

- of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med, 2001, 344 (3): 240
- [9] Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Engl J Med, 2000, 343: 1594~1602
- [10] Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. N Engl J Med, 2002, 346: 1349~1356
- [11] Brandt J, Kariouzov A, Listing J, et al. Six month results of a German double-blind placebo controlled, phase-III clinical trial of etanercept in active ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum, 2002, 46 (9 Suppl.): S429
- [12] Brandt J, Haibel H, Sieper J, et al. Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year followup. Arthritis Rheum, 2001, 44: 2936~2937
- [13] Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a reandomised controlled multicentre trial. Lancet, 2002, 359: 1187~1193
- [14] Van den Bosch F, Fruithof E, Baeten D, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  (infliximab) versus placebo in active spondyloarthritis [abstract]. Arthritis Rheum, 2001, 44: S153
- [15] Reimold, AM. New indications for treatment of chronic inflammation by TNF- $\alpha$  blockade. Am J Med Sci, 2003, 325 (2): 75~92
- [16] Criscione LG, Clair EW St. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists for the treatment of rheumatic disease. Curr Opin Rheumatol, 2002, 14: 204~211
- [17] Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum, 2001, 44: 1149~1154
- [18] Sankar V, Brennan MT, Kok MR, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome. A twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. Arthritis Rheum, 2004, 50 (7): 2240~2245
- [19] Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory disease. Ann Rheum Dis, 2003, 62 (Suppl. II): Sii2~Sii9
- [20] Brocq O, Plubel Y, breuil V, et al. Etanercept-infliximab switch in rheumatoid arthritis 14 out of 131 patients treated with anti TNF $\alpha$ . Press Med, 2002, 31: 1836~1839
- [21] Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, et al. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 2004, 31: 1098~1102
- [22] Genovese, MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. Arthritis Rheum, 2004, 50 (5): 1412~1419

文章编号: 1672-3384 (2005)-01-0008-06

## 特异性环氧化酶-2 抑制剂的评价

【作者】 孙忠实<sup>1</sup> 朱珠<sup>2</sup>

1 国家食品药品监督管理局药品评价中心 (北京 100044)

2 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R971.1

【文献标识码】 B

### 1 昔布类药物现状

合成前列腺素 (PGs) 的关键酶——环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 是 1971 年发现的, 1991 年又发现 COX 有两种异构体——COX-1 和 COX-2,

前者为生理酶, 后者为病理酶 (现已认为无此界限)。1999 年先后问市的塞来昔布 (Celecoxib, Celebrex, 西乐葆) 和罗非昔布 (Rofecoxib, Vioxx, 万络) 构成了第一代 COX-2 特异性抑制剂, 简称

为昔布类 (coxibs), 并成为非甾体抗炎镇痛药 (NSAIDs) 大家族的一枝新秀<sup>[1]</sup>, 国外又称为非阿司匹林非甾体抗炎镇痛药 (NANSAIDs) 或称为非水杨酸非甾体抗炎镇痛药 (NSNSAIDs)。全球已有 80 多个国家使用昔布类药物, 广泛用于治疗风湿性关节炎 (RA)、骨关节炎 (OA)、痛经以及各种急性疼痛。仅美国就有超过 8 000 万患者服用, 年销售额达 25 亿美元<sup>[2]</sup>。近年来, 又研发出 4 个第二代特异性 COX-2 抑制剂: 伐地昔布 (Valdecoxib, Bextra)、帕瑞昔布 (Parecoxib, Dynastat)、依托昔

布 (Etoricoxib, Arcoxia), 以及鲁米昔布 (Lumiracoxib, Prexige)。迄今, 美国 FDA 已批准了塞来昔布、罗非昔布和伐地昔布, 鲁米昔布正待批准; 欧洲还批准了依托昔布。由于帕瑞昔布是伐地昔布的前药, 上市前的临床试验表明仍可并发一些心血管事件, 故未被 FDA 批准<sup>[3]</sup>。罗非昔布也因导致严重心血管事件在上市 5 年后, 于 2004 年 9 月 30 日由其生产厂家——Merck Sharp & Dohme 在全球自动撤出市场, FDA 亦表示同意和支持<sup>[4]</sup>。5 种昔布类药物的化学结构见图 1<sup>[1]</sup>。

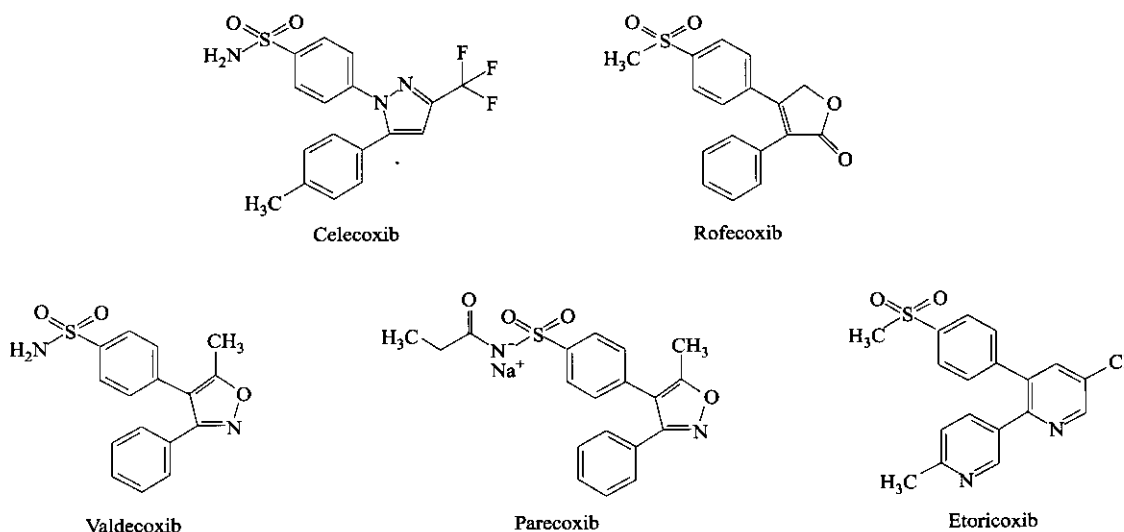


图 1 5 种昔布类药物的化学结构

由图可知, 罗非昔布和依托昔布属三环磺类 (sulfone), 塞来昔布、伐地昔布以及帕瑞昔布属三环磺胺类 (sulfonamide) 化合物, 从而导致药理作用和不良反应的显著差异。

## 2 昔布类的最新药物——鲁米昔布<sup>[1,5]</sup>

此药已在英国上市, 在昔布类药物中, 本品对 COX-2 的选择性抑制作用最强, 与罗非昔布、塞来昔布相比, 效价分别为 700:100:50 倍。本品与上述 5 药的结构不同, 属苯乙酸类, 其  $pK_a$  为 4.7, 口服易吸收,  $T_{max}$  2~3h,  $C_{max}$  和 AUC 在 100~800mg 范围内呈剂量依赖性增加。血浆达峰浓度后 3~4h 关节滑液亦达峰值, 平均稳态谷浓度 454  $\mu\text{g/L}$ , 约为血浆浓度 (155 $\mu\text{g/L}$ ) 的 3 倍; 滑液的 AUC<sub>12-24h</sub> 是血浆的 2.6 倍, 本品蛋白结合率为 97.9%~98.3%, 消除  $T_{1/2}$  为 3~6h, 是 5 药中  $T_{1/2}$  最短者。常用剂量

为 100~200mg, 每日 1~2 次, 或 400mg 每日 1 次。刚刚发表的治疗关节炎研究和胃肠道事件试验 (TARGET 试验)<sup>[6]</sup>, 是一项国际多中心、随机、双盲、平行组对照试验, 共纳入 18 325 例  $\geq 50$  岁 OA 患者, 其中 9 156 例服鲁米昔布 400mg/d; 4 754 例服萘普生 500mg, 每日 2 次; 4 415 例服布洛芬 800mg, 每日 4 次, 疗程 52 周。主要终点是上胃肠道事件 (溃疡、出血、穿孔或梗阻) 和心血管事件 (心肌梗死、出血或缺血性脑卒中以及心血管死亡), 试验全过程有 3 个独立的安全性裁定委员会, 分别负责心脑血管、胃肠道以及肝脏的不良反应监测。

结果, NSAIDs 组溃疡发病率为 1.09% (共 64 例, 95%CI 0.82~1.36), 鲁米昔布组为 0.25% (共 14 例, 95%CI 0.12~0.39), 两组危险比 (hazard ratio) 为 0.21 (95%CI 0.12~0.37),  $P < 0.0001$ ; 心血管

终点事件发生率, NSAIDs 组为 0.55% (50/9 127), 鲁米昔布组为 0.65% (59/9 117), 两组危险比为 1.14 (95%CI 0.76~1.66),  $P=0.5074$ , 两组差异无显著性。因严重不良反应而停药者, NSAIDs 组为 17.8%, 鲁米昔布组为 15.4%, 两组危险比为 0.88 (95%CI 0.72~1.06),  $P=0.1669$ ; 两组死亡危险比为 0.92 (95%CI 0.55~1.52),  $P=0.7334$ , 即两组间无区别。该试验充分说明, 鲁米昔布与 NSAIDs 相比, 可使溃疡并发症减少 3~4 倍, 但严重心血管事件却未明显增加, 提示本品是一个适宜治疗 OA 的药物<sup>[5]</sup>。

另一新药依托昔布对 COX-2 的选择性抑制作用比抑制 COX-1 高 106 倍, 在同样试验条件下, 塞来昔布、罗非昔布和伐地昔布分别为 7.6、35 和 30; 口服易吸收, AUC>80%, 在肝中广泛代谢, 无活性产物由尿粪中排出。本品经多种 CYP450 酶代谢, 主要是 CYP3A4, 其次是 CYP2C9、CYP2D6 和 CYP1A2; 其 AUC 在 >5mg~120mg 范围内呈线性动力学<sup>[1]</sup>。临床研究见于 Schumacher 等用于治疗急性痛风性关节炎的报告<sup>[7]</sup>, 该试验系一项随机、双盲、阳性对照方法, 共有 11 个国家、43 所门诊研究中心、150 例 ≥ 18 岁急性痛风发作时间在 48h 内的患者参与, 依托

昔布 120mg, 每日一次, 晨服; 吲哚美辛 50mg, 每日 3 次, 疗程 8d, 主要终点是第 5 天关节疼痛评估 (0~4 点记分, 即无、轻、中、严重、极重疼痛), 结果表明, 依托昔布疗效优于吲哚美辛, 与基线相比, 最小二乘法平均改变依托昔布组为 -1.72, 吲哚美辛组为 -1.83; 不良反应发生率, 依托昔布组为 22.7%, 吲哚美辛组为 46.7%,  $P=0.003$ , 主要不良反应是头晕、头痛、嗜睡以及消化道反应等。

5 种昔布类药物的药效学和临床药理学的比较见表 1、2<sup>[1]</sup>。

### 3 昔布类药物的安全性

#### 3.1 增加栓塞性心血管事件

COX-2 特异性抑制剂的开发, 曾给临床与患者带来了极大的鼓舞, 因为传统 NSAIDs 具有严重而又难以克服的消化道不良反应, 使其应用大大受限。大量循证资料证明, 昔布类药物既保留了传统 NSAIDs 优良的抗炎镇痛作用, 又显著减轻了消化道不良反应, 前景十分看好, 但 2000 年发表的“万络胃肠道终点研究” (VIOXX GI outcomes re-search, VIGOR)<sup>[7]</sup>, 却意外发现罗非昔布可增加栓塞性心血管事件的发生率 (≥25mg, 90d), 与萘普生

表 1 5 种昔布类药物药效学比较

药物	IC <sub>50</sub> COX-1/COX-2 (人体全血测定)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) (角叉菜胶诱发 大鼠爪痛觉敏感)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) (角叉菜胶诱发 大鼠爪水肿)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) (大鼠佐剂关节炎)
伐地昔布	30	13.7	5.9	0.04
帕瑞昔布	伐地昔布的前药	5.0	1.7	0.08
依托昔布	106	0.3	0.6	0.6
塞来昔布	7.6	34.5	7.1	0.37
罗非昔布	35	1.0	1.5	0.7
吲哚美辛	0.4	1.5	2.0	1.0

表 2 5 种昔布类药物临床药理学比较

药物	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	骨关节炎剂量 (mg)	风湿性关节炎剂量 (mg)	疼痛剂量 (mg)
伐地昔布	2~3 po	8	10 od	10~20 od	2~40 od 或 bid
帕瑞昔布	0.5 iv, 1.5 im	0.5			20~40 od
依托昔布	1~1.5 po	22	30~60 od	90~120 od	120 od
塞来昔布	2~4 po	8~12	100 bid	200 bid	400 (负荷), 200 bid
罗非昔布	2~3 po	17	12.5 od	25 od	50 od
吲哚美辛	2 po	2~3	25~50 tid	25~50 tid	od

相比相对危险度 (RR) 为 2.38 (95%CI 1.39~4.00;  $P=0.002$ )。当时却以罗非昔布组原患心梗者较多、萘普生具有抑制  $\text{TXA}_2$  (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。

2004 年 9 月, 因严重不良心血管反应而提前终止的“万络预防腺瘤性息肉研究”(Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx, APPROVe 研究)<sup>[8]</sup>, 是一项前瞻性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究, 目的是评估罗非昔布对有结、直肠腺瘤患者 156 周 (3 年) 后预防大肠内腺瘤息肉复发的效果。该研究共纳入 2 586 例 40~96 岁患者, 罗非昔布每日 25mg。结果在治疗 18 个月后, 发生心血管事件的危险性比安慰剂组高 2 倍, 这是促使 Merck Sharp and Dohme 决定撤出市场的直接原因。

罗非昔布的受挫, 是否为昔布类的“类别效应”(class effect)? 就目前所见资料尚不能作出此结论。至少塞来昔布有一些基础研究和循证资料支持其不引发或很少发生心血管不良事件, 如 2000 年发表的“塞来昔布治疗关节炎的长期安全性研究”(CLASS 研究)<sup>[9]</sup>, 胡大一介绍的近期美国心脏学会召开的 2004 年年会中的专题研讨会“COX-2 抑制剂的心血管安全性和未来研究”<sup>[10]</sup>, 林一苇介绍的“亚太地区 COX-2 抑制剂心血管论坛纪要”<sup>[11]</sup>等, 都重点讨论了塞来昔布与罗非昔布的区别, 及其在心血管疾病领域中潜在应用的可能性。专家们的共识有: ①因化学结构不同, 药理作用有别, 塞来昔布可改善动脉内皮功能, 促进 NO 释放, 减少氧化应激和炎症标识物的水平, 此作用的意义可能已远远超出了它对  $\text{PGI}_2$  的影响, 从而对  $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$  平衡假说提出了挑战, 而罗非昔布等则无; ②塞来昔布对 COX-2 的抑制作用弱于罗非昔布, 两者抑制 COX-2 的  $\text{IC}_{50}$  为 375: >800<sup>[8]</sup>, 且 COX-2 在心血管、脑、肾、肝均有表达, 并参与重要生理作用, 如过度抑制 COX-2, 必然带来不良后果; ③塞来昔布对  $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$  的抑制明显倾向于  $\text{TXA}_2$ ; ④磺胺类的塞来昔布为碳酸酐酶抑制剂, 产生有利于心血管疾病的利尿作用, 而砒类的

罗非昔布则无; ⑤磺胺类的塞来昔布在生理 pH 时带负电荷, 故分布容积约大于罗非昔布 4 倍, 其代谢主要依赖于 CYP2C9, 罗非昔布主要依赖于胞质还原酶, 因与醛固酮竞争此酶, 从而增加醛固酮水平, 导致血压增高、电解质紊乱等。

新药伐地昔布是否增加心血管栓塞事件? White 等对 10 个随机对照试验进行分析<sup>[12]</sup>, 将伐地昔布与萘普生、双氯芬酸及安慰剂进行比较, 结果, 伐地昔布 (10~80mg/d;  $n=4\ 531$ ) 心梗发生率为 0.13%, 安慰剂组为 0.09%, 即相当于 0.6/(100 人·年): 0.5/(100 人·年), 两组无显著差异; 伐地昔布组与 NSAIDs 组对比, 分别为 0.5/(100 人·年): 1.1/(100 人·年), 两组也无显著差异。故认为伐地昔布不增加心血管事件。

### 3.2 增加充血性心力衰竭 (CHF)

Mamdani 等用人群为基础的回顾性定群方法, 研究了 COX-2 抑制剂与 NSNSAIDs 对老年人 CHF 预后的影响<sup>[13]</sup>, 服用罗非昔布 14 583 例, 服用塞来昔布 18 908 例, 服用 NSNSAIDs 5 391 例, 随机对照未用药组 10 000 例。结果, 在过去 3 年里, 与对照组相比, NSNSAIDs 组与罗非昔布组增加 CHF 的危险性, 调整后的 RR 分别为 1.8 (95%CI 1.5~2.2) 和 1.4 (95%CI 1.0~1.9), 但塞来昔布组却未增加, RR 为 1.0 (95%CI 0.8~1.3)。另外, 罗非昔布组住院危险性明显高于 NSNSAIDs 组, RR 为 1.5 (95%CI 1.1~2.1)。

### 3.3 增加血压, 影响肾功能

Solomon 等用回顾性病例对照方法, 共纳入 17 844 例 ≥65 岁老年患者, 观察用药后新生高血压的情况, 结果塞来昔布不增加高血压的危险性, 罗非昔布则明显增加高血压的危险性, 与塞来昔布相比, RR 为 1.6 (95%CI 1.2~2.1); NSNSAIDs 组 RR 为 1.4 (95%CI 1.1~1.9); NSAIDs 组为 1.6 (95%CI 1.3~2.0); 如患者原有慢性肾病、肝病或慢性心力衰竭 (CHF), 罗非昔布与塞来昔布相比, RR 为 2.1 (95%CI 1.0~4.3)<sup>[14]</sup>。相似的结果见于 Cheng 等的评述<sup>[15]</sup>, 长期应用昔布类不仅可升高血压或加剧原有高血压, 还可加剧肾功能损伤, 如减少肾质量, 降

低肾小球滤过率 (GFR) 等。因为前列腺素 (PGs) 是维持血管张力、盐水平衡以及肾素释放等的重要介质, COX-2 是合成 PGs 的限速酶, 过度抑制此酶必然影响血压和肾功能。近期, Akhund 等报告了 1 例因服用塞来昔布 200mg, 每日 2 次, 5 个月后发现肾乳头坏死, 值得注意<sup>[16]</sup>。

### 3.4 其他不良反应

已知 PGs 在许多生殖过程中发挥重要作用, 如排卵、受精、胚泡植入子宫内膜、蜕膜以及临产等, 通过 20 例妇女双盲随机试验, 结果证实, 罗非昔布可阻止排卵, 延迟卵泡破裂, 影响受精和植入以及妊娠的维持, 故 Norman 认为欲怀孕妇女应避免服用昔布类药物; 已妊娠者, 可在超声图监测卵泡发育下减量服用<sup>[17]</sup>。

此外, Coulter 等报告塞来昔布致暂时性视力损伤 6 例, 罗非昔布 2 例, 主要症状有视野缺失、视力模糊、视力下降以及失明或暂时失明。WHO 国际药物监测协作中心数据库内共有塞来昔布 230 例、罗非昔布 244 例视力损伤报告。作者认为其机制仍然是抑制 PGs 合成, 使视网膜血流减少所致<sup>[18]</sup>。

## 4 从罗非昔布撤市得到的启示

罗非昔布撤市的教训极为深刻, 如何避免重蹈覆辙, 并减少对患者的损害, Dieppe 等提出下列建议, 值得参考<sup>[19]</sup>。

4.1 制药企业应将全部前瞻性随机对照试验资料予以注册。

4.2 制药企业应将临床研究结束所获全部严重不良事件的资料立即公之于众。

4.3 根据已发表或未发表的随机对照试验和临床观察研究中发现的不良事件, 不断进行及时的、最新的系统评价。

4.4 在药品注册之前, 通过独立的、大规模的、随机对照临床试验, 分阶段地介绍新的干预措施。

4.5 在进行系统评价和临床研究时, 应彻底切断制药企业与研究人员之间的财政联系。

## 5 结语

回顾 NSAIDs 的发展史, 始终处于欣喜与惊恐

之间, 是非争论一直存在, 即成功与失败并存<sup>[20-22]</sup>。早在 1982 年, 上市仅 4 个月的 NSAIDs——苯恶洛芬 (Benoxaprofen) 因严重肝毒性被 FDA 撤出市场; 因同样理由, 1983 年和 1987 年分别将上市 29 个月的佐灭酸 (Zomepirac) 和上市 16 个月的舒洛芬 (Suprofen) 撤出市场, 1998 年又将上市 11 个月的溴芬酸钠撤出市场<sup>[23]</sup>。根本原因是 PGs 在人体分布既广泛, 作用又复杂, 而对 COX-1 与 COX-2 的性质、功能又未完全阐明, 对于究竟抑制 COX 的程度多大最为合适, 迄今仍是未知数。此外, 现有的磺胺类、磺胺类以及苯乙酸类 3 类特异性选择性 COX-2 抑制剂究竟有多少区别, 差别的机制是什么, 均有待深入研究。当前面临的最重要问题是急需进一步研究、评估此类药物发生心血管不良事件的原因及其影响因素, 尤其是药物彼此间的差异性, 否则公众对昔布类安全性的疑虑是难以消除的。

作者补遗: 据最新消息, 美国 FDA 要求对塞来昔布 (西乐葆) 的安全性进行再评价; 另对萘普生要求进行限量、限疗程使用。希望读者对事态发展予以关注。

### 【参考文献】

- [1] Stichtenoth DO, Frolich JC. The Second Generation of COX-2 Inhibitors. *Drugs*, 2003, 63: 33-45
- [2] Topol EJ. Failing the Public Health—Rofecoxib. *Merck and the FDA NEJM*, 2004, 351: 1707-1709
- [3] Editorial Vioxx: an Unequal Partnership between Safety and efficacy. *Lancet*, 2004, 364: 1287-1288
- [4] Keane WF. Merck Announces Voluntary Worldwide Withdrawal of Vioxx. 2004 September 30, [www.merck.com](http://www.merck.com)
- [5] Scott G, Rordorf C, Reynolds C, et al. Pharmacokinetics of lumiracoxib in Plasma and synovial fluid. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43: 467-478
- [6] Schnitzer TS, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of Lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomized controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 665-674
- [7] Schumacher HR, Boice JA, Dakikh DI, et al. Randomised dou-



- ble blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty of acute gouty arthritis. *BMJ*, 2002, 324: 1488~1492
- [8] Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in patients with Rheumatoid Arthritis: VIGOR study group. *NEJM*, 2000, 343: 1520~1528
- [9] Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis The CLASS Study: Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2000, 284: 1247~1255
- [10] 胡大一. 塞来昔布改善动脉内皮功能—基础与临床研究的新证据. *中国医学论坛报*. 2004-11-25 (24)
- [11] 林一苇. 塞来昔布对血管内皮的保护作用—挑战 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 平衡假说. *中国医学论坛报*. 2004-12-9 (32)
- [12] White WB, Strand V, Roberts A, et al. Effects of COX-2 specific inhibitor valdecoxib versus NSAIDs and placebo of cardiovascular thrombotic events in patients with arthritis. *Am J Therapeutics*, 2004, 11: 244~250
- [13] Mamdani M, Juurink DV, Lee DS, et al. COX-2 inhibitors versus NSAIDs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet*, 2004, 363: 1751~1756
- [14] Solomon DH, Schneeweiss S, Levin R, et al. Relationship Between COX-2 Specific Inhibitors and Hypertension. *Hypertension*, 2004, 44: 140~144
- [15] Hui-Fang Cheng, Harris RC. Cyclooxygenases, the Kidney, and Hypertension. *Hypertension*, 2004, 43: 525~530
- [16] Akhund L, Quinet RJ, Ishaq S. Celecoxib-Related Renal Papillary Necrosis *Arch Intern Med*, 2003, 163: 114~115
- [17] Normen RJ. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. *Lancet*, 2001, 358: 1287~1288
- [18] Coulter DM, Clark DWJ, Topic RLS. Celecoxib, rofecoxib, and acute temporary visual impairment. *BMJ*, 2003, 327: 1214~1215
- [19] Dieppe PA, Ebrahim S, Martin RM, et al. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *BMJ*, 2004, 329: 867~868
- [20] Jones R. Efficacy and safety of COX-2 inhibitors. *BMJ*, 2002, 325: 607~608
- [21] Pitt B, Pepine C, Willerson JT. Cyclooxygenase-2 and Cardiovascular Events. *Circulation*, 2002, 106: 167~169
- [22] Beejay U, Wolfe MM. Cyclooxygenase-2 Selective inhibitors: Panacea or Flash in the Pan? *Gastroenterology*, 1999, 117: 1002~1005
- [23] Friedman MA, Wooscock J, Lumpkin MM, et al. The Safety of Newly Approved Medicines. *JAMA*, 1999, 287: 1728~1734

文章编号: 1672-3384 (2005) -01-0013-0006

## 防治房颤新药的临床试验与进展

【作者】 徐成斌

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R972.2

【文献标识码】 B

心房颤动 (Atrial Fibrillation) 简称房颤, 是最常见的持续性心律失常之一。房颤的发病率随年龄增大而增高。房颤多见于器质性心脏病的病人, 但也有部分房颤目前不能检出任何心脏异常。房颤可以引起血流动力学异常, 可丧失窦性心律时心缩搏量的 20%~30%, 并易发生血栓栓塞, 从而增加病人的致残率和死亡率。

据文献报道, 房颤占心律失常住院病人的 34.5%。我国尚无房颤的流行病学资料。非风湿性房颤中缺血性卒中的发病率平均每年 5%, 是无房颤人群发病率的 2~7 倍。在卒中病人中, 约有 1/6 是房颤病人。据美国费明汉心脏研究中心报告, 每年房颤所致卒中的危险, 从 50~59 岁的 1.5% 增加到 80~89 岁的 23.5%。房颤病人的总死亡率大约是