

## 治疗白天过度嗜睡药物 solriamfetol 的药理作用与临床评价

刘映聪, 张海英\*

北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044

**【摘要】** Solriamfetol 是一种多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 作为一种孤儿药, 被美国食品药品监督管理局(FDA)批准, 用于减少发作性睡眠及阻塞性睡眠呼吸暂停患者的白天过度嗜睡, 改善其觉醒维持状态。本文针对 solriamfetol 的基本信息、作用机制、药物代谢动力学、临床疗效、不良反应、用法用量及药物相互作用等进行综述, 旨在为临床用药提供参考。

**【关键词】** solriamfetol; 多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂; 发作性睡眠; 阻塞性睡眠呼吸暂停

**【中图分类号】** R74

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2020)09-0006-04

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.09.002

### Pharmacology and clinical evaluation of solriamfetol—a treatment for excessive daytime sleepiness

LIU Yi-cong, ZHANG Hai-ying\*

Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

白天过度嗜睡可以是多种疾病的症状体现, 包括发作性睡眠及阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)。全球约4%的人患有 OSA, 即使进行持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗, 仍会有12%~65%的患者存在过度嗜睡症状<sup>[1]</sup>。发作性睡眠全球患病率为0.02%~0.18%, 我国患病率约为0.033%。其表现为日间发作性过度睡眠、猝倒发作和夜间睡眠障碍<sup>[2]</sup>。《国际睡眠障碍分类》(第三版)(International Classification of Sleep Disorder, 3rd edition, ICSD-3)根据是否伴猝倒以及脑脊液下丘脑分泌素-1(hypocretin-1, HCRT-1)含量是否下降, 将发作性睡眠分为1型和2型<sup>[3]</sup>。传统的发作性睡眠药物治疗包括3方面: 精神振奋剂治疗日间嗜睡、抗抑郁剂改善猝倒症状和镇静催眠药治疗夜间睡眠障碍。传统的精神振奋剂首选莫达非尼, 次选哌甲酯缓释片, 但存在潜在的滥用性、心理依赖性和耐受性<sup>[2]</sup>。Solriamfetol 为新型的唤醒促进剂, 是一种多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor, DNRI),

突然停药后不存在依赖性<sup>[4]</sup>。本文针对 solriamfetol 的基本信息、作用机制、药物代谢动力学、临床试验、不良反应及药物相互作用等方面进行综述, 以期临床用药提供参考。

### 1 基本信息

2019年3月20日, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了 Jazz 制药公司生产的 solriamfetol, 用于改善和减少患有发作性睡眠(伴或不伴有猝倒)或 OSA 的成年患者的白天过度嗜睡。Solriamfetol 由苯丙氨酸衍生而成, 其化学结构见图1。

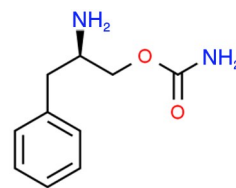


图1 Solriamfetol 的化学结构式

\*通信作者: 张海英, E-mail: zhhy-pharm2002@163.com

## 2 作用机制

Solriamfetol 改善发作性睡病和 OSA 导致的日间嗜睡的作用机制尚不明确,但其功效应与其 DNRI 活性有关<sup>[4]</sup>。一项针对雄性小鼠通过行为观察和记录脑电图(electroencephalogram, EEG)活动的实验证实,小鼠接受 150 mg/kg 的 solriamfetol 后, $\theta$  振荡明显减慢,并且在 7 ~ 20 Hz 范围内 EEG 功率降低,并伴有  $\gamma$  活性的增加, $\beta_2$  活性也特异性增加,这一点与苯丙胺或莫达非尼诱导清醒的方式有着显著的差别。相对于等剂量的 d-苯异丙胺(6 mg/kg),solriamfetol(150 mg/kg)不造成刻板行为或明显的自发活动,且不会产生反弹性失眠症<sup>[5]</sup>。体外和体内研究显示,不同于传统的精神振奋剂莫达非尼和苯丙胺,solriamfetol 对多巴胺和去甲肾上腺素转运蛋白具有双重再摄取抑制活性,治疗剂量下对血清素活性基本无影响,且不会促进多巴胺、去甲肾上腺素或 5-羟色胺的释放。

## 3 药物代谢动力学

每日重复口服给药 42 ~ 1008 mg(推荐剂量的 0.28 ~ 6.7 倍)范围内,solriamfetol 药物代谢动力学呈线性。连续给药,3 d 后达稳态血药浓度,每日 1 次给药造成的药物蓄积最小(约为单次给药的 1.06 倍)。本品口服生物利用度约为 95%,中位达峰时间( $T_{max}$ )为 2 h(范围 1.25 ~ 3 h),生物利用度、最大血药浓度( $C_{max}$ )和药时曲线下面积( $AUC_{inf}$ )受食物影响很小,但高脂饮食会使中位  $T_{max}$  延迟约 1 h。Solriamfetol 的表观分布容积约为 199 L。在人血浆中浓度为 0.059 ~ 10.1 mg/mL 时,其血浆蛋白结合率为 13.3% ~ 19.4%。本品一级消除,其表观平均消除半衰期约为 7.1 h,在体内极少被代谢,约 95% 以原型从尿液中排出,不足 1% 以次要的无活性代谢产物 N-乙酰基 solriamfetol 形式排出,肾清除率(18.2 L/h)占表观总清除率(19.5 L/h)的 93.3%<sup>[4]</sup>。与肾功能正常者相比,solriamfetol 在轻、中、重度肾功能不全患者体内半衰期分别延长了约 1.2、1.9 和 3.9 倍。在终末期肾病患者中,solriamfetol 的 AUC 和半衰期显著增加。血液透析可以清除 21% 的 solriamfetol,中

位  $T_{max}$  值通常不受肾脏损害的影响<sup>[6]</sup>。

## 4 临床疗效

Solriamfetol 的上市是基于多项 TONES (Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Narcolepsy Excessive Sleepiness) 研究项目下的 III 期临床试验结果。在总计超过 900 例患有白天过度嗜睡的发作性睡病或 OSA 患者中,采用觉醒维持实验(maintenance of wakefulness test, MWT)和 Epworth 嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)评估清醒和嗜睡程度,使用患者总体变化印象量表(patient global impression of change scale, PGIC)评估总体症状严重程度的变化,4 项研究均证实相较于安慰剂本品能够显著改善患者觉醒维持时间和嗜睡评分。

为期 12 周针对成年发作性睡病患者的多中心、随机、双盲、对照平行组研究(NCT02348593)中,239 位患者被随机分为 4 组,分别口服本品(每次 75、150 或 300 mg/d,每日 1 次)或安慰剂。150 mg 剂量组的患者起始剂量为 75 mg/d,使用 3 d 后增加到 150 mg/d。研究主要疗效终点为在第 12 周时 MWT 和 ESS 评分相较基线的改变,次要终点是 PGIC 报告为改善的受试者百分比。在第 12 周时,与安慰剂组相比,150 mg 组患者的 MWT 治疗效果差异为 7.7 min,ESS 治疗效果差为 3.8 分,改善情况从第 1 周起持续到第 12 周均显著。与安慰剂组相比,150 和 300 mg 组患者 PGIC 改善有显著性差异( $P < 0.001$ );75 mg 组情况有所改善,但差异无统计学意义。给药剂量由大到小的各组患者情况改善比例分别为 84.7%、78.2% 和 67.8%,安慰剂组 39.7%。在第 12 周时,150 mg 组与安慰剂相比,给药后约 1 ~ 9 h 表现出觉醒性改善。通过多导睡眠监测仪测得本品不会影响夜间睡眠。4 组患者人口统计学和基线疾病特征相似,平均年龄为 35 岁,白种人占 80%,非裔美国人占 14%,亚裔占 3%,男女比例 7:13,大约 51% 的患者同时患有脑瘫,对不同的亚组进行检查显示,不同年龄、种族、性别和是否脑瘫的患者对本品反应无差异<sup>[7]</sup>。

在另一项为期 12 周的多中心、随机、双盲对照研究(NCT02348606)中,476 例根据 ICSD-3 标准确诊为 OSA 的患者随机分配为 4 组,分别接受本品(每次

37.5、75或150 mg/d,每日1次)或安慰剂<sup>[4]</sup>。150 mg组患者在前3 d接受75 mg/d,然后再增加到150 mg/d。共同主要疗效终点为在第12周时MWT和ESS评分相较基线的改变,次要终点是PGIC报告为改善的受试者百分比。与安慰剂组相比,37.5、75和150 mg组患者的MWT治疗效果差异分别为4.5、8.9和10.7 min,ESS治疗效果差异分别为1.9、1.7和4.5分,结果改善差异均有统计学意义。其效果第1周起很明显,持续至第12周。与安慰剂组相比,给药组PGIC改善的受试者百分比变化差异均有统计学意义。第12周时,与安慰剂组相比,3个剂量组给药后约1~9 h,均表现出觉醒性改善。通过多导睡眠监测仪测得夜间睡眠不受影响。安慰剂组和给药组的患者对基础阻塞性睡眠呼吸暂停治疗装置的依从性相似,且在12周的研究期内均未发生变化。各组人口统计学和基线疾病特征相似,平均年龄55岁,37%为女性,对不同的亚组进行检查显示,不同年龄、种族和性别患者对本品反应差异均无统计学意义<sup>[4]</sup>。

2项随机撤药对照研究(NCT02348619和NCT0-2348632)分别证实了solriamfetol在短期和长期使用本品的发作性睡病和OSA患者中改善觉醒和减少白天过度嗜睡作用的维持效果。为期6周和52周的多中心、双盲、对照随机撤药研究分别纳入174例未使用过本品的OSA成年患者和638例已完成本品先前试验的发作性睡病或OSA的成年患者。在为期2周的开放标签阶段,2组患者均以起始剂量75 mg/d口服本品,然后维持或逐渐增量75~300 mg/d不等的最大耐受剂量,继而分别持续2周及6个月稳定接受该剂量治疗,此后2组分别有124例和282例(发作性睡病79例;OSA 203例)患者PGIC改善了很多或非常多且MWT和ESS结果改善的患者进入双盲撤药阶段。在为期2周的撤药阶段,2组患者均以1:1的比例随机分配继续服用原剂量或改用安慰剂。与仍使用solriamfetol的患者相比,2组随机分配接受安慰剂治疗的患者的嗜睡情况均显著恶化,差异有统计学意义<sup>[4,8]</sup>。

## 5 不良反应

Solriamfetol的不良反应主要表现在收缩压和舒

张压升高、心率加快及精神症状。在临床试验中观察到精神方面的不良反应包括焦虑、失眠和易怒。患有中度或重度肾功能不全的患者由于药物半衰期延长,可能会有更高的血压、心率升高风险和精神症状风险。

一项930人参与的为期12周的安慰剂对照试验指出,在发作性睡病患者和OSA患者中使用solriamfetol引起的常见不良反应类似,主要为头痛(16%)、恶心(7%~8%)和食欲下降(6%~9%)。其他观察到的不良反应还包括失眠、心悸、口干、便秘、焦虑、易怒、眩晕、腹泻和腹痛。这些不良反应的发生率均和用药剂量呈正相关。OSA患者中接受solriamfetol治疗的患者3%(11例)由于发生不良反应终止实验,发生率高于安慰剂(<1%),导致停药的不良反应为焦虑、心悸和躁动<sup>[4]</sup>。

对于solriamfetol长期安全性的研究中,有75%的参与者(482例)至少发生1项紧急治疗不良事件(treatment-emergent adverse events, TEAE),大多数为轻度或中度,发作性睡病和OSA患者的百分比相似,44%发生在治疗开始的前2周内。Solriamfetol联合治疗组中最常见的TEAE包括头痛(11.0%)、恶心(8.9%)、鼻咽炎(8.4%)、失眠(7.9%)、口干(7.3%)、焦虑症(7.2%)、食欲下降(5.0%)和上呼吸道感染(5.0%)。在开放标签期间,有59例(9.2%)患者因TEAE退出研究。导致退出的TEAE最常见的原因是精神异常(3.1%)、神经系统症状(2.0%)和胃肠道症状(1.2%),主要表现为焦虑症(1.1%)、头痛(0.6%)、失眠(0.6%)、烦躁不安(0.6%)、恶心(0.6%)、抑郁(0.3%)和口干(0.3%)<sup>[9]</sup>。

## 6 用法用量

开始使用solriamfetol前,应确保患者血压得到合理控制。由于本品不能治疗OSA患者潜在的气道阻塞,患者应在开始使用solriamfetol之前至少1个月开始至整个治疗期间使用持续气道正压通气进行治疗。为避免影响夜间睡眠应避免在睡前9 h内服用solriamfetol。

发作性睡病成人患者推荐起始剂量为75 mg/d,每日1次;维持剂量为75~150 mg/d,每日1次。根



据其药效和患者耐受程度,可在开始服用 3 d 后剂量加倍。成年 OSA 患者 solriamfetol 起始剂量为 37.5 mg, 推荐剂量是 37.5 ~ 150 mg, 每日 1 次, 可在至少间隔 3 d 后加倍。对于发作性睡病和 OSA 患者建议最大剂量均为 150 mg, 每日 1 次; 由于每日超过 150 mg 的剂量带来的获益不足以抵消由剂量增加造成的不良反应。中度肾功能不全患者起始剂量调整为 37.5 mg, 每日 1 次, 至少 7 d 后可根据疗效和耐受性将剂量加倍, 最大剂量 75 mg, 每日 1 次。严重肾功能不全患者 37.5 mg, 每日 1 次, 不可增大剂量。终末期肾病患者不建议使用本药<sup>[4]</sup>。

## 7 药物相互作用

由于同时使用单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)和去甲肾上腺素能药物可能会增加发生高血压反应的风险, solriamfetol 不可与 MAOI 同时服用或在停止 MAOI 治疗后的 14 d 内服用, 避免发生死亡、中风、心肌梗死、主动脉夹层、眼科并发症、子痫、肺水肿和肾衰竭。Solriamfetol 可以增加心率导致血压升高, 故合用其他可升高血压或加快心率药物可能存在风险。增加多巴胺水平或直接结合多巴胺受体的多巴胺能药物可能与 solriamfetol 相互作用, 与这两类药物合用的情况尚未评估, 建议应谨慎合用。Solriamfetol 在体内代谢极少, 很少与各类代谢酶相互影响, 因此无其他明显的药物相互作用<sup>[4]</sup>。

综上, solriamfetol 是一种新型的唤醒促进剂, 可通过抑制多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取这一新颖的机制, 改善了发作性睡病和 OSA 导致的日间嗜睡。由于 solriamfetol 不会刺激多巴胺的释放, 长时间使用不会导致药物依赖及耐受, 降低了成瘾性的风险, 可长期持续改善患者的日间嗜睡状态, 提高其生存质量。在疗效和安全性上, solriamfetol 在临床试验中与

安慰剂相比显著改善患者觉醒维持时间和嗜睡评分, 最常见的不良反应为焦虑、食欲降低、头痛和恶心, 而与其与现有精神振奋药的差异有待进一步评价。

## 【参考文献】

- [1] Strollo P J Jr, Hedner J, Collop N, et al. Solriamfetol for the treatment of excessive sleepiness in OSA: a placebo-controlled randomized withdrawal study [J]. *Chest*, 2019, 155 (2): 364-374.
- [2] 吴惠涓, 赵忠新. 中国发作性睡病诊断与治疗指南[C]. 北京: 第六届中国睡眠医学论坛暨中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会成立十周年论文集汇编, 2015: 8.
- [3] American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic & Coding Manual (ICSD3) [M]. 3rd ed. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014: 143-161.
- [4] FDA. Solriamfetol[EB/OL]. (2019-03-20)[2019-11-13]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211230s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211230s000lbl.pdf).
- [5] Hasan S, Pradervand S, Ahnaou A, et al. How to keep the brain awake? The complex molecular pharmacogenetics of wake promotion [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2009, 34: 1625-1640.
- [6] Katie Z, Dan C, Lawrence L, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of solriamfetol in participants with normal or impaired renal function and with end-stage renal disease requiring hemodialysis [J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59 (8): 1120-1129.
- [7] Thorpy M J, Dauvilliers Y, Shapiro C, et al. A randomized, placebo-controlled, phase 3 study of the safety and efficacy of solriamfetol (JZP-110) for the treatment of excessive sleepiness in patients with narcolepsy [J]. *Sleep Med*, 2017, 40: 327.
- [8] Strollo P J, Redline S, Hedner J, et al. Treatment of excessive sleepiness in patients with obstructive sleep apnea: efficacy and safety results of a 6-week, double-blind, placebo-controlled, randomized-withdrawal trial of solriamfetol (JZP-110) [J]. *Sleep Med*, 2017, 40: 316.
- [9] Malhotra A, Shapiro C, Pepin J, et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*, 2020, 43 (2): 220.

收稿日期: 2020-03-20

本文编辑: 郭美晨