

• 新药述评 •

治疗注意缺陷多动障碍的长效缓释药物——MYDAYIS

毛凡, 谢菲, 张志伟*

(国家应急防控药物工程技术研究中心 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

【摘要】 MYDAYIS 是由 Shire 公司研制的由单一实体苯丙胺混合盐组成的中枢神经系统兴奋剂, 2017 年 6 月, FDA 批准其用于治疗 13 岁及以上患者的注意缺陷多动障碍。MYDAYIS 采用的创新长效缓释剂型包含有 3 种类型的药物释放珠粒, 可持续释放有效成分, 药效可维持 16 h, 每日只需口服 1 次, 为患者提供了极大的便利。经 5 项临床试验证实了其临床疗效。本文就 MYDAYIS 的基本信息、作用机制、药动学、临床试验及应用等研发动态作一概述, 以期为临床用药起到指导作用。

【关键词】 注意缺陷多动障碍; MYDAYIS; 苯丙胺; 缓释胶囊

【中图分类号】 R587.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)12-0004-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.12.002

Long-acting drug for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder —— MYDAYIS

MAO Fan, XIE Fei, ZHANG Zhi-wei*

(National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

【Abstract】 MYDAYIS is a central nervous system stimulant composed of a single entity amphetamine mixed salt developed by Shire Corporation, which has been approved by FDA for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in patients aged at 13 years old and older in June 2017. This innovative long-acting sustained-release drug contains three kinds of drug release pellets, which can be sustainably released, and the effect of this drug can sustain for 16 hours in the case of only once a day. MYDAYIS provides great convenience for patients, and the evaluation results of 5 clinical studies confirmed the significant efficacy of this drug. In this paper, the basic information, mechanism of action, pharmacokinetics, clinical trials and applications of MYDAYIS are summarized in order to guide the clinical use of this drug.

【Key words】 attention deficit hyperactivity disorder; MYDAYIS; amphetamine; modified-release capsule

注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是儿童最常见的神经行为障碍, 可以显著影响儿童的注意力、学习成绩、社会交往和幸福感的产生。美国儿科学会于 2000 年首次发表了关于儿童多动症诊断和评估的临床建议^[1]。1 项针对全球 18 岁以下人群的调查显示, ADHD 患病率为 5.29%^[2], 我国报道的学龄儿童 ADHD 患病率为 4% ~ 9%^[3-8]。ADHD 的病因和发病机制尚不完全清楚, 一般认为 ADHD 由遗传、生理、环境、心理等多种因素引起。其中, 被诊断

患有 ADHD 的儿童, 其病情可能会延续至青春期或成人阶段^[9-10]。

目前, ADHD 的治疗手段主要包括药物治疗、心理治疗和综合治疗等^[11]。治疗 ADHD 最常用的药物是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 兴奋剂, 其特征是作用快、疗效好, 且不良反应较少。苯丙胺类药物属于 CNS 兴奋剂, 自 1937 年 Bradley 首次报道口服苯丙胺治疗 ADHD 取得成功后, 苯丙胺类药物至今仍然保持着一线用药的地位。MYDAYIS 是由美国 Shire 公司开发的

[收稿日期] 2017-10-26

[作者简介] 毛凡, 女, 本科; 研究方向: 药物分析; Tel: (010)66930673-702; E-mail: 411647976@qq.com

[通讯作者] * 张志伟, 男, 博士; 研究方向: 药物代谢和新药管理; Tel: (010)66931606; E-mail: 13811749475@163.com

苯丙胺混合盐药物,该药于2017年6月获得FDA批准用于治疗13岁及以上的注意力缺陷多动障碍患者。MYDAYIS为长效缓释胶囊剂型,其包含3种类型的药物释放珠粒,可持续释放有效成分,口服后第1类珠粒迅速释放,第2类珠粒缓慢释放,第3类珠粒提供额外的缓释效果。MYDAYIS的创新之处在于其口服后药效可维持16 h^[12]。相比之下,目前市场上的长效缓释药物药效只能持续8~12 h,其用法通常是在使用速释药物4 h后再加服缓释药物^[13]。MYDAYIS的上市为ADHD患者提供了更大的便利,患者每天只需服药1次。本文就MYDAYIS的基本信息、作用机制、药动学、临床试验及应用等研发动态作一概述,以期能为医院临床用药起到指导作用。

1 基本信息

MYDAYIS是由美国Shire公司开发的1种中枢神经系统兴奋剂,用于治疗13岁及以上患者的注意力缺陷多动障碍。MYDAYIS活性成分为单一实体苯丙胺的4种等重量的混合盐:右旋苯丙胺(D-苯丙胺)硫酸盐和苯丙胺硫酸盐,右旋苯丙胺糖酸盐和苯丙胺天冬氨酸水合物。Shire公司最早在2006年向FDA提交了MYDAYIS的上市申请,但FDA一直对该药的临床试验结果不满意。之后Shire公司又开展了一系列临床试验证实了其安全性和有效性,该药最终于2017年6月获批上市。

MYDAYIS为长效缓释胶囊,胶囊中含有3种药物释放珠粒,分为立即释放珠粒和两种不同类型的缓释珠粒。口服后药效可持续16 h。MYDAYIS有12.5、25、37.5和50 mg 4种规格,均为口服给药。推荐起始剂量为12.5 mg,早晨醒后服用,根据患者的治疗需要和反应,剂量可每周调整1次,以12.5 mg的增量调整,推荐成人(18~55岁)最大使用剂量为50 mg·d⁻¹,儿童最大使用剂量为25 mg·d⁻¹。

2 作用机理

苯丙胺是一种对中枢神经系统具有显著兴奋作用的合成药物(统称苯丙胺类),其可通过阻断突触前神经元对去甲肾上腺素和多巴胺的再摄取,增加这些单胺物质释放至外神经元间隙,从而改善

ADHD患儿的注意力缺陷、多动及冲动的症状。但苯丙胺对ADHD的治疗机制目前尚不明确。

3 药代动力学

MYDAYIS中主要成分为D-苯丙胺和L-苯丙胺,比例为3:1。在药代动力学研究过程中,以健康成年人(19~52岁)和患有ADHD的儿科患者(6~17岁)为研究对象,将D-苯丙胺和L-苯丙胺以口服给药。给药后,儿科患者血浆中D-苯丙胺和L-苯丙胺在浓度在7~10 h达到峰值,成年人血浆中D-苯丙胺和L-苯丙胺浓度在8 h达到峰值。儿科患者和成人血浆中D-苯丙胺的平均半衰期为10~11 h, L-苯丙胺为10~13 h。

3.1 吸收

MYDAYIS剂量在12.5~50 mg范围内的吸收呈线性。第7~8 d达到稳态,平均累积率为1.6。测量MYDAYIS胶囊单次给药37.5 mg后60 h内患者D-苯丙胺和L-苯丙胺的血浆浓度,对比给药12.5 mg立即释放型苯丙胺8 h后再给药25 mg持续释放苯丙胺混合盐患者的D-苯丙胺和L-苯丙胺的血浆浓度,单次给药37.5 mg的患者D-苯丙胺和L-苯丙胺血浆浓度在8 h达到峰值,而2次给药的患者D-苯丙胺和L-苯丙胺血浆浓度分别在5 h与10 h达到峰值。

高脂肪膳食不影响苯丙胺的吸收。体外试验显示,在20%以及40%的酒精存在的情况下,MYDAYIS胶囊中苯丙胺释放的速率明显增加。

3.2 代谢

据报道,苯丙胺中苯环的4位可被氧化形成4-羟基苯丙胺,或侧链的 α 或 β 碳可被氧化分别形成 α -羟基苯丙胺或去甲麻黄碱。去甲麻黄碱和4-羟基苯丙胺都具有活性,其随后可被氧化形成4-羟基降麻黄碱。 α -羟基苯丙胺脱氨基形成苯丙酮,再氧化成与甘氨酸缩合的马尿酸、苯甲酸及其葡萄糖醛酸结合物。尽管参与苯丙胺代谢的酶尚未明确,但已知CYP2D6参与形成4-羟基-苯丙胺的过程。由于CYP2D6具有遗传多样性,所以苯丙胺在不同人群中的代谢可能存在差异。

3.3 排泄

D-苯丙胺和L-苯丙胺及其代谢产物主要经肾脏排泄。在正常pH值的尿液中,使用剂量的苯丙胺约有30%~40%可在尿中回收,约一半的使用剂

量的苯丙胺代谢产物可在尿液中回收；苯丙胺在尿液中的回收率受到尿液 pH 与流量的影响。碱性尿液 pH 值导致较少的电离并降低肾脏清除率，酸性 pH 值和高流量导致肾脏排出增加。苯丙胺的尿液回收率范围为 1% ~ 75%，肝脏代谢的比例也受到尿液 pH 值的影响。因此，肝功能和肾功能障碍都有可能改变其消除苯丙胺，并可能导致长时间的暴露。

4 药物相互作用

与 MYDAYIS 有严重相互作用的药物见表 1。

此外，苯丙胺可引起血浆皮质类固醇水平显著升高，在夜晚增加最为明显；苯丙胺也可能会干扰尿类固醇的测定。

5 临床研究

通过成年人的 3 项短期临床试验（18 ~ 55 年，

表 1 与 MYDAYIS 有严重临床反应的药物

药物	详细内容
单胺氧化酶抑制剂	
临床影响	MAOI 抗抑郁药可减缓苯丙胺代谢，增加苯丙胺对去甲肾上腺素和其他单胺类从肾上腺素能神经末梢释放引起头痛和其他高血压危象征兆的作用。有毒的神经影响和恶性高热可能发生，有时会导致致命的结果
介入	使用 MAOI 14 d 内不要服用 MYDAYIS
药物	司来吉兰，异卡波肼，苯乙肼，反苯环丙胺
5- 羟色胺能药物	
临床影响	同时使用苯丙胺和 5- 羟色胺类药物会增加 5- 羟色胺综合征的风险
介入	以较低剂量开始并监测患者的症状和体征，特别是在开始服用 MYDAYIS 和剂量增加期间。如果 5- 羟色胺综合征发生，停止 MYDAYIS 和使用的 5- 羟色胺能药物
药物	选择性血清素再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), 血清素去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI)，曲坦类，三环类抗抑郁药，芬太尼，锂，曲马多，色氨酸，丁螺环酮，圣约翰草
碱化剂	
临床影响	可能增加对苯丙胺的暴露，加剧苯丙胺的作用
介入	联合使用 MYDAYIS 与胃肠或尿碱化剂时应谨慎
药物	胃肠碱化剂（例如碳酸氢钠）；质子泵抑制剂（例如奥美拉唑） 尿碱化剂（例如乙酰唑胺，一些噻嗪类）
酸化剂	
临床影响	降低苯丙胺的血药浓度和疗效
介入	根据临床反应缓慢增加 MYDAYIS 药量
药物	胃肠酸化剂，例如胍乙啶，利血平，谷氨酸 HCl，抗坏血酸； 尿酸化剂，例如氯化铵，酸式磷酸钠，乌洛托品盐
三环类抗抑郁药	
临床影响	可以增强三环类或拟交感类药物的活性，导致脑中 D - 苯丙胺浓度持续增加；导致对心血管的影响
介入	经常监测并调整 MYDAYIS 剂量或根据临床反应使用替代疗法
药物	地昔帕明，普罗替林
CYP2D6 抑制剂	
临床影响	可能会增加苯丙胺的暴露量
介入	从较低剂量开始服用 MYDAYIS，监测并调整 MYDAYIS 剂量，或使用基于临床反应的替代疗法
药物	帕罗西汀和氟西汀（也是 5- 羟色胺能药物），奎尼丁，利托那韦
胃 pH 调节剂	
临床影响	可能会影响 MYDAYIS 动力学特性导致暴露量增加
介入	监测患者临床变化，或使用基于临床反应的替代疗法
药物	奥美拉唑，艾美拉唑，泮托拉唑，西咪替丁

研究1、2和3)与儿科患者的2项短期临床试验(13~17岁,研究4和5)确定MYDAYIS在ADHD治疗中的疗效。临床试验1和3中成人使用剂量12.5、25和37.5 mg;临床试验2中使用剂量为50 mg。研究1是1项为期4周的随机、双盲、多中心、安慰剂对照、效应剂量、安全性和有效性试验,在275名18~55岁符合ADHD的DSM-5诊断标准的成年人中进行。患者以1:1:1的比例随机分配给2个MYDAYIS治疗组和1个安慰剂组。研究中第1组接受12.5 mg·d⁻¹的剂量;第2组初始剂量为12.5 mg,至第3周达到37.5 mg·d⁻¹的目标剂量并维持。第3组接受安慰剂。主要疗效评估指标为第4周受试者ADHD评分量表(Rating Scale, RS)总分与基线相比的变化。受试者在第1次服用双盲研究药物之前进行评估,评估的ADHD-RS总分作为基线,通常基线评估在第2次访视中进行。在第6次(第4周)访视时,与安慰剂组相比,两个MYDAYIS治疗组ADHD-RS总分的变化均显示出其统计学有效性,同时患者的临床总体印象改善(Clinical Global Impression of Improvement, CGI-I)得分经统计学验证显著增加。

在符合DSM-IV TR标准的ADHD成人患者中,进行了MYDAYIS 25 mg·d⁻¹(研究3)和50 mg·d⁻¹(研究2)的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、交叉研究。使用PERMP量表(Permanent Product Measure of Performance, PERMP)得分评估MYDAYIS的有效性,PERMP是1项涉及技能调整的数学测试用来衡量ADHD患者的注意力。分别在患者服用MYDAYIS后的2、4、8、12、14和16 h使用PERMP进行评估,与安慰剂相比,MYDAYIS疗效(研究2与研究3)在2 h、4~16 h均达到统计学显著性。在研究2的补充分析中,使用MYDAYIS的最大批准使用剂量(50 mg),在服药后2~16 h与安慰剂相比显示出其统计学有效性。

研究4是1项为期4周的随机、双盲、多中心、安慰剂对照、剂量优化、安全性和有效性试验,有157名符合DSM-IV TR标准的13至17岁的儿科ADHD患者参加。受试者以1:1的比例被随机分配至MYDAYIS治疗组或安慰剂组。试验从12.5 mg·d⁻¹的剂量开始至达到至最大剂量25 mg并维持。

主要疗效评估指标为第4周ADHD-RS-IV总

分的基线变化。基线总分是在服用前最后1次有效的ADHD-RS-IV总分,通常在第2次访视时评估。与安慰剂相比,在第6次访视(第4周)时ADHD-RS-IV总分改变显示出MYDAYIS具有统计学显著的治疗效果。MYDAYIS在第6次访视(第4周)的临床总体改善印象(CGI-I)评分上也显示出统计学显著改善。

研究5是1项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的交叉试验,使用25 mg·d⁻¹剂量的MYDAYIS治疗符合DSM-IV TR标准的ADHD青少年患者中。分别在患者服用MYDAYIS后的2、4、8、12、14和16 h进行PERMP评估,与安慰剂相比,MYDAYIS显示出统计学有效性。

在成年人和儿童患者中,未发现药效有性别和种族的差异。

6 不良反应与注意事项

6.1 滥用和依赖

MYDAYIS有滥用和依赖的可能。在使用前需评估滥用风险,并在治疗中监测滥用和依赖的迹象。

6.2 严重的心血管反应

已知心脏结构异常、心血管疾病、严重心律失常、冠状动脉疾病和其他严重心脏问题的患者应避免使用MYDAYIS。在服用MYDAYIS期间发生劳力性胸痛,不明原因晕厥或心律失常的患者需进一步评估。

6.3 血压和心率增加

在服用MYDAYIS治疗期间应监测患者的心率和血压。

6.4 精神障碍不良反应

在治疗前,应检查患者是否有躁狂发作的风险(例如伴有抑郁症状或有自杀家族史,双相情感障碍和抑郁症的共病或病史)。

6.5 长期抑制生长

监测使用MYDAYIS治疗的儿科患者的生长情况(体重和身高)。在MYDAYIS为期4周的对6~17岁ADHD患者进行的试验中,与安慰剂组的体重增加相比,MYDAYIS组体重减轻。

6.6 外周血管病变,包括雷诺现象

MYDAYIS可能引起周围血管病变包括雷诺现象。在使用MYDAYIS治疗期间,应监测指端变化。某些患者需要进一步的临床评估。

6.7 癫痫发作

有癫痫发作史的患者、无癫痫发作但脑电图异常的患者以及无癫痫发作史且没有脑电图异常的患者使用 MYDAYIS 可能会降低惊厥阈。癫痫发作时，应停止使用 MYDAYIS。

6.8 5-羟色胺综合征

在服用 MYDAYIS 期间如果出现 5-羟色胺综合征，应立即停用 MYDAYIS 和同时使用的 5-羟色胺能药物，并对症治疗。如果临床需要联用 MYDAYIS 与其他 5-羟色胺能药物或 CYP2D6 抑制剂，以较低剂量开始服用 MYDAYIS，并密切监测以防发生 5-羟色胺综合征。

6.9 错误用药导致过量的可能性

为避免替代错误和剂量过大，请勿按照毫克（mg）计量来替换其他不同的苯丙胺产品，因为不同的苯丙胺产品成分不同且药代动力学曲线不同。

7 特殊人群作用

7.1 孕妇

关于苯丙胺在孕妇中使用的资料有限，不足以说明药物与重大生育缺陷和流产的相关性。而不良妊娠事件，包括早产和低出生体重，在依赖苯丙胺的母亲所生产的婴儿中已经证实。

7.2 哺乳期作用

没有关于母乳喂养婴儿的不良影响的报道。苯丙胺暴露对婴儿的长期神经发育的影响尚属未知，大剂量的右旋苯丙胺可能会干扰泌乳。由于可能发生严重的婴儿不良反应，包括心血管反应严重，血压升高和心率升高的生长和外周血管病变，不推荐服用 MYDAYIS 的患者在治疗期间母乳喂养。

7.3 儿科用药

13~17 岁 ADHD 患者使用 MYDAYIS 治疗的安全性和有效性已经被证实。12 岁以下的儿科患者尚未建立安全性和有效性评价。在治疗过程中应监测生长情况，不能达到预期生长或体重增加的需要中断治疗。

7.4 老年人作用

临床研究没有足够数量的 65 岁以上受试者来评估他们与年轻受试者的反应是否不同。已报道的临床经验尚不能确认老年患者与年轻患者的反应差异。

7.5 肾功能不全者

由于严重肾功能不全患者（GFR: 15~30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²）的苯丙胺清除率降低，应减少其使用的最大剂量。年龄在 13~17 岁的严重肾功能不全的儿童患者可以给予推荐的起始剂量，但剂量不能更高。终末期肾脏病患者不推荐使用 MYDAYIS（GFR < 15 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²）。

8 国内外研究现状

MYDAYIS 已获得美国 FDA 的批准上市，但其尚未在中国提交新药注册申请，同时，该药在中国已有相关知识产权保护，专利 CN1684668 对苯丙胺盐的缓释传递系统进行保护，该专利于 2023 年 9 月到期。

9 结语

ADHD 是 1 种始于儿童期常见的神经发育障碍、对患者的学习与生活造成严重干扰的疾病。CNS 兴奋剂一直是治疗 ADHD 的一线药物，有助于改善患者注意力，改善多动，减少不良行为等。本文介绍的 MYDAYIS 是 Shire 公司开发的苯丙胺单一实体混合盐型长效缓释胶囊，用于治疗 13 岁及以上患者，临床证明安全有效。该药每日只需服用 1 次，口服给药后药效可持续作用 16 h，为 ADHD 患者提供了便利。为避免 MYDAYIS 可能引发的不良反应及药物依赖，该药须在使用前进行风险评估并在使用过程中进行监测。

【参考文献】

- [1] Wolraich M, Brown L, Brown R T, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(5): 1007-1022.
- [2] Polanczyk G, de Lima M S, Horta B L, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis[J]. *Am J Psychiatry*. 2007, 164(6): 942-948.
- [3] 王丽卿, 李巧, 张荣, 等. 海口市 6-18 岁学生注意缺陷多动障碍现状调查[J]. *医学与社会*, 2016, 29(2): 90-107.
- [4] 杨本付, 宋红梅, 刘秀惠, 等. 济宁市儿童多动症及影响因素的现状调查[J]. *公共卫生与预防医学*, 2008, 19(1): 34-37.
- [5] 孙丹, 杨勇, 宋彦, 等. 牡丹江市小学生多动症的流行病学调查[J]. *四川精神卫生*, 2008, 21(3): 164-166.
- [6] 尹士奇. 上海浦东区 1350 名小学生心理卫生情况抽样调查[J]. 中

- 国临床康复, 2006, 10(26): 104-106.
- [7] 周克英, 高美好, 杨春何, 等. 深圳市小学儿童注意力缺陷多动障碍流行病学调查 [J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(9): 689-692.
- [8] 史良俊, 王芳. 四川省乐山市 4~9 岁儿童注意缺陷多动障碍的流行病学调查 [J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(11):1734-1735.
- [9] Biederman J, Faraone S V, Milberger S, et al. Predictors of persistence and remissions of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study[J]. Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996, 35(3):343-351.
- [10] Biederman J, Faraone S V, Spencer T, et al. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder[J]. Am J Psychiatry, 1993 (150):1792-1798.
- [11] 刘桂春, 刘双全, 赵晓英. 新编心理学教程 [M]. 北京: 北京邮电大学出版社, 2014, 313-316.
- [12] Shire office of clinical pharmacology review [DB/OL]. (2017-05-21)[2017-10-05]www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm571775.pdf.
- [13] Shire, clinical review [DB/OL]. (2017-06-08)[2017-10-05]www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm571774.pdf.