

减肥新药——复方苯丁胺/托吡酯缓释剂

秦健*, 邹寿涛*(长沙医学院附属第一医院药学部, 长沙 410219)

中图分类号 R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-5033-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.49

摘要 目的:介绍复方苯丁胺/托吡酯缓释剂的研究进展,为其临床应用提供参考。方法:查阅近年来国外相关文献,对复方苯丁胺/托吡酯缓释剂的药理机制、药动学、临床研究、不良反应、禁忌证、用法与剂量等方面的研究进展进行归纳和总结。结果:复方苯丁胺/托吡酯缓释剂用于体质量指数(BMI) $>30\text{ kg/m}^2$ 或者BMI $>27\text{ kg/m}^2$ 伴高血压、高血脂、糖尿病、腹部肥胖患者的辅助减肥,体质量减轻率较大且作用维持较好,服药期间可改善血糖控制。结论:复方苯丁胺/托吡酯缓释剂为安全有效的减肥辅助剂,有必要进一步进行其在儿童和青少年中的临床试验。

关键词 复方苯丁胺/托吡酯缓释剂;肥胖;减肥新药;药理机制;药动学;临床评价

目前,肥胖是一个全球性的问题,其发生率逐年上升,全球有14.6亿人超重,5亿人肥胖。美国约25%~50%的成年人超重或肥胖,预计到2030年,美国约50%的成年人为肥胖患者^[1]。肥胖会增加高脂血症、2型糖尿病、脂肪肝、冠心病、中风、高血压、骨关节炎等的发生率,会增加女性患结肠、乳房、子宫内膜癌的几率^[2],是全球排名第5的主要死亡原因。2013年6月,美国医学会正式把肥胖定义为疾病。目前,美国食品与药物管理局(FDA)批准用于肥胖症的药物有盐酸苯丁胺、二乙胺苯丙酮、奥利司他、氯卡色林,超说明书用药包括安非他明、哌甲酯、唑尼沙胺、托吡酯、氟西汀、舍曲林^[3-4]。给予肥胖患者西布曲明可减轻体质量3.62~5.29 kg,但有心血管不良反应,故已退市;奥利司他可减轻体质量2.2~3.31 kg,但易致腹泻和胃肠胀气^[5];15~30 mg盐酸苯丁胺可减轻体质量0.6~6 kg;氯卡色林可减轻体质量4.5~5.8 kg^[6]。2012年7月,FDA批准复方苯丁胺/托吡酯缓释剂用于身体质量指数(BMI) $>30\text{ kg/m}^2$ 或者BMI $>27\text{ kg/m}^2$ 伴高血压、高血脂、糖尿病、腹部肥胖患者。笔者查阅近年来国外相关文献,对复方苯丁胺/托吡酯缓释剂的研究进展进行归纳和总结,为其临床应用提供参考。

1 药理机制

苯丁胺为拟交感神经剂,1959年获FDA批准用于肥胖的短期(≤ 12 周)治疗,可抑制患者食欲和促进能量消耗,作用机制不明,学者们认为是通过上调多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺活性产生食欲抑制^[6]。苯丁胺常用于肥胖症相关的大腰围、高血脂^[7]。6项随机、安慰剂对照的临床试验^[6]统计分析表明,苯丁胺可减轻体质量 $>3.6\text{ kg}$ 。苯丁胺对中枢神经有兴奋作用,长期临床试验表明其持久使用会增加患者耐受性和依赖性,常见不良反应为交感神经兴奋,表现为口干、失眠,程度为轻/中度,具有自限性^[6];较严重不良反应为心悸、心动过速和高血压。有原发性肺动脉高压、冠心病、脑血管疾病、精神病、厌食症、抑郁症的患者不宜使用复方苯丁胺/托吡酯缓释剂。

托吡酯于1996年获FDA批准用于癫痫,2004年批准用于预防偏头痛,有体质量减轻和维持的作用,但未获批单剂用于

减肥。托吡酯减轻体质量的作用机制不明,学者们认为是通过钠钙通道、碳酸酐酶产生食欲抑制和增加饱腹感^[9-10]。托吡酯能增强 γ 氨基丁酸的活性,加快能量消耗,可衰减肥胖的不良代谢后遗症,通过增加胰岛素活性、葡萄糖转运,增强脂肪细胞、骨骼肌、胰岛B细胞中脂连蛋白活性^[11-12]。Ben-Menachem E等^[13]的研究表明,托吡酯24周可使受试者减轻体质量6.5%。托吡酯的不良反应包括代谢性酸中毒、与剂量有关的神经精神病和认知障碍、视力失调、急性近视和闭角性青光眼等^[14]。

2 药动学

复方苯丁胺/托吡酯缓释剂胃肠道吸收较完全,食物对其吸收无影响。苯丁胺与托吡酯达峰浓度峰值(c_{\max})时间分别为6 h和10 h,半衰期分别为20 h和65 h,血浆蛋白结合率分别为17.5%~41%和70%~80%。苯丁胺小部分通过肝脏细胞色素P₄₅₀(CYP)同工酶代谢,托吡酯对肝脏CYP3A4同工酶有诱导作用,对有机阴阳离子转运蛋白有抑制作用。在口服复方苯丁胺/托吡酯缓释剂期间加服避孕药、二甲双胍后,苯丁胺与托吡酯的血药浓度会有改变,但剂量不需要调整。虽抗癫痫药卡马西平和苯妥英钠使托吡酯的血药浓度降低约40%~48%,但与复方苯丁胺/托吡酯缓释剂的药物相互作用极少^[15]。

3 临床评价

3.1 临床研究

历时28周的EQUATE试验^[16]纳入756例肥胖患者(BMI:30~45 kg/m²),其中复方苯丁胺/托吡酯缓释剂组减轻体质量8.5%~9.2%,安慰剂组减轻1.7%,15 mg/d苯丁胺组减轻6.1%,92 mg/d托吡酯组减轻6.4%。结果表明,复方苯丁胺/托吡酯缓释剂较苯丁胺、托吡酯单用效果好。

历时56周的EQUIP试验^[17]对复方苯丁胺/托吡酯缓释剂两种规格的临床疗效进行比较。试验由4周开放式剂量滴定期和52周治疗期组成,纳入美国92个临床试验基地、实习基地、学术中心的1267例肥胖患者,年龄18~70岁,BMI $>30\text{ kg/m}^2$,甘油三酯 $<200\text{ mg/dl}$,血压 $<140/90\text{ mm Hg}$ (1 mm Hg=0.133 kPa),空腹血糖 $<110\text{ mg/dl}$ 。排除标准:(1)前3月内体质量增加/减少 $>5\text{ kg}$;(2)行减肥术;(3)暴饮暴食;(4)前6月内进行心脏血管重建;(5)伴青光眼、肾结石、甲状腺功能紊乱、长期

*药师。研究方向:临床药学。电话:0731-88602528。E-mail:304681672@qq.com

#通信作者:副主任药师。研究方向:新药与临床、药物制剂。电话:0731-88498162。E-mail:1461406011@qq.com

使用糖皮质激素、精神病、严重抑郁症、中风、心肌梗死、严重心律失常、心脏瓣膜病、心绞痛、充血性心力衰竭、胆结石；(6)前1月内使用过其他临床试验药物。受试者分别服用安慰剂、复方苯丁胺/托吡酯缓释剂3.75 mg/23 mg规格(低剂量组)和15 mg/92 mg规格(高剂量组),按照2:1:2的比例分为3组。评价疗效使用指标:体质量减轻达5%的受试者百分比(1级指标),腰围、血压、血糖、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(2级指标)。结果显示,安慰剂组、低剂量组、高剂量组分别减轻体质量为1.6% vs. 5.1% vs. 10.9%;体质量减轻5%、10%、15%的患者,安慰剂组分别为25.5%、13%、5.9%,低剂量组分别为59.1%、27.7%、12.4%,高剂量组分别为83.5%、67.7%、48.1%,组间比较差异均有统计学意义($P < 0.001$)。治疗组2级指标的改善情况均明显好于安慰剂组。研究者认为复方苯丁胺/托吡酯缓释剂的体质量减轻率较大部分上市减肥药高,有必要进行非安慰剂对照试验来支持这一结论。

历时56周的CONQUER试验^[16]与EQUIP试验^[17]方法一致,但纳入高血压、高血脂、糖尿病和腹部肥胖患者,女性占70%,白色人种占86%。结果显示,低剂量组减轻体质量7.8%,高剂量组为9.8%;安慰剂组、低剂量组、高剂量组体质量减轻5%的受试者百分比为21% vs. 62% vs. 70%。

历时52周的SEQUEL试验^[18]为了确定复方苯丁胺/托吡酯缓释剂的长期疗效和安全性,纳入BMI $< 22 \text{ kg/m}^2$ 的676例患者。结果显示,安慰剂组、低剂量组、高剂量组减轻体质量为1.8% vs. 9.3% vs. 10.7%。高剂量组受试者的甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇明显降低,低剂量组仅低密度脂蛋白胆固醇降低。治疗组的减轻体质量作用维持较好。

FORTRESS试验^[20]是一项回顾性研究,评价和量化妊娠期妇女使用复方苯丁胺/托吡酯缓释剂的潜在风险。研究表明,妊娠期连续使用复方苯丁胺/托吡酯缓释剂的妇女所生胎儿唇腭裂患病率为3.76%,而未使用复方苯丁胺/托吡酯缓释剂的患病率为0.07%。

历时56周的II期临床试验^[21]招募130例2型糖尿病患者[糖化血红蛋白(HbA_{1c})含量为8.7%]和388例CONQUER试验^[16]中的糖尿病患者(HbA_{1c}含量为6.8%),试验组服用复方苯丁胺/托吡酯缓释剂(15 mg/92 mg),qd,试验组减轻体质量9.4%,安慰剂组减轻2.7%,差异有统计学意义($P < 0.0001$);试验组HbA_{1c}降低1.6%,安慰剂组降低1.2%,差异有统计学意义($P = 0.0381$)。结果表明,超重/肥胖糖尿病患者使用复方苯丁胺/托吡酯缓释剂+生活方式调整可有效降低体质量,改善血糖控制。

3.2 不良反应

复方苯丁胺/托吡酯缓释剂的不良反应发生率 $< 1\%$,常见不良反应为便秘、感觉异常和口干,其他表现为失眠、易怒、焦虑、头疼、注意力分散、抑郁和结石。EQUATE试验^[16]中的不良反应是胸痛、肺栓塞和粒细胞白血病,其中粒细胞白血病发生在高剂量组治疗6个月后,但没有增加严重心血管不良事件的

风险,没有显著的精神运动效应,认知障碍发生率低且与剂量大小有关。EQUIP试验^[17]的高剂量组出现严重肾结石3例,出现大量血清碳酸氢根减少的分别为安慰剂组1例、低剂量组1例、高剂量组7例。CONQUER试验^[16]出现胆结石1例,终止治疗1周后康复。

3.3 禁忌证

复方苯丁胺/托吡酯缓释剂妊娠期妇女禁用;苯丁胺可致急性近视继发性闭角性青光眼,青光眼患者禁用;甲状腺功能亢进者禁用;不能与单胺氧化酶抑制剂联用;复方苯丁胺/托吡酯缓释剂可加快心率,心脏病患者应注意使用。

3.4 用法与剂量

成人使用复方苯丁胺/托吡酯缓释剂的初始剂量为每日3.75 mg/23 mg,14 d后上调至每日7.5 mg/46 mg,服用90 d;如还需增加剂量,90 d后可上调至每日11.25 mg/69 mg,连用14 d,接着每日15 mg/92 mg至治疗结束。肾功能损害患者最大推荐剂量为每日7.5 mg/46 mg,轻/中度肝功能损害患者可每日 $\geq 7.5 \text{ mg/46 mg}$ 。苯丁胺和非他明类似,有滥用倾向,属于管制药品,为防止停药反应,复方苯丁胺/托吡酯缓释剂治疗过程中不能突然停药。

4 结语

复方苯丁胺/托吡酯缓释剂可有效降低体质量,同时可降低血压、血糖,缩小腰围,用于动脉粥样硬化、糖尿病、肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停患者有潜在疗效。复方苯丁胺/托吡酯缓释剂的适应证仍存在争议,理论上对所有超重/肥胖糖尿病患者有效,但临床试验数据表明,复方苯丁胺/托吡酯缓释剂能增加胰岛素的分泌,故复方苯丁胺/托吡酯缓释剂+二甲双胍仅用于单用二甲双胍无效的糖尿病患者,或用于初诊糖尿病患者^[17]。肥胖患者手术时使用复方苯丁胺/托吡酯缓释剂减体质量后可减小手术风险,并防止手术后体质量增加^[22]。复方苯丁胺/托吡酯缓释剂也可用于中/重度阻塞性睡眠呼吸暂停、脂肪肝、严重骨关节炎或压力性尿失禁、多囊性卵巢综合征^[23-26]。目前,肥胖和糖尿病有朝着患者低龄化发展的趋势,但没有用于儿童和青少年的专用、有效减肥药,复方苯丁胺/托吡酯缓释剂作为安全、有效的减肥辅助制剂,学者们有必要进一步进行其在儿童和青少年中的临床试验,验证其疗效和安全性。

参考文献

- [1] Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, *et al*. Prospective studies collaboration body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies[J]. *Lancet*, 2009, 373(9 669): 1 083.
- [2] Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, *et al*. Global burden of metabolic risk factors of chronic diseases collaborating group national, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants[J]. *Lancet*, 2011, 377(9 765): 557.
- [3] Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, *et al*. Weight-loss out-

- comes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up[J]. *J Am Diet Assoc*, 2007, 107(10):1 755.
- [4] James WP, Caterson ID, Coutinho W, *et al.* Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(10):905.
- [5] Li Z, Maglione M, Tu W, *et al.* Meta analysis: pharmacologic treatment of obesity[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142(7):532.
- [6] Lorello C, Goldfield GS, Doucet E. Methylphenidate hydrochloride increases energy expenditure in healthy adults [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(2):470.
- [7] Derosa G, Maffioli P. Anti-obesity drugs: a review about their effects and their safety[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2012, 11(3):459.
- [8] Hendricks EJ, Greenway FL. A study of abrupt phentermine cessation in patients in a weight management program [J]. *Am J Ther*, 2011, 18(4):292.
- [9] Braga MF, Aroniadou-Anderjaska V, Li H, *et al.* Topiramate reduces excitability in the basolateral amygdala by selectively inhibiting GluK1 (GluR5) kainate receptors on interneurons and positively modulating GABAA receptors on principal neurons[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330(2):558.
- [10] Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S, *et al.* Topiramate-induced weight loss: a review[J]. *Epilepsy Res*, 2011, 95(3):189.
- [11] Tonstad S, Tykarski A, Weissgarten J, *et al.* Efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects with essential hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(2):243.
- [12] Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, *et al.* An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action[J]. *Epilepsia*, 2000, 41(Suppl 1):S3.
- [13] Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, *et al.* Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy[J]. *Obes Res*, 2003, 11(4):556.
- [14] Mirza N, Marson AG, Pirmohamed M. Effect of topiramate on acid-base balance: extent, mechanism and effects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(5):655.
- [15] Garvey WT. Phentermine and topiramate extended-release: a new treatment for obesity and its role in a complications-centric approach to obesity medical management [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12(5):741.
- [16] Ryan D, Peterson C, Troupin B, *et al.* Weight loss at 6 months with VI-0521 (PHEN/TPM combination) treatment[J]. *Obes Facts*, 2010, 12:3 146.
- [17] Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, *et al.* Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP)[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(2):330.
- [18] Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, *et al.* Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9 774):1 341.
- [19] Garvey WT, Ryan DH, Look M, *et al.* Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95(2):297.
- [20] Cosentino G, Conrad AO, Uwaifo GI. Phentermine and topiramate for the management of obesity: a review[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 267.
- [21] Garvey WT, Ryan DH, Bohannon NJ, *et al.* Weight-loss therapy in type 2 diabetes: effects of phentermine and topiramate extended release[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(12):3 309.
- [22] Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, *et al.* Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(11):4 823.
- [23] Christensen R, Bartels EM, Astrup A, *et al.* Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(4):433.
- [24] Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, *et al.* The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12):6 364.
- [25] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, *et al.* Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2010, 51(1): 121.
- [26] Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, *et al.* Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(4):320.

(收稿日期:2015-01-13 修回日期:2015-11-04)

(编辑:陶婷婷)