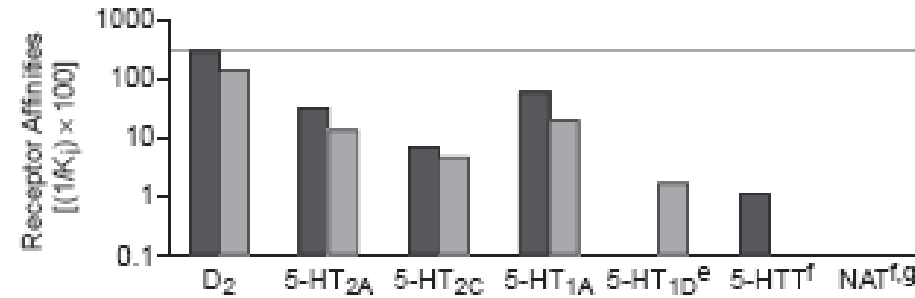
Ziprasidone^b



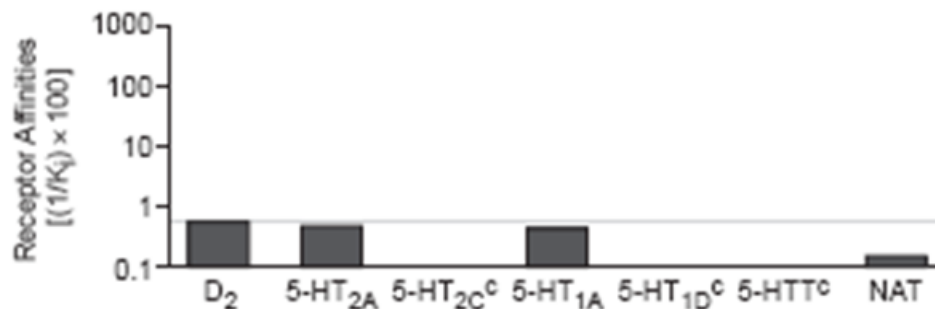
Olanzapine^b



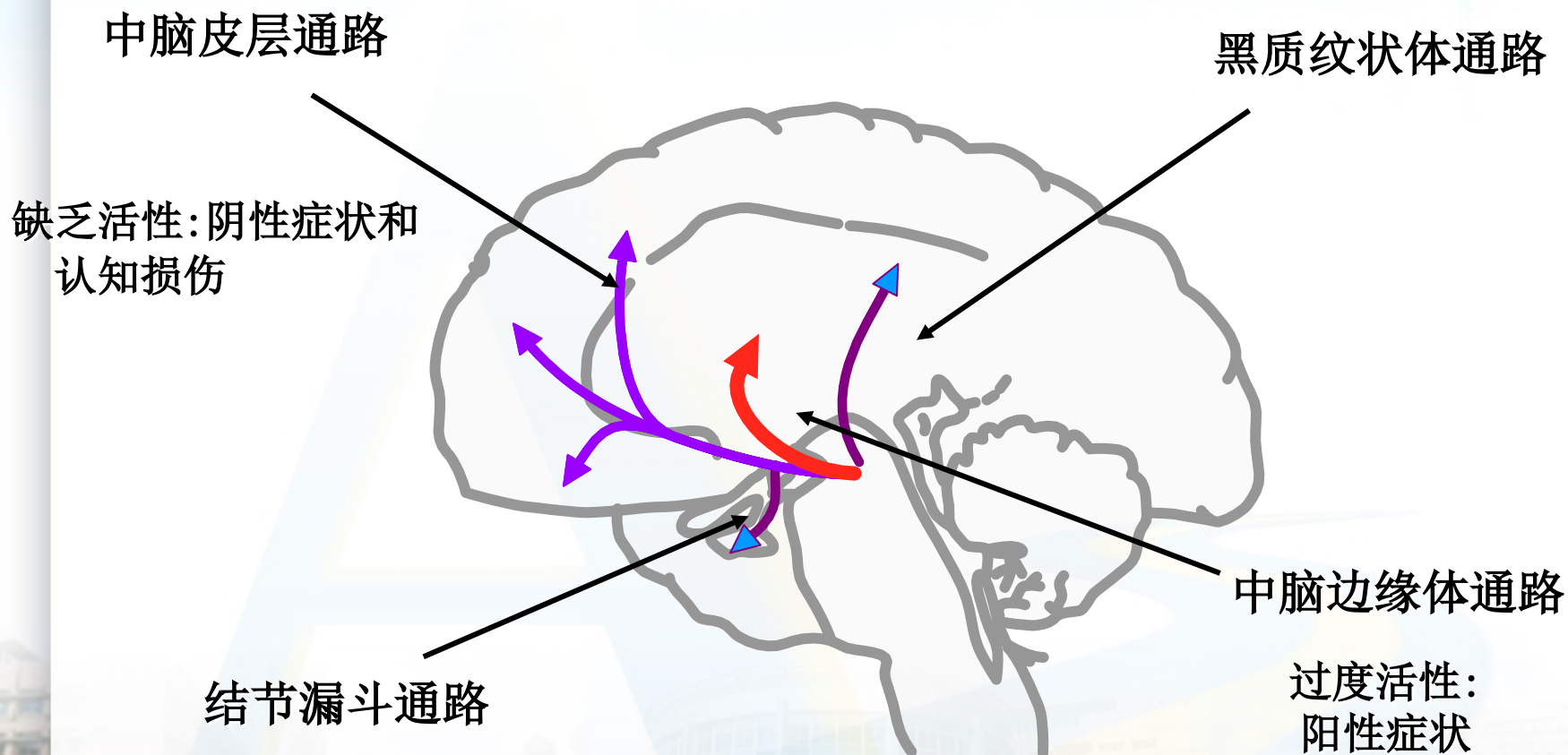
Aripiprazole^d



Quetiapine^b

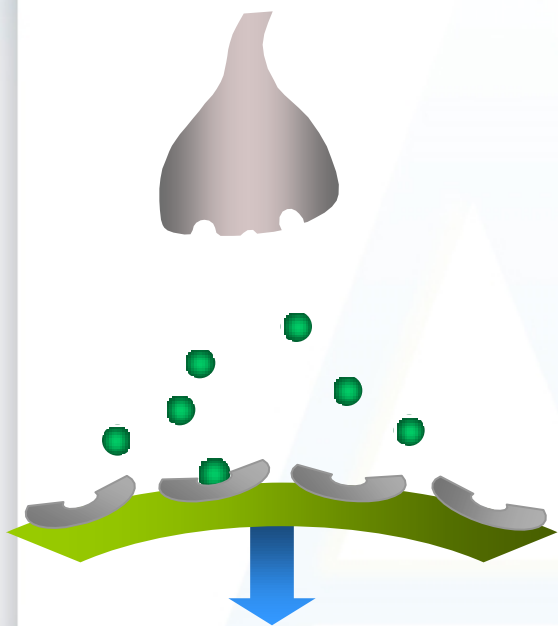


精神分裂症的多巴胺假说



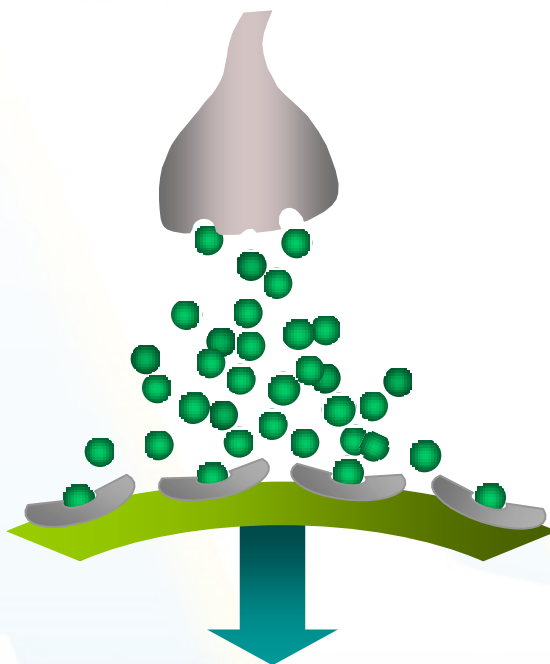
在精神分裂症中多巴胺活性过度和缺乏

多巴胺功能正常



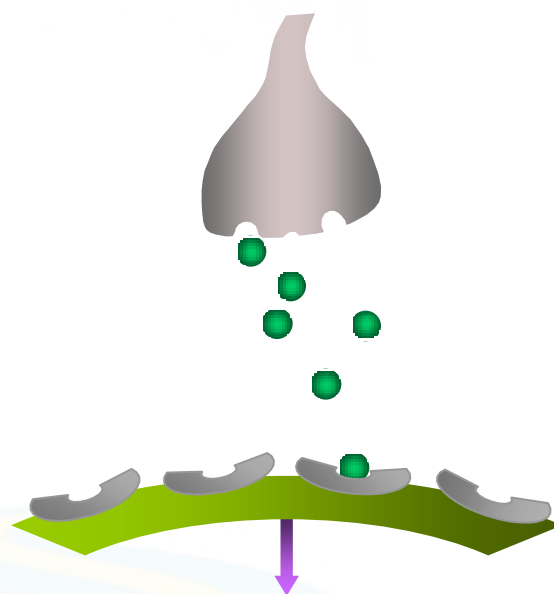
正常活性

多巴胺浓度过高



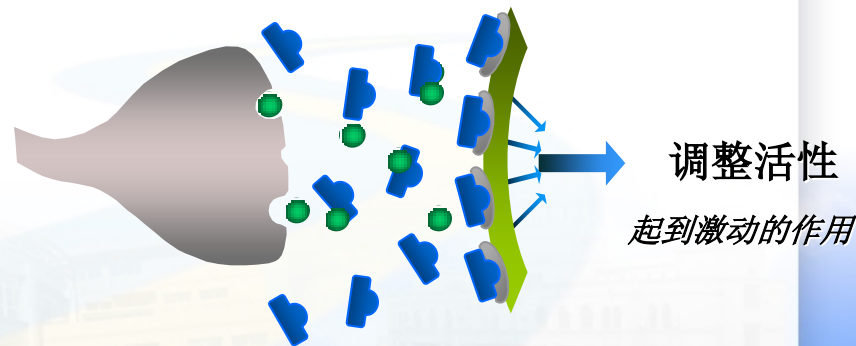
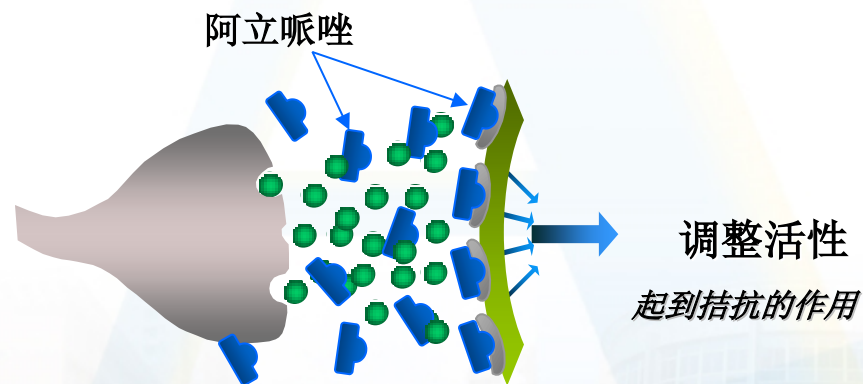
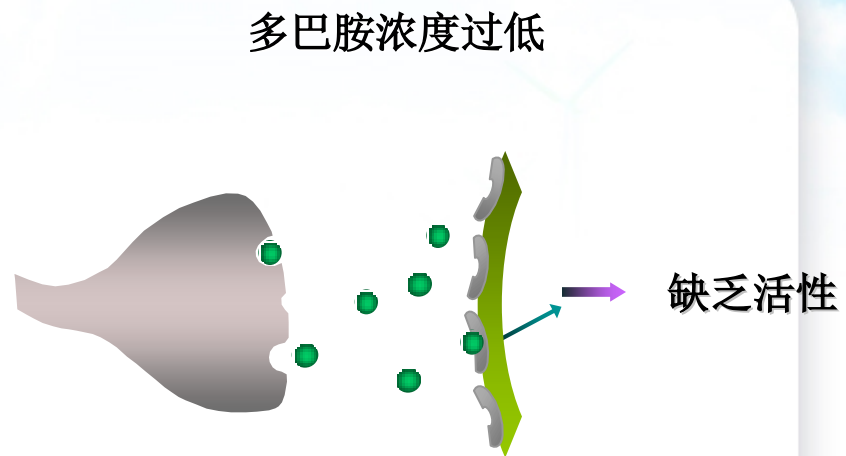
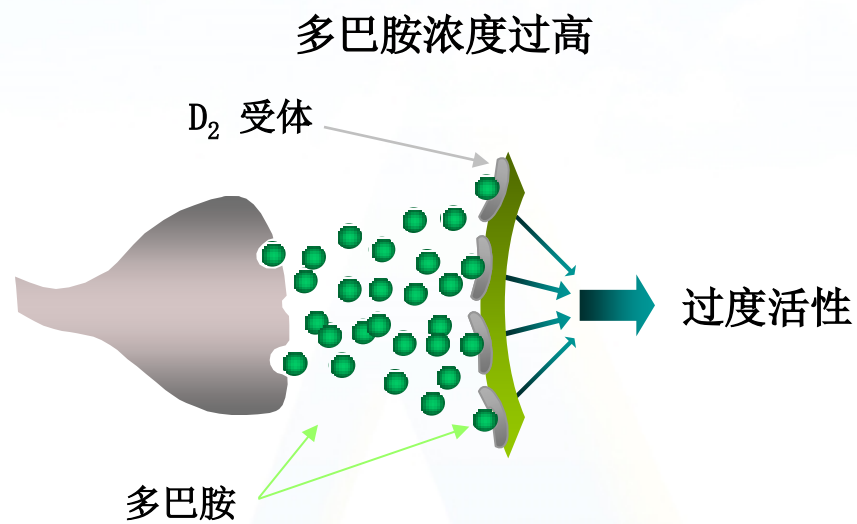
过度活性

多巴胺浓度过低



缺乏活性

多巴胺部分激动剂的作用



阿立哌唑特殊的受体结合特征

部分激动5-HT_{1A}受体，有可能：

- 改善阴性症状和认知功能
- 改善情绪和焦虑症状
- 减少**EPS**的发生率

拮抗5-HT_{2A}受体间接调节多巴胺能活性，有可能：

- 减少发生**EPS**的可能性
- 改善阴性症状
- 改善认知功能

Roth, Sheffler and Potkin. *Clin Neurosci Res.* 2003;3:108.
Roth and Shapiro. *Exp Opin Thera Targets.* 2001;5:685.
Marek et Millan. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295:853.
Millan. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295:853.
Roth et al. *Clin Neurosci Res.* 2003;3:108.

阿立哌唑特殊的受体结合特征

阿立哌唑对 M_1 受体没有亲和力

- 对认知功能损伤的改善较弱

阿立哌唑对 α_1 受体和 H_1 受体有中度拮抗作用

- 很少引起体位性低血压
- 很少引起体重增加和镇静

安律凡独特的作用机制所带来的临床疗效

安律凡治疗精神分裂症临床研究证据

- 安律凡和奥氮平治疗精神分裂症兴奋躁动对照研究
- 安律凡、利培酮与安慰剂比较治疗精神分裂症和分裂情感性精神障碍患者的研究
- 前瞻性、多中心、随机、对照、开放研究观察临床实践中治疗精神分裂症和分裂情感性精神障碍：安律凡治疗的有效性研究（**BETA**）

奥氮平和阿立哌唑（安律凡）治疗急性精神分裂症对照研究

多中心，随机、双盲、平行对照试验

入组：N=604

- 奥氮平组=306；安律凡组=298；

完成：n=471

- 奥氮平组=234；安律凡组=237；

入组标准

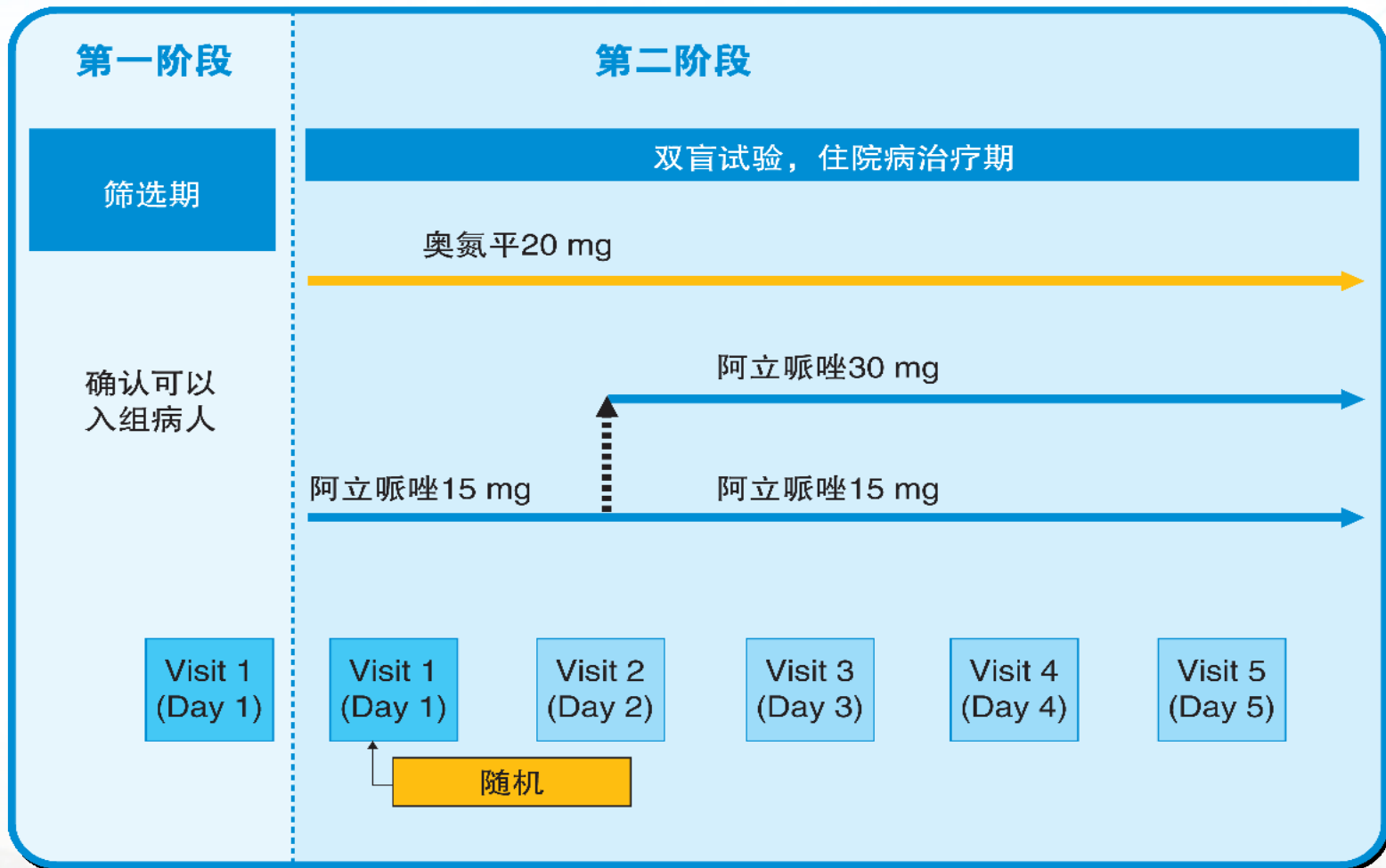
- 年龄18-55 岁、

- 符合DSM-IV精神分裂症、分裂情感性精神障碍诊断标准

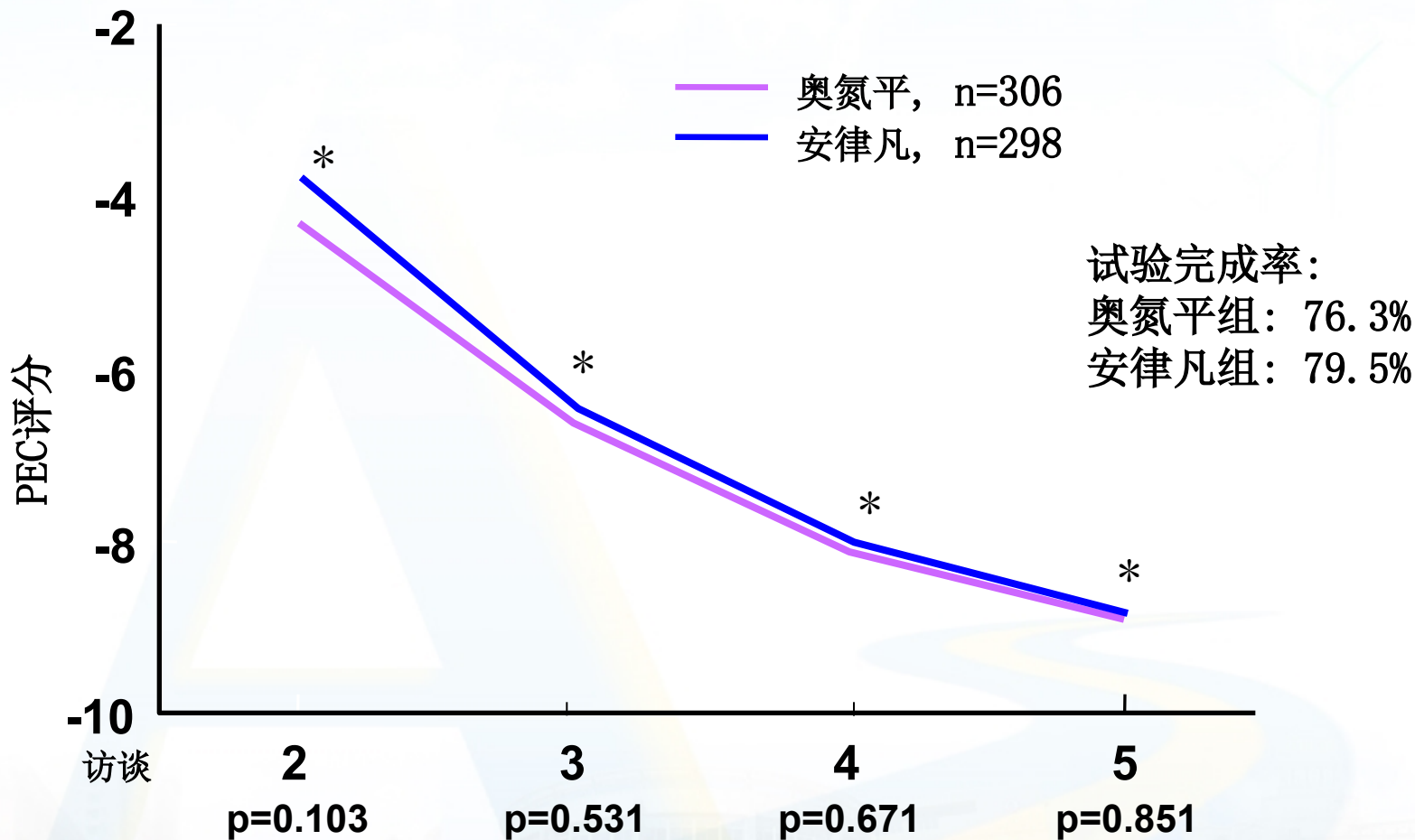
- PANSS-EC 分 ≥ 20 (1-7 级评分) 和BPRS中2项阳性症状分 ≥ 4 (1-7 级评分) 住院患者

观察5天

试验设计



阿立哌唑（安律凡）和奥氮平一样迅速改善急性发作精神分裂症患者阳性症状



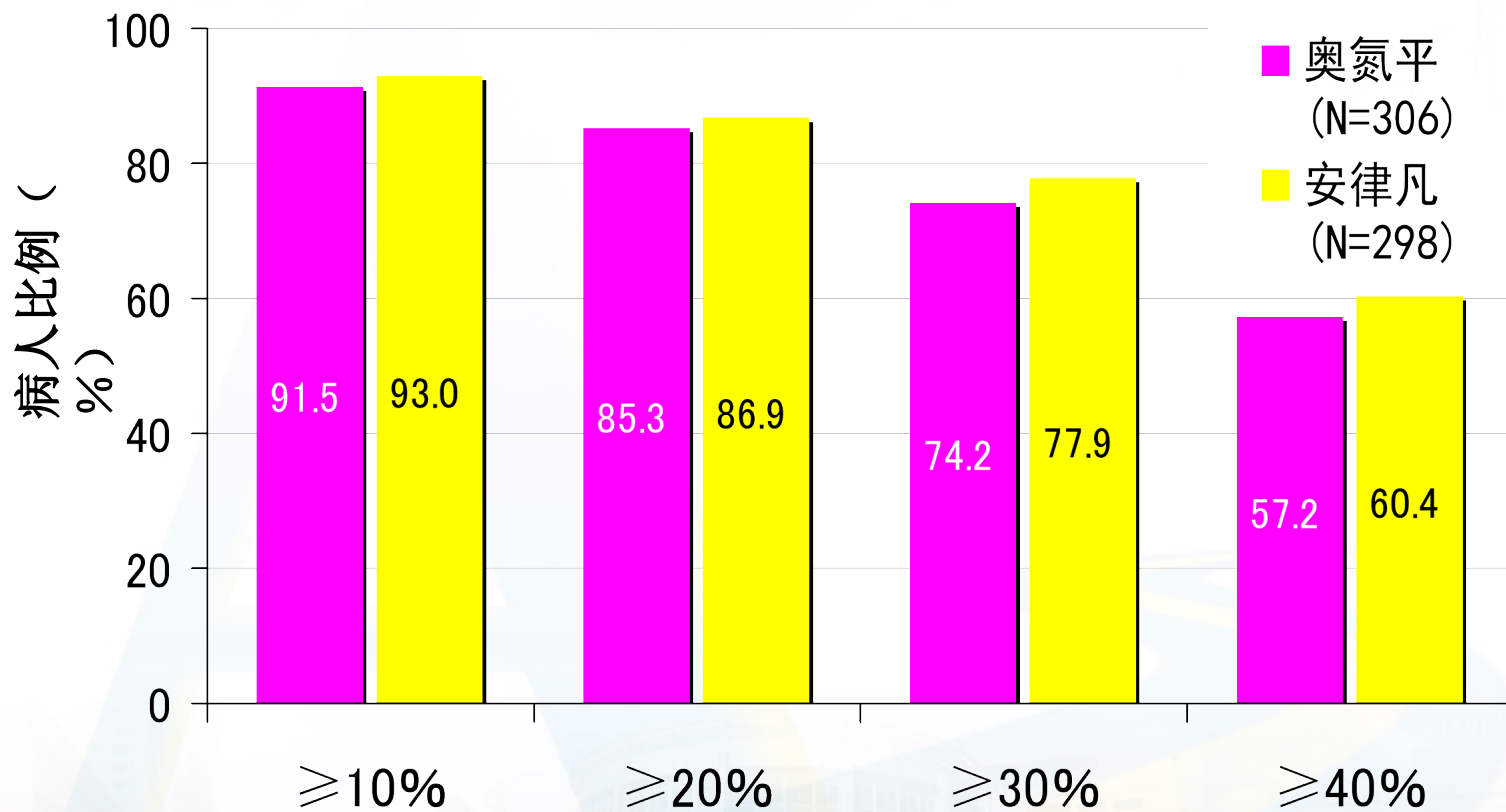
*: P<0.001, 和组内自身对照。

入组：年龄：18-55岁，基线平均PANSS-EC分数：奥氮平=21.63 安律凡=21.43
入院治疗5天以上

• 江开达 •

Eli Lilly, Data on File

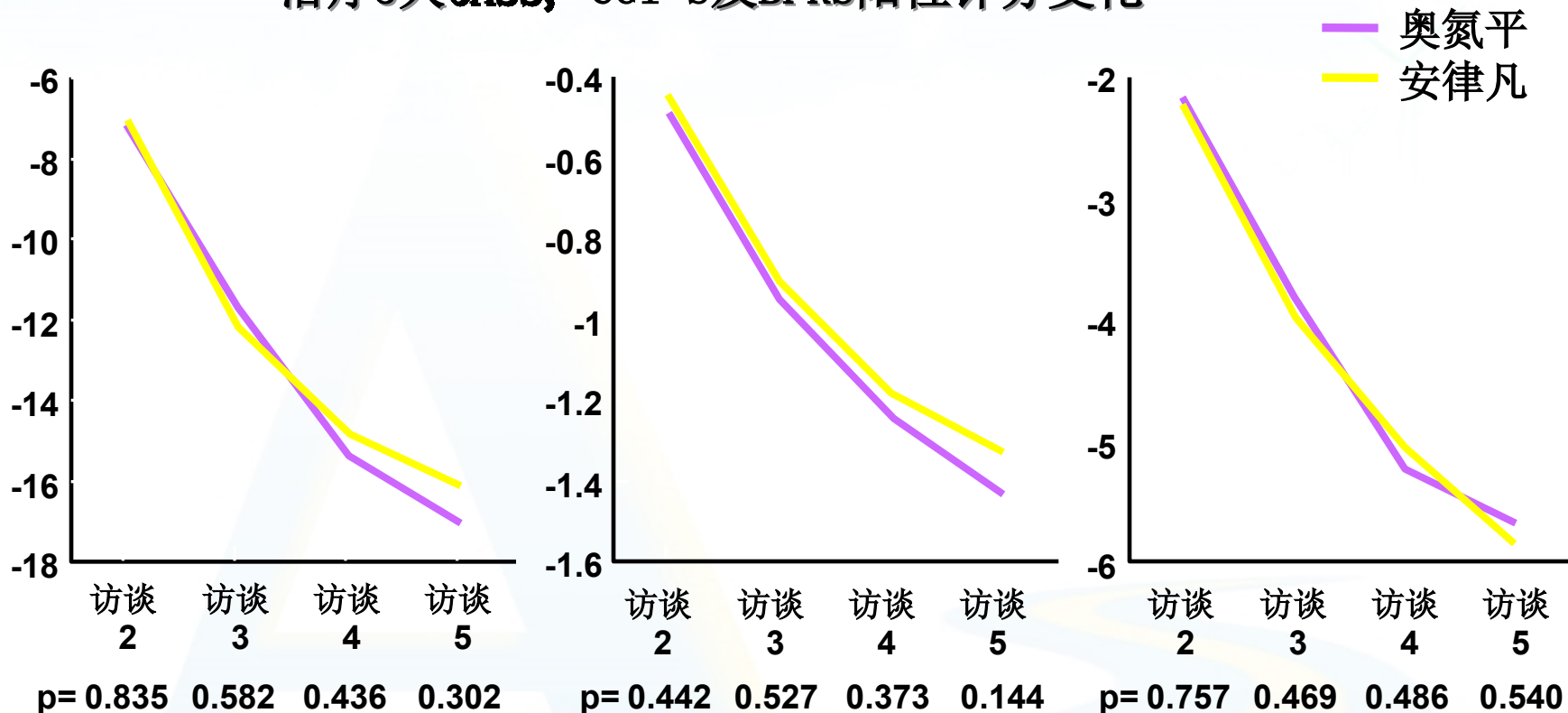
阿立哌唑（安律凡）和奥氮平治疗 急性发作精神分裂症患者兴奋激越症状的疗效相似



减分情况

阿立哌唑（安律凡）和奥氮平一样迅速改善急性发作精神分裂症患者阳性症状

治疗5天OASS, CGI-S及BPRS阳性评分变化



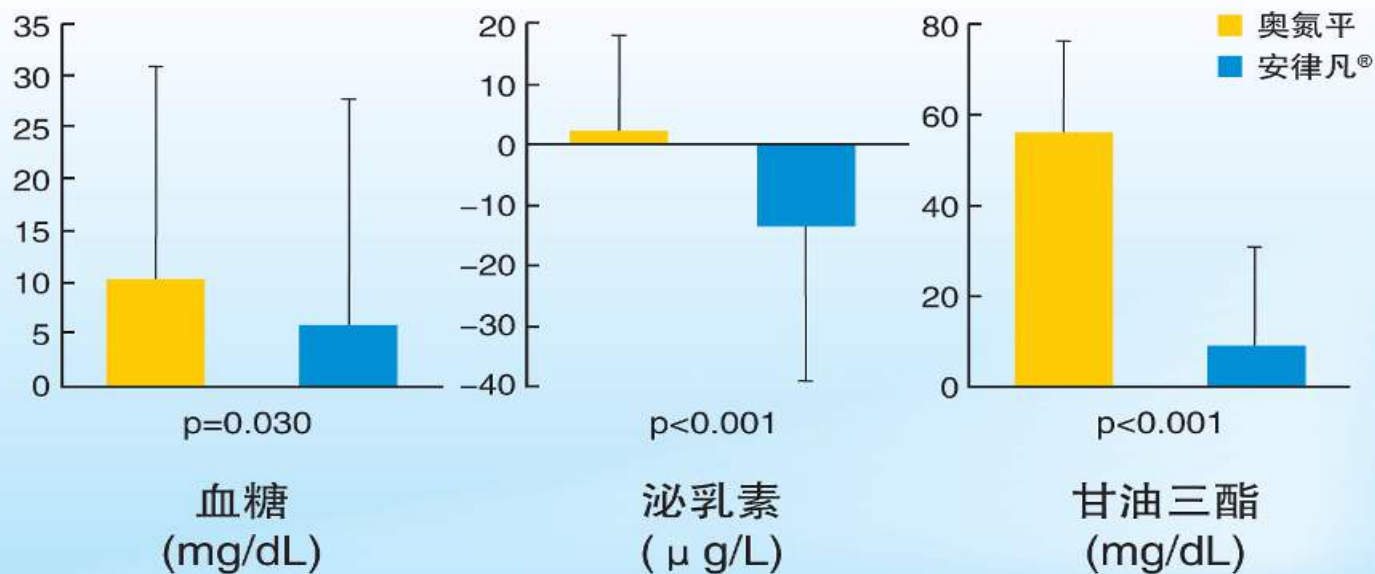
OASS

CGI-S

BPRS-Positive

OASS= 外显激越严重度量表, 衡量激越症状的改善; ; CGI-S= 临床总体印象-疾病严重度量表, 衡量疾病总体严重度改善-; BPRS-positive= 简明精神病量表阳性症状分量表, 衡量阳性症状的改善。

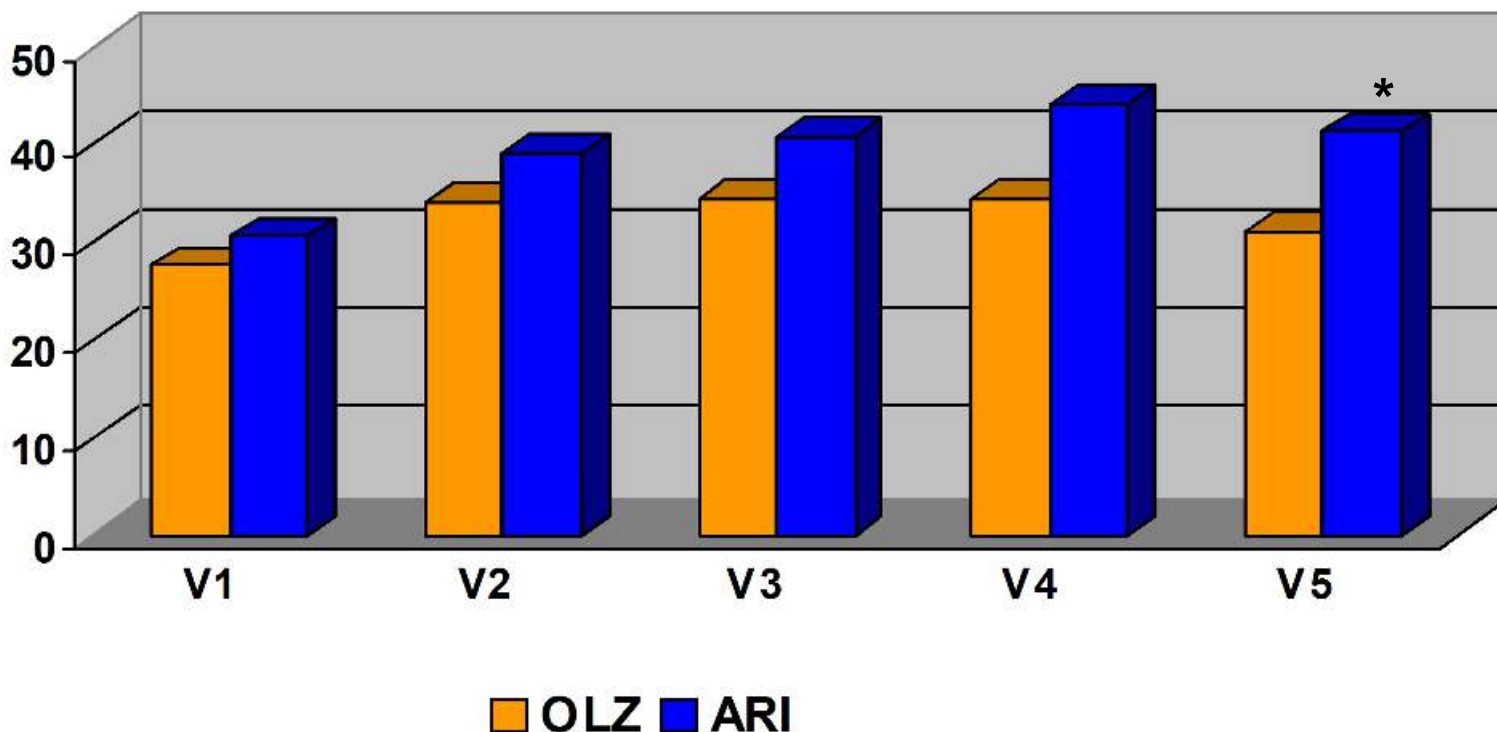
阿立哌唑（安律凡）使用更安全， 显著降低不良反应的发生率



两组生化指标分析有显著差异

阿立哌唑（安律凡）治疗急性精神分裂症患者，并未增加苯二氮卓类药物的使用

合用苯二氮卓类药物的病人比例（%）



* $p=0.033$, 其他所有时间点: 无显著性差异
基线PANSS-EC分数: 奥氮平=21.63 安律凡=21.43

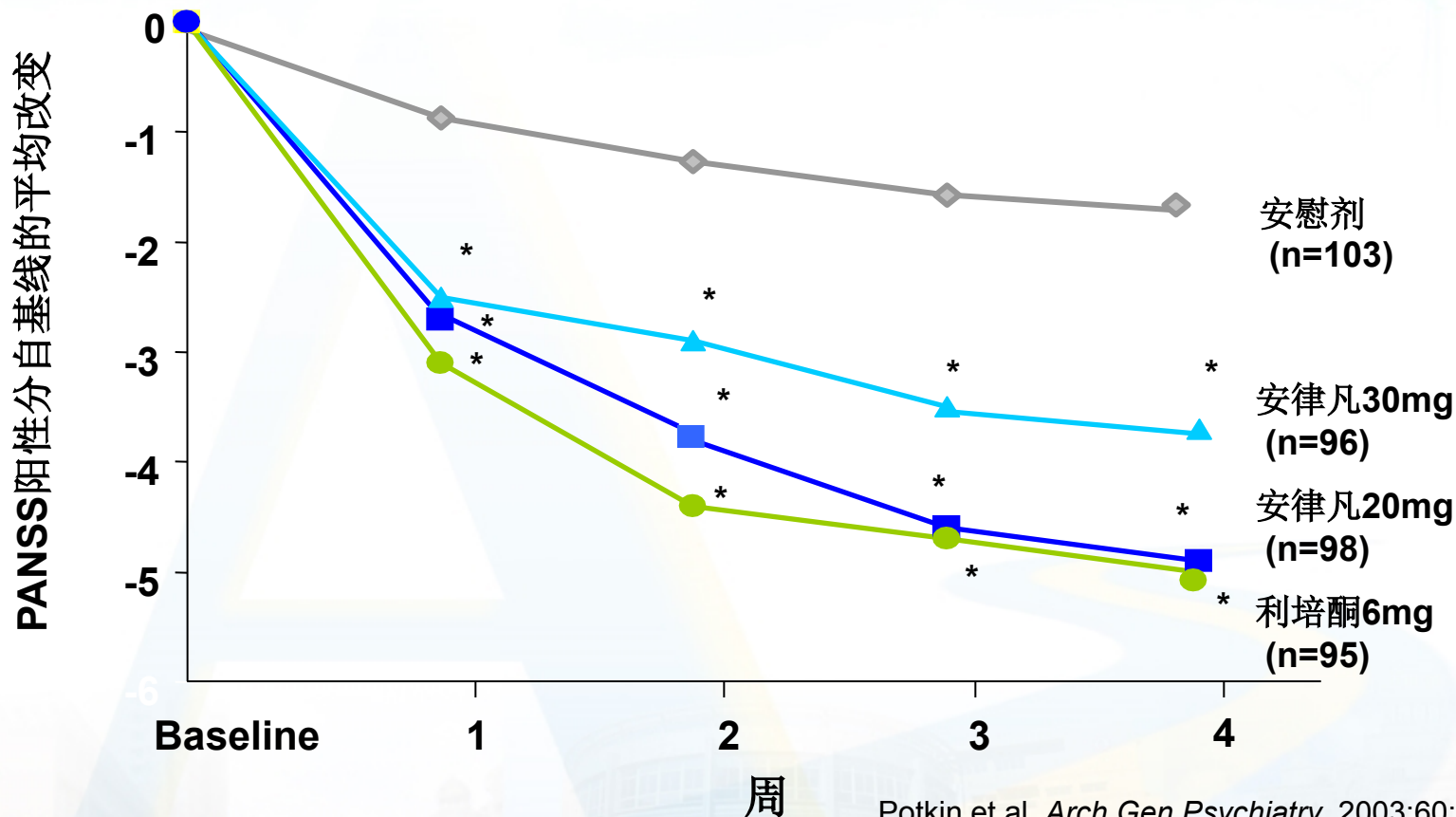
Eli Lilly, Data on File

安律凡、利培酮与安慰剂治疗精神分裂症和分裂情感性精神障碍患者的研究

- 随机、双盲、安慰剂对照、平行研究
- 入组N=404例
 - 安律凡20mg组=101
 - 安律凡30mg组=101
 - 利培酮6mg组=99
 - 安慰剂组=103
- 完成N=242
- 为期4周的双盲研究
 - 404例患者
 - 随机接受安律凡20mg/d或30mg/d、安慰剂或利培酮6mg/d治疗
 - 疗效评估
 - PANSS量表, CGI量表
 - 安全性和耐受性评估包括椎体外系症状以及对体重、泌乳素和校正的QT间期影响

安律凡治疗急性期阳性症状疗效快速、持久

安律凡第一周起即迅速起效且疗效持续，急性期疗效和利培酮相当



Potkin et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:681-90

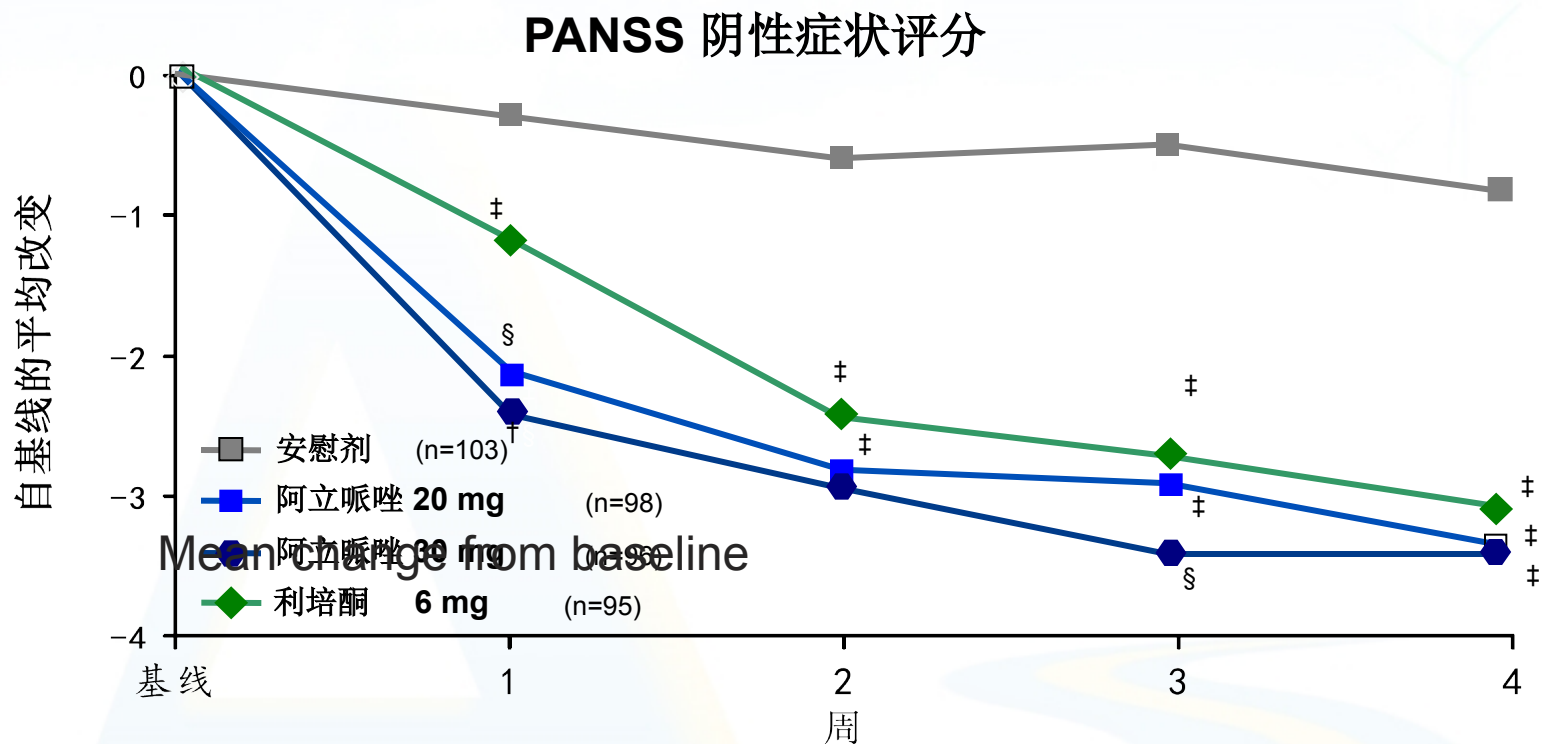
*和安慰剂相比有显著差异, LOCF, $P < 0.05$.

基线PANSS总分均数 91.6-94.1.

基线 PANSS 阳性症状分: 24.1-24.8

• 江开达 •

与利培酮相比：安律凡更快改善阴性症状



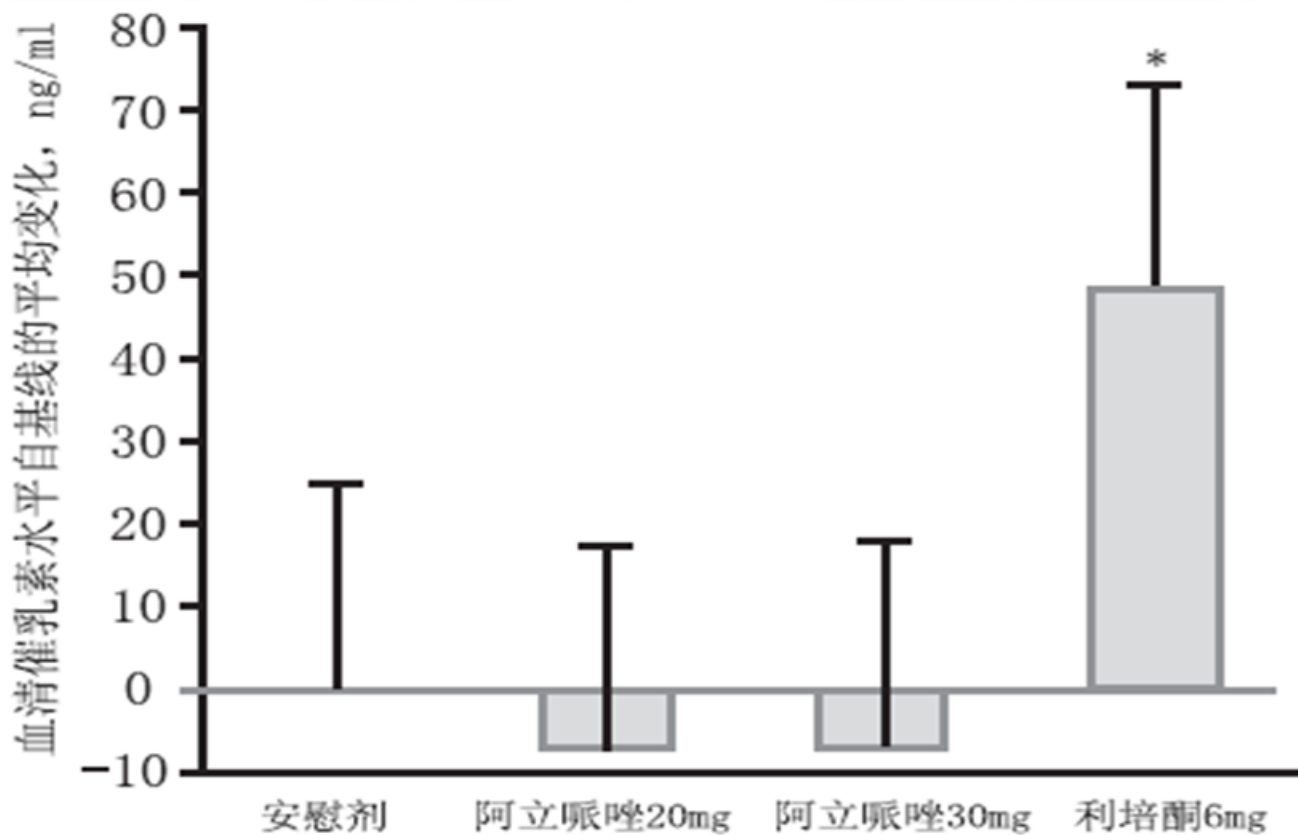
数据来自一项 4 周的 (n=404) 治疗急性精神分裂症或分裂情感性精神障碍的试验。¹

*末次观察推进法。†P<0.05; ‡P<0.01; §P<0.001 vs 安慰剂。平均基线范围 23.0-24.3。

1. Potkin et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:681.

2. Data on File. Otsuka America Pharmaceutical, Inc., Rockville, MD.

安律凡对血清泌乳素影响明显小于利培酮

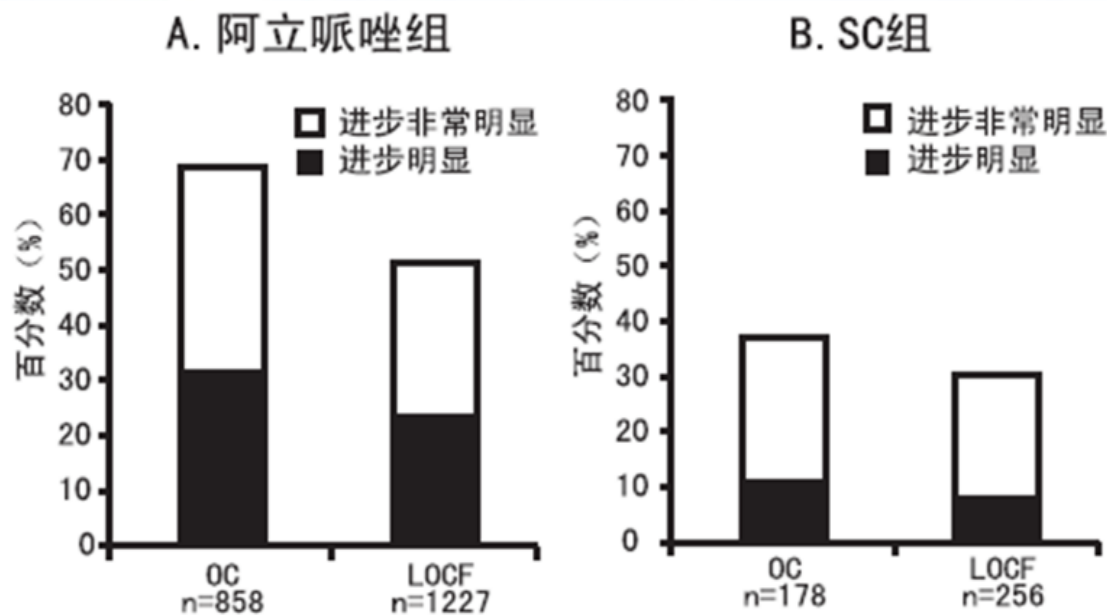


1. Potkin et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:681.
2. Data on File. Otsuka America Pharmaceutical, Inc., Rockville, MD.

前瞻性、多中心、随机、对照、开放研究观察治疗精神分裂症和分裂情感性精神障碍的有效性： 安律凡治疗的有效性研究（BETA）

- 多中心、开放性研究
- 入组 **N=1599**名
 - 安律凡组 **N=1295**
 - 其他抗精神病药物组 **N=304**
- 完成 **N=1015**
 - 安律凡组 **N=842**
 - 其他抗精神病药物组 **N=173**
- 为期8周的多中心开放研究，安律凡起始剂量**15mg/d**，剂量调整范围**10—30mg/d**。
- 对照组药物由医生根据患者的不同情况、按照药物的处方指南分别选择特定的药物和相应的剂量
- 主要疗效评价指标为临床总体印象量表，在研究结束时评定安律凡的疗效。次要评价指标包括有效率以及由患者和照料者评定的药物选择偏好评级。

BETA 研究： 安律凡的有效率高于其他抗精神病药物



Weekly assessments: OC analysis; end point assessment: LOCF analysis (patient samples: aripiprazole=1214, ziprasidone=99, risperidone=49, quetiapine=47, olanzapine=29, others=21)
Response refers to prior antipsychotic medication.
Data on file, Bristol-Myers Squibb Company and Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/778116051034007003>