

## 。 ADR系列问答。

## 系列问答 123——我国为何禁用芬氟拉明？

2009年 1月 8日国家食品药品监督管理局发布公告称,根据药品不良反应监测中心的数据表明,使用盐酸芬氟拉明可引起心瓣膜损害、肺动脉高压、心力衰竭、心慌、胸闷、血尿等严重不良反应,决定停止盐酸芬氟拉明原料和制剂在我国的生产、销售和使用的,撤销其批准文号<sup>[1]</sup>。

芬氟拉明是一种食欲抑制剂,用于治疗肥胖症。美国 FDA在 1959年、1973年及 1996年先后批准了 3种苯丙胺类减肥药上市,即芬特明(Phentermine)、芬氟拉明(fenfluramine)及右芬氟拉明(dexfenfluramine)。之后又出现了一些未经批准的复方制剂如 Fen-Phen(芬氟拉明+芬特明)和 Dexfen-Phen(右芬氟拉明+芬特明)等。

芬氟拉明的严重不良反应之一为心瓣膜病。据 Kurz等<sup>[2]</sup>报道,比利时药物警戒中心早在 1994年 10月就收到服用食欲抑制剂出现心瓣膜病的报告,至 1997年 7月共收到 43例。43例均为女性患者,其中 31例经超声心动图检查确诊。31例中有 8例单独服用芬氟拉明或右芬氟拉明。在美国,1997年 7月梅奥医院(Mayo Clinic)的 Connolly等<sup>[3]</sup>首先报告了 24例女性患者在服用芬氟拉明和芬特明后出现心瓣膜病。24例患者年龄为 30~63岁(平均年龄 44±8岁)心脏正常。芬氟拉明最大剂量为 20~220 mg/d(平均最大剂量 56.5±40.7 mg/d),芬特明最大剂量为 15~60 mg/d(平均最大剂量 30.8±8.5 mg/d)。疗程为 1~28个月(平均疗程 11±6.9月)。临床表现为心脏杂音、呼吸困难、充血性心力衰竭、水肿、心悸、室上性心动过速以及胸痛。超声心动图示,所有病例均有程度不等的主动脉瓣或二尖瓣或三尖瓣回流,有 5例接受心瓣膜修复或置换手术。至 1997年 9月美国 FDA共收到 144例(包括上述 24例)芬氟拉明或右芬氟拉明或其与芬特明的复方制剂引致的心瓣膜病<sup>[4]</sup>。在 132例资料完整的自愿报告中,113例(86%)患者符合心瓣膜病的诊断标准,其中女性患者 111例(98%),年龄为 22~68岁(平均年龄 44岁),芬氟拉明单用 2例(2%),右芬氟拉明单用 16例(14%)。芬氟拉明和芬特明联用 89例(79%),芬氟拉明、右芬氟拉明和芬特明 3药联用 6例(5%),用药持续时间为 9个月(1~39个月)。113例中 87例(77%)有症状,27例(24%)需做心瓣膜置换术,有 3例术后死亡。为此, FDA于 1997年 9月 15日发出通知要求制药公司将芬氟拉明和右芬氟拉明自动撤市<sup>[5]</sup>。

另外,1998年有 3项研究进一步评估芬氟拉明等药物和心瓣膜病的关联。其一, Khan等<sup>[6]</sup>报告的 233例服用食欲抑制剂的患者中,163例服用芬氟拉明 60~120 mg/d+芬特明 30 mg/d,39例单用右芬氟拉明 30 mg/d,31例服用右芬氟拉明 30 mg/d+芬特明 30 mg/d,对照组患者 239例未使用任何食欲抑制剂。结果显示心瓣膜病的发生率,治疗组为 22.7%,对照组为 1.3%。右芬氟拉明单用组,右芬氟拉明+芬特明组,芬氟拉明+芬特明组与对照组比较,OR分别为 12.7(95% CI 2.9~56.4), 24.5(95% CI 5.9~102.2)及 26.3(95% CI 7.9~87.1)。其二, Jick等<sup>[7]</sup>对英国全科医师医学研究数据库(General Practice Research Database)的资料进行了调查研究。9765例服用食欲抑制剂的患者按用药情况进行分类:6532例服用右芬氟拉明,2371例服用芬氟拉明,862例服用芬特明。平均随访期约为 4年。服用右芬氟拉明或芬氟拉明 1~3个月的心瓣膜病 5年累积发生率为 7.1/10 000(95% CI 3.6~17.8),服药持续时间≥4个月者的发生率为 35/10 000(95% CI 16.4~76.2)。服用芬氟拉明或右芬氟拉明≥4个月与 1~3个月比较,发生心瓣膜病的 OR为 7.4(95% CI 1.5~36)。而对照组或服用芬特明组患者未出现心瓣膜病。其三, Weissman等<sup>[8]</sup>对 1072例患者进行了超声心动检查,其中药物组中服用右芬氟拉明 366例,服用缓释右芬氟拉明 352例,安慰剂组 354例。结果显示,药物治疗组与安慰剂组比较,主动脉瓣和二尖瓣回流病例均增加,分别为 17%与 11.8%及 61.4%与 54.5%。以上研究充分证明芬氟拉明和心瓣膜病有关,应该撤市。

## 参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 关于停止生产、销售和使用的盐酸芬氟拉明原料药和制剂的通知 [EB/OL]. 2009-01-08 <http://www.sfda.gov.cn>
- [2] Kurz X, Eymen AV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine J. N Engl J Med 1997; 337(24): 1772-1776
- [3] Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine J. N Engl J Med 1997; 337(9): 581-588
- [4] CDC. Cardiac Valvulopathy Associated with Exposure to Fenfluramine or Dexfenfluramine. U.S. Department of Health and Human Services. Interim Public Health Recommendations. November 1997 [J]. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report 1997; 46(45): 1061-1065
- [5] FDA. FDA announces withdrawal of fenfluramine and dexfenfluramine (Fen-Phen) [EB/OL]. 1997-09-15 <http://www.fda.gov>

## 双黄连注射液致严重不良事件

2009年 2月 9日至 10日,青海省有 3例患者静脉输入黑龙江乌苏里江制药有限公司佳木斯分公司生产的双黄连注射液(批号: 0809028, 0808030 规格 20ml/支)后出现呼吸困难、发热等症状。其中 1例 62岁女性患者经抢救无效死亡。2月 12日,卫生部、国家食品药品监督管理局发出紧急通知,要求各级各类医疗机构和药品经营企业立即暂停使用、销售并封存该公司佳木斯分公司生产的“双黄连注射液”;同时在全国范围内对涉嫌药品进行全面查控,并组织专家对涉嫌药品与不良事件的关联性进行分析和评估<sup>[1-3]</sup>。

从 2001年至 2006年,国家药品不良反应监测中心所收集的双黄连注射剂的不良反应有严重过敏性休克、呼吸困难、剥脱性皮炎,并死亡 2例。国家药监局药品评价中心曾研究了 2001年 1月 1日至 2002年 12月 31日期间,在北京、江苏、广东、湖北、湖南、黑龙江六省市 16家三级医院住院患者使用双黄连注射剂(包括双黄连粉针剂)的 4 382份病例,发现不良反应发生率为 4.66%;主要症状是变态反应(皮疹)、胃肠道反应(恶心、呕吐、腹痛、腹泻)、发热、心脑血管反应等;发生不良反应的患者以未成年人和 60岁以上者为主,占 72.1%。

### 《相关链接》

本刊自 1999年至 2009年 2月收到双黄连注射剂所致不良反应的病例报告 22篇共 40例(过敏反应 25例,过敏性休克 4例,粒细胞减少 1例,发热 4例,静脉炎 2例,肝损害 1例,心动过速 1例,血尿 1例,多器官功能衰竭 1例)调查分析论文 5篇,现将已发表 9篇文章的文题刊载如下,供参考。

文 题	作 者	工作单位	刊 期
111例双黄连过敏反应文献分析	张跃文; 时莉锋, 李建平等	河南中医学院	2005 7(2): 100
双黄连注射液致过敏性休克	蒋文军	福建龙海解放军漳州陆军预备役 后勤保障旅门诊部	2004 6(6): 420
双黄连粉针剂致心动过速	高志成, 王心愉, 窦昊, 等	河北保定市第二医院	2004 6(5): 354
双黄连与氧氟沙星注射液混合静滴 致肝损害	赵和云	贵州普定县人民医院	2004 6(3): 198
小儿静滴双黄连粉针剂不良反应观察	李永玉, 陈立菊, 刘尚云	湖北荆门市石化医院	2003 5(5): 306
双黄连针剂过敏致严重后果	刘露, 冯利君	湘湖南潭市中心医院	2003 5(2): 126
双黄连注射液致不良反应 7例	韩红杰, 刘万群	山东青岛解放军第 141医院	2003 5(2): 111
双黄连注射液致支气管哮喘	宋金书	山东东明县医院	2000 2(4): 266
双黄连粉针剂致白细胞减少	康玮, 赵丽岩, 王建中	河北邢台钢铁股份有限公司职工医院	2000 2(1): 61

### 参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药品监管部门紧急调查黑龙江乌苏里江制药有限公司佳木斯分公司生产的双黄连注射液所致不良事件 [EB/OL]. 2009-02-13. <http://www.sfdaj.gov.cn/W501/CL0051/35856.htm>
- [2] 国家食品药品监督管理局. 卫生部、国家食品药品监督管理局紧急通知暂停使用和销售黑龙江乌苏里江制药有限公司佳木斯分公司产“双黄连注射液” [EB/OL]. 2009-02-12. <http://www.sfdaj.gov.cn/W501/CL0050/35812.htm>

[宣芸<sup>1</sup> 吴小艳<sup>2</sup>; <sup>1</sup>首都医科大学宣武医院 100053 <sup>2</sup>北京地坛医院 100011]

[上接第 73页]

- [6] Khan MA, Hezog CA, St Peter JC, et al. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite suppressant drugs. *J. N Engl J Med* 1998; 339(9): 713-718
- [7] Jick H, Vasilakis C, Weinrauch LA, et al. A population-based study of appetite suppressant drugs and the risks of cardiac valve regurgitation. *J. N Engl J Med* 1998; 339(9): 719-724
- [8] Weissman NJ, The Jr JF, Gottdiener JS, et al. An assessment of heart valve abnormalities in obese patients taking dexfenfluramine sustained-release dexfenfluramine or placebo. *J. N Engl J Med* 1998; 339(9): 725-732

[本刊编辑部]