

文章编号: 1672-3384 (2007) -04-0032-04

罗格列酮与心脏的安全风险

【作者】 裴振峨

北京市药品不良反应监测中心 (北京 100024)

【摘要】 罗格列酮是一种具口服活性的强效胰岛素增敏剂, 单独或与二甲双胍联用治疗 2 型糖尿病的药物。由于可能对血糖和心血管危险因素的有益作用, 使它成为对治疗有心血管病高危因素的 2 型糖尿病患者很有吸引力的药物。近日, FDA 发布罗格列酮可能增加心脏病死亡率的安全警示, 使用罗格列酮时对心脏的安全性问题引起了广泛关注。本文主要从罗格列酮的心脏风险进行分析, 指出在临床使用中应警惕罗格列酮的心血管风险, 就药品不良反应监测的薄弱环节, 提出医疗单位应谨慎使用新药, 全面观察使用药品存在的安全风险, 积极上报药品不良反应。药监部门应加强对新药 IV 期临床试验的监管, 确保用药安全。

【关键词】 罗格列酮; 心脏; 副作用; 药品监督

【中图分类号】 R977.15

【文献标识码】 B

罗格列酮 (rosiglitazone maleate) 是一种具口服活性的强效胰岛素增敏剂, 它属于噻唑烷二酮类 (TZDs) 抗 2 型糖尿病 (NIDDM) 药, 于 1999 年被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于临床。用于单独或与二甲双胍联用治疗 NIDDM。

糖尿病是慢性、进行性加重的疾病。随着糖尿病病程的延长, 糖尿病患者发生微血管和大血管并发症的危险性明显增加。心血管疾病 (CVD) 是糖尿病患者死亡的主要原因。研究显示, II 型糖尿病的主要发病原因是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能的缺陷。在胰岛 β 细胞功能下降的情况下, 胰岛素抵抗可导致血糖增高。除此之外, 胰岛素抵抗还与 2 型糖尿病患者中常见的血脂紊乱、高血压等心血管病的危险因素相关。

近年来, 罗格列酮在临床上得到越来越广泛的使用, 证实罗格列酮可以通过改善胰岛素的敏感性来改善血糖控制, 并改善其他心血管疾病的危险因素, 如血脂、血压、炎症生物标志物、内皮功能紊乱和纤溶状态异常等。

近日, FDA 发布罗格列酮可能增加心脏病死亡率的安全警示, 使用罗格列酮时对心脏的安全性问题引起了广泛关注。本文就罗格列酮与心脏安全风险这一事件给予分析, 以利于更好、更安全地使用

和管理罗格列酮。

1 药理作用

目前, 罗格列酮是唯一可在临床单用的 TZDs 类药物, 同时也可与二甲双胍类伍用。其推荐剂量是每日 4mg 或 8mg, 顿服或分成 2 次服用。临床观察发现 4mg, bid 可获得最佳效果。它主要是通过增加胰岛素的敏感性而发挥作用。通过过氧化体增殖因子激活位于肝、骨骼肌、脂肪组织等胰岛素靶器官上的 γ 受体来达到降低胰岛素耐药性的目的。这些受体的活动调节胰岛素应答基因的转录, 其结果就是增加对胰岛素的敏感性。二甲双胍通过不同的机制与罗格列酮合用, 具有协同作用。

2 常见不良反应

2.1 体重增加

罗格列酮单独应用或与二甲双胍、磺酰脲类、胰岛素等联合应用, 随着高血糖的好转, 治疗效果的显现, 多数患者体重会有不同程度的增加^[1]; 剂量越大, 体重增加越多^[2]。引起体重增加的原因目前尚不完全清楚, 可能是由于热卡潴留和体液潴留。

2.2 低血糖

罗格列酮单独应用时, 一般不会发生低血糖反应, 但与胰岛素、磺脲类联合应用时有可能发生低

血糖反应。

2.3 血脂紊乱

罗格列酮的临床研究报告未显示血脂紊乱,但国内罗格列酮Ⅳ期临床研究协作组则报告血脂紊乱发生率为9.77%^[1]。

2.4 上呼吸道感染

罗格列酮的临床试验显示,致上呼吸道感染的发生率为9.9%,国内报道的发生率不一致,其Ⅳ期临床研究协作组报道的发生率为6.11%^[1]。发生上呼吸道感染的原因及其机制究竟与药物有关还是糖尿病患者机体抵抗力低下所致,目前尚不清楚。

2.5 头痛

罗格列酮的临床试验报告头痛发生率为5.9%。引起头痛的原因是罗格列酮的神经毒性还是上呼吸道感染的伴随症状,目前尚不清楚。

2.6 贫血

国外研究表明^[3],罗格列酮内服过程中可发生轻、中度的贫血,发生率为1.9%,若与二甲双胍联合应用,贫血发生率可增加到7.1%,主要表现为血红蛋白和红细胞压积的下降,红细胞数并不减少。

2.7 肝毒性

罗格列酮在1999年上市时的临床试验未发现严重的肝损伤,但随着罗格列酮的广泛应用,有关罗格列酮引起肝损伤、肝衰竭的个案报道已屡见不鲜^[4,5]。最近加拿大药物不良反应监测机构发表了罗格列酮与吡格列酮引起肝脏不良反应的最新报告,在2000年3月至2002年3月的2年中,肝脏不良反应为161例,而且不乏致命性事件。表明罗格列酮的肝毒性仍应予以特别关注,特别是在病毒性肝炎高发的我国。

3 心脏的风险

3.1 心脏的作用

动物研究提示,TZDs可能对缺血损伤后左心室重建和功能恢复有改善作用。在缺血再灌注的实验动物模型中评价了罗格列酮对左心室缺血反应的作用。罗格列酮在缺血发作前立即给药,再灌注后

左心室功能完全恢复的速度比对照组动物快。最近的一项研究也表明,小鼠广泛前壁心肌梗死后,匹格列酮可以改善左心室的功能重建,使心脏收缩功能部分恢复正常。TZDs的这些心脏保护作用与其降糖作用无关,可能是这类药物具有抗氧化、抗炎症以及改善葡萄糖代谢的特性所致。因此TZDs可能对心肌有直接作用,可以预防急性缺血时发生心力衰竭。

3.2 水肿

由于罗格列酮可能对血糖和心血管危险因素的有益作用,使它成为治疗有心血管病高危因素的2型糖尿病患者的很有吸引力的药物。但随后的广泛应用中,水肿的发生率有所增加,引起的水肿可在体重增加的基础上发生,也可单独发生,有一定的剂量依赖性关系。常表现为面部及下肢水肿,其发生率国外为4.8%,水肿发生的机制可能是肾排钠减少,水钠潴留增加而导致细胞外液容量增加。动物实验表明,罗格列酮可选择性地增强与脂肪组织相关的蛋白激酶活性,并使血管通透性增强,从而导致大鼠的脂肪组织和视网膜发生水肿。

因为2型糖尿病患者是心血管疾病(如冠心病和充血性心衰)的高危人群,有些接受治疗的患者可能有潜在的心功能不全,并且水肿可能是充血性心力衰竭(CHF)的前兆或体征,所以,对心脏的安全性问题引起了医生的关注。为此,美国心脏病联合会(AHA)和美国糖尿病联合会(ADA)于2003年10月共同发表了有关“TZDs的使用、体液潴留和充血性心力衰竭”的共识声明。

3.3 心力衰竭

罗格列酮的临床试验显示,单独应用时心力衰竭的发生率<1%,与二甲双胍、胰岛素等药物联合应用时心力衰竭发生率为2%。但最近加拿大药物不良反应监测报告显示,在2000年3月至2002年3月的2年中,罗格列酮引起的不良反应有282例,36例为充血性心力衰竭,其中7例因病情严重而死亡,表明罗格列酮用于糖尿病患者仍可增加心力衰竭的危险性。

Nissen 和 Wolski 等^[6]搜集各类已发表的文献,浏览美国 FDA 的网页以及公开的相关临床试验内容做荟萃分析 (meta-analysis)。入选荟萃分析的标准包括:试验持续 24 周以上;研究终点为以心肌梗死为最终死亡原因的心血管事件。总共筛选出 116 项潜在的相关研究,其中有 42 项研究符合荟萃分析的标准。研究人员对所有这些以心肌梗死为最终死亡原因的心血管事件的发生情况进行列表分析。数据统计分析采用固定效应模型 (fixed-effects model)。42 项研究中,入组患者的平均年龄为 56 岁,平均糖化血红蛋白值为 8.2%。与对照组比较,罗格列酮组患者罹患心肌梗死的比值 (OR) 为 1.43 (95%CI: 1.03~1.98, $P=0.03$), 而因心血管事件最终死亡的 OR 值为 1.64 (95%CI: 0.98~2.74, $P=0.06$)。研究认为罗格列酮与增加心肌梗死发病危险相关,也同时影响到并发心血管事件的死亡率上升 ($P<0.05$)。

4 分析

4.1 高度警惕罗格列酮的心血管风险

Nissen 和 Wolski 等研究采用的是荟萃分析,入选标准不严格,纳入分析的单个研究样本量又比较少,不是质量很高的临床研究,并未依靠试验的原始数据,仅拿文章做了荟萃分析,发病也很可能跟药物无关,不可能得出关于时间-事件、时间-风险和剂量-反应强度关系的确切结果。尽管受缺乏源数据的限制,研究仍提示罗格列酮与心血管事件的风险相关。

该文章引起了各方面的反应,药品生产企业发表声明说不同意这篇文章的观点。一项历时 6 年随访 4300 名患者的研究罗格列酮安全性以及有效性的研究 (ADOPT) 的结论是:罗格列酮和二甲双胍、磺酰脲类药物等相比发生心血管事件的危险性相当;而罗格列酮却在长期的血糖控制方面优于二甲双胍和磺酰脲类药物。其他的大型研究例如 DREAM 也没有发现单用罗格列酮治疗增加心血管事件的风险。FDA 指出正在服用罗格列酮的病人,特别是已知患有心血管疾病或者有患心血管疾病高

度风险的病人应该咨询医生来评估其 2 型糖尿病的治疗。但是 FDA 表示还不能确认这篇文章的观点是否具有临床意义。FDA 会随时向患者和医生通报最新的调查结果。

以上结论明显有分歧,在这种情况下,我们应该如何应对?可以看出正反双方分歧的焦点是引起风险的多少,但出发点是一个,即都说明罗格列酮可能引起心脏事件,只不过是多少的问题。面对这样的事实,我们应该高度警惕罗格列酮治疗 2 型糖尿病患者所导致的潜在、严重的心血管事件。

4.2 心力衰竭的机制

心力衰竭发生可能源于两种原因:①糖尿病是心血管病的独立危险因素,糖尿病患者心肌特殊的微血管病变,可通过心肌缺血、心室重构而导致心力衰竭,其发生率高达 19.5%~39.0%。糖尿病并发的心力衰竭多为隐匿性的,临床表现极不典型,临床医生有时难以识别,常为罗格列酮应用埋下隐患。②罗格列酮可引起血管扩张,通透性增强和钠潴留,体重增加,组织水肿及血容量增加,导致心脏前负荷增加。这些病理生理学上的变化,均可使有潜在心肌损伤或心功能处于代偿期的糖尿病患者发生心力衰竭。

4.3 使用罗格列酮注意事项

应用罗格列酮时要注意下列事项:①使用前要详细了解心力衰竭的病史 (气急、疲乏等)、体征 (水肿、体重增加) 和必要的心动超声检查 (左室质量指数、射血分数、舒张末期心室体积),确保应用罗格列酮的患者没有心力衰竭。②有一个或多个危险因素而无心脏病的糖尿病患者,应从小剂量开始服用,无心力衰竭的症状和体征时再逐渐调整剂量。③对于有心力衰竭的糖尿病患者,如果是 NYHA 分类 I 级或 II 级心力衰竭患者,应当慎用, NYHA 分类 III 级或 IV 级的心力衰竭患者,应当禁用。④在罗格列酮治疗期间,特别是在治疗的前几个月,应该监测心功能,如果体重增加 >3kg、踝部水肿并确诊为心力衰竭者,则应停药并针对心力衰竭进行治疗。

4.4 加强新药的不良反应报告意识

从整个罗格列酮上市后的情况来看,全球有数千万名2型糖尿病患者使用。2000年9月罗格列酮在国内获准上市,现有4mg和8mg两个规格。目前,国家药品不良反应病例报告数据库中有关罗格列酮的不良反应主要有水肿(局部或全身)、皮疹、腹泻、低血糖、头晕、头痛等,尚未发现与此次研究相近不良事件的报告^[7]。这说明国内观察还不够认真、仔细,这也是大多数严重不良反应都来自国外报告的重要因素。在日本,曾有格列酮类因为引起肝功能的衰竭而被禁用的报道。此后,我们都警惕匹格列酮、罗格列酮出现肝脏问题,但对出现心脏问题没有引起高度重视。因此医疗单位应谨慎使用新药,全面观察使用药品存在的安全风险,积极上报药品不良反应报告。

4.5 加强新药Ⅳ期临床试验的监管

这个事件也从另一方面说明,在当今药品审批采用替代终点的国际环境下,药品不良反应监测的自愿报告系统不能完全适应药品安全风险管理的需要,在审批药品上市的同时应要求就该药品的未知疗效和安全性问题进行Ⅳ期临床试验。拿FDA来说,研究发起者多从治疗或给药剂量等方面设计Ⅳ期临床试验^[8],从1998年至2003年期间,要求进行Ⅳ期临床试验仅有25%完成,截至2006年9月30日,有899项尚未结果^[9]。这种杂乱的管理必然

要求进行药品上市后的再评价。而要彻底解决问题,就要将替代终点原则变为临床效果的审批原则。而国内,虽然规定了Ⅳ期临床试验,但现在还没有技术规范,药品再评价相关法规尚未出台,与国际还有很大差距,我国的药品监督还有许多路要走。

【参考文献】

- [1] 文迪雅Ⅳ期临床研究协作组. 罗格列酮治疗2型糖尿病的临床试验观察. 中华内科杂志, 2003, 42(9): 636
- [2] 邓晓初. 罗格列酮联用胰岛素发生水肿1例. 辽宁实用糖尿病杂志, 2003, 11(1): 64
- [3] Wagstaff AF, Goa KL. Rosiglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs, 2002, 62: 1865
- [4] 陈达松摘译. 罗格列酮致肝损害1例. 中国药学杂志, 2002, 11(2): 104
- [5] 张立明, 李桂芝摘译. 应用罗格列酮后肝功能衰竭1例. 国外医学内分泌分册, 2001, 21(2): 108
- [6] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med, 2007, 356. DOI: 10.1056/NEJMoao72761
- [7] 国家食品药品监督管理局关注药品“文迪雅”安全性问题. <http://www.cdr.gov.cn>
- [8] Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD. Recent trials in hypertension: compelling science or commercial speech? JAMA, 2006, 295: 1704-1706
- [9] Food and Drug Administration. Report on the performance of drug and biologics firms in conducting postmarketing commitment studies: availability. Fed Regist, 2007, 72(22): 5069-5070

相关链接

国家食品药品监督管理局关注“文迪雅”安全性问题

近日《新英格兰医学杂志》网站刊出的研究报告称,治疗2型糖尿病的药物罗格列酮具有潜在的安全性问题。这项对42项临床研究进行的荟萃分析显示:在使用罗格列酮治疗2型糖尿病的15500患者中,心肌梗死及因心血管原因死亡的风险增高。国家食品药品监督管理局目前正对相关数据及资料进行综合分析。

葛兰素史克(天津)有限公司2000年9月获准在中国生产马来酸罗格列酮片(商品名:文迪雅),现有4mg和8mg两种规格。目前,国家药品不良反应病例报告数据

库中有关罗格列酮的不良反应主要有水肿(局部或全身)、皮疹、腹泻、低血糖、头晕头痛等,尚未发现此次研究相近不良事件的报告。

国家食品药品监督管理局已经注意到此事件,并正在密切关注美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品评价局(EMA)的调查结果和该药品在我国临床使用的安全性问题,将及时做出综合性评价。

(转自“国家食品药品监督管理局网站”)