

## • 医院药学 •

## 致命性药物相互作用导致米贝拉地尔撤市的简析与启示

贾友宏, 李一石

中国医学科学院北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外心血管病医院 临床药理中心 卫生部心血管药物临床研究重点实验室, 北京 100037

**摘要:** 盐酸米贝拉地尔是瑞士罗氏公司研制生产的 T 型钙通道阻滞剂, 初期适应症为高血压、冠心病心绞痛和心力衰竭。1997 年相继在欧洲、美国、日本上市, 由于其药物相互作用的严重不良反应, 于 1998 年 6 月自愿撤市。简述盐酸米贝拉地尔的药理学特性、临床研究、严重的药物相互作用以及上市后的调整过程, 希望对我国的新药研发人员、临床医生等带来有益的启示, 从而加深对我国新药上市后临床评价研究的认识、重视和加强监控药物相互作用的不良反应等安全性评估, 加快我国的新药研发进程。

**关键词:** 盐酸米贝拉地尔; 致命性相互作用; 不良反应; 撤市

**中图分类号:** R969.2      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-5515(2012)06-0597-05

**Analysis and inspiration from fatal drug interactions causing mibefradil withdrawn**

JIA You-hong, LI Yi-shi

Key Laboratory of Clinical Trial Research in Cardiovascular Drugs Ministry of Health, Center for Clinical Pharmacology, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

**Abstract:** Mibefradil is a new T-type calcium channel blocker for treating hypertension, coronary heart disease, angina, and heart failure, which is researched and produced by Switzerland Roche laboratory. It was approved in Europe, the United States, and Japan in 1997, but soon it was withdrawn from the market voluntarily in June 1998 due to its serious side effects. We now reviewed its pharmacological properties, clinical trial results, serious drug interactions, and the adjustment process after listing, hoping that it could give some useful inspiration for the new drug research and development, enhance their understanding for the study on the clinical evaluation of new drugs after listing, attach the importance, and strengthen the safety assessment of monitoring drug interactions, side effects, so as to accelerate the process of research and development of new drugs.

**Key words:** mibefradil; fatal interactions; side effects; withdrawn from market

盐酸米贝拉地尔 (mibefradil, Posicor, Ro40-5967), 也称咪拉地尔, 由瑞士罗氏公司研制生产, 在欧洲、美国和日本上市, 当初适应症为高血压、冠心病心绞痛和心力衰竭<sup>[1-2]</sup>。美国批准上市时间为 1997 年 8 月, 但 1998 年 6 月自愿撤市。投入巨资研制的心血管新药在不到 1 年的时间里就“寿终正寝”了, 研发者与生产者都血本无归, 其损失是惨重的。检索已经发表的研究其疗效和安全性文献、药品不良反应报告以及药品管理机构采取的

措施, 进行简要回顾与分析, 通过前车之鉴, 希望从原研厂家、医疗机构、医生和患者等不同视角, 加深对我国新药临床评价研究的认识、加强新药上市再监控和药物相互作用的不良反应评估, 以加快我国的新药研发进程。

查询我国官方药品数据系统, 未发现有国产或进口盐酸米贝拉地尔的相关产品。经 PubMed 检索 mibefradil, 到 2011 年 12 月 17 日截止, 共有 690 条文献, 与临床相关的 156 条, 其中心血管疾病中

收稿日期: 2012-07-11

基金项目: 国家科技重大专项基金资助项目 (2011ZX09304)

作者简介: 贾友宏 (1963—), 男, 主任医师, 主要从事心血管病内科临床和新药疗效、安全性评价研究。Tel: (010)88398628

E-mail: yhjia2002@yahoo.com.cn

高血压 68 条、冠心病心绞痛 43 条、心力衰竭 24 条；临床试验相关的 89 条。

## 1 药理学特性

米贝拉地尔是四氢化萘类衍生物，是首个新型的 T 型钙通道拮抗剂，与经典的二氢吡啶类（硝苯地平）、苯并咪唑类（地尔硫草）和苯烷基胺类（维拉帕米）钙通道拮抗剂结构不同。虽然它作用于心肌和血管平滑肌的结合位点与维拉帕米的相同，但心脏的副性肌力作用弱，下肢浮肿较轻<sup>[3-4]</sup>。

Welker 等<sup>[5]</sup>研究表明，米贝拉地尔口服后在体内几乎是完全代谢，约 3% 原型药经尿液排泄。通过酯酶催化水解和细胞色素 P450 (CYP) 3A4 介导氧化这两大平行路径代谢，血浆蛋白结合率大于 99.5%；*po* 50 mg/次或 100 mg/次，1 次/d，可以抑制 CYP3A4 代谢途径，从而增加母体化合物的生物利用度和半衰期。药物本身抑制 CYP3A4 代谢途径的强度导致了临床上米贝拉地尔与其他药物的相互作用，最终导致其自愿撤市。

对健康者而言，米贝拉地尔 *po* 2.5~80 mg 疗效和剂量呈线性关系，药动学有首过代谢，清除率为 (241±76) mL/min，血浆半衰期约为 15.0 h，稳态分布体积 213 L；对高血压患者（12 例）达到稳态浓度需 3 d，体内有积累效应；单剂量呈非线性，有自身抑制代谢现象，这就表明其氧化代谢途径的自身抑制导致了它较低的清除率和较长的半衰期，可以低剂量一次保持全天疗效，有个体间的药动学差异<sup>[6]</sup>。

## 2 临床研究

米贝拉地尔的最初适应症为高血压和冠心病心绞痛，50~100 mg/次，1 次/d。上市前进行的多中心、大规模、随机、对照临床研究，包括治疗高血压、冠心病心绞痛研究，与二氢吡啶类（氨氯地平）、ARB 类（氯沙坦），苯并咪唑类（缓释地尔硫草），ACEI 类（依那普利）等药物比较，结果均表明其疗效肯定，不良反应少或相当已有的药物<sup>[7-10]</sup>。

Schmitt 等<sup>[7]</sup>在高血压方面，对本品进行了双盲、安慰剂对照研究，递增本品剂量 50、100、150、200 mg/次，1 次/d，共 8 d。64 例良好耐受 150 mg，1 例在 200 mg 因心动过缓停止试验。血压降低有剂量相关性，最大的血压降低在 150 mg 后，卧位心率有轻微下降，心输出量增加，PQ 间期呈剂量相关性增加，房室传导干扰仅发生在浓度远高于需要降低血压的浓度。儿茶酚胺类、血浆肾素活性和醛

固酮变化较小且不一致。Woittiez 等<sup>[8]</sup>对本品与缓释硝苯地平进行了多中心、随机、双盲、平行对照研究。入选对象为肾功能不全的轻、中度高血压患者 143 例，疗程 12 周，坐位 DBP 下降水平和血压正常化试验组均明显优于对照组。两组肾功能的变化和不良反应相似。还有研究观察了本品与硝苯地平对人体自主神经的影响，16 例（男 10 例，女 6 例），年龄 (57.2±2.3) 岁，DBP<95 mmHg (1 mmHg=133 Pa)，随机分为硝苯地平 (30 mg/d) 组和米贝拉地尔 (50 mg/d) 组，2 周后加量至硝苯地平 60 mg、米贝拉地尔 100 mg，继续用药 4 周。用去甲肾上腺素动力学评估交感神经系统活性 (SNSA)，用 24 h 动态心电图记录的心率变异性 (HRV) 评估副交感神经系统的活性 (PSNA)，用无创性的靶反射敏感性 (BRS) 综合评估自主神经系统 (ANS)。数据显示，米贝拉地尔组比硝苯地平组降 DBP 更低，两组间 SNSA 和 BRS 比较没有显著差异；与硝苯地平组比较，米贝拉地尔组患者增加了连续差异的均方根和高频强度 (HFP)，从 0 周到 6 周 Ln HFP/Ln 总强度比较，米贝拉地尔组有增加，这就提示，L 型和 T 型两种钙通道拮抗剂 (CCBs) 对 SNSA 和 BRS 作用无区别，T 型 CCBs 可以增加 PSNA，有独立的心率变化<sup>[9]</sup>。

Chung 等<sup>[10]</sup>通过随机、双盲法研究比较了本品与氯沙坦 (ARB) 的降压作用和安全性，对象为 324 例门诊轻、中度高血压病患者，年龄 (57±9.2) 岁，每日 50 mg 的米贝拉地尔或氯沙坦，各增加到 100 mg，疗程为 12 周，结果表明，对轻、中度高血压 50 mg 氯沙坦与 50 mg 米贝拉地尔效果相当，100 mg 米贝拉地尔比氯沙坦更有降压潜力，安全性相当。Martina 等<sup>[11]</sup>采用单中心、双盲、随机药物研究，入选高血压对象 48 例，比较了本品与依那普利治疗高血压 24 h 动态血压的谷峰比 (T/P) (即服药前后两次 24 h 动态血压曲线的相同时刻的血压变化最小差与最大差的比值) 和心脏左室质量 (LVM) 变化，米贝拉地尔开始剂量为 50 mg，后递增至 100 mg，或依那普利开始剂量为 20 mg，后递增至 2×20 mg，疗程 12 周。结果显示，米贝拉地尔组 DBP 的 T/P 为 86%，依那普利组为 75%；2 周依那普利组 LVM 减少明显 ( $P<0.05$ )，米贝拉地尔组无明显变化，两组安全性相当。

van der Vring 等<sup>[12]</sup>对冠心病心绞痛患者进行了双盲、平行对照研究，比较了氨氯地平 5、10 mg，

缓释地尔硫草200、300 mg, 米贝拉地尔 50~100 mg, 分别合用已有 $\beta$ 受体阻断剂治疗的335例心绞痛患者, 疗程10周, 患者均完成了运动负荷试验(ETT)。结果显示, 钙通道阻断剂不能改善患者运动时间或提高负荷量, 但都显著延缓发生ST段压低1 mm的时间( $P<0.01$ )。其中, 米贝拉地尔组产生最大的延迟, 此效应与心率血压乘积(是心脏作功能力的指标, 相当于运动耐力)减少呈线性相关。但是, 米贝拉地尔发生严重头晕者更常见( $P<0.05$ ), 有19例退出试验, 钙通道阻断剂提供更好的延迟运动诱发缺血性心绞痛, 但无法忍受的头晕的风险在很大程度上减少了这种益处。另有多中心、安慰剂平行对照研究<sup>[13]</sup>, 米贝拉地尔100~150 mg对冠心病心绞痛的无症状心肌缺血发作的疗效高, 但夜间有动态心电图的I度房室传导阻滞、心动过缓和短暂文氏发作。

由于它对心肌抑制作用微小, 扩张动脉血管作用明确, 治疗心功能衰竭的临床研究方面也受到关注。有多国的大规模临床研究, 用多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照方法, 剂量加量研究, 比较了本品与安慰剂辅助治疗心功能衰竭患者的疗效和安全性, 时间在1994年11月—1996年11月, 对象为纽约心脏功能分级II-IV, EF<35%的2590例心衰患者。结果显示, 米贝拉地尔组死亡350例(27%), 安慰剂组319例(24.6%),  $P>0.05$ , 无显著差异。在安全性上, ECG显示, 两组I度房室阻滞和窦缓差异明显, 分别为25.9%与14.2%, 24.4%与5.3%。结果显示, 作为辅助治疗, 本品不影响心衰患者的总预后, 但与抗心律失常药有潜在的相互作用, 尤其与尖端扭转变速(TdP)有关联的药物(如胺碘酮)相互作用明显, 这可能是导致本试验早期效果差的原因<sup>[14]</sup>。另有心衰研究中也表明本品的心电图I度房室阻滞发生率8%, 且有剂量相关性, 头晕7%<sup>[15]</sup>。

### 3 严重的药物相互作用

本品批准适应症为高血压和冠心病心绞痛, 临床中高血压多需要2种或2种以上药物的联合终身治疗, 近年来钙通道拮抗剂、ACEI和ARB在临床上使用较为广泛, 控制血压长效平稳, 且不良反应少, 受到医生和患者的认可。米贝拉地尔上市后临床观察报道可能有致命性的破坏心律作用, 尤其和相关药物合用时, 发生了心源性休克、横纹肌溶解、肾衰竭、恶性心律失常等<sup>[16-22]</sup>。

在基础研究中, T型钙通道阻滞剂米贝拉地尔作为CYP3A4的抑制剂, 在体外实验中可以抑制洛伐他汀、辛伐他汀、西立伐他汀的代谢<sup>[16]</sup>, 同时能够增加辛伐他汀的横纹肌溶解<sup>[17]</sup>以及增加血液中地高辛的浓度<sup>[18]</sup>。他克莫司是由细胞色素P450的3A4和2D6代谢, 治疗窗窄; 米贝拉地尔和他克莫司均为潜在的细胞色素P450抑制剂。有米贝拉地尔和他克莫司合用产生严重药动学的相互作用病例报告<sup>[19]</sup>, 62岁女性患者, 肝移植术后, 服用他克莫司, 为控制高血压使用硝苯地平, 因有踝关节水肿明显, 用米贝拉地尔取代硝苯地平, 4 d后, 患者精神错乱、肾衰竭、血脂升高, 这些均与他克莫司的毒性相匹配, 他克莫司血液浓度达100 ng/mL, 接近治疗浓度(5~15 ng/mL)的10倍, 停药米贝拉地尔和他克莫司1周内症状恢复正常。停药米贝拉地尔8 d后, 重服他克莫司, 其血液浓度在治疗范围。此例不良反应主要为米贝拉地尔抑制了后者代谢酶系统导致他克莫司血浓度异常升高所致。

Mullins等<sup>[20]</sup>报道了4例不良反应, 1例抢救未成功死亡, 3例幸存, 他们均有在米贝拉地尔和 $\beta$ 受体阻断剂使用基础上并用二氢吡啶类钙通道拮抗剂的共同特点, 结果均产生了致命性的相互作用。通过米贝拉地尔上市后监测, 提示与 $\beta$ 受体阻断剂、地高辛、维拉帕米和地尔硫草等有严重的潜在药物相互作用, 特别是老年患者应慎用。医生准备给患者将米贝拉地尔切换到其他抗高血压药物时, 应意识到这些潜在的威胁生命的药物相互作用。另有报告使用药物引起致命性室性心律失常, 停用米贝拉地尔后, QTc恢复正常, 无TdP和室速的发生<sup>[21]</sup>。

英国对米贝拉地尔上市后社区使用的安全性进行了观察研究<sup>[22]</sup>, 使用处方事件监测方法, 对米贝拉地尔进行上市后安全性社区观察队列评价研究, 收集和分析了1996年英国全科医师开出米贝拉地尔处方的数据, 计算了所有报道中事件发生率的密度, 并对选定的事件进行进一步问卷随访调查, 入选3085例, 平均64.5岁, 主要指征是高血压占55%, 不特异的占33%。80%全科医生认为米贝拉地尔是有效的, 停药的主要原因是药物退市(2342名患者), 最常见的不良事件和停药原因是疲乏不适、头晕、水肿和头痛。7例严重心动过缓/晕倒是可能的药物本身的不良反应, 均为老年(>65岁), 其中6例是可能的药物相互作用的结果。可能的药物相互作用共有11例, 与 $\beta$ 受体阻断剂有关的9例, 其中

8 例心动过缓和 1 例晕厥；另 1 例严重且晕倒的心动过缓患者，在停用米贝拉地尔后 24 h 内服钙通道拮抗剂；1 例心跳加速、呼吸困难患者同时合用了索他洛尔和地高辛；53 例死亡的原因没有归因于米贝拉地尔。这些结果显示，本品仅在英国上市 6 个月，但由于潜在的药物相互作用而撤市，在 3 085 例使用本品的患者中，监测到 11 例可能的药物相互作用，涉及  $\beta$  受体阻断剂、二氢吡啶类钙通道拮抗剂、地高辛和索他洛尔，处方事件监测结果有助于理解现实中药物相互作用导致的药品不良事件。

#### 4 上市的调整过程

1997 年米贝拉地尔先后在美国和欧洲获批准上市。在说明书中警告慎与阿司咪唑、西沙必利、特非那丁等合用，于同年 12 月增加了说明书中的警告内容，即慎与任何他汀类药物、他克莫司和环孢素合用。临床前研究表明，米贝拉地尔可以抑制肝细胞色素酶 CYP3A4，增加心电图 QTc，减慢心率，虽在 III 期临床试验中未发现与他汀类药物相关的不良事件，但上市后不断有报道本品与相关药物合用产生的严重不良反应，同时进一步改变标签不切实际，而且与其他降压药比较无特殊益处，所以经过美国 FDA 和罗氏公司沟通，罗氏公司于 1998 年 6 月自动提出撤市。

#### 5 撤市的启示

本品上市前药物研究结果均显示疗效肯定和安全性可靠，表明药品本身是安全的。但通过上市后临床应用 10 个月，通过与多种药物合用以及临床多系统疾病合并状态，发现并报道了多起药物相互作用的不良反应，危害程度较严重，有死亡病例。这些药物间是通过什么途径导致致命的不良反应，其机制尚待深究，但由此导致了药品的主动撤市。

尽管新药临床研究评价的过程严格，但上市前的研究结果仅是初步的、有限的试验数据和结论，观察、评价指标也多根据申报材料要求和法规病例例数而设计，研究方法（疗程）和对象标准有很大的局限性，观察病种（适应症）单一，人群局限和年龄范围窄，多没有合并疾病，暴露人群少，疗程短，故而不能全面、充分、有效地评价药品对不同人群的效益和风险。上市前的临床研究中多缺少高龄、儿童等特殊人群、同时肝肾功能下降等伴随疾病状态以及并用多种药物的情况也少见，所以新药临床研究评价具有一定的局限性，本品的撤市过程正说明了这些问题。

本品在临床评价研究中，已发现药物代谢有体内淤积，心电图 I 度房室阻滞，QTc 延长，窦缓等现象，提示药物代谢有个体或遗传差异；上市后在合并用药时或药物替换重叠期，发生的不良反应增多和严重性增加，并发生患者死亡事件，代价巨大。而本品药物相互作用产生不良反应的确切机制和个体遗传学差异仍不明确，仍有研究者对其做不断探索。结合我国上市后药物监测现状，上市前药物研究的使用人群、剂量要密切结合现有支持数据，在剂量改变、合并用药增加或多系统疾病患者中使用时需要十分慎重<sup>[23]</sup>。

药品上市前评价研究各国有不同的要求和条件，但基本要求和核心内容相似。近年来，增加了对遗传差异的研究和生物标本存样的要求。如对有遗传差异大和严重的不良事件个体，要求有针对性的设计和评价，这对保证人群使用药物的安全性有重要意义。我国药品上市后的再评价开展尚不成规模，技术亦不完善，医药管理机构、企业和医疗临床试验机构（或研究者）应对新药扩大人群和时程的 IV 期药物临床研究进行积极研讨，这是药品全面评价的重要环节和不可缺少的组成部分。同时药品上市后不良反应的监测系统和上报程序方式，应广泛宣传，得到全社会各界的了解、参与和信息共享，它是上市后再评估的重要补充。

#### 参考文献

- [1] Clozel J P, Ertel E A, Ertel S I. Discovery and main pharmacological properties of mibefradil (Ro40-5967), the first selective T-type calcium channel blocker [J]. *J Hypertens Suppl*, 1997, 15(5): S17-S25.
- [2] Ertel S I, Clozel J P. Mibefradil (Ro40-5967): the first selective T-type  $Ca^{2+}$  channel blocker [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 1997, 6(5): 569-582.
- [3] Osterrieder W, Holck M. *In vitro* pharmacologic profile of Ro 40-5967, a novel  $Ca^{2+}$  channel blocker with potent vasodilator but weak inotropic action [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989, 13(5): 754-759.
- [4] Clozel J P, Banken L, Osterrieder W. Effects of Ro40-5967, a novel calcium antagonist, on myocardial function during ischemia induced by lowering coronary perfusion pressure in dogs: comparison with verapamil [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989, 14(5): 713-721.
- [5] Welker H A, Wiltshire H, Bullingham R. Clinical pharmacokinetics of mibefradil [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1998, 35(6): 405-423.
- [6] Welker H A. Single- and multiple-dose mibefradil

- pharmacokinetics in normal and hypertensive subjects [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1998, 50(9): 983-987.
- [7] Schmitt R, Kleinbloesem C H, Belz G G, *et al.* Hemodynamic and humoral effects of the novel calcium antagonist Ro40-5967 in patients with hypertension [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1992, 52(3): 314-323.
- [8] Woittiez A J, Huysmans F T, Bailey R, *et al.* A comparison of the safety and efficacy of mibefradil and nifedipine SR in patients with renal disease and hypertension [J]. *Clin Nephrol*, 1998, 49(3): 160-166.
- [9] Pellizzer A M, Kamen P W, Esler M D, *et al.* Comparative effects of mibefradil and nifedipine gastrointestinal transport system on autonomic function in patients with mild to moderate essential hypertension [J]. *J Hypertens*, 2001, 19(2): 279-285.
- [10] Chung O, Hinder M, Sharma A M, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of losartan (50—100 mg) with the T-type calcium channel blocker mibefradil (50—100 mg) in mild to moderate hypertension [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2000, 14(1): 31-41.
- [11] Martina B, Lorz W, Frach B, *et al.* The effects of mibefradil and enalapril on 24-hour blood pressure control and left ventricular mass in patients with mild to moderate hypertension: double-blind, randomized trial [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999, 33(4): 647-651.
- [12] van der Vring J A, Daniëls M C, Holwerda N J, *et al.* Combination of calcium channel blockers and beta blockers for patients with exercise-induced angina pectoris: A double-blind parallel-group comparison of different classes of calcium channel blockers. [J]. *Angiology*, 1999, 50(6): 447-454.
- [13] Braun S, van der Wall E E, Emanuelsson H, *et al.* Effects of a new calcium antagonist, mibefradil (Ro40-5967), on silent ischemia in patients with stable chronic angina pectoris: a multicenter placebo-controlled study. [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(2): 317-322.
- [14] Levine T B, Bernink P J, Caspi A, *et al.* Effect of mibefradil, a T-type calcium channel blocker, on morbidity and mortality in moderate to severe congestive heart failure: the MACH-1 study [J]. *Circulation*, 2000, 101(7): 758-764.
- [15] Bakx A L, van der Wall E E, Braun S, *et al.* Effects of the new calcium antagonist mibefradil (Ro40-5967) on exercise duration in patients with chronic stable angina pectoris: a multicenter, placebo-controlled study. [J]. *Am Heart J*, 1995, 130(4): 748-757.
- [16] Roche, FDA announce new drug-interaction warnings for mibefradil [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1998, 55(3): 210.
- [17] Schmassmann-Suhijar D, Bullingham R, Gasser R, *et al.* Rhabdomyolysis due to interaction of simvastatin with mibefradil [J]. *Lancet*, 1998, 351(9120): 1929-1930.
- [18] Siepmann M, Kleinbloesem C, Kirch W. The interaction of the calcium antagonist Ro40-5967 with digoxin [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1995, 39(5): 491-496.
- [19] Krahenbuhl S, Menafoglio A, Giostra E, *et al.* Serious interaction between mibefradil and tacrolimus [J]. *Transplantation*, 1998, 66(8): 1113-1115.
- [20] Mullins M E, Horowitz B Z, Linden D H, *et al.* Life-threatening interaction of mibefradil and beta-blockers with dihydropyridine calcium channel blockers [J]. *JAMA*, 1998, 280(2): 157-158.
- [21] Glaser S, Steinbach M, Opitz C, *et al.* Torsades de pointes caused by Mibefradil [J]. *Eur J Heart Fail*, 2001, 3(5): 627-630.
- [22] Riley J, Wilton L V, Shakir S A. A post-marketing observational study to assess the safety of mibefradil in the community in England [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2002, 40(6): 241-248.
- [23] 王水强, 贾友宏, 陶萍, 等. 西立伐他汀治疗原发性高胆固醇血症随机对照研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2000, 28(4): 259-263.