

芬氟拉明和右芬氟拉明的下市及其不良反应

杨景勋 (中国药品生物制品检定所, 北京 100050)

摘要 两种威胁生命的不良反应, 原发性肺动脉高压及心瓣膜异常, 与芬氟拉明和右芬氟拉明因果相关。本文介绍了自这些不良反应的出现到芬氟拉明和右芬氟拉明从世界撤销的全过程, 并介绍了撤销造成的影响以及芬氟拉明和右芬氟拉明不良反应机制研究的新进展。

关键词 芬氟拉明; 右芬氟拉明; 不良反应; 下市

1 概况

肥胖病患者估计全世界约有 1 亿人, 美国有三分之一的人口患肥胖病。由于肥胖是正热量平衡 (positive caloric balance) 的结果, 所以最好的减肥方法是用运动增加热能的消耗, 并控制饮食, 减少热量的摄入, 但成功率不高。因此就换用其它方法减肥, 例如手术或药物治疗。现在的减肥药一般是通过抑制食欲达到减肥的目的, 并不是增加热量消耗达到减肥的目的。目前的减肥药多数为拟交感胺类衍生物, 芬氟拉明和右芬氟拉是世界上最广泛应用的减肥药。

芬氟拉明 (fenfluramine) 是拟交感胺类衍生物, 其减肥作用的机制不明, 可能与大脑中的 5-羟色胺浓度或转换率有关, 也有可能增加葡萄糖的利用有关。右芬氟拉明 (dexfenfluramine) 为芬氟拉明的活性旋光异构体, 其作用机制同芬氟拉明。芬氟拉明和右芬氟拉明都是法国施维雅公司的产品, 前者于 36 年前上市, 后者于 13 年前上市, 世界上已有 6000 万人用过芬氟拉明, 1000 万人用过右芬氟拉明。它们在美国的上市时间较晚, 芬氟拉明于 1973 年上市, 右芬氟拉明于 1976 年上市, 分别由美国 Wyeth-Ayerst 和 Interneuron 公司生产供应。其商品名分别为 Pondimin 和 Redux。其它各国的芬氟拉明和右芬氟拉明产品由法国的施维雅公司供应。

美国市场上的另一种需处方的减肥药为芬特明 (phentermine)。芬特明也是一种拟

交感胺类药, 在动物试验和人的临床试验中有明显的抑制食欲和减肥作用。其作用机制和其它苯丙胺类衍生物相同, 未能证明有原发性食欲抑制作用, 其厌食作用可能继发于对中枢神经系统的刺激。美国的芬特明由多家公司供应, 有各种不同的商品名, 如 Medeva 公司的 Lolamin, 史克公司的 Fastin 等, 另外还有几种非专利药。芬氟拉明和右芬氟拉明一般为单独使用, 不与其他减肥药联合使用, 但美国的情况特殊, 95% 以上芬氟拉明或右芬氟拉明是与芬特明联合使用, 被称为“芬芬 (Fen-Phen)”。据说这种联合使用, 可降低芬氟拉明或右芬氟拉明的抑郁不良反应, 并能使芬特明的兴奋作用得到抑制。但据美国 FDA 说美国只批准过单一的芬氟拉明和芬特明, 没批准过芬氟拉明与芬特明合用产品, “芬芬”属于脱标使用 (off-label)。

2 原发性肺动脉高压 (PPH) 与芬氟拉明和右芬氟拉明

1995 到 1996 年间欧盟委员会的专利药品委员会 (CPMP) 对芬氟拉明、右芬氟拉明、安非拉酮、氟苄雷司、芬普雷司、芬美曲素等 10 余种食欲抑制药进行了风险/利益比评价。重点为其安全性及有效性, 特别考虑了与某些食欲抑制药相关的、风险重并有生命威胁的原发性肺动脉高压 (PPH)。得出的结论为: ①只限于严重肥胖病人, 即 BMI (body mass index) 超过 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病人。②单一减肥方案无效的病人用作二线

药。③用药时间超过 3 个月原发性肺动脉高压的风险加大,所以要考虑用药时间。④由治疗肥胖病有经验的医生用药。

法国医药局(The French Medicines Agency)在分析了 78 例法国报道的肺动脉高压后,确定今后芬氟拉明和右芬氟拉明以及安非拉酮、氟苄雷司、芬普雷司和芬美曲秦应由专家医生处方并且只能用于严重肥胖病人,用药时间不能超过 3 个月。该局分析了挑选出的 78 例 PPH 病人,他们的情况如下:

78 例中有 63 人的结果已经知道,其中有 23 例死亡(14 例死于右芬氟拉明;4 例死于芬氟拉明;4 例死于安非拉酮及 1 例死于氟苄雷司)。4 位病人需要肺移植(3 人用过右芬氟拉明;1 人用过芬氟拉明),8 位病人等待肺移植(6 人用过右芬氟拉明;2 人用过芬氟拉明)。其余的人,3 人用过芬氟拉明业已恢复健康,25 人尚未恢复健康。

加拿大卫生福利部在一封写给医生的信中警告说:含芬氟拉明的产品只能短期使用,不能超过 3 个月,因为在 New England Journal of Medicine 上最近刊登的文章报道说发生原发性肺动脉高压的风险加大了 23 倍。这类药的长期疗效尚未确定,而且所有食欲抑制药的适应证,只限于 MBI 不低于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病人。PPH 在一般人群中的发病率为每年每百万成人 1~2 例。使用食欲抑制药 3 个月以上,患 PPH 的风险性增大到每年每百万成人 23 到 43 例。PPH 患者 55% 的存活率为 4 年。

美国 FDA 在 1996 年国际原发性肺动脉高压研究(IPPH)的报告结束之后,要求右芬氟拉明的生产厂和供销商修改产品信息,并将 PPH 风险性加大的信息通知医生及病人。在写给医生的信中提出警告说右芬氟拉明不应用于“美容”减肥。该品只能用于 BMI 不低于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 的病人。

3 心脏瓣膜异常和芬氟拉明及右芬氟拉明的下市

芬氟拉明和右芬氟拉明由于在美国出现了心脏瓣膜异常,于 1997 年夏从世界范围撤销了。但实际上在 1994 年 10 月~1997 年 7 月之间,比利时业已收到过 43 例使用减肥药的妇女发生心脏瓣膜病的报告。所有病人都用过芬氟拉明或右芬氟拉明,其中 31 例有超声心动图确诊。因为大多数病人无症状,并曾服用多种减肥药包括中草药,所以结论为“偶然性结果”。

美国首先观察到使用“芬芬”和瓣膜心脏病有相关性是明尼苏达州梅奥诊所和北达科他州法戈诊所的研究人员。他们观察到 24 例服用“芬芬”的年轻妇女与心脏瓣膜病相关。报告发表在 1997 年 8 月 28 日 NEJM 上。同时美国 FDA 也收到了另外 9 份报告,总共 33 份报告。FDA 提出警告说:虽然用药和瓣膜病之间的直接因果关系没肯定,但在健康的年轻女性中出现严重而罕见的疾病,是公共卫生严重担心的问题。目前还不知道心脏瓣膜损伤是如何发生的,是芬特明或芬氟拉明单独引起的还是联合用药的结果,抑或其它因素所致。

33 例病人年龄由 30 岁到 72 岁,平均 43.2 岁,用药的时间由 1 个月到 16 个月以上。平均 9.5 月,半数以上病人除瓣膜病外兼有 PPH。瓣膜形态学异常出现在僧帽瓣、主动脉瓣和/或二尖瓣。到目前为止,有 6 人需做瓣膜置换;发病瓣膜组织与类癌瘤综合征的瓣膜类似,或与麦角胺中毒的瓣膜类似。

1997 年 9 月 FDA 向芬氟拉明和右芬氟拉明的供应公司, Wyeth - Ayerst 及 Iternuron 公司,展示了来自 5 个中心的 291 例服用“芬芬”病人超声心动图检查结果,其中心瓣膜异常者 92 人,占总人数的 30%。92 名超声心动图异常者中主动脉回流 76 例,二尖瓣回流 21 例,其中有 2 例兼有主动脉回流及二尖瓣回流。这些无症状病人用药时间都在两年左右。

FDA 说:“不正常的百分数比预想高很

多”是病人不能接受的并要求供应公司自愿撤销芬氟拉明和右芬氟拉明。供应公司 Wyeth - Ayerst 和 Interneuron 说：尽管 FDA 的数据是初步分析，不是正式的研究结果，而且没有基线值，对结果难于作出评价，但鉴于这些数据，立刻撤销芬氟拉明和右芬氟拉明还是慎重的。9 月 16 日 Wyeth 公司在美国主要报纸上宣布撤销芬氟拉明和右芬氟拉明，同时也从其它国外市场，如墨西哥、加拿大和哥伦比亚撤销了他们供应的减肥药。法国的施维雅公司也模仿美国公司的作法从世界上其它国家撤销了芬氟拉明和右芬氟拉明。但美国 FDA 没要求撤销芬特明，FDA 的解释为没有收到单一芬特明引起的瓣膜病报告，与之相反却收到了单一芬氟拉明或右芬氟拉明引起的瓣膜病报告。

美国 FDA 也针对芬氟拉明和右芬氟拉明撤销后提出的一些问题，作了解释。例如：观察到的明显瓣膜回流是由芬氟拉明或右芬氟拉明引起的，还是由肥胖病本身引起的？FDA 回顾了流行病学的的数据，提示肥胖病人的瓣膜回流背景率不比一般人群高。FDA 把一般人群的瓣膜异常基线值假定为 1%~2%，并根据 Circulation 杂志上登出的超声心动图研究结果把瓣膜异常定义为：其严重程度超过 Trace/trivial/minimal 的主动脉回流或其严重程度超过轻微的二尖瓣回流。

撤销之后，FDA 又公布了截止到 1997 年 8 月 29 日为止，美国上市后监测机构，MedWatch 报告的 101 例心瓣膜异常结果。同时，又有新的报告支持撤销减肥药。

4 芬氟拉明和右芬氟拉明撤销后的问题

4.1 自 9 月 15 日 FDA 公布要求禁用芬氟拉明和右芬氟拉明起，传媒和电视上涌现了大量的报道，主要集中于肥胖病人以后用什么药？据说有些病人转向了“Phen - Pro”即由芬特明和礼来公司的氟西汀（Prozac）组成，或转向芬特明和舍曲林（Zoloft, sertraline）合用。FDA 说他终于知道了许多医

生把芬特明和氟西汀联合使用治疗肥胖病，但他强调礼来公司没报过数据。礼来公司说：氟西汀在美国仅批准用于治疗抑郁、强迫观念与行为病和饮食病（食欲过剩），没批准用于治疗肥胖病。用于治疗肥胖病属于脱标使用。因此不打算向医生提出警告。美国新闻报道说：一位乔智亚大学医学院医生的著作中认为“Phen - Pro”比“Fen - Phen”还好。

另外有两种治疗肥胖病的药即将上市，即 Knoll 公司的 Sibutramine 和罗氏公司的 Orlistat。前者由于高血压问题被 FDA 顾问委员会搁置了一段时间后才收到批准函，后者由于 FDA 要求补报乳腺癌的资料，罗氏公司撤回申请。

4.2 1996 年估计“芬芬”处方达 700 万张。在芬氟拉明及右芬氟拉明下市后，用药者的瓣膜是否受损，必然是引起用药者的关注。为此，美国卫生与人类服务部提出两点建议：①凡用过芬氟拉明或右芬氟拉明的人，无论用药时间的长短，都应请医生检查身体，如有新出现的心脏杂音或呼吸短促，则应作超声心动图。②敦促所有的用药病人，不论有无心、肺病征，在作牙科或其它有创伤检查时，如医生建议用抗生素预防内膜炎，则在检查之前要作超声心动图以确定是否用抗生素预防。还有就是病人要求赔偿问题，有不少的病人单独或集体向法院控告药品供应商，要求赔偿。

4.3 关于瓣膜异常的药理解释问题，有人把芬氟拉明或右芬氟拉明引发心脏瓣膜问题设想为血中 5-羟色胺浓度增高所致。但有的公司反驳说：很多文献记载，芬氟拉明是降低血中的 5-羟色胺，而不是增高 5-羟色胺。于是对芬氟拉明类药品是否降低血中 5-羟色胺浓度并增大大脑突触中 5-羟色胺出现不同看法。

5 芬特明与瓣膜病

最近的研究提示，芬特明是“芬芬”联合用药的一部分，在瓣膜病中也起部分作

用。此工作是以动物试验为基础,并观察单独使用芬特明的病人。研究人员相信芬芬联用是有毒的,因为两药联合使用,破坏身体控制血中 5-羟色胺浓度的能力。血流中 5-羟色胺浓度过高损伤血管、影响瓣膜,并可导致 PPH 和使一些联合使用的病人出现瓣膜损伤。

此研究是在 1998 年巴黎召开的第 8 届国际肥胖病会议上报告的。研究人员提出,芬特明是一种单胺氧化酶(MAO)抑制剂但未被人们承认,他们说早在 1967 年就知道此事,然而,芬特明的说明书上没有提到。

身体中有两种清除 5-羟色胺的机制,它可被血小板吸收或被 MAO 破坏掉。研究人员认为 MAO 抑制剂和 5-羟色胺再摄取抑制剂合用,例如:芬特明与芬氟拉明合用,实质上起到“消灭”身体维持 5-羟色胺浓度的机制,并很有可能使血浆游离 5-羟色胺增高而发病。

芬特明的 MAO 抑制剂作用是偶然发现的。研究人员原想测量低剂量芬特明对人体多巴胺水平的影响。9 名男性受试者服用 15mg 芬特明后,研究人员注意到受试者多巴胺水平增高,但血小板内 5-羟色胺浓度也有较大的提高,这只能是 MAO 受抑制的结果。

假如此理论是正确的,则芬氟拉明和右芬氟拉明撤销后,在美国越来越流行的“Phen-Pro”即芬特明与氟西汀合用,可能受到牵连。同样,芬特明与其它 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)联合也会有危险的不

良反应。辉瑞公司的 Zoloft(舍曲林),史克公司的帕罗西汀均属于 SSRI,应防止与芬特明合用。研究人员说还有一些未被承认的 MAO 抑制剂如伪麻黄碱、苯丙胺等。另外,他们也证明 Knoll 公司的治疗肥胖病的新药 Sibutramin 也抑制单胺氧化酶。

参考文献

- 1 Restriction on use of anorectics. *WHO Drug Information*, 1996, 10 (4): 187.
- 2 Diet drug combination linked to heart valve disease. *Scrip* No 2250 July 18th 1997; 16.
- 3 “Fen-Phen” now linked to 82 cases of heart valve disease. *Scrip* No 2264 September 5th 1997; 20.
- 4 Dexfenfluramine and fenfluramine withdrawn worldwide. *Scrip* No 2268 September 19th 1997; 16.
- 5 FDA explains withdrawn of antiobesity drugs. *Scrip* No 2270 September 26th 1997; 20-21.
- 6 APH tackles diet drug withdrawn liability. *Scrip* No 2274 October 10th 1997; 7.
- 7 FDA warns about “herbal fen-phen”. *Scrip* No 2285 November 18th 1997; 12.
- 8 New data support valve problems with antiobesity drugs. *Scrip* No 2286 November 21st 1997; 15.
- 9 CPMP queries safety of more anorectics. *Scrip* No 2289 December 2nd 1997; 21.
- 10 Heart valve problems first seen with obesity drugs in 1994/5. *Scrip* No 2294 December 19th 1997; 20.
- 11 French ask for heart valve data. *Scrip* No 2303 January 23rd 1998; 2.
- 12 Phentermine link to heart valve damage. *Scrip* No 2368 September 9th 1998; 24.

系列问答 1——何谓药物不良反应?

按照 WHO 国际药物监测合作中心的规定,药物不良反应(adverse drug reactions,简称 ADR)系指正常剂量的药物用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理机能时出现的有害的和与用药目的无关的反应。该定义排除有意的或意外的过量用药及用药不当引起的反应。

我国是 WHO 国际药物监测合作计划的成员国,在 ADR 监测工作中应遵照 WHO 所规定的 ADR 定义进行 ADR 报告。为正确理解 WHO 的 ADR 定义,现将原文摘录如下:

A reaction which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of diseases, or for the modification of physiological function.

This definition excludes accidental or deliberate excessive dosage or maladministration.

[编辑部]