

• 综 述 •

赖右苯丙胺的药理特性及其在戒毒治疗中的应用

张 鑫¹, 杜 晗¹, 周漪颖¹, 蔡雨佳¹, 王方敏¹, 徐泽民², 周文华^{1,2}

(1. 宁波大学医学院, 浙江 宁波 315211; 2. 宁波市康宁医院浙江省戒毒研究重点实验室, 浙江 宁波 315201)

摘要: 赖右苯丙胺(LDX)是右旋苯丙胺(DXA)的前体药物,在血液中被水解生成赖氨酸和 DXA,并通过 DXA 的活性形式发挥药理作用。LDX 已被美国 FDA 批准用于治疗注意缺陷与多动障碍(ADHD)和暴食症。作为中枢神经系统兴奋剂,LDX 的活性成分 DXA 诱导神经递质释放的模式与甲基苯丙胺相类似,DXA 有效地减少海洛因依赖者的可卡因使用。本文系统介绍了 LDX 的药理特点和药动力学等特性,总结了 LDX 的改善认知作用和临床应用情况,比较了 LDX 与苯丙胺的作用差异及其对中枢神经兴奋剂依赖或使用障碍的治疗,并阐述其作为替代药物治疗兴奋剂依赖的临床前景。

关键词: 赖右苯丙胺;戒毒治疗;物质使用障碍;苯丙胺类物质;药物成瘾

中图分类号:R971

文献标志码:A

文章编号:1000-3002-(2020)07-0527-07

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2020.07.006

赖右苯丙胺(lisdexamfetamine, LDX)是目前唯一一种已上市的兴奋性前体药物,与其他长效刺激剂不同,口服 LDX 不会在胃肠道中水解释放。它是无活性的母体分子,由肽键将右旋苯丙胺(dexamphetamine, DXA)的氨基与 L-赖氨酸的羧基连接,一旦进入血液,LDX 通过氨基肽酶在红细胞胞质中水解,产生活性成分 DXA^[1]。LDX 水解生成的 DXA 通过血脑屏障进入中枢神经系统结合位点,促进突触的儿茶酚胺释放,增加去甲肾上腺素能和多巴胺能神经传递,并抑制它们在中脑皮质边缘系统中的重吸收,产生欣快感和神经兴奋等行为改变^[2]。

1 药理特性

苯丙胺类药物是一种中枢神经系统兴奋剂和拟交感神经药物,当其经静脉或烟吸给药时,数分钟内就可达到血药浓度高峰,易造成药物滥用和成瘾^[3]。DXA 的药理学作用复杂,早在第二次世界大战时,曾给空军飞行员使用含有 DXA 成分的药丸,以提高警觉性和注意力^[4]。在体外,DXA 是多巴胺

转运体(dopamine transporter, DAT)、去甲肾上腺素转运体(norepinephrine transporter, NET)和单胺囊泡转运体 2 的抑制剂,同时也能抑制单胺氧化酶活性。DXA 通过刺激单胺类神经递质特别是 DA 和 NE 释放,并抑制再摄取,导致细胞外 DA、NE 和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)在突触间隙的浓度增加,它们刺激其突触后受体,增强神经能传递^[5-7]。LDX 水解生成的具有药理活性的 DXA 诱导神经递质释放的模式与此相似^[8-9]。而 LDX 作为一种无活性的前体药物,未转化为活性成分时,其血浆浓度低,半衰期短,代谢速度快,不会在体内积累,因此,对神经系统基本不产生作用^[10-11]。

2 药动力学

LDX 口服后吸收迅速,可能是通过小肠寡肽转运蛋白 1 介导的主动转运,迅速吸收。与其他长效兴奋剂不同,LDX 不是经机械的胃肠道作用吸收,而是通过生物化学作用释放入血。一旦吸收入血,LDX 就在红细胞内转化为有活性的 DXA,后者通过血脑屏障,诱导神经递质释放,该模式与甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)刺激 DA 和 NE 释放的模式相似^[11-12]。

兴奋剂的给药途径对药动力学有很大影响,一般情况下,METH 可通过口服、烫吸、烟吸和静脉注射给药,经鼻黏膜和肺泡吸收。烫吸和烟吸时,METH 的生物利用度分别为 79% 和 67%~90%,而口服时为 64%~70%,提示药物更易通过肺泡进入血

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFC1310400);宁波市生命健康科技创新团队(2015C110026);宁波市自然科学基金(2019A610293)

作者简介: 张 鑫,硕士研究生,主要从事药物成瘾机制与精神疾病研究, E-mail: 15728041357@163.com;周文华,研究员,主要从事药物成瘾与精神疾病、行为药理学和行为神经科学研究。

通讯作者: 周文华, E-mail: whzhou@vip.163.com

液^[13]。因此,通过烫吸和静脉注射给药,缩短达峰时间(T_{\max})、提高血浆中峰浓度(C_{\max}),更易造成潜在的药物滥用^[3]。通过对有兴奋剂滥用史的成人进行单剂量交叉研究,静脉注射 LDX 与静脉注射 DXA 相比,LDX 的 T_{\max} 更长, C_{\max} 更低,这可能是因为 LDX 这种前体药物在血液中的水解速度有限,因而也更安全。给予相同剂量的 LDX 或 DXA,无论是口服、静脉注射或鼻内给药,两者的药动学均无差异^[8]。

在稳定状态下,成年人口服 LDX 胶囊(70 mg)后,DXA 和 LDX 的 C_{\max} 分别为 90.1 ± 29.6 和 $(47.9 \pm 18.6) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, T_{\max} 中位数分别为 3.0 和 1.0 h。只有在清除率和剂量不变的情况下,药-时曲线下面积(area under curve, AUC)与药物吸收率成正比。在这种情况下,活性 DXA 的 AUC_{0-24} 值大约是原型 LDX 的 18 倍。连续 7 d 每天口服 LDX 胶囊(70 mg),末次给药 72 h 后,血浆 DXA 浓度接近 0 ($t_{1/2}=10.1 \text{ h}$);在末次给药后 5 h,血浆内原型 LDX 浓度下降到 0 ($t_{1/2}=0.4 \text{ h}$)^[12]。口服 LDX 后,未转化为有效成分 DXA 的 LDX 在血浆中的浓度很低且持续短暂,一般用药 8 h 后其血浆浓度便无法检出^[12,14]。LDX 在血液中转化为 DXA 和 L-赖氨酸,这是由于口服 LDX 后,红细胞对其有水解活性,这种限速的酶解反应几乎完全由红细胞介导,而细胞色素 P450 酶不能代谢 LDX^[1,15]。体外数据表明,红细胞对 LDX 有较高的代谢能力,即使机体处于低血容量水平,也会使 LDX 大量水解,水解率取决于血细胞计数,LDX 的生物转化不受红细胞活力和水平变化的影响^[11]。苯丙胺主要通过脱氨、氧化和对羟基化作用在肝代谢,而 LDX 在红细胞中代谢水解,且 LDX 不被 P450 酶代谢,对肝不会产生毒性作用^[3,16]。METH 与 LDX 一样,主要通过尿液排泄,但 METH 的排泄与尿液 pH 有关,一般主要排泄物为 METH 和少量的苯丙胺。因此,消化道或尿液碱化可提高苯丙胺在胃肠道的吸收和减少尿排泄,吸毒者通常会服用大剂量碳酸氢钠来延长苯丙胺的作用,减少尿中代谢物含量^[10,12]。LDX 及其代谢物主要通过尿液清除,在尿液中的主要代谢产物为苯丙胺和马尿酸,而不是 LDX 的母体药物^[17]。

3 LDX 改善认知的临床应用和副作用

LDX 已被美国 FDA 批准用于注意缺陷与多动障碍(attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD)和暴食症的治疗^[18-21]。临床资料显示,LDX

有助于改善 ADHD 患者的认知功能。COGHILL 等^[22]纳入 317 名 6~17 岁 ADHD 患者以观察 LDX 对治疗 ADHD 的疗效,其中 104 例口服 LDX(30, 50 和 70 mg),106 例安慰剂组,同时 107 例口服哌醋甲酯(18, 36 和 54 mg)。结果表明,口服 LDX 各剂量组患者 ADHD 症状及问题行为均有显著改善,第四版 ADHD 评定量表显示评分降低,哌醋甲酯治疗组也得到类似结果,而安慰剂组无明显变化。在该项为期 7 周的临床 III 期试验中,用康纳斯家长评定量表对儿童和青少年的问题行为进行评估,经 LDX 治疗后,无论对儿童还是青少年 ADHD 患者,其 ADHD 指数、多动倾向以及认知指数的评分值均有显著改善^[22]。

TRAMONTANA 等^[23]发现,LDX 还可用于脑外伤导致的注意缺陷。治疗结果显示,患者持续注意力、工作记忆、反应速度和耐力以及执行能力都有所提高^[24-25]。在药理机制上,LDX 的治疗作用可能与其阻断单胺类再摄取、抑制单胺氧化酶活性,使单胺类神经递质分解受到抑制有关。MORROW 等^[26]对认知功能受损的多发性硬化患者进行的临床 II 期研究显示,LDX 治疗后,患者认知功能显著改善。在自发性高血压大鼠中,使用 LDX 也可改善认知相关行为^[27]。此外,SHANMUGAN 等^[28]于 2016 年对 18 名年龄在 45~60 周岁、新出现执行能力障碍的绝经期女性进行临床试验,与安慰剂相比,LDX 有助于改善患者的执行困难症状,在执行记忆任务期间,LDX 治疗显著提高患者执行力。

常规剂量的 LDX 可产生食欲减退、头痛、体重减轻、厌食、失眠、过敏、恶心等不良反应,但临床观察并无严重不良反应事件,一般情况下患者可耐受这些不良反应^[9,16,21]。

4 用于治疗 METH 依赖

除用于认知障碍性疾病的治疗外,LDX 在药物依赖的治疗中也具有潜力。目前,心理社会干预是治疗 METH 依赖的主要方法,但心理社会干预对治疗师的要求较高,而且 METH 依赖者对咨询的参与度往往较低,会使心理社会干预在随访中失去效果。此外,与严重 METH 依赖相关的认知障碍可能会限制认知行为疗法的有效性^[6,29]。中枢神经系统兴奋性药物可能改善 METH 依赖的治疗效果,因为通过替代 METH 的药效作用,神经兴奋性药物可以改善戒断症状,缓解患者的渴求,减弱 METH 引起的欣快作用,从而减少或戒断 METH 的使用,或者与心理社会干预共同治疗 METH 依赖^[8,30-31]。

替代疗法在药物成瘾治疗中发挥重要作用,如美沙酮用于阿片类药物依赖的维持治疗^[8-9,32]。有文献报道,兴奋剂替代疗法可减少非法使用 METH。有临床研究显示,DXA 替代治疗可减少苯丙胺类药物的使用,降低 METH 依赖程度^[33-34]。作为神经兴奋性药物,DXA 速释片和缓释片在英国被用于治疗苯丙胺和 METH 依赖,剂量为 20~200 mg;澳大利亚新南威尔士州也将 DXA 用于 METH 依赖治疗,最高剂量为 80 mg^[35-37]。METH 刺激 DA 和 NE 的释放并抑制其再摄取,LDX 水解后的活性成分 DXA 诱导神经递质释放的模式与 METH 相似。因此,理论上 LDX 应用于 METH 依赖的替代治疗是可行的。METH 的 $t_{1/2}$ 为 4~5 h,口服 METH 后,3~6 h 达到 C_{max} ,可持续 6~12 h;若口服剂量较大时,药理作用可延长至 24 h^[10],而 LDX 的 $t_{1/2}$ 很短,只有约 0.5 h,这意味着其在血浆中消除较快,而其活性成分 DXA 的 $t_{1/2}$ 约 12 h。LDX 药物维持时间较长,药物滥用潜力相对较小,这些特性提示其具有维持治疗 METH 依赖的可行性^[38]。

有研究拟探讨 LDX 治疗 METH 依赖的临床疗效,2016 年 EZARD 等^[8]设计了一项为期 14 周的 II 期剂量递增研究。20 名 METH 依赖患者每日口服 LDX 100 mg,维持治疗 1 周后,以每周 50 mg 梯度递增,达到 250 mg 后,按该剂量持续治疗 2 周,再以 50 mg 的梯度每周递减至每日 100 mg,METH 依赖者在使用 LDX 后 METH 使用量的变化情况通过时间轴跟踪法和尿检测定。值得注意的是,上述这项研究方案不是随机对照临床试验,且样本量较小。EZARD 等^[39]于 2018 年提出新的随机对照试验,该研究入选 180 名 METH 依赖患者(90 例安慰剂组,90 例试验组),与先前方案相比,LDX 治疗剂量增加至每日 250 mg,此维持剂量等效于目前用于 METH 依赖的 DXA 方案。比较 12 周内每日口服 LDX 250 mg(先每日口服 LDX 150 mg,如在 7 d 诱导期内对药物耐受,将给药剂量提高至每日 250 mg,维持治疗 12 周)或安慰剂的维持疗程,第 14 周、第 15 周剂量分别递减为每日 150 和 50 mg,使用意向治疗方法、尿液药物筛查进行疗效分析,主要的疗效指标是 METH 使用天数、使用剂量与基线的变化,临床试验尚在进行中。

当前已有 2 项试验发现,DXA 能显著减少苯丙胺使用。LDX 是 DXA 的前体药物,治疗 ADHD 和暴食症时,LDX 的治疗剂量约为 70 mg,但用于治疗 METH 依赖时,其给药剂量应为 100~250 mg 或更高^[2,8]。LDX 一旦被摄入,会通过红细胞内的酶进

行限速水解,从而释放赖氨酸和 DXA,LDX 在体内的限速转化,提供了更持久的治疗作用。在临床研究中,与速释型 DXA(immediate release dexamfetamine, IR-DXA)和哌醋甲酯相比,服用 LDX 的苯丙胺或可卡因依赖患者对兴奋剂的渴求更低,能有效减少兴奋剂的使用,减轻戒断症状^[5]。临床前研究表明,与 IR-DXA 和哌醋甲酯等类似的神经兴奋性药物相比,LDX 引起大鼠纹状体 DA 释放减慢,自主活动量增加不明显,但 DA 释放持续时间延长,所以药效持久^[5,8]。ROWLEY 等^[40]的研究也证实,大鼠 ip 给予 LDX 或 IR-DXA 1.5 mg·kg⁻¹,血浆 DXA 的 AUC_{0-480 min} 无显著差异,但血浆 DXA 的 C_{max} 降低了 50%。与等摩尔量 IR-DXA(1.5 mg·kg⁻¹)相比,ip 给予 LDX (5 mg·kg⁻¹) 后产生 DXA 血浆峰值浓度的 T_{max} 增加了一倍。此外,DXA 的血浆浓度与纹状体细胞外 DA 浓度的变化也存在高度一致性,ip 给予 IR-DXA(1.5 mg·kg⁻¹) 快速引起纹状体 DA 释放增加,在 15 min 时血浆 DXA 浓度达峰值,给药后 30 min 释放的 DA 量达最大,90 min 内大鼠自主活动量增加。然而,ip 给予 LDX (1.5 mg·kg⁻¹),30 min 后血浆 DXA 浓度达峰值,在 75 min 时 DA 释放量达最大,大鼠自主活动量也相应增加,在 90~120 min 活动量增幅最大,并在 195 min 后自主活动恢复到给药前的水平。该项研究表明,LDX 使血浆 DXA 浓度升高,与 IR-DXA 相比,两者产生的血浆 DXA 峰值特征有较大差别。综合多项临床研究与动物实验,不同给药途径给予 LDX 后,药动学无明显差异^[32,41-43]。由于 DXA 具有精神刺激性和兴奋性,使其易于被滥用,因此 LDX 这种前体药物减弱了滥用潜力,降低了滥用发生的概率^[2,8]。

5 用于治疗可卡因依赖

可卡因能与 DA、NE 和 5-HT 的转运体结合,阻断了这些神经递质的再摄取产生欣快感。在非临床试验和人体试验中,苯丙胺维持治疗减少了可卡因的使用量,LDX 的活性成分 DXA 可模拟可卡因的作用机制,DXA 通过刺激突触 DA 释放和抑制 DAT,可改善停用可卡因所致的 DA 能活性减弱^[41,44]。因此,对于可卡因依赖,LDX 也可能是一种潜在替代维持治疗方案。

在 DXA、莫达非尼和安非他酮治疗可卡因依赖的临床试验中,DXA 呈现出持续改善可卡因依赖的趋势^[8,45]。GRABOWSKI 等^[41,44]的早期研究显示,每日口服 DXA 60 mg 明显降低可卡因依赖者的尿

检阳性率,这与SHEARER等^[46]的试验结果一致。RUSH等^[47]纳入9名可卡因依赖者(5例安慰剂组,4例试验组,连续3~5 d口服DXA 40 mg),结果显示,与安慰剂组相比,试验组选择20 mg可卡因的次数明显减少。另一项研究结果显示,海洛因与可卡因共依赖者除每日丁丙诺啡8 mg维持治疗外,口服DXA缓释片30和60 mg能显著减少可卡因需求,且减弱了患者对可卡因的主观愉悦感受^[48]。安非他酮用于治疗可卡因依赖的试验中,37名可卡因依赖者每日口服安非他酮300 mg,连续治疗16周,与33名安慰剂组相比,可卡因的尿检阳性率无明显差异^[49]。也有研究表明,安非他酮只有与联联管理相结合时才有效^[50]。莫达非尼能阻断DAT,增加细胞外DA水平,可作为“可卡因替代疗法”。DACKIS等^[51]发现,每日口服莫达非尼400 mg治疗8周后,可卡因依赖者的尿检阳性率显著降低。而另外一项临床研究显示,每日口服莫达非尼200和400 mg的可卡因依赖者,平均每周可卡因使用率与安慰剂组几乎无差异^[52]。这些数据表明,莫达非尼可能只对部分可卡因依赖者有效。

MOONEY等^[9]开展了一项为期14周的随机、双盲Ⅱ期临床试验,将LDX应用于可卡因依赖治疗,共有43名可卡因依赖者实际参与了这项试验,其中22名试验组每日服用LDX 70 mg(约含DXA 30 mg),21名服用安慰剂,所有患者每周进行一次行为认知治疗。共27名可卡因依赖者(12名试验组,15名安慰剂组)完成试验。尿检结果显示,试验组尿检阳性率低于安慰剂组;此外,明尼苏达可卡因渴望量表的测试数据表明,每天服用LDX 70 mg可减少患者对可卡因的渴求,但对可卡因的戒断无明显作用。也有研究结果发现,LDX可能对可卡因的主观感受具有替代作用。药物鉴别性刺激实验结果表明,在大鼠实验中,DXA($0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的辨别效应可被LDX $1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 完全替代^[15];在恒河猴实验中,im给予LDX $3.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和DXA $0.32\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可完全替代可卡因 $0.32\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的辨别效应^[32]。以上研究结果表明,LDX对可卡因的主观效应有替代作用,支持了LDX临床替代治疗的有效性,提高LDX维持剂量可发挥更好的临床疗效。

6 展望

目前,将精神运动性兴奋剂作为替代品用于临床成瘾研究仍面临较多障碍,因为这些药物都存在滥用的可能性,这种合理的担忧阻碍了临床研究的

进展,限制了监管机构给予必要支持。LDX是DXA的前体药物,在红细胞内被酶切生成DXA,与等摩尔剂量的DXA速释片相比,LDX降低了血液中、大脑内DXA的浓度^[5]。LDX具有起效慢、持续时间长的特点,且经口服就可达到治疗作用,滥用倾向低,这些特点使其可被用于精神兴奋剂如可卡因和METH使用障碍的维持治疗^[32,39]。另外,LDX的认知改善作用也可能在精神兴奋剂依赖的治疗中发挥益处。

尽管已有报道LDX对于精神兴奋剂的治疗取得了一些效果,但尚缺乏系统研究,所以仍需要进行较大临床样本的多中心随机对照研究。同时,前体药物设计方式也是解决滥用问题的一种可行方法,与活性代谢物相比,其作用浓度较低、作用时间较长、精神依赖潜力较弱。因此,LDX在精神兴奋剂使用障碍治疗的替代维持治疗中可能具有应用前景,值得期待^[32]。

参考文献:

- [1] SHARMAN J, PENNICK M. Lisdexamfetamine pro-drug activation by peptidase-mediated hydrolysis in the cytosol of red blood cells[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, **10**:2275-2280.
- [2] KALAND ME, KLEIN-SCHWARTZ W. Comparison of lisdexamfetamine and dextroamphetamine exposures reported to U.S. poison centers[J]. *Clin Toxicol*, 2015, **53**(5):477-485.
- [3] CHOMCHAI C, CHOMCHAI S, KITSOMMART R. Transfer of methamphetamine (MA) into breast milk and urine of postpartum women who smoked ma tablets during pregnancy[J]. *J Human Lactation*, 2015, **32**(2):333-339.
- [4] RASMUSSEN N. *On Speed: The Many Lives of Amphetamine* [M]. New York and London: New York University Press, 2008: 53-86.
- [5] HUTSON PH, PENNICK M, SECKER R. Preclinical pharmacokinetics, pharmacology and toxicology of lisdexamfetamine: a novel d-amphetamine pro-drug[J]. *Neuropharmacology*, 2014, **87**:41-50.
- [6] COURTNEY KE, RAY LA. Clinical neuroscience of amphetamine-type stimulants[J]. 2016, **223**:295-310.
- [7] CASTELLS X, BLANCO-SILVENTE L, CUNILL R. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults[J/OL]. *Cochrane Database Systematic Revi*, 2018, **8**(8)[2019-12-12]. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007813.pub3>.
- [8] EZARD N, DUNLOP A, CLIFFORD B, BRUNO R,

- CARR A, BISSAKER A, *et al*. Study protocol: a dose-escalating, phase-2 study of oral lisdexamfetamine in adults with methamphetamine dependence[J/OL]. *BMC Psychiatry*, 2016, **16**(1):428 [2019-12-12]. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1141-x>.
- [9] MOONEY ME, HERIN DV, SPECKER S, BABB D, LEVIN FR, GRABOWSKI J. Pilot study of the effects of lisdexamfetamine on cocaine use: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2015, **153**:94-103.
- [10] CRUICKSHANK CC, DYER KR. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine [J]. *Addiction*, 2009, **104**(7):1085-1099.
- [11] ERMER JC, PENNICK M, FRICK G. Lisdexamfetamine dimesylate: prodrug delivery, amphetamine exposure and duration of efficacy[J]. *Clin Drug Investig*, 2016, **36**(5):341-356.
- [12] KRISHNAN SM, STARK JG. Multiple daily-dose pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate in healthy adult volunteers [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, **24**(1):33-40.
- [13] COOK CE, JEFFCOAT AR, HILL JM, PUGH DE, PEREZ-REYES M. Pharmacokinetics of methamphetamine self-administered to human subjects by smoking S-(+)-methamphetamine hydrochloride [J]. *Drug Metab Dispos*, 1993, **21**(4):717-723.
- [14] ADLER LA, ALPERIN S, LEON T, FARAONE SV. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of lisdexamfetamine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2017, **27**(2):196-199.
- [15] HEAL DJ, BUCKLEY NW, GOSDEN J, SLATER N, FRANCE CP, HACKETT D. A preclinical evaluation of the discriminative and reinforcing properties of lisdexamfetamine in comparison to D-amphetamine, methylphenidate and modafinil [J]. *Neuropharmacology*, 2013, **73**:348-358.
- [16] FRAMPTON JE. Lisdexamfetamine dimesylate: a review in paediatric ADHD [J]. *Drugs*, 2018, **78**(10):1025-1036.
- [17] KRISHNAN SM, PENNICK M, STARK JG. Metabolism, distribution and elimination of lisdexamfetamine dimesylate: open-label, single-centre, phase I study in healthy adult volunteers[J]. *Clin Drug Investig*, 2008, **28**(12):745-755.
- [18] WARD K, CITROME L. Lisdexamfetamine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical efficacy, safety, and tolerability in the treatment of binge eating disorder[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, **14**(2):229-238.
- [19] GRIFFITHS KR, YANG J, TOUYZ SW, HAY PJ, CLARKE SD, KORGAONKAR MS, *et al*. Understanding the neural mechanisms of lisdexamfetamine dimesylate (LDX) pharmacotherapy in binge eating disorder (BED): a study protocol[J/OL]. *J Eat Disord*, 2019, **7**:23 [2019-12-12]. <https://doi.org/10.1186/s40337-019-0253-3>.
- [20] WOOD KE, MCCARTHY PJ, KRASOWSKI MD. A case series involving young children presenting with accidental ingestion of amphetamine based stimulants[J]. *Toxicol Rep*, 2018, **5**:1129-1133.
- [21] AMODEO G, CUOMO A, BOLOGNESI S, GORACCI A, TRUSSO MA, PICCINNI A, *et al*. Pharmacotherapeutic strategies for treating binge eating disorder. Evidence from clinical trials and implications for clinical practice [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, **20**(6):679-690.
- [22] COGHILL DR, BANASCHEWSKI T, LECENDREUX M, ZUDDAS A, DITTMANN RW, OTERO IH, *et al*. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate throughout the day in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a randomized, controlled trial[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2014, **23**(2):61-68.
- [23] TRAMONTANA MG, COWAN RL, ZALD D, PROKOP JW, GUILLAMONDEGUI O. Traumatic brain injury-related attention deficits: treatment outcomes with lisdexamfetamine dimesylate (Vyvanse) [J]. *Brain Inj*, 2014, **28**(11):1461-1472.
- [24] RICHARDS C, IOSIFESCU DV, MAGO R, SARKIS E, GEIBEL B, DAUPHIN M, *et al*. A 12-month open-label extension study of the safety and tolerability of lisdexamfetamine dimesylate for major depressive disorder in adults[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2018, **38**(4):336-343.
- [25] ERMER J, CORCORAN M, LASSETER K, MARTIN PT. Relative bioavailabilities of lisdexamfetamine dimesylate and d-amphetamine in healthy adults in an open-label, randomized, crossover study after mixing lisdexamfetamine dimesylate with food or drink[J]. *Ther Drug Monit*, 2016, **38**(6):769-776.
- [26] MORROW SA, SMERBECK A, PATRICK K, COOKFAIR D, WEINSTOCK-GUTTMAN B, BENEDICT RH. Lisdexamfetamine dimesylate improves processing speed and memory in cognitively impaired MS patients: a phase II study[J].

- J Neurol*, 2013, **260**(2):489-497.
- [27] SAGVOLDEN T, XU T. l-Amphetamine improves poor sustained attention while D-amphetamine reduces overactivity and impulsiveness as well as improves sustained attention in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) [J/OL]. *Behav Brain Funct*, 2008, **4**:3 [2019-12-12]. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-3>.
- [28] SHANMUGAN S, LOUGHEAD J, NANGA RP, ELLIOTT M, HARIHARAN H, APPLEBY D, *et al*. Lisdexamfetamine effects on executive activation and neurochemistry in menopausal women with executive function difficulties [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, **42**(2):437-445.
- [29] BAICY K, LONDON ED. Corticolimbic dysregulation and chronic methamphetamine abuse [J]. *Addiction*, 2007, **102**(S1):5-15.
- [30] RASMUSSEN N. Amphetamine-type stimulants: the early history of their medical and non-medical uses [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2015, **120**:9-25.
- [31] SUN HQ, CHEN HM, YANG FD, LU L, KOSTEN TR. Epidemiological trends and the advances of treatments of amphetamine-type stimulants (ATS) in China [J]. *Am J Addict*, 2014, **23**(3):313-317.
- [32] BANKS ML, HUTSELL BA, BLOUGH BE, POKLIS JL, NEGUS SS. Preclinical assessment of lisdexamfetamine as an agonist medication candidate for cocaine addiction: effects in rhesus monkeys trained to discriminate cocaine or to self-administer cocaine in a cocaine *versus* food choice procedure [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, **18**(8):1-10.
- [33] LONGO M, WICKES W, SMOUT M, HARRISON S, CAHILL S, WHITE JM. Randomized controlled trial of dexamphetamine maintenance for the treatment of methamphetamine dependence [J]. *Addiction*, 2010, **105**(1):146-154.
- [34] WHITE R. Dexamphetamine substitution in the treatment of amphetamine abuse: an initial investigation [J]. *Addiction*, 2000, **95**(2):229-238.
- [35] BRADBEER TM, FLEMING PM, CHARLTON P, CRICHTON JS. Survey of amphetamine prescribing in England and Wales [J]. *Drug Alcohol Rev*, 1998, **17**(3):299-304.
- [36] WHITE R. Dexamphetamine substitution in the treatment of amphetamine abuse: an initial investigation [J]. *Addiction*, 2000, **95**(2):229-238.
- [37] CHARNAUD B, GRIFFITHS V. Levels of intravenous drug misuse among clients prescribed oral dexamphetamine or oral methadone: a comparison [J]. *Drug Alcohol Depend*, 1998, **52**(1):79-84.
- [38] National Center for Biotechnology Information. Pubchem compound summary for CID 11597697, lisdexamfetamine dimesylate [S/OL]. (2018-11-23) [2019-12-12]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11597697>.
- [39] EZARD N, DUNLOP A, HALL M, ALI R, MCKETIN R, BRUNO R, *et al*. LiMA: a study protocol for a randomised, double-blind, placebo controlled trial of lisdexamfetamine for the treatment of methamphetamine dependence [J]. *BMJ Open*, 2018, **8**(7):1-9.
- [40] ROWLEY HL, KULKARNI R, GOSDEN J, BRAMMER R, HACKETT D, HEAL DJ. Lisdexamfetamine and immediate release D-amphetamine differences in pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships revealed by striatal microdialysis in freely moving rats with simultaneous determination of plasma drug concentrations and locomotor activity [J]. *Neuropharmacology*, 2012, **63**(6):1064-1074.
- [41] GRABOWSKI J, RHOADES H, STOTTS A, COWAN K, KOPECKY C, DOUGHERTY A, *et al*. Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence: two double-blind randomized clinical trials [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, **29**(5):969-981.
- [42] ERMER JC, DENNIS K, HAFLEY MB, DOLL WJ, SANDEFER EP, BUCKWALTER M, *et al*. Intranasal *versus* oral administration of lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, open-label, two-period, crossover, single-dose, single-centre pharmacokinetic study in healthy adult men [J]. *Clin Drug Invest*, 2011, **31**(6):357-370.
- [43] ERMER J, HOMOLKA R, MARTIN P, BUCKWALTER M, PURKAYASTHA J, ROESCH B. Lisdexamfetamine dimesylate: linear dose-proportionality, low intersubject and intrasubject variability, and safety in an open-label single-dose pharmacokinetic study in healthy adult volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, **50**(9):1001-1010.
- [44] GRABOWSKI J, RHOADES H, SCHMITZ J, STOTTS A, DARUZSKA LA, CRESO D, *et al*. Dextroamphetamine for cocaine dependence treatment: a double-blind randomized clinical trial [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2001, **21**(5):522-526.
- [45] CASTELLS X, CASAS M, PEREZ-MANA C, RONCERO C, VIDAL X, CAPELLA D. Efficacy of psychostimulant drugs for cocaine dependence [J/OL]. *Cochrane Database Systemat Rev* (2008-

- 10-08) [2019-12-12]. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007380.pub3>.
- [46] SHEARER J, WODAK A, VAN BEEK I, MATTICK RP, LEWIS J. Pilot randomized double blind placebo-controlled study of dexamphetamine for cocaine dependence [J]. *Addiction*, 2003, **98** (8):1137-1141.
- [47] RUSH CR, STOOPS WW, SEVAK RJ, HAYS LR. Cocaine choice in humans during D-amphetamine maintenance [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2010, **30**(2):152-159.
- [48] GREENWALD MK, LUNDAHL LH, STEINMILLER CL. Sustained release D-amphetamine reduces cocaine but not 'speedball'-seeking in buprenorphine-maintained volunteers: a test of dual-agonist pharmacotherapy for cocaine/heroin polydrug abusers [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, **35**(13):2624-2637.
- [49] SHOPTAW S, HEINZERLING KG, ROTHERAM-FULLER E, KAO UH, WANG PC, BHOLAT MA, *et al.* Bupropion hydrochloride versus placebo, in combination with cognitive behavioral therapy, for the treatment of cocaine abuse/dependence [J]. *J Addict Dis*, 2008, **27**(1):13-23.
- [50] POLING J, OLIVETO A, PETRY N, SOFUOGLU M, GONSAI K, GONZALEZ G, *et al.* Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, **63**(2):219-228.
- [51] DACKIS CA, KAMPMAN KM, LYNCH KG, PETTINATI HM, O'BRIEN CP. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2005, **30**(1):205-211.
- [52] ANDERSON AL, REID MS, LI SH, HOLMES T, SHEMANSKI L, SLEE A, *et al.* Modafinil for the treatment of cocaine dependence [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2009, **104**(1-2):133-139.

Pharmacological properties of lisdexamfetamine and its application to treatment on drug addiction

ZHANG Xin¹, DU Han¹, ZHOU Yi-ying¹, CAI Yu-jia¹, WANG Fang-min¹, XU Ze-min², ZHOU Wen-hua^{1,2}
(1. Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China; 2. The Provincial Key Lab of Addiction, Ningbo Kangning Hospital, Ningbo 315201, China)

Abstract: Lisdexamfetamine (LDX) is a long acting prodrug of dexamphetamine (DXA), which is hydrolyzed in the blood to amino acid l-lysine and DXA and plays a pharmacological role through the active form of DXA. LDX has been approved by the FDA for the treatment of attention deficit and hyperactive disorder and binge-eating disorder. As a central nervous system stimulant, DXA, the active ingredient of LDX, has a similar pattern of inducing neurotransmitter release to methamphetamine. Recent studies have shown that DXA can effectively reduce cocaine use among heroin addicts. In this paper, the pharmacological characteristics, pharmacokinetics and other characteristics of LDX were systematically introduced, the cognitive improvement by and clinical applications of LDX were summarized, and the differences between LDX and amphetamines were studied, Its efficacy for psychostimulant dependence or use disorder was also explored. The paper also elaborated on its clinical prospects as an alternative medicine for addiction.

Key words: lisdexamfetamine; detoxification; substance use disorder; amphetamine-related substances; drug addiction

Foundation item: National Key R&D Program of China (2017YFC1310400); Science and Technology Project of Ningbo City (2015C110026); and Natural Science Foundation of Ningbo City (2019A610293)

Corresponding author: ZHOU Wen-hua, E-mail: whzhou@vip.163.com

(收稿日期: 2019-12-31 接受日期: 2020-07-15)

(本文编辑: 赵楠)