

非那雄胺致后非那雄胺综合征风险：基于 FAERS 数据库的真实世界研究

丁伶清, 陈聪琴, 刘弋戈^{*}(厦门大学附属心血管病医院药学部, 福建 厦门 361000)

摘要: 目的 评价非那雄胺致后非那雄胺综合征(post-finasteride syndrome, PFS)的风险, 为非那雄胺的临床合理用药及安全风险提供参考。方法 选取 FAERS 数据库 2015 年第四季度—2021 年第二季度与非那雄胺相关的所有数据进行研究, 采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法对非那雄胺引起 PFS 风险进行数据挖掘, 并对剂量、年龄及诊断做进一步分析。同时探讨不同剂量非那雄胺对 PFS 事件临床结局的影响。结果 研究结果显示存在非那雄胺与 PFS 相关的风险信号(ROR 18.69; 95%CI 17.05~20.49)。非那雄胺 1 mg 剂量组性功能障碍风险信号强度明显较其他组高(ROR 889.61; 95%CI 746.94~1 059.52)。诊断为雄激素源性脱发组性功能障碍风险信号强度明显较其他组高(ROR 729.58; 95%CI 629.09~846.14)。18~44 岁的患者更容易发生 PFS 事件。不同非那雄胺剂量造成 PFS 事件结局的差异有统计学意义($P<0.05$); PFS 事件严重不良反应发生率较高, 依次为残疾率(19.07%)、住院率(14.53%)、死亡率(7.07%)。结论 非那雄胺可诱发 PFS, 且严重不良反应发生率较高。公众及医务工作者必须高度重视及判别非那雄胺引起的不良反应, 以保证患者用药安全。**关键词:** 后非那雄胺综合征; 非那雄胺; 报告比值比; 药物不良反应报告系统

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)04-0516-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.04.013

引用本文: 丁伶清, 陈聪琴, 刘弋戈. 非那雄胺致后非那雄胺综合征风险: 基于 FAERS 数据库的真实世界研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(4): 516-523.

Risk of Post-finasteride Syndrome Induced by Finasteride: A Real-world Study Based on the FAERS Database

DING Lingqing, CHEN Congqin, LIU Yige^{*}(Department of Pharmacy, Cardiovascular Hospital, Xiamen University, Xiamen 361000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the risk of post-finasteride syndrome(PFS) induced by finasteride, in order to provide more evidence for clinical rational and safe drug use. **METHODS** All data related to finasteride from the fourth quarter of 2015 to the second quarter of 2021 were extracted from FAERS database. Reporting odds ratio(ROR) method was used to data mining on the risk of PFS induced by finasteride. Furthermore, subgroup analyses were conducted by dosage, age and diagnosis. The effect of different finasteride dosages on the clinical outcome of PFS was investigated. **RESULTS** The results observed the risk signal of finasteride-related PFS(ROR 18.69; 95%CI 17.05–20.49). Sexual dysfunction signals for 1 mg finasteride group and diagnosis of androgenic alopecia group were stronger than others [(ROR 889.61; 95%CI 746.94–1 059.52) and (ROR 729.58; 95%CI 629.09–846.14), respectively]. Patients at the age range of 18 to 44 were more likely to have PFS. The outcome of PFS induced by different finasteride dosage had statistical significance($P<0.05$). The serious outcome rate of PFS was high by a disability rate of 19.07%, hospitalization rate of 14.53% and death rate of 7.07%. **CONCLUSION** Finasteride can induce PFS with high incidence of serious adverse reactions. The public and clinicians should pay great attention and distinguish the adverse reactions caused by finasteride, so as to ensure the drug safety for patients.

KEYWORDS: post-finasteride syndrome; finasteride; reporting odds ratio; FDA adverse event reporting system(FAERS)

非那雄胺是雄激素睾酮代谢成双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)过程中 II 型 5 α -还原酶的特异性抑制剂。该药有 2 种规格: 每片 5 mg 主要用于治疗良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH); 每片 1 mg 主要用于治疗雄激素源性脱发(androgenic alopecia, AGA)。部分患者

在用药期间或停药后出现性功能障碍、记忆力减退、焦虑、皮疹等症状, 这些症状在停药后很长一段时间仍然存在。临床上, 将应用 5 α -还原酶抑制剂后出现长期的性功能障碍、神经认知障碍及机体其他方面的不良反应称为后非那雄胺综合征(post-finasteride syndrome, PFS)^[1]。

作者简介: 丁伶清, 女, 硕士, 主管药师
zzxlcx8@163.com

E-mail: ding900919@126.com

^{*}通信作者: 刘弋戈, 男, 副主任药师

E-mail:

尽管世界范围内对 PFS 进行了广泛而深入的研究,但非那雄胺的使用与 PFS 发生的关系仍有争议。上市前临床试验并未报道其存在性功能障碍、神经认知障碍等不良反应。但从 1992 年非那雄胺上市至 2010 年期间,不断有该药关于性功能障碍、抑郁、淡漠、自杀倾向的案例发生,促使 FDA 接连发布数项非那雄胺的安全性信息及修改药品说明书的建议^[2]。尽管一些临床试验^[3-4]结果表明,与对照组相比,非那雄胺发生不良反应的风险差异无统计学意义,但有研究者^[5]质疑这些药物临床试验安全性报告的规范性,指出这些临床试验存在不良反应记录不完整、随访时间短等问题。鉴于评价指标存在主观性及异质性,以及可能存在的反安慰剂效应^[6],目前尚无严格设计的临床研究证实非那雄胺引起 PFS。考虑到该药上市时间相对较长,有学者开展了真实世界的药物安全风险评价,以期贴近临床实践。Gupta 等^[7]基于美国 FDA 不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)的分析结果显示,非那雄胺与性功能障碍的发生存在相关性,并且 31~45 岁的患者更容易发生性功能障碍。另一项研究^[8]发现,2011 年—2014 年 FAERS 数据库收到的非那雄胺 1 mg 剂量组引起 PFS 的报告数多于 5 mg 剂量组(1 581 例 vs 240 例)。

但上述研究尚存在以下问题:①非那雄胺致 PFS 的风险程度尚不清楚;②上述研究纳入了消费者、厂家等报告来源,考虑到 2012 年以后随着关于非那雄胺的不良反应报道增加,公众对 PFS 的认知提高,会产生反安慰剂效应^[8],可能造成假阳性结果;③研究纳入了治疗药品为合并用药的不良事件报告病例,影响结果的准确性;④非那雄胺造成 PFS 事件结局的严重程度未知。鉴于此,本研究基于 FAERS 数据库,对医疗人员上报、非那雄胺为首要怀疑及次要怀疑药品引起 PFS 的不良事件及相关事件结局进行分析,以评估其在真实世界应用中的安全风险。

1 资料与方法

1.1 数据来源

从 FAERS 网站下载相关数据,数据提取时间为 2015 年 10 月 1 日(第四季度)—2021 年 6 月 30 日(第二季度)。FAERS 下载的 ASCII 文件包含 7 种子集:DEMO(患者的个人信息)、DRUG(药物相关信息)、REAC(报告中出现的不良反应)、

OUTC(不良事件结局)、RPSR(报告来源)、THER(药物使用情况)以及 INDI(药物适应证)。

通过搜索 MICROMEDX、FDA.gov 及 Drugs.com,确定药品检索词:finasteride、proscar、propecia 以及其他通用商品名。

FAERS 采用国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)对所有不良反应名称数据进行规范化处理,不良事件的名称遵循 MedDRA 标准的首选语(preferred term, PT)。本研究根据 MedDRA 24.1 版本及文献^[8-9]采用的不良反应术语,最终确定 70 个检索词,包括 Gynaecomastia 等,见表 1。

排除标准:女性或者性别不详;非医疗人员上报;药物使用角色(ROLE_COD)为“合并用药(concomitant, C)”“相互作用(interaction, I)”。

不良事件报告中目标药物剂量的确定:若一份报告记录了多种不同的使用剂量,则以药物 ROLE_COD 为“首要怀疑药品(primary suspect drug, PS)”的使用剂量为准。

不良事件报告中病例诊断的确定:以报告中 ROLE_COD 为“PS”的药品对应的诊断为主。

不良事件结局的严重程度界定标准:根据文献^[10],死亡、危及生命、住院、残疾、先天缺陷、需要干预以防止永久性的伤害等事件结局认定为严重结局。

1.2 非那雄胺致 PFS 的风险相关性分析

本研究采用 case-non-case(病例/非病例)方法进行真实世界的药物警戒研究。该方法将暴露于特定药物引起的目标不良事件(病例)与未暴露于该药物的相同不良事件的报告(非病例)进行比较^[11]。这种方法被视为病例对照研究法,即可采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法进行风险信号挖掘^[12]。ROR 算法为比例失衡法的一种,计算公式为 $ROR = (Na \times Nd) / (Nb \times Nc)$,其中 Na 是目标药物发生目标事件的病例数, Nb 是目标药物发生非目标事件的比例数, Nc 是除目标药物以外的药物发生目标事件的病例数, Nd 是除目标药物以外的药物发生非目标事件的病例数。Na、Nb、Nc、Nd 数据均来源于 FAERS 数据库。若 ROR 的 95%置信区间(confidence interval, CI)下限>1 同时 $Na \geq 3$,则该信号为可疑信号。因此,本研究采用 ROR 法探讨非那雄胺致 PFS 事件的发生情况。

为考察剂量、年龄、诊断对 PFS 事件的影响,

表 1 非那雄胺致后非那雄胺综合征的中英文首选术语

Tab. 1 Preferred terms in Chinese and English related to PFS induced by finasteride

Sexual dysfunction 性功能障碍	Physical domain 机体其他方面不良反应	Psychological domain 神经认知障碍
Anorgasmia 性快感缺失症	Gynaecomastia 男性乳房发育症	Aggression 好斗情绪
Disturbance in sexual arousal 性唤起障碍	Breast enlargement 乳房增大	Agitation 激动
Ejaculation delayed 射精延迟	Breast pain 乳房疼痛	Anger 愤怒
Ejaculation disorder 射精障碍	Breast swelling 乳房肿胀	Mood altered 情绪改变
Ejaculation failure 射精失败	Skin rash 皮疹	Dementia 痴呆
Erectile dysfunction 勃起功能障碍	Tinnitus 耳鸣	Emotional distress 情绪低落
Genital hypoaesthesia 生殖器感觉减退	Muscle fatigue 肌肉疲劳	Irritability 易怒
Genital pain 生殖器疼痛	Blood creatine phosphokinase increased 血肌酸磷酸激酶升高	Nervousness 紧张
Genital paraesthesia 生殖器感觉异常	Myopathy 肌病	Affect lability 哭笑失控
Hypogonadism 性腺机能减退	Rhabdomyolysis 横纹肌溶解症	Decreased interest 兴致降低
Libido decreased 性欲下降	Muscle weakness 肌肉无力	Depressed mood 情绪低落
Libido disorder 性欲障碍	Myalgia 肌痛	Depression 沮丧
Loss of libido 性欲减退	Myositis 肌炎	Completed suicide 自杀
Male orgasmic disorder 男性性高潮障碍	Muscle spasm 肌肉痉挛	Depression suicidal 抑郁症自杀
Male sexual dysfunction 男性性功能障碍	Blood cholesterol decreased 血胆固醇降低	Self-injurious ideation 自我伤害想法
Organic erectile dysfunction 器质性勃起功能障碍	Glucose tolerance impaired 葡萄糖耐量受损	Suicidal behaviour 自杀行为
Orgasm abnormal 性高潮异常	Blood triglycerides increased 血甘油三酯升高	Suicidal ideation 自杀意念
Orgasmic sensation decreased 性高潮感觉下降	Obesity 肥胖	Suicide attempt 企图自杀
Painful ejaculation 射精痛	Body mass index increased 体质量指数增加	Suicide threat 自杀威胁
Painful erection 勃起痛苦		Suspected suicide 疑似自杀
Persistent genital arousal disorder 持续性生殖器唤醒障碍		Suspected suicide attempt 疑似自杀未遂
Post 5- α -reductase inhibitor syndrome 5- α -还原酶抑制剂后综合征		Emotional distress 情绪困扰
Premature ejaculation 早泄		Memory impairment 记忆障碍
Secondary hypogonadism 继发性性腺机能减退		Poor quality sleep 睡眠质量差
Sexual dysfunction 性功能障碍		
Spontaneous penile erection 自发性阴茎勃起		

对剂量、年龄、诊断分组进行亚组分析。剂量分组: 1 mg, 5 mg, 其他剂量/剂量未知(其他剂量组中非那雄胺的剂量范围为 0.25~120 mg, 下同); 年龄分组: 0~44 岁, ≥ 45 岁; 诊断分组: AGA 组、BPH 组, 其他诊断组。

1.3 不良事件结局分析

收集不同剂量组造成不同 PFS 事件(性功能障碍、神经认知障碍及机体其他方面的不良反应)的结局, 并对结局的发生率进行统计学分析。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理及分析。计量资料, 符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布者以中位数(四分位数间距)表示。计数资料的比较服从正态分布者采用 t 检验, 非正态分布者采用 χ^2 检验法。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 非那雄胺致 PFS 报告的基本信息

2015 年 10 月 1 日—2021 年 6 月 30 日, FAERS 收到不良事件报告 9 284 751 份, 经过去重、剔除不良事件, 最终保留 1 427 267 份有效报告用于信号挖掘。

非那雄胺致 PFS 报告中, 中位数年龄为 37 岁 (29, 72), 不同年龄段的 PFS 发生率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。18~44 岁年龄段占比较高 (22.97%), 但 5 mg 剂量致 PFS 报告中, 高龄患者 (≥ 75 岁) 多见 (30.09%)。不良事件报告者中, 医师为主要的报告来源 (579 份, 59.38%)。2015 年第四季度—2021 年第二季度, 非那雄胺致 PFS 报告数量分布无明显差异, 除 1 mg 剂量组报告数量在 2016 年达到最高 (227 份, 42.91%) 后逐渐减少。报告国家中, 美国

报告数量最多,其次为英国。由于信息缺失仅代表事件结局信息不完整,因此每种不良事件结局发生的比例以有数据的事件结局为基数进行计算。从有效的数据分析结局,结局中并未发现先天性异常及需要干预防止医疗事件,其他重要的医疗事件比例最高(56.13%),其次为残疾(19.07%),需要警惕的是死亡率为 7.07%。结果见表 2。

2.2 非那雄胺致 PFS 事件报告的 ROR 分析

在所有报告中,非那雄胺致 PFS 报告共有 975 份。由于不少患者服用 1.25 mg 非那雄胺治疗 AGA,二者剂量差别不大,因此将 1.25 mg 归到 1 mg 组。非那雄胺致 PFS 事件的 ROR 为 18.69 (95%CI 17.05~20.49),其中性功能障碍不良事件信号最强(ROR 202.82, 95%CI 183.81~223.79),机体

表 2 2015 年第四季度—2021 年第二季度 FAERS 提取的非那雄胺致 PFS 事件的基本信息

Tab. 2 Basic information of PFS event reports related to finasteride from FARES database from the fourth quarter(Q4) of 2015 to the second quarter(Q2) of 2021

基本信息	总体(n=1 836)		1 mg(n=665)		5 mg(n=382)		其他剂量/剂量未知(n=789)	
	病例(n=975)	非病例(n=861)	病例(n=529)	非病例(n=136)	病例(n=113)	非病例(n=269)	病例(n=333)	非病例(n=456)
年龄 [#]								
中间值/岁	37	77	31	40	75	79	69	75
四分位距	(29, 72)	(67, 84)	(25, 37)	(31, 48)	(57, 85)	(68, 84)	(36, 84)	(67, 85)
0~17 岁/例(%)	1(0.10)	2(0.23)	1(0.19)	1(0.74)	—	—	—	—
18~44 岁/例(%)	224(22.97)	115(13.36)	100(18.90)	48(35.29)	7(6.19)	9(3.35)	117(35.14)	59(12.94)
45~64 岁/例(%)	57(5.85)	101(11.73)	14(2.65)	24(17.65)	8(7.08)	31(11.52)	35(10.51)	45(9.87)
65~74 岁/例(%)	31(3.18)	140(16.26)	—	(0.00)	5(4.42)	51(18.96)	26(7.81)	90(19.74)
≥75 岁/例(%)	83(8.51)	281(32.64)	1(0.19)	3(2.21)	34(30.09)	142(52.79)	48(14.41)	136(29.82)
数据缺失/例(%)	579(59.38)	222(25.78)	413(78.07)	60(44.12)	59(52.21)	36(13.38)	107(32.13)	126(27.63)
上报者职业/例(%)								
药师	155(15.90)	224(26.02)	65(12.29)	24(17.65)	20(17.70)	73(27.14)	70(21.02)	127(27.85)
医师	579(59.38)	418(48.55)	348(65.78)	70(51.47)	67(59.29)	139(51.67)	164(49.25)	209(45.83)
其他医疗人员	241(24.72)	219(25.44)	116(21.93)	42(30.88)	26(23.01)	57(21.19)	99(29.73)	120(26.32)
上报年份/例(%)								
2015Q4	56(5.74)	20(2.32)	38(7.18)	3(2.21)	8(7.08)	5(1.86)	10(3.00)	12(2.63)
2016	281(28.82)	107(12.43)	227(42.91)	22(16.18)	31(27.43)	24(8.92)	23(6.91)	61(13.38)
2017	148(15.18)	81(9.41)	91(17.20)	16(11.76)	12(10.62)	23(8.55)	45(13.51)	42(9.21)
2018	151(15.49)	174(20.21)	61(11.53)	32(23.53)	21(18.58)	55(20.45)	69(20.72)	87(19.08)
2019	128(13.13)	200(23.23)	42(7.94)	30(22.06)	18(15.93)	61(22.68)	68(20.42)	109(23.90)
2020	127(13.03)	189(21.95)	36(6.81)	23(16.91)	8(7.08)	68(25.28)	83(24.92)	98(21.49)
2021(Q1,Q2)	84(8.62)	90(10.45)	34(6.43)	10(7.35)	15(13.27)	33(12.27)	35(10.51)	47(10.31)
报告国家(前 5)/例								
美国(2 901)	美国(703)	美国(277)	美国(464)	美国(47)	美国(74)	法国(60)	美国(165)	美国(173)
英国(508)	英国(89)	英国(156)	意大利(40)	英国(22)	英国(18)	美国(57)	英国(47)	英国(80)
法国(425)	法国(72)	法国(136)	法国(30)	日本(13)	加拿大(12)	英国(54)	法国(33)	法国(71)
意大利(236)	意大利(66)	德国(59)	德国(29)	比利时(10)	法国(9)	德国(21)	德国(18)	德国(34)
德国(215)	德国(48)	意大利(48)	英国(24)	意大利(9)	意大利(8)	意大利(15)	意大利(18)	意大利(24)
结局*/例(%)								
死亡	53(7.07)	14(5.93)	3(1.02)	—	—	5(7.04)	7(7.00)	15(18.75)
危及生命	24(3.20)	9(3.81)	6(2.04)	5(18.52)	1(3.70)	4(5.63)	5(5.00)	8(10.00)
住院	109(14.53)	83(35.17)	76(25.85)	13(48.15)	9(33.33)	28(39.44)	28(28.00)	9(11.25)
残疾	143(19.07)	4(1.69)	95(32.31)	1(3.70)	7(25.93)	1(1.41)	3(3.00)	7(8.75)
其他重要的医疗事件	421(56.13)	126(53.39)	114(38.78)	8(29.63)	10(37.04)	33(46.48)	57(57.00)	41(51.25)
信息缺失	225	625	235	109	86	198	233	376

注: *不同年龄服用非那雄胺后 PFS 发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。*由于信息缺失仅代表事件结局信息的缺失,因此每种不良事件结局发生的比例以有数据的事件结局为基数进行计算。若 1 份报告记录有多种事件结局,则按照严重程度由大到小排序(死亡>危及生命>住院>残疾>其他重要的医疗事件),选择严重程度最重的作为事件结局。

Note: *Difference of PFS rate induced by different age groups used finasteride had statistical significance($P<0.05$). *Since missing data presented the missing information of the event outcome, the happening rate of every outcome was calculated based on available data. If more than one degrees of seriousness were reported in a single case, the final degree of seriousness was decided based on the following ranking: death>life threatening>hospitalization>disability>other serious events.

其他方面不良反应信号最低(ROR 6.85, 95%CI 5.95~7.89)。结果见表 3。

表 3 非那雄胺致 PFS 事件的 ROR
Tab. 3 ROR of PFS related to finasteride

不良反应	组别	病例/例	非病例/例	ROR	95%CI
总 PFS	不用非那雄胺组	81 444	1 343 980		
	非那雄胺组	975	861	18.69	17.05~20.49
性功能障碍	不用非那雄胺组	4 438	1 420 986		
	非那雄胺组	712	1 124	202.82	183.81~223.79
神经认知障碍	不用非那雄胺组	52 386	1 373 038		
	非那雄胺组	635	1 201	13.86	12.58~15.26
机体其他方面 不良反应	不用非那雄胺组	27 628	1 397 796		
	非那雄胺组	219	1617	6.85	5.95~7.89

对不同剂量组进行亚组分析发现, 发生性功能障碍、神经认知障碍风险信号强度排序为 1 mg 组>

其他剂量/剂量未知组>5 mg 组, 发生机体其他方面不良反应风险信号强度排名为 1 mg 组>5 mg 组>其他剂量/剂量未知组。总体来说, 1 mg 组发生任一 PFS 的风险信号均强于其他剂量组。结果见表 4。

对不同年龄组进行亚组分析发现, 0~44 岁年龄组引起 PFS 事件的 ROR 更高, 其中以性功能障碍的 ROR 风险最高, 为 284.81(95%CI 229.85~352.90)。≥45 岁年龄组引起机体其他方面不良反应的 ROR 最低, 为 2.69(95%CI 1.91~3.78)。结果见表 4。

对不同诊断组进行亚组分析发现, 诊断 AGA 的患者发生 PFS 的 ROR 为 64.04(95%CI 54.25~75.59), 其中发生性功能障碍的 ROR 值最高(ROR 729.58, 95%CI 629.09~846.14), 而诊断 BPH 的患者发生神经认知障碍的风险低于其他组(ROR 5.1, 95%CI 3.79~6.87)。结果见表 4。

表 4 按剂量、诊断、年龄对非那雄胺致 PFS 风险进行亚组分析

Tab. 4 Subgroup analysis of the risk of PFS related to finasteride based on dosage, diagnosis and age

亚组	分类	组别	病例/例	非病例/例	ROR	95%CI
总 PFS	对照组	不用非那雄胺组	81 444	1 343 980		
		1 mg	529	136	64.19	53.16~77.51
		5 mg	113	269	6.93	5.56~8.64
	剂量	其他剂量/剂量未知	333	456	12.05	10.46~13.89
		BPH	98	221	7.32	5.77~9.28
		AGA	683	176	64.04	54.25~75.59
		其他诊断	128	315	6.706	5.46~8.26
	年龄	0~44 岁	225	117	31.73	25.37~39.68
		≥45 岁	171	522	5.41	4.55~6.43
性功能障碍	对照组	不用非那雄胺组	4 438	1 420 986		
		1 mg	489	176	889.61	746.94~1 059.52
		5 mg	58	324	57.32	43.28~75.91
	剂量	其他剂量/剂量未知	165	624	84.67	71.14~100.76
		BPH	43	276	49.88	36.12~68.88
		AGA	597	262	729.58	629.09~846.14
		其他诊断	45	398	36.20	26.56~49.34
	年龄	0~44 岁	161	181	284.81	229.85~352.90
		≥45 岁	27	666	12.98	8.82~19.09
神经认知障碍	对照组	不用非那雄胺组	52 386	1 373 038		
		1 mg	361	304	31.12	26.71~36.26
		5 mg	62	320	5.08	3.87~6.67
	剂量	其他剂量/剂量未知	212	577	9.63	8.22~11.27
		BPH	52	267	5.10	3.79~6.87
		AGA	460	399	30.22	26.42~34.56
		其他诊断	81	362	5.86	4.61~7.46
	年龄	0~44 岁	163	179	23.87	19.30~29.51
		≥45 岁	123	570	5.66	4.65~6.87
机体其他方面 不良反应	对照组	不用非那雄胺组	27 628	1 397 796		
		1 mg	125	540	11.71	9.64~14.23
		5 mg	37	345	5.43	3.87~7.62
	剂量	其他剂量/剂量未知	57	732	3.94	3.01~5.16
		BPH	34	285	6.04	4.23~8.62
		AGA	141	718	9.93	8.29~11.91
		其他诊断	30	413	3.68	2.54~5.32
	年龄	0~44 岁	48	294	8.26	6.09~11.21
		≥45 岁	35	658	2.69	1.91~3.78

2.3 非那雄胺致 PFS 事件报告的结局分析

研究发现,不同的非那雄胺剂量与不同的 PFS 事件结局相关($P<0.05$)。值得注意的是,严重结局如残疾、住院、死亡等发生率较高,分别为 19.07%, 14.53%, 7.07%。对不同非那雄胺剂量对 PFS 事件的影响进一步分析发现,其他剂量/剂量未知组中,与神经认知障碍事件相关的死亡病例数占总死亡事件的 81.13%(43/53),而 1 mg 剂量组造成住院($n=69$)、残疾($n=103$)结局的报告数多于其他结局。结果见表 5。

3 讨论

自从非那雄胺上市以来,就不断有其关于性功能障碍、抑郁、淡漠、自杀倾向的案例发生,但尚无严格设计的前瞻性临床研究证实非那雄胺与 PFS 事件的关系。本研究借助 FAERS 数据库,对真实世界中非那雄胺致 PFS 事件进行分析,以评估其在临床应用中的安全性。

对性功能障碍不良事件的分析结果提示,非那雄胺可造成性功能障碍,相关信号强度明显高于其他 PFS 事件,亚组分析提示 1 mg 组及用于 AGA 治疗诱发 PFS 的风险最高,即认为 1 mg 非那雄胺治疗 AGA 组容易诱发 PFS。这与既往的真实世界研究结论一致,不同的是,Gupta 等^[7]的研究发现 1 mg 治疗 AGA 组性功能障碍 ROR 为

138.17, 低于本研究值。笔者推测可能是因为本研究仅纳入医疗人员上报的可疑药品引起的 PFS,对照组的患者数少于其他研究的对照组数,故造成 ROR 值明显升高。非那雄胺引起性功能障碍的机制尚不明确。有观点认为非那雄胺能够抑制 5 α -DHT,降低内皮细胞一氧化氮合成酶的活性、减少阴茎血流量、海绵体小梁松弛导致海绵体小梁平滑肌细胞死亡,最终造成勃起障碍^[13]。也有研究结果与本研究不一致:有研究^[14]采用问卷法,将服用 1 mg 非那雄胺的 AGA 患者作为观察组,以年龄为匹配条件,选择非 AGA 诊断的皮肤科门诊患者作为对照组,进行国际勃起功能指数问卷调查,结果发现 2 组最后的得分差异无统计学意义。另外,本研究还发现 1 mg 非那雄胺的风险高于 5 mg 组,这一发现与 Gupta 等^[7]的研究一致。理论上讲,5 mg 剂量值高于 1 mg,发生不良反应的风险更高,而且老年人的性功能随年龄的增加较年轻人有所减退。目前尚不清楚 1 mg 剂量组发生性功能障碍的风险高于其他剂量组的具体机制,可能因为年轻人生活压力大、对激素的变化较老年人敏感,较易出现临床症状。鉴于判定性功能障碍的评价指标存在主观性及异质性的特点,目前的观察结果主要基于患者的自我报告,尚无严谨客观的随机对照研究,这可能也是一些研究结果存在矛盾的原因。

表 5 不同剂量非那雄胺致 PFS 的结局分布

Tab. 5 Outcome distribution of PFS related to finasteride with different dosages

组别	不良反应	死亡	危及生命	住院	残疾	其他重要的医疗事件
所有剂量的非那雄胺	总 PFS/例(%)	53(7.07)	24(3.20)	109(14.53)	143(19.07)	421(56.13)
	性功能障碍/例	13	11	84	130	290
	神经认知障碍/例	47	20	73	121	303
	机体其他方面不良反应/例	1	10	19	39	103
1 mg	总 PFS/例(%)	3(0.74)	5(1.23)	69(16.95)	103(25.31)	227(55.77)
	性功能障碍/例	3	2	67	107	196
	神经认知障碍/例	2	4	49	90	166
	机体其他方面不良反应/例	—	3	18	29	55
5 mg	总 PFS/例(%)	—	3(3.53)	14(16.47)	15(17.65)	53(62.35)
	性功能障碍/例	—	—	4	10	26
	神经认知障碍/例	—	3	9	11	35
	机体其他方面不良反应/例	—	—	5	3	15
其他剂量/剂量未知	总 PFS/例(%)	46(17.83)	16(6.20)	24(9.30)	26(10.08)	146(56.59)
	性功能障碍/例	9	10	7	19	68
	神经认知障碍/例	43	8	17	20	107
	机体其他方面不良反应/例	1	7	3	5	28

注:不同非那雄胺剂量造成 PFS 事件结局的差异有统计学意义, $P<0.05$ 。

Note: Difference of outcome distribution of PFS events induced by different finasteride dosage had statistical significance($P<0.05$).

对神经认知障碍不良事件的分析结果提示,非那雄胺能够引起自杀、抑郁、焦虑、认知障碍等。1项基于 VigilBase 的药物警戒研究^[15]认为非那雄胺与患者发生精神异常事件有关,1 mg 剂量、年轻人(<45 岁)更容易发生精神异常;而在使用米诺地尔的患者中并未检测到精神异常事件信号。目前认为,5 α -还原酶参与调节神经激素及中枢神经系统功能,而应用 5 α -还原酶抑制剂可能会降低脑中的神经类固醇激素含量,引起激越、攻击、自杀倾向等精神异常症状,进而影响患者的工作、睡眠、社交质量及对生活的乐趣^[16-18]。也有研究^[19]持不同观点,认为患者出现精神异常症状的原因是疾病本身,比如对脱发影响容貌、排尿困难的担忧,或者是既往存在精神病史。Dyson 等^[20]基于美国退伍军人医保数据库,采用处方序列对称分析方法,分析服用 5 α -还原酶抑制剂前后开具抗抑郁药或者诊断抑郁症的患者人数分布的对称性。结果表明,这些患者中用药前后开具抗抑郁药处方的人数及用药前后诊断抑郁症的序列比均<1,故认为 5 α -还原酶抑制剂并不会引起抑郁,更可能归因于自身疾病。总的来说,临床需对服用非那雄胺出现精神系统异常症状的患者密切关注,并尽量做因果关系评估,停药后仍需密切观察患者的精神状态是否好转。

对机体其他方面不良反应的分析结果提示,服用非那雄胺存在乏力、肌肉酸痛、皮肤瘙痒、男性乳房发育症的不良风险。男性乳房发育症的发生机制为 5 α -还原酶抑制睾酮代谢成 DHT,导致雌激素与雄激素比例失调,造成男性乳房增大。有研究^[8]认为男性乳房发育症多见于 5 mg 非那雄胺,但本研究收集的报告中男性乳房发育症多见于 1 mg($n=62$ vs $n=15$),故对于哪种剂量非那雄胺更容易诱发男性乳房发育症需进一步探讨。本研究还发现,男性乳房发育症造成的威胁生命结局的报告数多于其他不良反应,提醒临床应对男性乳房发育症不良事件提高警惕。另外,加拿大卫生部 2017 年发布一项安全警示^[21],称在对使用非那雄胺的潜在严重肌肉相关不良反应的风险进行评估期间,共收到 11 份可能由非那雄胺引起的严重肌肉不良反应报告,不排除使用非那雄胺造成肌肉相关严重不良反应发生的可能性。

对 PFS 不良事件结局进行分析,发现 PFS 事件结局的严重程度不容忽视,严重结局中残疾率

和住院率较高。其他剂量组导致的神经认知障碍致死率较高,回顾原始数据发现自杀、易怒、抑郁分别是导致死亡的前 3 位神经认知障碍首选术语,该结果符合客观实际。值得注意的是,有研究^[16]认为部分人群停用非那雄胺并不能缓解 PFS 症状,因此这点需要引起公众的广泛注意,停用非那雄胺后仍要留意观察 PFS 症状有无变化。由于缺乏非那雄胺致 PFS 事件结局的临床研究,哪种不良事件更容易造成严重临床结局值得进一步探讨。

由于研究的性质,本研究不可避免存在一些局限性:①FAERS 属于自发上报系统,上报人员医学背景不同,可能造成数据来源多、数据不规范、重复报告等情况;②由于缺少药物的使用人数及漏报、少报的情况,本研究无法计算 PFS 不良事件的发生率;③由于缺乏完整的流行病学信息,本研究无法判定非那雄胺致 PFS 的危险因素;④由于完整填写药物使用情况的报告较少,本研究尚无法对服药时间与 PFS 事件进行分析并得出严谨的结论。

4 小结

基于 FAERS 的药物警戒研究表明,非那雄胺可能增加 PFS 的风险,1 mg 组治疗 AGA 的年轻群体(0~44 岁),较 5 mg 组治疗 BPH 的中老年群体(≥ 45 岁)更容易发生 PFS,其中发生性功能障碍的风险最高。此外,PFS 的严重不良反应发生率较高。鉴于非那雄胺是治疗 AGA 及 BPH 的重要药物,提示临床医师在给药的同时警惕 PFS 的潜在风险。由于本研究为回顾性研究,不能明确非那雄胺与 PFS 的因果关系,期待通过进一步严格的临床研究,深入了解非那雄胺的不良类型、不良反应发生风险及相关机制,进一步保证用药期间的安全,减少不良反应的发生。

REFERENCES

- [1] DIVICCARO S, MELCANGI R C, GIATTI S. Post-finasteride syndrome: An emerging clinical problem[J]. *Neurobiol Stress*, 2019(12): 100209.
- [2] Physicians AAFP. Finasteride sexual side effects prompt FDA warning, Label Changes[EB/OL]. (2012-04-18) <https://www.aafp.org/news/health-of-the-public/20120418finasteride.html>.
- [3] VAN NESTE D, FUH V, SANCHEZ-PEDRENO P, et al. Finasteride increases anagen hair in men with androgenetic alopecia[J]. *Br J Dermatol*, 2000, 143(4): 804-810.
- [4] KHANDPUR S, SUMAN M S, REDDY B S. Comparative efficacy of various treatment regimens for androgenetic

- alopecia in men[J]. *J Dermatol*, 2002, 29(8): 489-498.
- [5] BELKNAP S M, ASLAM I, KIGURADZE T, et al. Adverse event reporting in clinical trials of finasteride for androgenic alopecia[J]. *JAMA Dermatol*, 2015, 151(6): 600.
 - [6] BENEDETTI F, SHAIBANI A. Nocebo effects: More investigation is needed[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(6): 541-543.
 - [7] GUPTA A K, CARVIEL J, MACLEOD M A, et al. Assessing finasteride-associated sexual dysfunction using the FAERS database[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(6): 1069-1075.
 - [8] BAAS W R, BUTCHER M J, LWIN A, et al. A review of the FAERS data on 5- α reductase inhibitors: Implications for postfinasteride syndrome[J]. *Urology*, 2018(120): 143-149.
 - [9] HARRELL M B, HO K, TE A E, et al. An evaluation of the federal adverse events reporting system data on adverse effects of 5- α reductase inhibitors[J]. *World J Urol*, 2021, 39(4): 1233-1239.
 - [10] SONAWANE K B, CHENG N, HANSEN R A. Serious adverse drug events reported to the FDA: Analysis of the FDA adverse event reporting system 2006-2014 database[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2018, 24(7): 682-690.
 - [11] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803.
 - [12] MONTASTRUC J L, SOMMET A, BAGHERI H, et al. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(6): 905-908.
 - [13] TRAISH A M. Post-finasteride syndrome: A surmountable challenge for clinicians[J]. *Fertil Steril*, 2020, 113(1): 21-50.
 - [14] NARASIMHALU C R V, MUHILAN J. Randomized questionnaire based cross-sectional research study on awareness of sexually transmitted diseases amongst the general population between those who completed their high school education and those who have not[J]. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*, 2016, 37(1): 17-20.
 - [15] NGUYEN D D, MARCHESE M, CONE E B, et al. Investigation of suicidality and psychological adverse events in patients treated with finasteride[J]. *JAMA Dermatol*, 2021, 157(1): 35-42.
 - [16] MELCANGI R C, SANTI D, SPEZZANO R, et al. Neuroactive steroid levels and psychiatric and andrological features in post-finasteride patients[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017(171): 229-235.
 - [17] CARUSO D, ABBIATI F, GIATTI S, et al. Patients treated for male pattern hair with finasteride show, after discontinuation of the drug, altered levels of neuroactive steroids in cerebrospinal fluid and plasma[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015(146): 74-79.
 - [18] RÖMER B, PFEIFFER N, LEWICKA S, et al. Finasteride treatment inhibits adult hippocampal neurogenesis in male mice[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2010, 43(5): 174-178.
 - [19] GIATTI S, DIVICCARO S, PANZICA G, et al. Post-finasteride syndrome and post-SSRI sexual dysfunction: Two sides of the same coin? [J]. *Endocrine*, 2018, 61(2): 180-193.
 - [20] DYSON T E, CANTRELL M A, LUND B C. Lack of association between 5 α -reductase inhibitors and depression[J]. *J Urol*, 2020, 204(4): 793-798.
 - [21] Summary Safety Review-Finasteride - Assessing the Potential Risk of Serious Muscle-Related Side Effect[EB/OL]. (2017-06-22). <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-finasteride-assessing-potential-risk-serious-muscle-related-side-effects.html>.

收稿日期: 2022-04-01
(本文责编: 曹粤锋)