

- 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 TXA₂/PGI₂ 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 NSNSAIDs 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: 140~114
- [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

正常窦性心律人群的2倍。

对于房颤患者的处理,首先要了解其房颤的类型(阵发性、持续性或永久性),继而决定是否复律和维持窦性心律,还是控制心室率以及是否需要长期抗凝治疗。对房颤治疗有3个目标:①将房颤转复并维持窦性节律;②不能转复并维持窦性节律时控制心室率;③预防血栓栓塞。

近年一项重要临床试验AFFIRM(atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management)结果显示,对房颤病人不论心率控制或节律控制都可以。在这项持续性房颤、年龄 ≥ 65 岁,或 <65 岁有脑卒中危险因素[平均(69.7 ± 9.0)岁,70.8%有高血压史,38.2%有冠心病史,13%有脑卒中史,23%有心力衰竭史,20%有糖尿病,13%有瓣膜性心脏病,64.7%有左房扩大,62.0%有左室功能低下],不论采取心率或节律控制,3~5年的随访期间,其一级终点(心率控制组脑卒中或死亡356例,节律控制组死亡310例,相对死亡率的比是23.8%比21.3%,相对危险比1.15,95%可信限CI 0.99及1.34, $P = 0.08$)两组无差异。尽管如此,大多数学者仍认为对房颤病人的治疗必须个体化,在迄今为止的4项比较心率控制与节律控制的临床试验,其年龄多在65岁以上,而女性及较年轻的心脏健康者以及阵发性房颤患者都未列入观察。所以,对于每位房颤患者不一定都能以AFFIRM试验为治疗依据。重要的是,如果房颤患者能转复并维持窦性节律,不仅能增加心脏排血量,还能避免心房内血栓形成、发生卒中等栓塞的危险,从而提高生活质量,降低死亡率。但是,不论对房颤患者用电转复或药物转复后采取有效药物维持窦性心律,长期用药都存在副作用问题,因此,寻找和开发更加有效、更加安全的药物,仍是当前房颤治疗的重要课题。

药物研究开发离不开房颤发生和持续的基本机制。目前认识涉及房颤起源与维持的基本机制有4项:①折返机制;②触发活动;③异常自律性增强;④伸展激活通道(stretch activated channels)。折返可能是最常见并在持续房颤中起主要作用的机

制。由Moe等提出房颤折返机制的多子波(multiple-wavelets)受到重视,即指心房肌内传导的波阵面遇到阻滞区,被分裂成多个新的子波(daughter wavelets),而维持心律失常至少需要4~6个子波。子波数目多少取决于心房和波环的大小、心房肌不应期和传导速度。触发活动及异常自律性增强,为源于肺静脉房颤的常见机制。伸展激活通道可能是心力衰竭患者房颤的起源。

经典抗心律失常药物终止房颤的两个基本机制,包括减慢窦性传导及延长心房肌的不应期。钠通道阻滞剂如氟卡尼减慢传导、缩短波长而促进房颤的发生和持续,因为波长是传导速度与不应期的乘积。但是,氟卡胺由于增宽可以激活的间隙,传导阻滞能扩展的区域较少,因而减少子波的数目。自从1991年心律失常抑制试验(cardiac arrhythmic suppression trial, CAST)的结果令人失望以来,人们对于发展钠通道阻滞剂来治疗心律失常的兴趣已经淡漠。当前对于钾通道阻滞剂的开发兴趣正浓,受到广泛重视。由于钾通道阻滞剂能延长不应期,因此可以终止及预防房颤的复发。但钾通道阻滞剂在转复房颤为正常窦性节律中不如钠通道阻滞剂那样有效。

本文拟简介某些新的抗心律失常药物的有关临床试验及降压药物血管紧张素II受体(AT₁)阻滞剂在维持窦性心律、减少房颤复发方面的研究。

1 多非利特(Dofetilide)

是一种快速钾通道(IKr)阻滞剂,有逆用(反向)依赖性(reverse use dependency),即在缓慢心率时能非常有效延长不应期,但在快速心率时没有这种作用。在心力衰竭及心肌梗死(DIAMOND)试验中,与安慰剂比较,多非利特不仅有效地转复房颤,而且在整个研究中防止了房颤复发。在心力衰竭研究中,多非利特还能减少心衰患者住院次数,这种作用可能与减少房颤次数有关。从DIAMOND试验中, Pedersen等在基本为房颤或房扑的506例病人中分析了多非利特的效果,随机分入多非利特组中转复为窦性心律者148例(占59%),安慰剂组

86例(占36%)($P=0.001$)。多非利特维持窦性心律者79%，安慰剂组42%($P<0.001$)，多非利特对死亡率没有影响，而且不论安慰剂组或多非利特组，转复维持为窦性心律者较未转复者的死亡危险明显降低，相对危险比(RR)0.44、95%CI可信限0.30及0.64， $P<0.0001$ 。在症状性房颤研究多非利特(symptomatic atrial fibrillation investigation research on dofetilide)试验中，Singh等对325例持续性房颤病人，用多非利特125、250及500mg 3种剂量，每日2次，与安慰剂比较。结果显示：3种剂量药物转复窦性心律分别为6.1%、9.8%及29.9%。大剂量组的转复率最高。一年内保持窦性心律的概率在药物组分别为40%、37%及58%，安慰剂组为25%(500mg组与安慰剂组的比较 $P=0.001$)。

多非利特得到美国食品药品监督管理局(FDA)批准，在房颤病人中可用以维持正常窦性心律，DIAMOND中多非利特对死亡率影响为中性，提示器质性心脏病房颤并非禁忌证。但在先天或后天性长QT综合征病人中禁用。病人基线 $QT_c>440ms$ (心室传导异常病人 $\geq 500ms$)时不宜应用。严重肾功能损害病人(肌酐清除率 $<20mL/min$)，重症心动过速病人调整肾功能后，用多非利特发生扭转性室速的危险为0.4%，心力衰竭病人心衰时危险为3.0%。

2 阿米利特(Azimilide)

2.1 阿米利特为一种新型钾通道阻滞剂，阻滞延迟整流(delayed rectifier current)的快速电流(r)缓慢电流(s)成分。这提示该药物很少或者没有逆用依赖性，即使在快速心率时也具有抗心律失常的活性。它与单纯快速钾通道(IK_r)阻滞剂多非利特不同，在起搏周长短时，多非利特丧失其对心房延长有效不应期(ERP)的效应，而阿米利特则仍保持其效应。在阿米利特心肌梗死后生存率评估试验(azimilide post infarction survival evaluation trial, ALIVE)中，对有心肌梗死(MI)及左室功能低下(EF15%~35%)的3381例病人进行了研究。ALIVE中以口服阿米利特100mg/d与安慰剂对照多中心随机双盲研究，并对有房颤亚组评估其对死亡

率的影响。基线12导联心电图上有房颤的病人93例，另外随机时窦性心律病人27例发生房颤。在2周、1、4、8及12个月常规随访，并作12导联心电图。结果，基线有房颤病人比无房颤者死亡率较高($P=0.0006$)。在房颤病人中服阿米利特组与安慰剂组死亡率没有差异($P=0.82$)，服阿米利特组较安慰剂组发生房颤较少($P=0.04$)，并且转复为窦性心律者亦较安慰剂组多，但未达统计学差异($P=0.076$)。随访1年中，服阿米利特组病人保持为窦性心律的较安慰剂组多($P=0.04$)。作者的结论为：在心肌梗死后左室功能低下的病人中应用阿米利特是安全、有效的抗房颤治疗。

2.2 Pritchett等在384例症状性房颤病人的多中心研究中，用阿米利特50mg/d(101例)、100mg/d及125mg/d不同剂量组与安慰剂组比较。一级疗效为安慰剂组(93例)与阿米利特100mg组(97例)及125mg组(93例)的联合组比较，联合组房颤明显减少，半年内无复发，危险比为1.58，95%可信限CI为1.15及2.16， $P=0.005$ 。安慰剂组与50mg阿米利特组比，危险比为1.17，95%CI=0.83及1.66， $P=0.37$ ；与100mg阿米利特组比，危险性为1.38，95%CI=0.965及1.98， $P=0.08$ ；与125mg组比，危险比为1.83，95%CI=1.24及2.70， $P=0.002$ 。结论为：阿米利特明显延长症状性房颤、房扑或二者皆有的患者不发生房颤、房扑的时间。

2.3 90%患者在门诊时随机入组，对药物耐受好。Connolly等分析不同剂量阿米利特在症状性复发性房颤治疗中药物剂量与疗效的关系。4个随机双盲安慰剂对照、方案类似的试验中，共纳入1380例有明确的房颤或房扑或二者皆有的病人。3d负荷期服指定剂量，每日2次。此后研究期则服安慰剂或阿米利特(35、50、75、100或125mg，每日一次)。1380例分组详见表1。

病人随机入组后3~10d证实为窦性心律及有明确房颤或房扑病史患者作为有效性评估病例，研究一级终点为电话传输心电图上出现典型房颤、房扑或阵发性室上性心动过速的复发时间。结果显示，

表1 1380例房颤或房扑病人分组

治疗组	安慰剂组	阿米利特 35mg/d	阿米利特 50mg/d	阿米利特 75mg/d	阿米利特 100mg/d	阿米利特 125mg/d
随机总数 [*]	489例	113例	101例	111例	262例	304例
门诊起始负荷量	448例 (92%)	102例 (90%)	95例 (94%)	100例 (90%)	240例 (92%)	277例 (91%)
有效性评估病例	461例 (94%)	103例 (91%)	99例 (98%)	104例 (94%)	250例 (95%)	289例 (95%)

注：*：按房颤、房扑随机方案病人总数及%。

随着药物剂量增加，抗心律失常复发效应增加。安慰剂与不同剂量阿米利特比，其心律失常复发时间以 cox 比例危险模型评估各个剂量的危险比值。两个阿米利特最大剂量 100mg/d (250 例) 及 125mg/d (289 例) 组心律失常复发时间明显延长。安慰剂组与 100mg/d 组比，危险比值 1.34，95%可信限 CI1.05 及 1.72； $P = 0.02$ 。与 125mg/d 组比，危险比值 1.32，95%CI1.07 及 1.62； $P = 0.01$ 。有缺血性心脏病或充血性心力衰竭病史的病人较无这两种病史的患者，阿米利特治疗明显得益较大。两组有效剂量组治疗病人有 0.9% 发生扭转室速。阿米利特剂量 < 100mg/d 几组控制房颤均无效，而 100 及 125mg/d 组则有效控制了房颤，严重毒性的危险性尚可接受。阿米利特副作用为可逆性中性白细胞减少，年发生率为 0.6%。

3 决奈达隆 (Dronedarone)

此药为苯甲呋喃 (benzofuran) 衍生物，与氨碘酮有相似结构，但不含碘。在各种不同周长时延长动作电位时程较氨碘酮强。

3.1 在房颤电转复后 Dronedarone 研究 (dronedarone atrial fibrillation study after electrical cardioversion, DAFNE) 中，11 国、50 中心，270 例房颤 > 3d 与 < 365d 的病人随机分入每日 2 次 400 mg、600mg 及 800mg 3 种不同 Dronedarone 剂量组中，随访 6 个月。一级终点为首次再发生房颤时间。800mg/d 组与安慰剂组比较，明显延长房颤复发时间，800mg/d 房颤复发时间平均 60d，安慰剂组 5.3d，降低复发危险 55%，95%CI 0.28 及 0.72， $P = 0.001$ 。另外两组无明显改变，提示缺少剂量效应 6 个月时 800mg/d 组维持窦性心律 35%，安慰剂组 10%。意向分析结果相仿，800mg/d 组到房颤复发时

间平均 56d，安慰剂组 5.3d。转复窦性心律的效果，有明显量效关系，800mg/d、1 200mg/d、1 600mg/d 分别为 5.8%、8.2% 及 14.8%，安慰剂组 3.1%。但是电转复率各组无差异。复发时心室率随 Dronedarone 剂量而依赖性减慢：800mg/d、1 200mg/d、1 600mg/d 与安慰剂组比，平均复发时减慢心率分别为 13.2 次/分、19.2 次/分、17.8 次/分。因副作用而停用率分别为 3.9%、7.6%、22.6%。作者的结论为：800 mg/d 有效性与耐受性良好。

3.2 2004 年 ESC (European Society of Cardiology) 发布 EURIDIS 研究 (european trial in atrial fibrillation patients receiving dronedarone for the maintenance of sinus rhythm) 结果，证实新抗心律失常药物 Dronedarone 对预防症状性及非症状性房颤 (AF) 或房扑 (AFL) 复发非常有效，而且安全性与安慰剂组相当。EURIDIS 为 AF 或 AFL 节律控制策略中最大规模方案，在欧洲 141 277 个中心，入组年龄 21 岁以上病人 612 例，所有入院病人随机入组时至少有 1h 窦性节律，并在入组前 3 个月内至少有一次心电图证实 AF。以 2:1 随机入组，以保证理想的安全性评估，病人或接受 Dronedarone 400mg 每天 2 次 ($n = 411$)，或服用安慰剂 ($n = 201$)，并都治疗 12 个月。一级终点为从随机入组到首次 AF 或 AFL 复发时间定为连续 12 导联 ECG 或远程电话传输心电图描记监测 (TTEM) 持续 10min 或以上，AF 或 AFL，或二者都显示。

EURIDIS 研究显示 Dronedarone 比安慰剂具有显著抗心律失常效应。对所有 AF 或 AFL 包括症状性复发都有效，并在复发时减慢心率。从随机到首次发作 AF 或 AFL 时间，Dronedarone 组长于安慰剂组 2.3 倍。在 12 个月研究期间，比安慰剂组降低复发危险 21.6% ($P = 0.0138$)，而且不良反应与安慰

剂组相当,安慰剂组 58.2%,Dronedarone 组 59.4%, $P=NS$ 。

4 替地沙米 (Tedisamil)

此药是钾通道阻滞剂,能阻滞多个钾通道,包括 I_{Kr} 、 I_{Ks} 、 I_{to} 、 I_{Kur} 、 I_{KATP} ,高浓度时还阻滞 I_{Na} 。因其对心脏钾通道阻滞非常有效,并有抗心绞痛性质作用独立于抗心律失常效应(心动过缓)的特点。进行的几项静脉应用 Tedisamil 对于急性发作性房颤、持续性房颤及术后房颤效果的研究正在进行中。

5 哌波色罗 (Piboserod)

这是一种选择性抑制心房 $5-HT_4$ 受体拮抗剂。 $5-HT_4$ 受体存在于人类心房肌,当它们兴奋时可引起房性心律失常,包括房颤。目前正开发 $5-HT_4$ 受体拮抗剂,现已进行临床试验。但还不清楚这类药物在抗心律失常药物中临床应用的作用。

6 抑制肾素、血管紧张素、醛固酮类 (RAAS) 的药物

包括血管紧张素 II 受体 (AT_1) 拮抗剂或名为阻滞剂 (ARB) 及血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)。众所周知,血管紧张素 II 过多是引起高血压及相关疾病的重要机制,包括房室重塑、心律失常。最近一项重要临床试验,名为长时间持续性房颤用厄贝沙坦维持窦性心律研究试验 (use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with longlasting persistent atrial fibrillation),入组患者年龄平均 66 岁左右,有各种器质性心脏病者占多数,21% 患者无心血管病及危险因素,房颤时间至少 $>7d$,转复为窦性心律后随机入组者 186 例,其中 154 例完成试验,并作意向治疗分析。服氨碘酮组 75 例,氨碘酮并用厄贝沙坦组 79 例,比较两组第一次房颤复发时间。2 个月后随访结果显示:药物并用组房颤复发少,与单用氨碘酮组比较,维持窦性心律比例为 84.79% 比 63.16%, $P=0.008$ 。首次复发房颤时间平均 254d (66~710d)。药物联用组无房颤的概率为 79.5%,氨碘酮组无房颤的概率为 55.91%, $P=0.007$ 。结论为氨碘酮联用厄贝沙坦较单用氨碘酮时

房颤复发率明显降低。其他一些大规模长时期性心力衰竭临床试验,如缬沙坦心力衰竭试验 (Valsartan in heart failure trial),两组分析显示缬沙坦组房颤发生率 5.27%,对照组为 7.86%,房颤发生的危险下降 33%,有统计学意义。另一项随机对照的大规模临床试验坎地沙坦心衰试验 (CHARM) 中,也有类似现象。报道 ACEI 也有类似结果,与氨碘酮合用较单用氨碘酮房颤复发率降低。

为什么抑制 RAAS 的药物 ARB 或 ACEI 具有减少房颤复发、维持窦性心律的作用,机制未明,可能与阻断 AT_1 受体或减少血管紧张素 II 及改善心房肌电重塑及机械重塑有关。研究证明心房肌中有 AT_1 受体,房颤转复后复发可能与心脏电重塑有关,因为心房电重塑是由于心房肌的不应期改变和(或)肺静脉内发生异常电活动引起,这也是持久性房颤对药物耐药的原因。动物实验研究已显示,ARB 可能具有防止心房电重塑发生的作用,并能减少心房扩张,降低左室舒张末压 (LVEDP),改善房室机械重塑,同时防止心房纤维化,缓解交感神经紧张性,调整不应期等,可纠正或防止心房电重塑。

但到目前为止,对哪种病因的房颤转复后用抑制 RAAS 的药物 (ARB 等) 能较好维持窦性心律,还待研究。已有资料显示,似乎 RAAS 过于激活的高血压与其相关疾病中的房颤,在转复后用 ARB 等抑制 RAAS 药物效果比较好。

综上所述,房颤这种最常见的持续性心律失常,由于其致残、致死率高,因此,为保障人民健康,提高生活质量,有必要对转复房颤及(或)维持窦性心律的新药进行广泛和深入的研究。

【参考文献】

- [1] 中国生物医学工程学会心脏起搏与电生理分会. 关于心房颤动病人治疗的建议. 中国心脏起搏与电生理杂志, 2002, 16 (3): 161~173
- [2] ACC/AHA/ESC Practice Guideline: Guidelines for the Management of patients with Atrial Fibrillation. Circulation, 2001, 104: 2118~2150
- [3] AFFIRM Investigator: A comparison of Rate Control and Rhythm

- Control in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med, 2002, 347 (23): 1825~1833
- [4] Singh S: Trials of New Antiarrhythmic Drugs for Maintenance of Sinus Rhythm in Patients with Atrial Fibrillation. J Inter Cardiac Electrophysiology, 2004, 10 (Suppl.): S171~S176
- [5] Snow V Weiss KB, LeFevre M, et al. Management of newly Detected Atrial Fibrillation: Academy of Family Physicians and the American College Physicians. Ann Int Med, 2003, 139 (02): 1009~1017
- [6] Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, et al. CHARM-Overall: Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Overall. Lancet, 2003, 362: 759~766
- [7] The Diamond Study Group: Danish Investigators of Arrhythmia and Mortality On Dofetilide. N Engl J Med, 1999, 341: 857~865
- [8] Pedersen OD, Bagger h Keller N, et al. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced Left Ventricular function. Circulation, 2001, 104: 292~296
- [9] Connolly SJ, Schnell DJ, Page RL, et al. Dose reponse relation of azimilide in the management of symptomatic, recurrent atrial fibrillation. Am J Cardiol, 2001, 88: 974~978
- [10] Pratt CM, Singh SN, Al-Khalidi HR, et al. (ALIVE Investigators) The efficacy of azimilide in the treatment of atrial fibrillation in the presence of left ventricular systolic dysfunction: results from the Azimilide Postinfarct Survival Evaluation (ALIVE) trial. J Am coll cardiol, 2004, 43: 1211~1216
- [11] Pritchett EL, Page RL, Connolly SJ, et al. Antiarrhythmic Effects of Azimilide in Atrial Fibrillation: Efficacy and Dose-Response. J Am coll Cardiol, 2000, 36: 794~802
- [12] Connolly SJ, Schnell DJ, Page RJ, et al. Dose-Response Relations of Azimilide in the Management of Symtomatic, Recurrent, Atrial Fibrillation. Am J Cardio, 2001, 88: 974~979
- [13] Paul Touboula, Josep Brugada, Alessandro Capucci, et al. Dronedronarone for prevention of atrial fibrillation: A dose-ranging study. Eur Heart J, 2003 Aug, 24 (16): 1481~1487
- [14] EURIDIS Trial investigator group. European trial in atrial fibrillation patients receiving Dronedronarone for the maintenance of sinus rhythm ESC (European Society of Cardiology). 2004, Munich, Germany

文章编号: 1672-3384 (2005) -01-0018-05

类风湿关节炎的药物治疗

【作者】 唐福林

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】 R593.22; R453

【文献标识码】 B

由于类风湿关节炎 (RA) 是一慢性、进展性疾病, 因此一旦确诊, 即应坚持长期治疗, 定期随诊。RA 的治疗大致可以分为非药物治疗和药物治疗两大类, 而合理正确的药物治疗对于病情的缓解具有重要意义。

1 非甾体类抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

NSAIDs 通过抑制环氧合酶 (COX) 的活性来干扰前列腺素的合成, 从而达到消炎和镇痛的目的, 但单独使用 NSAIDs 并不能阻止 RA 病情的发展。NSAIDs 的常见副作用为消化道溃疡和出血。

目前可供临床选择的 NSAIDs 多达数十种。传统的药物包括布洛芬、吲哚美辛、萘普生、双氯芬酸, 这些药物多具有可靠的消炎镇痛作用, 但副作用也较大。在 20 世纪 90 年代后发现了 COX 存在异构体, 即体内有生理性的 COX (COX-1) 和病理性的 COX (COX-2), 随之关于 NSAIDs 的研究也有了较大进展。按照对 COX 不同水平和程度的抑制, NSAIDs 可大致分为 4 类: ①只作用于 COX-1 的 COX-1 特异性抑制剂, 这一类在 COX-2 可检测范围内不引起其活性变化。目前低剂量的阿司匹林是唯一的 COX-1 特异性抑制剂。②非选择性的