

- [18] Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow-up study of patients with RA treated with Etanercept or Infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63 (1): 4-10
- [19] Sonja Merkesdal, Jörg Ruof, Thomas Mittendorf, Henning Zeidler. Cost-effectiveness of TNF- α -blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2004, 5 (9): 1881-1886
- [20] Bruno Fautrel, Marie-Christine Woronoff-Lemsi, Morgane Ethgen, Estelle Fein, Pierre Monnet, Jean Sibilia, Daniel Wendling. Impact of medical practices on the costs of management of rheumatoid arthritis by anti-TNF α biological therapy in France. *Revue du Rhumatisme*, 2005 (72), 1306-1313
- [21] Nuijten MJC, Engelfriet P, Duijn K, et al. A cost-cost study comparing Etanercept with Infliximab in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*, 2001, 19: 1051-1064
- [22] Derek Weycker, Elaine B. Yu, j. Michael Woolley, Gerry Oster. Retrospective Study of the Costs of Care During the First Year of Therapy with Etanercept or Infliximab Among Patients Aged > 65 Years with Rheumatoid Arthritis. *Clinical Therapeutics*, 2005, 27 (5): 646-656

文章编号: 1672-3384 (2008) -04-0027-04

环氧酶-2 选择性抑制剂的再认识

【作者】 费允云 张奉春

中国医学科学院北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R971.1

【文献标识码】 B

非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是一类具有抗炎与镇痛作用的药物, 可以改善风湿性疾病的炎性症状并可缓解疼痛, 是世界范围内使用最广泛的一类处方药。NSAIDs 的作用机制是通过抑制环氧酶 (cyclooxygenase, COX) 的活性进而阻断花生四烯酸转化为前列腺素、前列环素和血栓素 A_2 (TXA $_2$) 而发挥其药理作用。但使用 NSAIDs 的过程中, 尤其是长期、大量服用时可出现副作用, 其中最常见的副作用是对胃肠道的损害。

有研究证明抑制环氧酶-1 (COX-1) 产生的前列腺素与胃肠道副作用有关, 抑制环氧酶-2 (COX-2) 产生的前列腺素可以抑制炎症反应, 达到消炎镇痛的作用。选择性 COX-2 抑制剂是新一代解热镇痛抗炎药, 通过选择性地抑制 COX-2 起到消炎镇痛的作用, 而减少胃肠道副作用。全球已上市的选择性 COX-2 抑制剂有罗非昔布 (rofecoxib)、塞来昔布 (celecoxib)、伐地昔布 (valdecoxib)、帕瑞昔布

(parecoxib)、依托昔布 (etoricoxib) 及卢米昔布 (lumiracoxib)。

但随着药物的临床应用, 也发现选择性 COX-2 抑制剂仍然会出现胃肠道副作用, 甚至有研究证明选择性 COX-2 抑制剂并不减少胃肠道副作用, 并且众多报道发现选择性 COX-2 抑制剂可能使高血压和心脑血管的不良反应增加。因此, 最近几年有关选择性 COX-2 抑制剂的争论一直是国际上关于 NSAIDs 的一个热点话题。

1 COX-2 选择性抑制剂的作用机制

在组织炎症反应中, 前列腺素 (prostaglandin, PG) 作为炎症介质起着重要的作用。NSAIDs 对内源性 PG 合成代谢中所必需的环氧酶活性有明显的抑制作用, 因此, NSAIDs 进入体内后, 引起 PG 的含量减少, 从而削弱了 PG 参与炎症反应的作用, 使组织的炎症和疼痛症状减轻, 这是 NSAIDs 有抗炎止痛的药理作用的主要原因。

体内环氧酶有 2 个同工酶, 即结构型 COX-1 和

诱导型 COX-2。COX-1 酶促的产物参与保护胃黏膜、血小板功能,调节肾血流和电解质平衡等生理功能。而 COX-2 则促进介导疼痛和炎症过程的前列腺素的形成。传统 NSAIDs 对 2 个同工酶都有不同程度的抑制,既有抗炎镇痛作用,同时也不可避免地出现胃肠道等不良反应。COX-2 选择性抑制剂选择性地抑制 COX-2,对 COX-1 的亲合力极弱,具有与传统 NSAIDs 相似的镇痛抗炎作用,而胃肠道不良反应明显下降^[1,2]。

2 COX-2 选择性抑制剂的安全性

NSAIDs 与上、下胃肠道损伤、急性肾衰和充血性心衰有关。COX-2 选择性抑制剂与传统 NSAIDs 的差异主要在于可以减少上、下胃肠道损伤的发生。近年研究发现,传统 NSAIDs 和 COX-2 选择性抑制剂可能促使心血管事件的发生。

2.1 COX-2 选择性抑制剂的胃肠道损伤

正常生理状态下,胃内攻击因子(幽门螺杆菌、胃酸-胃蛋白酶)和防御修复因子(胃黏液-黏液屏障、前列腺素和生长因子)处于平衡状态,胃及十二指肠黏膜含有环氧酶和丰富的 PG。PG 通过扩张胃黏膜血管,增加胃黏膜血流,维持充足血液供应而起保护作用。

PG 主要通过 COX-1 途径合成,传统 NSAIDs 在抑制 COX-2 起到治疗作用的同时,也抑制了 COX-1,从而削弱了经 COX-1 途径合成的胃黏膜保护因子,使内源性 PG 合成减少,从而削弱 PG 对胃肠黏膜的保护作用及对胃酸的抑制作用,导致攻击因子和防御修复因子失衡,降低了黏膜对外来侵袭因素的防御能力,使黏膜在一些损伤因素作用下,发生糜烂、溃疡和出血等并发症。在美国估计规律使用 NSAIDs 的人至少有 1300 万,每年发生胃肠道合并症的人估计有 10.3 万。据美国食品药品监督管理局(FDA)估计,全美使用 NSAIDs 达 3 个月或以上者,上消化道溃疡、出血及穿孔发生率为 1%~2%,如使用时间达 1 年则发生率为 2%~5%。

COX-2 抑制剂的问世,显著减少了消化道损伤的发生。COX-2 抑制剂在治疗剂量下,只减少炎症

性前列腺素的合成,不影响生理性前列腺素的合成,从而减少了胃肠道损伤。研究表明,应用 COX-2 选择性抑制剂的患者出现胃肠道损伤要少于传统 NSAIDs^[2,3],上消化道出血、症状性溃疡以及内镜下溃疡的发生率明显低于传统 NSAIDs^[4,5]。有报道卢米昔布发生溃疡的可能性比传统 NSAIDs 降低 3 至 4 倍^[6]。一些研究表明,应用 COX-2 抑制剂与 NSAIDs 联合应用质子泵抑制剂都可以减少胃肠道并发症,传统 NSAIDs 和质子泵抑制剂联用时发生溃疡的危险性与 COX-2 选择性抑制剂近似^[5,7],联用 COX-2 抑制剂和质子泵抑制剂可以最大程度的减少胃肠道并发症^[7]。

随着检查手段的进步、认识的深入,发现 NSAIDs 对小肠的损伤也不容忽视,并且质子泵抑制剂不能对小肠黏膜起到保护作用^[5],如要尽量避免传统 NSAIDs 对小肠损伤的影响,COX-2 抑制剂是更好的选择。

2.2 应用 COX-2 选择性抑制剂的心血管风险

近年的研究发现,COX-2 抑制剂可能增加心血管事件发生的风险。COX-2 抑制剂抑制前列环素的合成,增加血栓倾向和血管损伤,同时缺乏 COX-1 抑制导致的小血小板抑制效应,因而 COX-2 抑制剂增加了血栓的风险。然而,另一方面 COX-2 抑制剂通过抑制血管炎症,促进内皮细胞功能,增强冠脉斑块的稳定性,也可能减少心血管风险。除此之外,COX-2 抑制剂会导致血压的上升、动脉硬化的发生,而新发现的血管对管壁压力的变化及结构和功能性变化的反应也会成为发生心脏病和脑卒中的高危因素。由酶介导的前列腺素的减少,使得血管前列腺素和小板的血栓素平衡失调,也是其增加心血管事件风险的原因之一。

一些观察研究表明,除 COX-2 抑制剂外,其他非选择性环氧酶抑制剂、包括阿司匹林,也可能增加发生心血管损害的危险性。2005 年 4 月 7 日,FDA 公布了 NSAIDs 的安全措施,并指出所有的 NSAIDs 均有潜在的心血管风险。

近年来有关 COX-2 选择性抑制剂是否比传统

NSAIDs 更易导致心血管事件的发生一直存在争议。有文献报道,与安慰剂和传统 NSAIDs 相比,应用 COX-2 选择性抑制剂的患者容易发生心肌梗死,与安慰剂比较 COX-2 选择性抑制剂的 OR 值为 1.46,与传统 NSAIDs 比较 OR 值为 1.45^[8]。一些研究发现,不同的 COX-2 选择性抑制剂发生心血管事件的风险不同。有文献报道,与 NSAIDs 比较,塞来昔布和伐他昔布减少心血管事件的发生;罗非昔布和依托昔布增加心血管事件的发生^[4]。Solomon 等研究比较了不同 COX-2 选择性抑制剂及传统 NSAIDs 对老年人急性心肌梗死发病危险的影响,发现服用塞来昔布发生心肌梗死的危险与未服用任何 NSAIDs 者相似,而服用罗非昔布发生心肌梗死的危险性明显高于塞来昔布^[9]。帕瑞昔布和伐他昔布也可以增加心血管事件发生的风险^[10],而卢米昔布与萘普生和安慰剂比较,心血管方面的风险无显著差异^[11]。不同 COX-2 抑制剂心血管风险性不同可能由于上述效应在不同的 COX-2 抑制剂中发挥不同的作用^[12]。

不同剂量的 COX-2 选择性抑制剂发生心血管事件的风险不同。有研究报道,塞来昔布 400mg, qd、200mg, bid、400mg, bid, 发生心血管事件的危险比分别为 1.1、1.8 和 3.1^[13]。Solomon 等研究发现服用罗非昔布 $\leq 25\text{mg}$ 者发生急性心肌梗死的危险性比服用塞来昔布 $\leq 100\text{mg}$ 者增高 21%,而服用罗非昔布 $> 25\text{mg}$ 者发生急性心肌梗死的危险比服用塞来昔布 $> 200\text{mg}$ 者增高 70%^[9];罗非昔布 $\leq 25\text{mg}$ 发生急性心肌梗死的 RR 为 1.18, $> 25\text{mg}$ 者发生急性心肌梗死的 RR 为 1.78^[14]。上述结果表明,随着应用 COX-2 选择性抑制剂剂量的增加,发生急性心肌梗死的风险随之增高。

总体上说,传统 NSAIDs 和 COX-2 选择性抑制剂都有增加心血管事件发生的风险,与传统 NSAIDs 相比,使用罗非昔布组出现心血管事件的风险明显高于传统 NSAIDs,使用塞来昔布组出现心血管事件的风险低于或等同于传统 NSAIDs,与塞来昔布相比,罗非昔布心血管安全性较低^[3]。除

塞来昔布外,卢米昔布对心血管影响也较少。

2.3 COX-2 选择性抑制剂的其他副作用

COX-2 选择性抑制剂在高血压、水钠潴留或充血性心力衰竭等副作用方面与传统 NSAIDs 比较无明显优势,不同的选择性 COX-2 抑制剂临床影响各异。2004 年 Solomon 报告了一项关于“COX-2 选择性抑制剂与高血压”的研究结果,该结果显示,与服用传统 NSAIDs 和未服用 NSAIDs 相比,服用塞来昔布并不增加老年患者发生高血压的危险,而罗非昔布增加老年患者高血压的发病率^[15]。

应用传统 NSAIDs 和罗非昔布的患者,与未服药患者相比,发生慢性心衰住院患者的比例增高,但服用塞来昔布的患者出现心衰的风险性没有增加^[16];与塞来昔布相比,罗非昔布发生慢性心衰的危险性要高^[16,17]。

3 合理使用 COX-2 选择性抑制剂

随着研究的深入,人们已经认识到只强调 NSAIDs 的胃肠道安全性是不够的,NSAIDs 的多系统安全性问题可能更值得关注。尤其老年患者在 NSAIDs 药物的适应证人群中是非常大的一部分,对于这部分人群,心血管风险的影响有可能超过胃肠道风险的影响,此时更应强调综合的安全性。严重的胃肠道或心血管事件可能较少见,但是它们可能不可逆并且是威胁生命的。因此,合理使用 NSAIDs 药物有着重要的意义。

应用 COX-2 选择性抑制剂的患者发生胃肠道事件的发生率要明显低于 NSAIDs,而是否增加发生心血管事件的危险性目前尚无定论。COX-2 选择性抑制剂的心血管危险很可能是 COX-2 选择性抑制剂的“类效应”发生的作用,但不能一概而论,因为它们的“类效应”强度不一,要区别对待每个品种。几种 COX-2 选择性抑制剂发生心血管事件的风险不同,且此危险与药品使用的剂量、疗程以及患者是否患有心血管疾病有关。各种资料综合显示,只要恰当的选择并告知患者,塞来昔布的效益还是大于潜在风险的,对于罗非昔布,其返回市场和临床应用,还应保持一定的谨慎态度。在其他的几种

COX-2 选择性抑制剂中, 卢米昔布的心血管安全性较好, 但由于它的临床应用时间较短, 需要更多的相关性研究。

结合我国国情, 建议采取以下措施: ①有心脏病高危因素的患者使用 COX-2 抑制剂要谨慎, 应充分考虑患者的用药的利弊, 明确缺血性心脏病或梗塞患者避免使用 COX-2 抑制剂; ②鉴于使用 COX-2 抑制剂可能增加心血管疾病的发病风险, 对于老年患者建议医生使用达到效果的最低剂量, 疗程尽可能缩短; ③在选择使用 COX-2 抑制剂时, 应考虑到不同的 COX-2 选择性抑制剂发生心血管事件的风险不同的特点, 对于有心血管疾高危因素或外周动脉疾病的患者, 以选择心血管风险相对小的药物为宜, 如塞来昔布; ④对于有溃疡病史或小肠出血的患者, 建议使用选择性 COX-2 抑制剂或 NSAIDs 联合使用质子泵抑制剂, 选择剂量和疗程时要兼顾风险和利益。

【参考文献】

- [1] Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2008, 12 (11): 1-178
- [2] Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med*, 2006, 119 (3): 255-266
- [3] Schneeweiss S, Solomon DH, Wang PS, etc. Simultaneous assessment of short-term gastrointestinal benefits and cardiovascular risks of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*, 2006, 54 (11): 3390-3398
- [4] Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord*, 2007, 3 (8): 73
- [5] Moore RA, Derry S, Phillips CJ, etc. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase-2 selective inhibitors (coxibs) and gastrointestinal harm: review of clinical trials and clinical practice. *BMC Musculoskelet Disord*, 2006, 79
- [6] Schnitzer TJ, 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: randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 364 (9435): 665-674
- [7] Targownik LE, Metge CJ, Leung S, et al. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*, 2008, 134 (4): 937-944
- [8] Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007, 16 (7): 762-772
- [9] Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitor and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation*, 2004, 109 (17): 2608-2073
- [10] Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, et al. Increased risk of cardiovascular events with parecoxib/valdecoxib: a systematic review and meta-analysis. *N Z Med J*, 2005, 118 (1226): U1755
- [11] Matchaba P, Gitten X, Krammer G, et al. Cardiovascular safety of lumiracoxib: a meta-analysis of all randomized controlled trials. *Clin Ther*, 2005, 27 (8): 1196-1214
- [12] Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, etc. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med*, 2005, 142 (3): 157-164
- [13] Solomon SD, Wittes J, Finn PV, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation*, 2008, 117 (16): 2104-2113
- [14] Hernández-Díaz S, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2006, 98 (3): 266-274
- [15] Solomon DH, Schneeweiss S, Levin R, et al. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension. *Hypertension*, 2004, 44 (1): 140-145
- [16] Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet*, 2004, 363 (9423): 1751-1756
- [17] Hudson M, Rahme E, Richard H, etc. Risk of congestive heart failure with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a class effect? *Arthritis Rheum*, 2007, 57 (3): 516-523