

文章编号: 1672-3384 (2008) -05-0059-04

## 昔布类药物的心血管风险评价

【作 者】 裴振峨

北京市药品不良反应监测中心 (北京 100024)

【中图分类号】 R971.1

【文献标识码】 B

昔布类药物是一类新型非甾体解热镇痛抗炎药,能选择性抑制环氧酶-2 (COX-2),而对环氧酶-1 (COX-1)影响较小。因较 COX-1 抑制剂的胃肠道不良反应小,该类产品自 1998 年问世后的 5 年间拥有很高的商业价值,在非甾体解热镇痛抗炎药的市场中占有较大份额。但 2004 年 9 月,美国默沙东公司突然主动宣布从全球撤回罗非昔布 (rofecoxib),引发了学术界对选择性 COX-2 抑制剂心血管安全性问题的关注。

但从塞来昔布 (celecoxib) 上市前后的大量研究结果来看,却未提示心血管安全性方面的问题。影响心血管安全性究竟是 COX-2 抑制剂类药物共同存在的问题,还是和 2001 年 8 月发生的他汀类药物西立伐他汀撤市一样是个别药物问题?

## 1 药理学概述

### 1.1 化学分类

曾上市的昔布类药物有 6 种 (见表 1)<sup>[1]</sup>,按照化学结构可以分为,①磺胺类:塞来昔布、伐地昔布、帕瑞昔布;②甲基砒类:罗非昔布、依托考昔;③芳香乙酸类:鲁米昔布。

### 1.2 药理学参数

塞来昔布含有磺胺基团,在生理性 pH 值下带有电荷,分布较广泛,其半衰期约为 11h;罗非昔布则是砒类化合物,在体内分布相对局限,其半衰期 >17h<sup>[2]</sup>。鲁米昔布在结构上与其他此类药物并不相同,与同类药物相比,具有最强的 COX-2 选择性和相当短的半衰期<sup>[3]</sup>。罗非昔布的代谢途径是通过胞质还原酶灭活<sup>[4]</sup>,其他 5 个昔布类药物均经 CYP450 代谢<sup>[5]</sup> (表 2)。

表 1 特异性 COX-2 抑制剂

药品名称	商品名	生产厂家	备注
塞来昔布 (celecoxib)	artilog	Pharmacia Italia	
	artrid	Sefarma	
	celebrex	Pharmacia Italia	
	solexa	Pfizer	
罗非昔布 (rofecoxib)	vioxx	Merck Sharpe&Dohme	2004 年 9 月 30 日 撤市
伐地昔布 (valdecoxib)	bextra	Pfizer	2005 年 4 月 7 日撤 市
帕瑞昔布 (parecoxib)	dynastat	Pfizer	伐地昔布的酰胺化 前体,注射剂,随 伐地昔布撤市
依托考昔 (etoricoxib)	algix	Ist. Gentili	
	arcoxia	Merck	
	tauxib	Sharpe&Dohme Addenda Pharma	
鲁米昔布 (lumiracoxib、 prexige)			

## 2 昔布类药物与心血管安全性

昔布类药物与心血管安全性的主要研究<sup>[6-15]</sup>

见表 3。

### 2.1 不利证据

2000 年的罗非昔布胃肠道终点研究<sup>[6]</sup> (VIGOR) 在历时 9 个月的治疗后,与萘普生组相比,罗非昔布组胃肠道不良反应的发生率较低,但同时发现罗非昔布组心血管不良反应发生率有增加倾向,首次发现了罗非昔布的心血管不良事件。该结果公布后,2002 年 6 月 FDA 要求默沙东公司更改了其产品使用说明书,强制要求增加了“对有缺血性心脏病史者需谨慎使用”的有关说明。

其后的 APPROVe<sup>[10]</sup> 试验是一个为期 3 年的安慰剂对照的随机临床试验,评价罗非昔布 25mg·d<sup>-1</sup> 在预防结肠息肉中的作用,两组心血管危险因素和阿司匹林使用情况相当,结果显示

虽然在起初 18 个月内两组心血管事件发生率相似,但在总体 36 个月的治疗期间罗非昔布组的心血管事件发生率大约是对照组的 2 倍。试验结果最终造成了罗非昔布从市场撤回。

## 2.2 有利证据

2002 年发表的塞来昔布治疗关节炎的长期安全性研究<sup>[12]</sup> (CLASS) 结果,则初步证实了 COX-2 抑制剂塞来昔布的心血管安全性。此后几年的多项旨在观察 COX-2 抑制剂心血管安全性的研究结果均显示,无论与安慰剂、未服药组、还是与传统 NSAIDs 相比,塞来昔布的心血管不良事

件发生率均无显著差异。

瑞士研究人员发现了证明选择性 COX-2 抑制剂对心血管病患者有益的新证据。该发现与以往应用此类药物促进血栓形成的研究背道而驰,这就增加了该药在心血管方面作用的复杂性。在一项有 14 名患者参与的交叉试验中,让这些患有严重冠心病的病人服用  $200\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$  的塞来昔布,服用之前均已接受了阿司匹林和他汀类药物,且病情稳定 2 周。每个治疗周期结束后,研究人员都会测量患者血管扩张程度、C 反应蛋白含量、氧化低密度脂蛋白水平和前列腺素水平。结果发现,塞来昔布可以

表 2 不同特异性 COX-2 抑制剂的药理学参数

	COX-1/COX-2	Vd (L)	AUC (%)	$T_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	蛋白结合率(%)	代谢途径
塞来昔布	30	400	20~60	2~4	6~12	97	2C9, 3A4
伐地昔布	61	90	83	2~4	6~10	98	2C9, 3A4
罗非昔布	272	90	93	2~4	15~18	87	胞质还原酶
依托考昔	344	120	100	1	20~26	92	3A4 (2C9, 2D6, 1A2)
鲁米昔布	700	13	74	1~3	2~6	99	2C9 (2C8, 2C19)

表 3 昔布类药物与心血管安全性的主要研究

研究者	病例数	特征	研究设计	心血管不良事件
VIGOR (2000)	8076	类风湿关节炎	双盲 RCT 试验 (罗非昔布/萘普生)	
Graham et al (2005)	3 年期间年龄 18~84 岁 所有 NSAID 使用者		心血管事件的巢式病例对照研究	与塞来昔布相比,罗非昔布 RR = 1.59
Juni et al (2004)	21432		18 个 RCT 试验和 11 个观察型研究的 Meta 分析	与安慰剂、萘普生或其他 NSAID 相比,罗非昔布 RR = 2.24
Hippisley-Cox and Coupland (2005)	观察组 9218 匹配对照组 86349	服用昔布类药物 基础治疗 5 年	利用 QRESEARCH 数据库进行的巢式病例对照研究	3 年间与不使用 NSAID 相比调整 OR 数值:罗非昔布 1.32, 双氯芬酸 1.55, 布洛芬 1.24
Bresalier et al (2005) (APPROVe)	观察组 1287 对照组 1299		双盲 RCT 试验 (罗非昔布/安慰剂)	与安慰剂相比,罗非昔布 RR = 1.92
Hudson et al (2005)	2256	18 岁以上服用塞来昔布、罗非昔布 2 年	基于医院处方药物系统的回顾性队列研究	与塞来昔布相比,罗非昔布的 RR = 1.26
Silverstein et al (2000) (CLASS)	8059	18 岁以上风湿性关节炎和类风湿性关节炎患者	双盲 RCT 试验 (塞来昔布/萘普生或双氯芬酸)	塞来昔布与 NSAID 无差异
Farkouh et al (2004) (TARGET)	18325	50 岁以上风湿性关节炎患者	双盲 RCT 试验 (鲁米昔布/萘普生或布洛芬)	与萘普生相比,发生率 1.77%, 与布洛芬相比发生率 0.75%, 均无显著性差异
Nusemeier et al (2005)	1671		双盲 RCT 试验 (帕瑞昔布 + 伐地昔布/帕瑞昔布 + 安慰剂/安慰剂)	相对安慰剂,帕瑞昔布 + 伐地昔布组 RR = 3.7
Soloman et al (2005) (APC)	2035		双盲 RCT 试验 (低剂量塞来昔布/高剂量塞来昔布/安慰剂)	相对安慰剂, 200mg bid 塞来昔布组发生率 2.3%; 400mg bid 塞来昔布组发生率 3.4%

显著促进内皮血管扩张,并显著降低C反应蛋白含量和氧化低密度脂蛋白水平,而对前列腺素水平没有影响。苏黎世医科大学的研究人员认为,这是第一项可以证明选择性COX-2抑制剂可以增加内皮血管扩张程度同时减少冠心病患者冠脉慢性炎症及过氧化的研究。COX-2抑制剂塞来昔布有可能作为心脏病患者标准治疗的辅助治疗<sup>[16]</sup>。

## 讨论

仅用一种作用机制来解释COX-2抑制剂的心血管危险性是不可能的,同一类药的所有成员不一定非拥有所有的作用机制不可,事实上,并没有哪一类药物的所有成员都拥有其全部作用机制。昔布类药物发生心血管不良事件可能的发生机制为:

### 3.1 内皮可在体内层流切应力的作用下上调COX-2表达

虽然微血管内皮静止状态下只有COX-1表达,但内皮可在体内层流切应力的作用下上调COX-2表达<sup>[17]</sup>。COX-2在体内受血流动力的诱导可能是人类生理状态下PGI<sub>2</sub>的主要来源。推测这一机制有可能介导COX-2抑制剂在易感个体发生血栓形成的风险。

推测罗非昔布增加血栓形成危险的机制可能在于内皮细胞中存在结构型COX-2,COX-2是产生PGI<sub>2</sub>的主要酶,80%以上的PGI<sub>2</sub>由COX-2催化生成,罗非昔布通过选择性抑制COX-2,显著抑制PGI<sub>2</sub>的生成,造成PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub>平衡失调,从而引起血栓形成和血压升高<sup>[18]</sup>。

### 3.2 不同结构COX-2抑制剂心血管安全性可能不同

美国哈佛大学医学院教授认为,不同COX-2抑制药对心血管事件危险的不同影响,可能是由于其药物分子结构、药代动力学和药效学不同造成的。塞来昔布与罗非昔布心血管的危险性方面有着显著的差异。含有磺基的COX-2抑制剂罗非昔布可增加心血管事件危险,这种增加在含有磺酰基的COX-2抑制剂塞来昔布中没有观察到。

化学结构不同也可能是塞来昔布与罗非昔布对内皮功能作用不同的原因之一,而内皮功能受损又是导致心血管疾病的重要因素。合成是血管

内皮的重要作用之一,有助于保持血管内皮表面光滑,防止血液凝固,进行正常的血管舒张反应,如果血管内皮功能失调,将失去正常的合成功能。

磺类COX-2抑制药罗非昔布与细胞膜磷脂的相互作用不同于磺胺类COX-2抑制药塞来昔布。塞来昔布与罗非昔布相比,是一种更亲脂的化合物,脂溶性更好,这导致两种分子与细胞膜相互作用不同。塞来昔布有稳定细胞膜作用,而罗非昔布由于水溶性较好,表现出对细胞膜有破坏作用,推测罗非昔布引起的细胞膜结构破坏能让更多的氧自由基进入细胞内,从而增加氧化应激水平,使脂蛋白更易被氧化。

化学结构的不同导致各种昔布类药物药理学和药动学性质差异,目前怀疑昔布类药物存在心血管风险的类效应还有待进一步研究。

### 3.3 心血管安全风险可能与药物代谢相关

塞来昔布经CYP450 2C9代谢,罗非昔布则通过胞质还原酶灭活,因此罗非昔布可能会与醛固酮共同竞争代谢酶,从而导致醛固酮增多,引起电解质、心血管等方面的异常,这也可能是罗非昔布引起血压升高的原因之一。

### 3.4 心血管不良事件与使用剂量正相关

Soloman等<sup>[19]</sup>所做老年患者非甾体抗炎药安全性回顾性分析研究指出,心血管不良事件在罗非昔布每日服用剂量时有所增加,仅在服药后90d内有增加趋势。APC<sup>[15]</sup>研究发现心血管不良事件发生率为塞来昔布200mg, bid组为2.2% (是安慰剂组的2.5倍),400mg, bid组为3.0% (是安慰剂组的3.4倍)。从以上研究结果可以看出心血管不良事件可能与使用剂量正相关。心血管不良事件是否与抑制COX-2的程度相关有待进一步研究。

## 结语

由于COX-2抑制剂可抑制血管炎症,促进内皮血管扩张,显著降低C反应蛋白和氧化低密度脂蛋白水平,显示出对心血管疾病的有益作用,但近年来备受关注的选择性COX-2抑制剂的心血管安全性问题(是否增加血栓形成的风险)使得COX-2抑

制剂用于心血管疾病的治疗尚有许多问题需要解答,有待前瞻性的有足够把握的临床证据来说明。

综合国内外对 COX-2 抑制剂的监管措施<sup>[20]</sup>,临床使用该类药物中应注意:①在选择使用时,应充分考虑患者的风险和利益,尤其是那些有心血管疾病高危因素或外周动脉疾病的患者。②已确定的缺血性心脏病、脑血管病和充血性心力衰竭(Ⅱ-Ⅲ级)为该类药物的禁忌证。③使用最低有效剂量,并控制在最短疗程。

### 【参考文献】

- [1] C. Battia, F. Coluzzi. Cox-2 inhibitors: pharmacological data and adverse effects. *Minerva. Anestesiol*, 2005, 461-470
- [2] Pitt B, Pepine C, Willerson JT. COX-2 inhibition and cardiovascular events. *Circulation*, 2002, 106: 167-169
- [3] Novartis & co. Prexige Investor Conference Call Slides Results From TARGET
- [4] Krum H, Liew D, Aw J, et al. Cardiovascular effects of selective COX-2 inhibitors. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2004, 2 (2): 256-270
- [5] Brooks PM, Day RO. COX-2 inhibitors. *Med J Aust*, 2000, 173 (8): 433-436
- [6] 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. *N Engl J Med*, 2000; 343: 1520-1528
- [7] Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*, 2005, 365: 475-481
- [8] Juni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*, 2004, 364: 2021-2029
- [9] Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ*, 2005, 330: 1366
- [10] Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1092-1102
- [11] Hudson M, Richard H, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ*, 2005, 330: 1370
- [12] 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: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA*, 2000, 284: 1247-1255
- [13] Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomized controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 675-684
- [14] Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1081-1091
- [15] Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1071-1080
- [16] 张印. COX-2 抑制剂可以治疗心脏疾病. 国外医学药学分册, 2003, 30 (4): 254-255
- [17] Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, et al. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 902: 230-239
- [18] Rainsford KD. The ever-emerging anti-inflammatories. Have there been any real advances. *J Physiol Paris*, 2001, 95 (1-6): 11-19
- [19] Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective COX-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation*, 2004, 109: 2068-2073
- [20] 王丹. 各国发布 COX-2 抑制剂监管措施. 中国药物警戒, 2005, 2 (2): 122
- [21] 施敦, 张成武, 蒋劲松, 等. 肠内营养支持在重症胰腺炎治疗中的地位. 中国临床营养杂志, 2000, 8 (4): 217
- [22] 秦环龙, 林擎天. 肠内营养支持在急性重症胰腺炎中的应用. 肠外与肠内营养, 2000, 7 (3): 140
- [23] 梁鲁, 朱坚, 火海钟, 等. 肠内营养在重症急性胰腺炎治疗中的应用. 内分泌外科杂志, 2007, 1 (4): 279

(上接第 38 页)

早期肠内营养的疗效观察. 九江医学, 2002, 15 (3): 130

[20] 赵大建, 胡智明, 邹寿椿, 等. 早期经鼻肠内营养在急性重症胰腺炎中的应用. 肝胆外科杂志, 2001, 9 (5): 342

[21] 张从雨. 早期肠内营养在重症胰腺炎中的应用. 安徽医科大学学报, 2001, 36 (3): 225