

复方减肥药物——Qsymia

肖典, 周辛波*

(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】 Qsymia 是由美国 Vivus 公司开发的新型复方减肥药, 2012 年 7 月 17 日, 美国 FDA 批准其作为节食和锻炼疗法的辅助治疗药, 适用对象为体质指数 (BMI) 为 30 及以上或 27 及以上且患有与体重相关的疾病 (如高血压、高血胆固醇、2 型糖尿病等) 的成人肥胖者。Qsymia 是迄今为止效果最好的减肥药, 平均能降低受试者 10% 的体重, 减肥效果是目前市场上其他药物的 2 倍。Vivus 公司已申请 Qsymia 在中国开展临床试验, 其后续进展值得关注。笔者就 Qsymia 的研发历程、基本性质、作用机制、药动学、药效学、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。

【关键词】 Qsymia; 芬特明; 托吡酯; 肥胖; 超重

【中图分类号】 R979.9

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-3384(2016)01-0076-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.01.019

A new oral Weight-loss drug——Qsymia

XIAO Dian, ZHOU Xin-bo*

(1. China Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation, Beijing 100038, China; 2. National Engineering Research Center for the Strategic Drug, Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China.)

【Abstract】 Qsymia capsule is a combination oral weight-loss pill developed by Vivus company. On July 17th, 2012, it was approved by FDA as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity for chronic weight management in overweight or obese adults. Qsymia, which can help patients lose 10% of the baseline body weight, which has the best weight reducing effect among the slimming pills. In addition, Vivus company has filed an application for clinical trials in China and the clinical effect is worth anticipating. The properties, mechanism, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical trials and applications of Qsymia was reviewed in this article, so as to guide clinical medication for hospital.

【Keywords】 Qsymia; phentermine; topiramate; obesity; overweight

肥胖症已成为目前全球关注的影响人类公共健康的疾病之一, WHO 在 2006 年将肥胖列为人类疾病。肥胖并非单一病症, 常与其他病症并发, 研究表明其与冠心病、动脉粥样硬化、高血压、糖尿病等疾病的发生有关^[1-2]。据统计, 2014 年全球 18 岁及以上的成年人中有超过 19 亿人超重, 其中 6 亿人肥胖。

Qsymia^[3] (曾用名: Qnexa) 是 Vivus 公司开发的、由拟交感神经兴奋性胺类食欲抑制剂芬特明和抗癫

痫药托吡酯组成的新型复方减肥药。美国 FDA 于 2012 年 7 月批准其作为节食和锻炼疗法的辅助治疗药, 适用对象为体质指数 (BMI) 为 30 及以上或 27 及以上且患有与体重相关的疾病 (如高血压、高血胆固醇、2 型糖尿病等) 的成人肥胖者。美国 FDA 指出, 每日服用建议剂量或最高剂量 Qsymia 时, 受试者平均能降低 10% 的体重, 其减肥效果是目前市场上其他药物的 2 倍。曾有分析预测其销售峰值将达到 16 亿美元, 但由于 Vivus 公司市场

【收稿日期】 2015-12-18

【作者简介】 肖典, 男, 博士研究生; 研究方向: 新药的设计与合成; Tel: (010) 66930673-713; E-mail: be_xiaodian@163.com

【通讯作者】 *周辛波, 男, 副研究员; 研究方向: 新药的设计与合成; Tel: (010) 66930673-713; E-mail: hapwave@163.com

推广不到位和人们对减肥药整体心血管安全性的顾虑等因素, Qsymia 的市场吸收能力仍有待进一步观察。不可否认, Qsymia 是迄今为止效果最好的减肥药。目前, Vivus 公司已申请在中国开展临床试验, Qsymia 对我国肥胖患者的临床效果仍值得关注。笔者就 Qsymia 的理化性质、作用机制、药效学、药代动力学、临床研究等研发动态作一概述。

1 基本信息

Qsymia 是由 Vivus 公司开发的、由拟交感神经兴奋性胺类食欲抑制剂芬特明和抗癫痫药托吡酯组成的新型复方减肥药, 两个药物都在临床用于治疗其他疾病中发现有减肥作用, 其中芬特明目前是美国应用最广的短期减肥药。美国 FDA 于 2012 年 7 月批准 Qsymia 作为节食和锻炼疗法的辅助治疗药, 适用对象体质指数 (BMI) 为 30 及以上或 27 及以上且患有与体重相关的疾病 (如高血压、高胆固醇、2 型糖尿病等) 的成人肥胖者。虽然 FDA 已批准其上市, 但仍要求 Vivus 公司在其上市后做进一步临床安全性研究, 并建议患者在开始用药或增加剂量时, 应定期检查心率; 青光眼、甲状腺机能亢进、心脏病及中风患者均不宜使用本品。

Qsymia 由苯丁胺盐酸盐和缓释托吡酯两种有效成分组成。其中盐酸苯丁胺, 化学式为 $C_{10}H_{15}N \cdot HCl$, 相对分子质量为 185.7, 化学名为 α, α -对苯丙胺盐酸盐, 结构见图 1。托吡酯, 化学式为 $C_{12}H_{21}NO_8S$, 相对分子质量为 339.4, 化学名为 2,3,4,5-双-O-(1-甲基亚乙基)- β -D 吡喃果糖氨基磺酸酯, 结构见图 1。Qsymia 剂型为缓释胶囊剂, 规格: 苯丁胺/托吡酯: 3.75 mg/23 mg; 7.5 mg/46 mg; 11.25 mg/69 mg; 15 mg/92 mg。

本品每日早晨给药 1 次, 治疗开始前 14 d, Qsymia 使用剂量: 3.75 mg/23 mg (苯丁胺/托吡酯); 14 d 后增加至推荐剂量: 7.5 mg/46 mg (苯丁胺/托吡酯); 按推荐剂量使用 12 周后, 如果患者没有减重 3%, 停止用药或继续增加剂量。增加剂量方法: 疗程前 14 d, Qsymia 使用剂量: 11.25 mg/69 mg; 14 d 后增加至剂量: 15 mg/92 mg, 按此剂量使用 12 周, 如果患者没有减重 5%, 停止用药。

2 作用机制

Qsymia 所含的苯丁胺盐酸盐和缓释托吡酯可

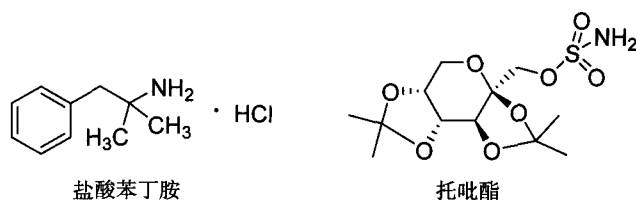


图 1 盐酸苯丁胺和托吡酯结构

协同发挥作用, 使得药物的服用剂量较单方低, 降低药物的不良反应。其中芬特明的药理作用与此类原型减肥药物苯丙胺类似, 都是拟交感神经胺类厌食药物。其可促进下丘脑释放儿茶酚胺, 儿茶酚胺可引起食欲降低、食量减少从而缓慢减轻体重^[4-5]。芬特明的疗效取决于剂量, 服用者的年龄, 性别, 生理和精神状况等多种因素, 长期高剂量使用芬特明存在上瘾, 药物滥用, 增加患者心跳率和血压等一些不良症状^[6]。托吡酯则可能通过增强 γ -氨基丁酸神经递质活性、调节电压门控离子通道、抑制兴奋性谷氨酸受体或碳酸酐酶, 抑制食欲和增强饱腹感^[7]。但两种药物对体质量进行调节的确切机制尚不清楚。将芬特明和托吡酯制成复方制剂, 可发挥较好的协同作用。并且芬特明作为速释给药, 在体内能迅速被吸收发挥很好的疗效。托吡酯作为缓释制剂给药, 能补偿给药后期由于芬特明血药浓度下降带来的药物作用降低。

3 药代动力学

3.1 吸收

口服单一剂量 Qsymia 15 mg/92 mg, 芬特明和托吡酯的最大血药浓度 (ρ_{max}), 达峰时间 (t_{max}), 药时曲线下面积 (AUC_{0-4} 、 $AUC_{(0-\infty)}$) 分别为 49.1 ng·mL⁻¹, 1 020 ng·mL⁻¹, 6 h, 9 h, 1 990 ng·h⁻¹·mL⁻¹, 61 600 ng·h⁻¹·mL⁻¹, 2 000 ng·h⁻¹·mL⁻¹, 68 000 ng·h⁻¹·mL⁻¹。高脂肪饮食不影响芬特明和托吡酯的药代动力学性质且其药代动力学性质在 Qsymia 4 个剂量 (3.75 mg/23 mg; 7.5 mg/46 mg; 11.25 mg/69 mg; 15 mg/92 mg) 下呈现剂量依赖关系。

3.2 分布

芬特明的血浆蛋白结合率为 17.5%, 其表观分布容积为 348L。在血药浓度为 0.5~250 μ g·mL⁻¹ 时, 托吡酯的血浆蛋白结合率为 15%~41%, 但当托吡酯血药浓度上升时, 其结合率下降。通过群体药代动力学分析, 托吡酯的中央室分布容积和外周室分

布容积分别为 50.8L 和 13.1L。

3.3 代谢和消除

芬特明有两条代谢途径, 分别是芳香环对位羟基化和脂肪链 N- 氧化。芬特明主要被细胞色素 P450 酶 (CYP) 3A4 代谢, 单胺氧化酶 MAO-A 与 MAO-B 不参与芬特明的代谢。单独给药时, 70%~80% 的芬特明以原型的形式通过尿液排出。芬特明的体内半衰期大约为 20 h, 其口服清除率 (CL/F) 约为 $8.79 \cdot h^{-1}$ 。托吡酯不被广泛代谢。托吡酯在体内通过羟基化、水解和葡萄糖苷酸化等途径共形成 5 种代谢产物, 但其含量均不超过 5%。单独给药时, 70% 的托吡酯以原型形式在尿液中排出。托吡酯的半衰期约为 65h, 其口服清除率 (CL/F) 约为 $1.17 L \cdot h^{-1}$ 。

4 药物相互作用

4.1 单胺氧化酶抑制剂

为避免高血压, 芬特明禁止与单胺氧化酶抑制剂同时使用, 且在单胺氧化酶抑制剂停药 14 d 内禁止使用芬特明。

4.2 口服避孕药

在肥胖的志愿者中, 同时服用高剂量 Qsymia 15 mg/92 mg(每天 1 次) 和单剂量口服避孕药 (包含 $35 \mu g$ 乙炔雌二醇 (雌激素成分) 和 1 mg 炔诺酮 (孕激素成分)), 炔雌醇暴露量减少了 16%, 炔诺酮暴露量增加了 22%。

4.3 中枢神经抑制剂包括酒精

目前还没有开展酒精或其他中枢神经抑制剂与 Qsymia 的具体相互作用研究。中枢抑制药物 (巴比妥酸盐类, 苯二氮草类, 安眠药) / 酒精与 Qsymia 同时使用可能增强中枢抑制例如: 眩晕或者认知障碍, 或其他方面副反应。

4.4 非保钾利尿剂

Qsymia 与非保钾利尿剂同时使用可能加快钾流失。氢氯噻嗪和托吡酯同时使用会使托吡酯的 C_{max} 和 AUC 分别增加 27% 和 29%。当患者要同时使用 Qsymia 和非保钾利尿剂时, 患者应监测低钾血症。

4.5 抗癫痫药物

癫痫患者在使用托吡酯同时使用苯妥英或卡马西平, 会使托吡酯的血药浓度分别下降 48% 和 40%。丙戊酸与托吡酯同时使用会引起高氨血症和

体温过低。

4.6 碳酸酐酶抑制剂

同时使用托吡酯 (Qsymia 的一种成分) 与任何一种碳酸酐酶抑制剂 (例如: 唑尼沙胺, 乙酰唑胺或双氯非那胺) 都可能引起严重的代谢性酸中毒, 而且会增加肾结石的风险。所以本品应避免与碳酸酐酶抑制剂同时使用。

5 临床研究

通过一组随机, 双盲以及有安慰剂对照试验检验 Qsymia 协同节食和锻炼疗法降低体重的效果 (研究 1)。同时, 另外一组肥胖且并患有两种及以上并发症的患者也进行了相同试验 (研究 2)。两研究均包括 4 周的药物增量期, 52 周的治疗期。在持续 1 年治疗后测量两个主要指标: ①基线基础上的体重下降百分比; ②治疗有效率 (完成至少 5% 体重下降人数的比例)。

在研究 1 中, 肥胖患者 ($BMI \geq 35 kg/m^2$) 按照 2:1:2 的比例随机接受安慰剂 ($n=514$), Qsymia 3.75 mg/23 mg ($n=241$), Qsymia 15 mg/92 mg ($n=512$) 的治疗。患者年龄从 18 岁到 71 岁 (平均年龄 43 岁), 83% 为女性, 约 80% 为白种人, 18% 为黑种人, 15% 为拉丁人。在研究开始时病人的平均体重为 116 kg, BMI 平均指数为 $42 kg \cdot m^{-2}$ 。患有 2 型糖尿病的患者未参加研究 1。在研究过程中, 推荐患者食用一份营养均衡, 低卡路里 (500 kcal $\cdot d^{-1}$) 的食谱且给患者提供营养及生活习惯方面咨询。服用 Qsymia 1 年后, 3.75 mg/23 mg 剂量组和 15 mg/92 mg 剂量组分别有 45% 和 67% 的肥胖患者体重下降 5%, 而其中体重下降 10% 以上的患者比例也达到了 19%, 47%。而在安慰剂组, 体重下降 5% 和 10% 的肥胖患者分别仅为 17% 和 7%。

在研究 2 中, 超重及肥胖病人按照 2:1:2 的比例随机接受安慰剂 ($n=994$), Qsymia 7.5 mg/46 mg ($n=498$), Qsymia 15 mg/92 mg ($n=995$) 的治疗。受试者 BMI 指数必须在 $27 kg \cdot m^{-2}$ 到 $45 kg \cdot m^{-2}$ 之间 (对患 2 型糖尿病的病人没有 BMI 限制), 并且同时拥有两种以下述肥胖相关疾病: 高血压 ($\geq 140/90$ mmHg, 糖尿病患者 $\geq 130/85$ mmHg) 或服用两种及以上降压药物; 血脂浓度高于 200~400 mg $\cdot dL$ 或接受两种及以上降脂药物的治疗; 空腹血糖高 (高于 100 mg $\cdot dL$) 或糖尿病; 男

性腰围 ≥ 102 cm或女性腰围 ≥ 88 cm。患者年龄从19岁到71岁(平均年龄51岁)且70%为女性,约86%为白种人,12%为黑种人,13%为拉丁人。研究开始时患者平均体重为103kg, BMI平均指数为 $36.6\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。接近一半(53%)患者在研究开始前有高血压症状,共有388(16%)位患者在研究开始时患有2型糖尿病。在研究过程中,推荐患者食用一份营养均衡,低卡路里($500\text{ kcal}\cdot\text{d}^{-1}$)的食谱且给患者提供营养及生活习惯方面咨询。服用15 mg/92 mg Qsymia 1年后,高达70%的超重及肥胖伴随并发症患者体重下降5%,且其中48%的患者体重降低10%以上。在服用推荐剂量7.5 mg/46 mg Qsymia 1年后,也有37%的超重患者体重下降10%以上。而在安慰剂组,体重下降5%和10%的肥胖患者分别仅为21%和7%(表1)。

总体而言,经过1年的治疗,所有剂量组与安慰剂组相比均有显著的体重下降量。用药组与安慰剂组完成5%及10%体重下降的人数差异有统计学意义。但在56周的研究完成前有大量患者从两研究组退出,研究组1退出40%,研究组2退出38%。

6 不良反应

Qsymia主要的不良反应包括以下几个方面:胎儿毒性、心率升高、自杀倾向、急性闭角性青光眼、情感和睡眠障碍、认知损伤和代谢性酸中毒。感觉异常是常见的不良反应之一,其通常表现为手部、脚部及面部有刺痛感,大多数此类不良反应发生在初始给药12周之内。情感异常主要表现为焦虑、抑郁,睡眠障碍主要表现为失眠。在3.75 mg/23 mg,

7.5 mg/46 mg, 15 mg/92 mg 3个给药剂量下,发生此类不良反应的概率分别为15.8%, 14.5%, 20.6%且在Qsymia的临床试验中,有抑郁症病史的病人发生此类不良反应的概率大约是没有抑郁症病史病人的2倍。认知障碍主要包括注意力,记忆力和语言表达,在上述3个剂量时,此不良反应率分别为2.1%、5.0%和7.6%且通常始于初始治疗4周后,响应时间大约为28d或者更短,停药后可逆。

为防止Qsymia对胎儿、新生儿的致畸伤害,孕妇,哺乳期妇女禁止服用此药。当患者出现情感或睡眠障碍时,应减少Qsymia用量,若患者出现自杀倾向时,立即停止用药。当患者出现急性闭角性青光眼时,应及时停药以避免患者失明。

7 国内研究现状

2012年Qsymia在美国成功上市后,2013年VIVUS公司也随即向我国药监部门申报该品种的进口注册。有分析称Qsymia将在中国做约3600个病人的临床试验,但也不排除因审评进度过慢而减少临床数量、甚至取消临床的可能^[8]。VIVUS公司在中国申请有该药的知识产权保护(CN102112126A、CN102112127A、申请日2009年6月),目前正处于实质审查阶段。

8 结语

过去20年制药工业投入大量人力物力,但几乎所有新靶点药物均没有显示足够的疗效和安全性。Qsymia是两个上市药物的复方组合(芬特明和托吡酯),两个药物都在临床用于治疗其他疾病

表1 研究肥胖患者和超重及肥胖伴随并发症患者1年后体重变化表

分析方法	研究1(肥胖患者)			研究2(超重及肥胖伴随并发症患者)		
	安慰剂	Qsymia 3.75 mg/23 mg	Qsymia 15 mg/92 mg	安慰剂	Qsymia 7.5 mg/46 mg	Qsymia 15 mg/92 mg
ITT-LOFC(主要)	<i>n</i> = 498	<i>n</i> = 234	<i>n</i> = 498	<i>n</i> = 979	<i>n</i> = 488	<i>n</i> = 981
体重(kg)						
基线均值(SD)	115.7(21.4)	118.6(21.9)	115.2(20.8)	103.3(18.1)	102.8(18.2)	103.1(17.6)
%LS以基线计平均变化(SE)	-1.6(0.4)	-5.1(0.5)	-10.9(0.4)	-1.2(0.3)	-7.8(0.4)	-9.8(0.3)
与安慰剂组差距(95%CI)		3.5(2.4-4.7)	9.4(8.4-10.3)		6.6(5.8-7.4)	8.6(8.0-9.3)
体重减少5%以上病人比例(%)	17%	45%	67%	21%		70%
与安慰剂组相比风险差异(95%CI)		27.6(20.434.8)	49.4(44.1-54.7)		41.3(36.3-46.3)	49.2(45.4-53.0)
体重减少10%以上病人比例(%)	7%	19%	47%	7%	37%	48%
与安慰剂组相比风险差异(95%CI)		11.4(5.9-16.9)	39.8(34.8-44.7)		29.9(25.3-34.5)	40.3(36.7-43.8)

中发现有减肥作用。从疗效看 Qsymia 是个特例,其平均能降低约 10% 的体重,而多数减肥药只能降低约 5% 的体重。有分析曾预计到 2016 年该药的市场销售额将高达 10 亿美元。但这款药物 2013 年的销售额仅 2370 万美元,远低于预期。原因之一是该公司的市场推广能力有限,销售人员仅有 150 名,且该药最初的销售对象并不是一般的医师,而是肥胖症研究专家^[9]。另外一个重要原因是,人们对已有减肥药安全性的整体顾虑,如之前曾被广泛用于治疗肥胖芬特明—芬氟拉明复方制剂、右芬氟拉明因心脏瓣膜损害在 1997 年被撤市,西布曲明也因非致死性心血管事件(心肌梗死和脑卒中)在 2010 年撤市。FDA 也要求 Vivus 公司在 Qsymia 上市后做进一步临床安全性研究,但目前试验仍没有完成。Qsymia 也不适于普通人群,仅适用于体质指数过高或患有与体重相关疾病的肥胖患者。

【参考文献】

- [1] 李洁,王玉侠.肥胖发病机制与减肥方法的研究现状[J].中国体育科技,2006,42(2):64-67.
- [2] Jeanerenaud B, Rohner-Jeanerenaud F, Cusin I, et al. The Importance of the Brain in the Aetiology of Obesity and Type 2 Diabetes[J]. Int. J Obesity, 1992, (Suppl2): S9-12.
- [3] FDA Qsymia 说明书[EB/OL]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022580s010s011s012lbl.pdf
- [4] Heal D J, Gosden J, Smith S L. What is the prognosis for new centrally-acting anti-obesity drugs[J]. Neuropharmacology, 2012, 63(1): 132-146.
- [5] Roth J D, Rowland N E. Anorectic efficacy of the fenfluramine-rphentermine combination in rats: additivity or synergy[J]. Eur J Pharmacol, 1999, (373): 127-134.
- [6] Glatz A C, Ehrlich M, Bae R S, et al. Inhibition of cocaine self-administration by fluoxetine or D-fenfluramine combined with phentermine [J]. Pharmacol Biochem Be, 2002,71(1-2): 197-204.
- [7] Astrup A, Toubro S. Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity [J]. Obesity Res, 2004, 12 (167)73S.
- [8] 尉琴.泰格医药与 VIVUS 后续订单晚于预期[EB/OL]. (2014-08-15) [2015-12-21]. <http://www.95579.com/main/a/20140815/11953441.html>
- [9] 陈怡君. FDA 十三年来批准第二种减肥药 Qsymia[EB/OL]. (2012-07-19)[2015-12-21]. <http://m.biodiscover.com/news/product/2387.html>.

参考文献著录要求

参考文献著录请参照《中华人民共和国国家标准 (GB/T7714 - 2005) 文后参考文献著录规则》。参考文献中,题名后用方括号加注文献类型标识(普通图书[M],会议录[C],汇编[G],报纸[N],期刊[J],学位论文[D],报告[R],标准[S],专利[P])。电子文献类型标识是由[文献类型标识/载体类型标识]组成。文献类型标识:数据库[DB],计算机程序[CP],电子公告[EB];载体类型标识:磁带[MT],磁盘[DK],光盘[CD],联机网络[OL]。如[DB/OL]——联机网上数据库,[M/CD]——光盘图书。中文书名和期刊名后加括号注明中文书名和期刊名。常用文献类型具体格式如下:

[期刊]作者(3人以下全列,3人以上列3人,后加“等”。题名[J].刊名,年,卷(期):起页-迄页。

[专著]作者.书名[M].卷.版次.出版地:出版社(商),年:起页-迄页。

[专利]专利申请者.专利题名:专利国别,专利号[P].公告日期或公开日期.获取和访问路径。

[学术会议论文集]作者.论文集名[C].出版地:出版社(商),年:起页-迄页。

[学位论文]作者.题名[D].单位地点:单位名称,年。

[报纸文章]作者.题名[N].报纸名.年-月-日(版)。

[国际、国家标准]标准编号,标准名称[S].年:起页-迄页。

[电子文献]作者.电子文献题名[电子文献及载体类型标识].出处地:出版者,出版年(更新或修改日期)[引用日期]获取和访问路径。

——摘自本刊 2016 年投稿须知