

选择性 COX-2 抑制剂研究现状及临床应用现状

刘剑 (泸州医学院药学院药理教研室, 四川 泸州 646000)

中图分类号: R977.3

文献标识码: A

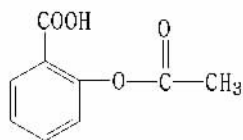
文章编号: 1007-7693(2006)08-0756-06

就全世界范围来看, 关节炎(OA)和风湿性关节炎(RA)已成为常见病和多发病。有数据显示, OA 和 RA 的发病率占世界人口的 10%, 其中半数以上患者是 60 岁以上的老年

人。以中国为例, RA 患病率为 0.35%, 65 岁以上的老人可达 2.5%; OA 患病率为 10%。由于 OA 及 RA 等风湿性疾病发病时多伴有明显的疼痛, 给患者带来痛苦, 这一点对老年

患者尤为严重。因此,对该类疾病的疼痛和炎症的治疗已然上升成为世界性的难题。

1899年由德国拜尔(Bayer)药厂研发生产的乙酰水杨酸(acetylsalicylic acid)是历史上第一个非甾体解热镇痛抗炎药(NSAIDs),其商品名定为阿司匹林(Aspirin),使用至今已有一百多年。其间,各国学者也研发出更多的同类药物,极大地丰富了NSAIDs资源,便于临床选用。



乙酰水杨酸

(Acetylsalicylic acid, Aspirin)

由于以阿司匹林为代表的NSAIDs解热镇痛抗炎作用较为优越,加之该类药物长期使用不具有成瘾性、耐受性,而且价格便宜,因此临床上广泛应用于治疗OA、RA及其他一些风湿性疾病。抽样统计结果显示,目前全世界每天有3000万以上的人服用NSAIDs来缓解症状,直接和间接耗资达1494亿美元。在荷兰,据1987年统计数据显示,约有10%的患者服用非阿司匹林的NSAIDs,每1000人的DDD(限定日剂量)为11;在澳大利亚,1994年统计每1000人的DDD为35,其中OA占36%,挫伤、扭伤或低背痛占42%,RA占4%,且60岁以上人群占35%。至1998年,NSAIDs药物已达到美国药品消耗排序的第8位^[1]。

NSAIDs长期或大量应用于临床的同时,其不良反应也更多地浮出水面,胃肠道反应、肾衰、肝炎、贫血以及其他方面的严重不良反应。其中最为常见的,并且对患者影响最为广泛的便是胃肠道反应这一严重不良反应,包括了黏膜溃疡、出血、穿孔、梗阻,从而增加病人在医疗保健方面的经济负担。据美国FDA的统计资料,药物产生的不良反应有1/3是NSAIDs引起的。

1996年Fries报道,NSAIDs的胃肠反应率达34%~46%。在美国每年有100000服用者因胃溃疡、出血、穿孔而需住院,其中15%因此死亡^[2]。

由Singh G.和Ramey D.在1998年的流行病学调查中可见,美国因服用NSAIDs诱发胃肠黏膜损伤的患者每年就有107000例,溃疡出血而死亡的人数每年高达16500例^{[3][4]}。我国上海市有1/4的人患有慢性关节炎,ARAMIS数据显示,应用传统NSAIDs而产生严重溃疡并发症的年发生率是1.46%。

1971年英国学者John R. Vane发现了阿司匹林的解热镇痛作用机制:阿司匹林抑制了环氧酶(Cyclooxygenase, COX),从而抑制了花生四烯酸(AA)转化为前列腺素(PG),而前列腺素(PG)的增加正是炎症发热的病理基础^[5]。由于这个发现阐明了以阿司匹林为代表的NSAIDs的分子作用机制,对该类药物的进一步研究具有重要的意义,John R. Vane在1982年荣获了诺贝尔生理学及医学奖。

1991年美籍华人解维林等人发现了COX具有两种同功酶,即COX-1与COX-2,并且对各自的生理或病理功能做了一定的研究^[6]。同年Herschman和Simmono用分子克隆实验方法证实了这两种异构同功酶的存在,而且它们是由不同的基因编码组成的。目前对COX-1和COX-2各自的三维立体结构图形及所促进合成的PG以及相应功能已经有较为清楚的研究。

COX-1为结构酶,广泛分布于体内,如胃、肾等处均有分布。在COX-1的作用下,花生四烯酸转变为前列腺素,后者在体内维持内环境的稳定,如保护胃黏膜层及抑制胃酸分泌、调节肾血流动力学和水电介质平衡,从而维持胃黏膜的完整,维护肾功能的正常以及凝血机制的正常。

COX-2为诱导酶,主要存在于巨噬细胞和滑膜细胞内,仅在炎症、疼痛或有丝分裂原刺激时产生。在COX-2的作用下,前列腺素作为致痛物质大量产生,并最终导致炎症反应加剧。此外,COX-2在人和啮齿类动物的结肠、直肠的肿瘤细胞中有高水平表达(可能与APC基因断裂有关),COX-2能促进肿瘤细胞的生长,在肿瘤发生和发展过程中发挥重要作用^[7]。

上述研究结果不难解释为什么传统的NSAIDs在解热镇痛的同时往往伴随着胃肠道刺激和对肾脏的不良反应。至此,对NSAIDs的新一轮研究拉开了序幕,那就是寻找对COX-2有选择性抑制作用的新一代解热镇痛抗炎药,这样的NSAIDs势必会有更高的选择性和更少的胃肠刺激等不良反应。

目前,COX-2抑制剂的选择性是通过体外试验经过测定COX-2的IC₅₀(最小半数抑制浓度)与COX-1的IC₅₀之比来筛选和划分的。如果该值越小,表示该药抑制COX-2的选择性越大。将常用的NSAIDs如布洛芬(ibuprofen)、双氯芬酸(diclofenac)、萘普生(naproxen)、吲哚美辛(indomethacin)、吡罗昔康(piroxicam)的不良反应流行病学数据与COX-2/COX-1值比较,也说明比值高的安全性明显较差。根据选择性的不同,一般将NSAIDs分为3类:比值>0.1,如布洛芬、萘普生、吲哚美辛等为传统NSAIDs,不具有COX-2选择性;比值介于0.01~0.1之间的如尼美舒利、美洛昔康等对COX-2有选择性,但对COX-1还有一定的抑制作用,称为COX-2选择性抑制剂;比值<0.01,如塞来昔布、罗非昔布,对COX-2有很高的选择性,对COX-1基本上没有抑制,称为COX-2高选择性抑制剂或COX-2特异性抑制剂^[8]。当然,对于COX抑制剂更为全面的分类应当还要加上对COX-1有高度选择性抑制的一类物质(暂且不称其为药物)。因此,根据酶学或生物化学数据、生物学或药理学数据以及临床数据等3项指标,Lipsky LP等人将COX抑制剂按其对COX-2和COX-1选择性抑制强度分成4大类,即COX-1特异性抑制剂,COX非特异性抑制剂,COX-2倾向性(preferential)抑制剂及COX-2特异性抑制剂^[9]。

下面我们就来看看对COX-2有较高选择性抑制作用的

药物,这里包括了以美洛昔康、尼美舒利为代表的 COX-2 选择性抑制剂(或者称为 COX-2 倾向性抑制剂)和以塞来昔布、罗非昔布等为代表的 COX-2 特异性抑制剂(或者称为 COX-2 高选择性抑制剂)。

1 COX-2 选择性抑制剂

1.1 尼美舒利(nimesulide)

尼美舒利化学名为 4-硝基-2-苯氧基甲磺酰苯胺,商品名为美舒宁,该药最初是由瑞士 Helsinn 公司开发,1985 年由 Roche 公司在意大利首次上市。本品对 COX-2 的 IC_{50} 值与 COX-1 的 IC_{50} 值之比是 139^[10],属于 COX-2 选择性抑制剂。本品减少激活的中性粒细胞产生超氧阴离子,清除已形成的次氯酸,抑制蛋白水解酶(弹性蛋白酶和金属蛋白酶)的活性起到强大的抗炎、消肿作用。对呼吸道结缔组织及软骨组织作用更明显。通过抑制磷酸二酯酶 IV 型而抑制嗜碱性细胞释放组胺,不会促使白三烯的合成,因而不会像阿司匹林等 NSAIDs 引起变态反应,导致支气管痉挛,故可安全用于哮喘病人^[11]。但尼美舒利(100mg, bid)不能改变支气管非特异性过敏反应,且据报道能对阿司匹林引起哮喘的患者使用大剂量尼美舒利(400mg)时仍可引发哮喘^[12]。

然而,在 1998 年下半年至 1999 年初,一些国家先后收到与尼美舒利有关的不良反应报告,特别是出现严重肝毒性的报告,根据欧洲药物不良事件报道的资料,尼美舒利致严重肝损害的发生率大约为 0.1/100 000^[13]。芬兰于 1997 年上市尼美舒利后,收到不良事件报告 109 份(66 份为肝脏毒性反应),其中 1 例死亡。据 Traversa G 等人的报道,在芬兰尼美舒利的不良反应年发生率为 100/100 000^[14]。出于对肝毒性的担心,Aventis Pharma 公司(安万特制药公司)和芬兰国家医药管理局(NAM)停止尼美舒利在芬兰的供应与销售。随着芬兰的暂停,西班牙人用药物安全管理委员会(Spanish agency's committee on the safety of human-use medicines)也开始对尼美舒利进行审查,并认为使用该药要比其他 NSAIDs 更能增加包括肝损害在内的风险。该国有关资料显示,平均每销售 100 万盒尼美舒利发生 9.37 例相关的肝损害^[15]。因此,西班牙当局于 2002 年 6 月 5 日暂停尼美舒利的使用。土耳其管理当局也于 2002 年 5 月将其从市场撤出。另外,爱尔兰、葡萄牙、印度、泰国等国对尼美舒利的使用也采取了极为审慎的态度^[16]。

1.2 美洛昔康(meloxicam)

美洛昔康化学名称为 4-羟基-2-甲基-N-(5-甲基-2 噻唑)-2 氢-1,2-苯并噻嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物,是一种烯醇酰胺类的 NSAIDs,商品名为莫比可(mobic),由勃林格殷格翰(Boehringer Ingelheim)公司生产。有报道氟布洛芬、替尼达普、吡罗昔康、消炎痛、二氯芬酸、美洛昔康的 COX-2/COX-1 比值依次为:317、122、33、30、2.2、0.33,而美洛昔康、消炎痛、二氯芬酸、吡罗昔康、萘普生对大鼠抗炎的治疗指数(TI)分别是 20、3.5、2.2、1.4、0.9,以上两项参数足以证明美洛昔康在现今应用的 NSAIDs 中疗效更优、也更安全。美洛昔康

大规模国际安全评价研究(Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment)进行的比较骨关节炎病人对 COX-2 选择性抑制剂-美洛昔康和二氯芬酸的耐受性的研究,是一项大规模、双盲、随机、国际性、前瞻性的试验。总计有 9 323 例病人接受治疗(7.5 mg 美洛昔康组 4 653 例,100 mg 缓释二氯芬酸组 4 688 例)。结果显示两者疗效相似,用美洛昔康的病人不良反应显著少于二氯芬酸组。另有文献报道,与未服用环氧酶-2 抑制药的同类患者相比,服用美洛昔康用于治疗 RA 的同时伴有冠心病的患者心律失常的发生率更低,并且对心肌缺血有较好的耐受^[17]。

1996 年 9 月美洛昔康上市以来,已许可上市国家 65 个以上,销售 3 亿片、服药患者百万余例。2000 年 6 月该药获 FDA 批准,用于缓解骨关节炎症状。《英国药典》2000 年版已收载该药。勃林格殷格翰公司于 2004 年 8 月宣布,FDA 批准其美洛昔康(meloxicam, Mobic)片治疗类风湿性关节炎(RA)。我国近年来已有多家单位进行了其原料及制剂的研制生产并逐渐应用于临床。

美洛昔康对 COX-2 的抑制呈剂量依赖性,仅服 7.5 mg/d 时较少抑制 COX-1,超过 15.0 mg/d 时就同时抑制 COX-1,因此安全范围小^[18]。该药治疗骨关节炎和类风湿性关节炎的初始治疗剂量均为 7.5mg/d,部分患者接受 15mg 美洛昔康治疗可获得更佳疗效,而 22.5mg 美洛昔康则与严重的胃肠道不良反应存在相关性,因此,建议日剂量不宜超过 15mg。同其他非甾体抗炎药物类似,美洛昔康也可能导致严重胃肠道不良反应,如:胃肠道炎症、出血、溃疡和胃肠穿孔。建议在使用过程之中给予适时的关注,以尽可能完备售后调研工作。

2 COX-2 特异性抑制剂

2.1 罗非昔布(rofecoxib)

该产品是美国默克公司研制的 COX-2 抑制剂,商品名为万络(Vioxx),化学名为 4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-(5H)呋喃酮,1999 年 5 月 20 日获 FDA 批准,同年 6 月在美国上市^[19]。2001 年起该药在中国上市。本品为口服有效的选择性 COX-2 抑制剂,主要用于缓解骨关节炎症状和体征,缓解疼痛及原发性痛经^[20]。有 12.5mg 和 25mg 两种规格。疗效与剂量有关。成人骨关节炎采用 po 12.5mg qd,必要时可增加到 po 25mg qd;成人急性疼痛或原发性痛经时采用 po 25mg qd,最大推荐剂量为 po 50mg qd。可连续服用 5d^[21]。

有报道称,罗非昔布对 COX-2 的 IC_{50} 仅为 $1.8 \times 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在人体即使每日服用本品 1000mg 以上,对 COX-1 亦无抑制作用,其 IC_{50} 高达 $1.5 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$,二者相差 800 倍以上^[20]。据此可见罗非昔布对 COX-2 的选择性抑制作用具有相当高的水平。一项在 1516 例骨关节炎患者(年龄 ≥ 50 岁)中进行的胃镜检查研究发现:服用本品 25 或 50mg 与服用布洛芬的患者在为期 6 个月的治疗过程中,消化道溃疡发生率分别为 9.6%,14.7%,45.8%。且在为期 12 周的安慰剂治疗期间,本品胃镜下消化道溃疡发生率与安慰剂组相

似^[22]。据 Langman MJ 等人的研究,本品与布洛芬,双氯芬酸,萘丁美酮及同试安慰剂所导致的胃肠道不良反应发生率的比较中发现,罗非昔布所致的胃肠道出血不良反应率显著低于其余药物,比同试的非选择性环氧酶抑制药具有更高的胃肠安全性。^[23]自 1999 年上市以来,全球处方量已超过 8400 片。使用人数达到 200 万人,全球年销售额高达 25 亿美元^[24-25]。

2000 年的“万络胃肠道终点研究”(Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research study, VIGOR)虽然证实了罗非昔布具有良好的胃肠道耐受性,但是却意外发现与萘普生(每日剂量 1000mg)相比,罗非昔布(每日剂量 50mg)可增加栓塞性心血管事件的发生率,该发生率是萘普生致发生率的 2.38 倍。当时研究者以罗非昔布组原患心梗者较多、萘普生具有抑制 TXA₂(95%)和血小板聚集(88%)的心脏保护作用等原因来解释两组的差别,而对其不良反应未给予足够的重视^[26-27]。

2001 年,3 名美国男子在吃了镇痛药“万络”之后,全都突然死于心脏病,美国国会为此于 2004 年 11 月 18 日举行了相关调查的听证会^[28]。2002 年春, FDA 勒令更改罗非昔布的药品说明书,在新的药品说明书中增添了该药对心血管疾病的具有危险的警示。^[29]2004 年 9 月 30 日美国默沙东药厂宣布自愿撤回全球所有有关节炎及急性止痛药物罗非昔布^[30]。默克顿时股价下跌,市值损失超过 250 亿美元。2004 年 10 月中国国家食品药品监督管理局对各有关医疗机构、药品经营企业发出通告,万洛(罗非昔布片, 25mg/片)在扩大适应症的临床研究中,发现连续服用 18 个月后,患心脑血管方面疾病的风险性升高,故提醒各部门密切关注该药对心血管方面的不良反应^[31]。

然而,2005 年 2 月 16 日至 18 日,在关节炎咨询委员会与药物安全及不良反应管理委员会联合会议(The Joint meeting of the Arthritis Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee)上,当论及“综合罗非昔布的治疗优势和不良反应进行考虑,你是否支持该药在美国销售”的问题的时候,与会专家以 17 票对 15 票的微弱优势表明了支持罗非昔布继续销售^[32]。

“罗非昔布事件”一波三折的背后,我们不难看出,药物的售后调研工作是新药开发过程之中一个非常重要的环节,这需要所有的研发人员、使用者(医生、患者)以客观公正的态度来评价药物的两重性——治疗作用与不良反应;另一个方面,如何评价选择性 COX-2 抑制剂所致心血管不良反应的危害性、研究其产生机制及影响因素,已成为当务之急。

2.2 塞来昔布(celecoxib)

该产品是美国西尔(Searle)公司和辉瑞(Phizer)公司联合推出的第一个特异性 COX-2 抑制剂,商品名为西乐葆(Celebrex),化学名为 4-[5-(4-甲基)-3-(三氟甲基)1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺,1998 年年底经 FDA 批准上市用于骨关节炎和类风湿性关节炎的治疗,该药与万络具有相似的临床应

用,并且于 1999 年 12 月还获准用于治疗一种罕见的被称之为家族性结肠腺瘤息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)。2000 年 1 月 10 日,法玛西亚(Pharmacia)公司和辉瑞制药有限公司联合宣布塞来昔布将在中国市场正式上市。

塞来昔布长期治疗关节炎安全性研究(the Celebrex Long-Term Arthritis Safety Study, CLASS)对塞来昔布与布洛芬和双氯芬酸进行了比较,发现有症状的溃疡病及与溃疡相关的并发症发生率,塞来昔布低于后两者。但是没有进一步观察长期的结果,对死亡病例没有进行分析,也未讨论心血管事件的问题^[34]。

万络心血管不良反应的报告,难以避免地将塞来昔布也纳入到选择性 COX-2 抑制剂安全性评价的范围之内。

2004 年 12 月 17 日,根据美国国立癌症研究所的研究结果,在应用西乐葆预防结肠腺瘤的试验(APC)中,日剂量 400 和 800 毫克西乐葆组的患者发生致命和非致命心血管事件的风险大约是服用安慰剂组的 2.5 倍和 3.4 倍;在另一项长期癌症研究(PreSAP)中,每天服用 400 毫克西乐葆组的患者 and 安慰剂组相比没有增加心血管风险^[35]。经过对这两项试验所得数据的评估,在 APC 试验中出现的严重心血管事件危险性增加可能与所用剂量和治疗时间有关^[36]。但由于目前还没有对包括非选择性的 COX 抑制剂在内的其余 NSAIDs 进行类似的不良反应研究,所以是否其余的 NSAIDs 也具有心血管不良反应还不得而知^[35]。从另一个方面而言,该结果对于确定塞来昔布的治疗窗有一定的参考意义。

12 月 19 日,辉瑞公司发出警告,提醒医生在开处方时要注意西乐葆可能给患者带来的风险,但辉瑞公司还没有拟定召回这种药品的计划^[37];12 月 20 日,辉瑞公司停止有关西乐葆的广告宣传^[38]。

2004 年 12 月 21 日美国国立卫生研究院(NIH)报告的一项阿尔茨海默氏病预防研究显示,老年患者服用辉瑞的西乐葆 400 mg/d,最长达 3 年,未发现心血管风险增加。这些结果与西乐葆 10 年来积累的、超过 40,000 例患者的大量科学证据保持一致^[39]。

2004 年底, FDA 综合各方面信息对 NSAIDs 提出使用警告:与安慰剂相比,长期使用非选择性 COX 抑制药萘普芬也可能增加心血管不良反应;医生针对患者在选用选择性 COX-2 抑制药的时候应权衡该类药物的危险效益比;患者应严格按照药品使用说明合理用药,若疗程超过 10d,应征询医生建议^[40]。

2005 年 2 月 16 日至 18 日,在关节炎咨询委员会与药物安全及不良反应管理委员会联合会议上,在 FDA 批准的三个选择性 COX-2 抑制剂(塞来昔布、罗非昔布、伐地昔布)中,塞来昔布被认为是安全性最好、风险最小的药物。最终,经 32 名与会专家投票表决,以 31 票赞成、1 票反对的压倒性优势肯定了继续使用西乐葆的必要性。但不少与会专家表示,应当对选择性 COX-2 抑制剂做出更为深入的安全性评价^[32]。

2005年4月7日,FDA在总结现有资料的基础之上,再次发出警告:包括阿司匹林在内的NSAIDs都存在典型的心血管不良反应,并且对NSAIDs药品包装提出修改和增加有关不良反应的说明及禁忌证^[41]。

2.3 伐地昔布(Valdecoxib)与帕瑞昔布钠(Parecoxib sodium, Dynstat)

以上两药由法玛西亚(Pharmacia)公司和辉瑞联合推出。伐地昔布于2002年4月在美国上市,化学名为4-(5-甲基-3-苯基-异噁唑基)苯磺酰胺,商品名为Bextra,用于关节炎和痛经的治疗。帕瑞昔布钠为伐地昔布的前体药物,是第一个注射用的选择性COX-2抑制剂,该药在体内可迅速完全地转变成伐地昔布,非胃肠道给予帕瑞昔布钠和口服伐地昔布具有生物等效性^[42]。以上两药均未在中国上市。

2004年3月,欧联盟药品管理委员会(EC CPMP)批准帕瑞昔布钠用于短期术后急性疼痛。2004年7月,该机构批准伐地昔布治疗骨关节炎(OA)、类风湿性关节炎(RA)和原发性痛经,但是拒绝了它用于急性疼痛止痛的适应证。因有报告表明这类药品用于疼痛止痛会引起心血管方面的不良反应^[43]。

2004年12月9日,FDA发出关于伐地昔布的药品不良反应警告,涉及皮肤和心血管两个方面。伐地昔布可能会导致具有致死危险的严重皮肤疾病,包括渗出性多形性红斑(斯-琼氏综合征)和中毒性表皮坏死溶解。另外,因该药含有磺胺结构,故对磺胺有过敏史的患者更易产生皮肤毒性。皮肤毒性在治疗的前两周最容易出现,并可发生于疗程的任一时段。与此同时,伐地昔布的心血管不良反应也引起FDA的警惕。与安慰剂相比,伐地昔布可以增加包括心肌梗死、中风综合征、深部静脉血管栓塞、肺栓塞等心血管疾病的发生率。根据研究数据,冠状动脉旁路移植术也列为了伐地昔布的禁忌证。以上不良反应信息均增加到了伐地昔布说明书的加框警告之中^[44]。

2005年2月16日至18日,在关节炎咨询委员会与药物安全及不良反应管理委员会联合会议上,与会专家以17票赞成、13票反对、2票弃权的结果,表明支持伐地昔布继续使用,但专家们仍然提出若干建议以保证该药安全使用^[32]。

2005年4月7日,在经过近两个月的论证和调研工作,权衡伐地昔布风险效益比之后,FDA要求辉瑞撤销该药。至此,伐地昔布在美国市场下架,FDA将考虑对该药物的进一步处理^[45]。

2005年4月6日,由John K, Office of New Drugs(OND)等给新药申请机构的备忘录中对NSAIDs及罗非昔布、塞来昔布及伐地昔布等选择性COX-2抑制药提出了新的处理方案:

①对于所有处方类NSAIDs建议标签增加心血管不良反应、频发甚至可能致死的消化道出血不良反应,同时倡导对已有的研究资料进行广泛的评价和开展新的研究工作,另外应当增加冠脉搭桥术作为禁忌证。同时,建议患者应当在—

定的用药指导下使用该类药物,关注风险效益比和用药中潜在的不良反应;

②对于非处方类NSAIDs,从已有资料来看,低剂量使用与增加心血管不良反应风险并无相关性,因此对于短期急性镇痛的的非处方NSAIDs不采取销售限制,但同时为了保证该类药物的安全使用,应当在标签上包括更为专业的不良反应信息、在用药前应当征询医生建议,在没有医生具体方案的情况下,强烈建议限制剂量、疗程;

④对于塞来昔布允许其作为处方药进行销售,但是需要在标签上增加相关不良反应和禁忌证,同时建议开展更为严谨的售后调研工作。支持伐地昔布撤市,建议FDA要求辉瑞撤销该药,若辉瑞不愿撤销,建议FDA采取官方撤销方式。但是,建议FDA限制性通过伐地昔布的新药研究申请,便于部分认为伐地昔布是最好选择的患者使用。因罗非昔布已由默克主动撤市,故备忘录中无罗非昔布的处理意见。

3 小结

对于选择性COX-2抑制剂,现有的研究似乎强调了一个问题:这一类具有高度选择性的药物在避免了传统非甾体抗炎药胃肠道不良反应的同时,却引发了危险更大的心血管不良反应。对此,我们应当以科学的态度来对待。

从目前掌握的资料来看,在不良反应研究中我们只选用了部分传统NSAIDs和选择性COX-2抑制剂进行对照,另外,我们并没有对传统NSAIDs做详尽的心血管不良反应方面的研究,因此我们不能做出“选择性COX-2抑制剂胃肠耐受优于现有(所有)传统NSAIDs”或者“传统NSAIDs无心血管不良反应”的论断。

在选择性COX-2抑制剂的使用上,我们应当综合患者的病情、是否具有某些并发症等因素进行给药方案的制定,同时考虑该类药物对具体患者的危险效益比;尽量使用最小有效量;密切监视疗程中是否出现不良反应的先兆;一旦出现不良反应先兆或不良反应,及时停药并辅以相应的解救方案。

选择性COX-2抑制剂心血管不良反应的出现,从某种意义上提示我们:体内或许存在着与COX有关的平衡,这种平衡的破坏,势必会影响到机体的稳态,从而出现相应的不良反应。

对选择性COX-2抑制剂进一步的研究应当涉及以下几个方面:

①探索选择性COX-2抑制剂引发心血管不良反应的机制;②考察传统NSAIDs是否也具有类似的不良反应;③设计科学合理的NSAIDs药效学评价指标;④明确现有NSAIDs的治疗窗。

只有尽可能多地完成以上研究,我们才能扬长避短,在充分发挥出NSAIDs的优势的同时避免其不良反应,达成该类药物的安全合理使用。

参考文献

[1] 孙忠实, 朱珠. 新一代非甾体抗炎镇痛药——罗非昔布. 中国现代应用药学杂志 2006年9月第23卷第8期

界药品信息, 2001,2(1).

- [2] Fries J. Toward an understanding of NSAID-related adverse events. *Scand J Rheumatol*. 1996;25:3-8.
- [3] Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*, 1999,240(24):1888-1899.
- [4] Singh G. Recent consideration in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med*, 1998,105(1B):315-385.
- [5] Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, 1971,231(25):232-235.
- [6] Xie WL, Chipman JG, Robbertson DL. Expression of a outogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA spleing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991,88:2692-2696.
- [7] Sheng HG, Shao JY, Kirkland SC, *et al*. Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. *J clin Invest*, 1997,99:2254.
- [8] Ryn JV, Pairet M. Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitor[J]. *Inflamm Res*, 1999,48:247.
- [9] Lipsky LP, Abramson SB, Crofford L, *et al*. The classification of cyclooxygenase inhibitors[J]. *J rheumatol*, 1998,25(12):298-2303.
- [10] Taniguchi Y. Selective inhibits by nimesulide non-steroidal anti-inflammatory-drug, with prostaglandin endoperoxide synthase-2 activity in vitro. *Pharma Sci*, 1995,(1):173.
- [11] 杨世亭,傅得兴. 非甾体抗炎新药——尼美舒利. *中国药学杂志*, 1998,33(6):377.
- [12] 新型非甾体抗炎药——普威, www.as-sky.com, 2003 年 10 月 25 日.
- [13] 尼美舒利与肝损害. *药物不良反应杂志*, 2004,(2).
- [14] Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf*, 2002.,25(9):633-648.
- [15] Macia MA, Carvajal A, del Pozo JG, *et al*. Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish pharmacovigilance system. *Clin Pharmacol Ther*, 2002,72(5):596-597.
- [16] *Scrip*, 2002(2732):19;(2744/45):24.
- [17] *Klin Med (Mosk)*. Use of meloxicam (movalis) in patients with rheumatic diseases with concomitant coronary heart disease. 2004, 82(12):54-59.
- [18] 董怡,赵岩. 抗风湿新药的概述[J]. *中国新药杂志*, 2001,10(1):10-14.
- [19] 刘海洁,刘海净,孙忠实. 环氧酶-2 抑制剂——罗非昔布. *中国药学杂志*, 2001,36(2).
- [20] Scott LJ, Lanb HM. Rofecoxib[J]. *Drugs*, 1999,58(3):499-505.
- [21] 张丽娜,潘素琼,白艳婷. 万络. *中国新药杂志*, 2001,10(7):546-547.
- [22] Hawkey C, Lalne L, Simon T, *et al*. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase-2 inhibitor), ibuprofen, of placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000,43(2):370-377.
- [23] Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, *et al*. Lower incidence of clinically evident upper-GI perforations, ulcers and bleeds in patients treated with rofecoxib vs. nonspecific cyclooxygenase inhibitors [J]. *Gastroenterology*, 1999,116 Pt 2:A232.
- [24] Topoi EJ. Failing the Public Health—Rofecoxib. *Merck and the FDA NEJM*, 2004,351:1707-1709.
- [25] 默克召回万络引致止痛药“地震”. *中国药店*, 2004, Vol(1).
- [26] Merck Research Laboratories, Statistical Reviewer Briefing Document for the Advisory Committee, 2002.
- [27] Schumacher HR, Boice JA, Dakikh DI, *et al*. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatmeht of acute gouty arthritis. *BMJ*, 2002,324:1488-1492.
- [28] 默克:镇痛药导致心脏病,出席调查听证会. *央视国际*, 2004 年 11 月 19 日.
- [29] Merck Withdraws Vioxx; FDA Issues Public Health Advisory, www.fda.com. November 5, 2004.
- [30] Keane WF. Merck Announces Voluntary Worldwide Withdrfdwal of Vioxx. 2004 September 30, www.merck.com.
- [31] 关于万洛药物不良反应通知. *中国国家食品药品监督管理局*. 2004 年 10 月 28 日.
- [32] Minutes - AAC & DsaRM, February 16-18, 2005.
- [33] 环氧酶 2 抑制剂的疗效与安全性新的研究成果令人鼓舞,但其危险效益比仍不清楚, *英国医学杂志中文版*, 2003,6(3).
- [34] FDA Statement on the Halting of a Clinical Trial of the Cox-2 Inhibitor Celebrex, www.fda.gov, December 17, 2004.
- [35] 欧洲药品监管局关于塞来昔布的最新声明, www.pfizer.com.cn, 2005 年 3 月 24 日.
- [36] 辉瑞:承认治疗关节炎药“西乐葆”对心脏有不良反应, *央视国际*, 2004 年 12 月 18 日.
- [37] 辉瑞:停止广告宣传“西乐葆”, *央视国际*, 2004 年 12 月 21 日.
- [38] 辉瑞表示 NIH 新的研究结果与西乐葆心血管安全性的大量证据保持一致, www.pfizer.com.cn, 2005 年 3 月 24 日.
- [39] FDA Warning on NSAIDS Use, March-April 2005 *FDA Consumer*.
- [40] FDA Alert for Practitioners on Celebrex (celecoxib), www.fda.gov, April 7, 2004.
- [41] 刘倩琦. 环氧酶-2 抑制剂 Valdecosib, *药理学进展*, 2002. 26(6):377-379.
- [42] *Scrip*, 2002. 7. 31;(2768):19.
- [43] Bextra Label Updated with Boxed Warning Concerning Severe Skin Reactions and Warning Regarding Cardiovascular Risk, December 9, 2004. www.fda.gov.
- [44] Alert for Healthcare Professionals Valdecosib (marketed as Bextra). April 7, 2005. www.fda.gov.
- [45] MEMORANDUM, John K, *et al*. April 6, 2005

收稿日期:2005-08-19