



非類固醇抗發炎藥劑及心臟血管事件的相關性

周正修¹ 周稚傑² 羅慶徽³

前言

Vioxx (Rofecoxib)以及Celebrex (Celecoxib)相繼傳出了會增加罹患心臟病的機率。生產Vioxx的藥廠於2004年9月30日宣佈全球性下架。美國食品藥物管理局(FDA)也針對另一種在市場上銷售了將近三十年的非處方止痛藥Naproxen發出警訊，而台灣民眾對於非類固醇抗發炎藥的使用量很大，故針對非類固醇抗發炎藥劑及心臟血管事件的相關性的探討是非常重要的。

非類固醇消炎藥(NSAIDs):

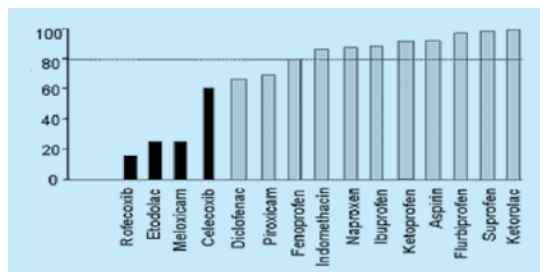
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) 有退燒、止痛和消炎三大作用，常被使用於咽喉炎、發燒、痛風、扭傷和關節疼痛和發炎等疾病的治療。NSAIDs的種類繁多，常用者包括有Diclofenac、Ibuprofen、Indomethacin、Ketoprofen、Naproxen及Sulindac等。大多數之NSAIDs屬於混合性cyclooxygenase-1/

cyclooxygenase-2抑制劑，對於病患而言，「選擇性COX-2抑制劑」，除了對病程改善之外，亦可將胃腸方面的副作用降低。對於NSAIDs的分類是依其對COX-1及COX-2的抑制程度比例大小做分類，可分為非選擇性、相對COX-2選擇性及高COX-2選擇性(圖一)。

生理及藥理機轉

人體中有兩種環氧化酵素(Cyclooxygenase, COX)，分別是“經常性存在”的COX-1「housekeeping COX」與“誘發態”的COX-2，此兩種型態的COX具有相似的酵素活性，但具有不同的生物功能，基因大小各為25kb與8kb，在細

圖一 當COX-2 抑制80% 之時，COX-1 被抑制的百分比。



資料來源: Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I et al: Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. Proc Natl Acad Sci USA. 1999; 96:9666.

1 三軍總醫院家庭暨社區醫學部 住院醫師

2 三軍總醫院家庭暨社區醫學部 科主任

3 三軍總醫院家庭暨社區醫學部 部主任

關鍵字: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), Cardiovascular Events, cyclooxygenase-1/cyclooxygenase-2(COX-1/COX-2), Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors



胞中COX-1大多分佈在內質網與核膜，COX-2則只存在核膜。COX-1酵素，平時即出現在體內存在於正常組織中，可以將細胞膜中的花生四烯酸(Arachidonic acid)轉化為血栓素(Thromboxane A₂)進而參與凝血反應。環氧化酵素(COX)也可將花生四烯酸轉化為Prostacyclin (PG I₂)，具有保護胃粘膜不受胃酸侵蝕、調節腎臟的血液流量以及調控血小板凝集等功能。但是在正常生理狀況下，COX-2是不表現的；COX-2能夠被生長激素、致癌基因與致癌物質活化，尤其在發炎的組織中COX-2會大量表現，並將細胞膜上的花生四烯酸催化成Prostaglandin，引起嚴重的發炎反應。因此，非類固醇抗發炎藥的抗發炎效果與伴隨的腸胃道副作用，便是同時抑制COX-1與COX-2而產生(表一)。

目前除了NSAIDs外，還有selective cyclooxygenase-2 inhibitors (Coxibs)常被用來治療疼痛和發炎。Coxibs對於胃腸道的

表一 COX-1與COX-2之比較

| | COX-1 | COX-2 |
|----------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 性質 | 生理性"housekeeping COX" | 誘導性 |
| 體內濃度上升範圍 | 為了維持組織前列腺素和thromboxane合成，荷爾蒙刺激下上升2-4倍 | 發炎反應刺激下上升10-80倍 |
| 酵素扮演角色 | "housekeeping gene" 合成的前列腺素，維持胃、腎等的正常生理功能 | "inflammatory response gene" 合成的前列腺素參與發炎反應；"immediate early gene" 合成的前列腺素參與細胞成長 |
| 組織分佈 | 胃、腎臟、平滑肌、血小板、內皮細胞、大部份組織 | 被活化的單核球類(monocytes)或結締組織細胞(fibroblasts) |
| 生理作用 | 保護胃黏膜、活血小板、維持腎功能和參與巨噬細胞分化等作用 | 可引起發炎、疼痛、發熱和異常調節、血管新生及癌細胞的增生。 |

資料來源:Ganong WF: Review of Medical Physiology, 21st ed. 2003.

副作用比NSAIDs輕。腎臟同時存在有COX-1及COX-2，故Coxibs也可能引起急性腎衰竭，同樣應避免與含腎毒性的藥物一起使用。

COX-2特異性抑制劑

COX-2可以藉由調控Bcl-2抑制細胞凋亡，促進腫瘤的形成。此外，過量表現的COX-2也會造成細胞增生與血管新生，促成侵犯性癌症型態的形成。許多的研究顯示COX-2在腸胃道癌症(例如：直腸癌、食道癌、胃癌、胰臟癌)以及其他癌症(例如：肺癌、乳癌、膀胱癌)過量表現。

Vioxx (Rofecoxib)及Celebrex (Celecoxib)被WHO稱為Coxibs，兩者經由腸胃道的吸收都很好，且均於肝臟進行代謝。具備較優越的胃腸道安全性，其作用是抑制導致發炎疼痛的COX-2，卻不致於影響保護腸胃的COX-1。

COX-2特異性抑制劑對於心臟血管是保護性還是破壞性呢？



負面看法：

由於COX-2特異性抑制劑在阻斷PGI₂產生的同時，並不能抑制血栓素A₂(TXA₂)生成，有可能會影響體內「促血栓形成」和「抗血栓」之間的平衡。不僅如此，COX-2特異性抑制劑也容易造成病患血壓升高。因此有研究推論COX-2特異性抑制劑有可能增加心血管不良事件如心肌梗塞發生的危險。非選擇性COX抑制劑(Aspirin)則可以同時降低PGI₂及TXA₂，故有心血管保護作用。

發表於2000年Circulation的文章指出在正常血管中只有COX-1沒有COX-2，但是在動脈粥狀硬化斑塊中同時有COX-1及COX-2的存在。在動脈粥狀硬化的病人COX-1及COX-2均會增加PGI₂的生成，但是造成TXA₂上升主要是COX-1的作用，所以若COX-2 inhibitor只能抑制COX-2，則可能會造成TXA₂濃度的提高；此外COX-2在心肌缺氧後期有心臟保護的作用，因此抑制COX-2就可能增加心血管疾病的危險。2002年2月發表於Journal of the American College of Cardiology .的文章也提出相同的理論。

正面看法：

但是Burkeigh等發表於2002年4月Circulation 的研究，將巨噬細胞無COX-2表達的LDL受體缺陷鼠與有野生型COX-2的LDL-受體缺陷鼠進行比較，觀察到前者的動脈粥樣硬化顯著輕於後者。該研究為巨噬細胞COX-2的表達具有促動脈粥

樣硬化作用，提供了分子生物學證據，充分說明巨噬細胞COX-2的表達能促進早期的動脈粥樣硬化。

2003年10月發表在Stroke的文章指出，COX-2在人體內動脈粥狀硬化血管的單核/巨噬細胞、平滑肌中層細胞和內皮細胞中廣泛表達，產生促進發炎的作用。這可能通過很多途徑促進動脈粥狀硬化發生及發展，包括增加血管通透性、促進單核細胞粘附、誘導巨噬細胞化學趨化性、促進巨噬細胞遷移、刺激發炎性細胞激素產生、動脈粥狀硬化斑塊破裂等。COX-2也會造成matrix metalloproteinases(MMP)釋出增加，進而造成早期動脈粥狀硬化的病灶產生。所以作者提出論點，抑制COX-2可以改善血管內皮作用，穩定動脈粥狀硬化斑塊，也可以減少動脈血栓形成。

Vioxx (Rofecoxib)

2000年11月新英格蘭雜誌上發表的VIGOR(VIOXX Gastrointestinal Outcomes Research)的結果顯示，長期服用Vioxx的患者與服用傳統NSAID(Naproxen)者相比，雖然發生上消化道出血事件的危險顯著降低，但發生心肌梗塞死亡的危險卻增加，實驗組(服用Vioxx)及對照組(服用Naproxen)急性心肌梗塞的發生率分別是0.4%和0.1%，同時也發現了服用Vioxx的病人收縮壓上升4.6mmHg，舒張壓上升1.7mmHg。而2005年3月新英格蘭雜誌上發表為期3年(開始於2000年)，多中心



隨機雙盲，及對照控制的 APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX) 臨床試驗，共收錄2,586位患者分別服用 Vioxx 25mg及placebo。此試驗顯示，服用 Vioxx 18個月療程治療有大腸直腸腺瘤病史的患者與安慰劑相較，有增加心臟病及中風等危險性，其實驗組及對照組的相對危險性(relative risk, RR) 是1.92。除此之外，也發現了心衰竭及肺水腫在實驗組及對照組的危險比(hazard ratios, HR) 為4.61。而此試驗也因為心臟血管方面副作用被迫中斷，更為COX-2特異性抑制劑的使用提供一個警訊。根據一篇發表於2006年10月JAMA的文章，對於從1985年到2006年NSAIDs試驗所作的meta-analysis發現，服用Vioxx心血管事件的發生有劑量上的差別。一天服用小於等於25毫克的Vioxx，發生心血管事件的相對危險性為1.33，但一天服用大於25毫克的Vioxx發生心血管事件的相對危險性為2.19。

Celebrex (Celecoxib)

CLASS研究：Celebrex的心血管安全性與傳統NSAID相似。

2000年發表在JAMA上的CLASS研究(Celebrex治療關節炎的長期安全性研究)結果首先顯示了Celebrex的心血管安全性。該研究共納入8,059例關節炎患者，這些患者被隨機分成2組，1組(3,987例)接受Celebrex 400mg 一天兩次(遠大於推薦量)治療，另1組(3,981例)接受傳

統NSAID(Ibuprofen 1,985例，800mg 一天三次；Diclofenac 1,996例，75mg 一天兩次)治療，在主要的心血管栓塞事件方面並沒有增加危險性；然而發表於2005年3月新英格蘭雜誌上的Colorectal Adenoma Prevention Trial研究則指出每天投予800mg Celecoxib會增加心血管事件發生率，其危險比率為3.4，其危險性和劑量相關，然而其他的研究呈現不一致的結果。

發表於JAMA 2001年的文章針對4個(VIGOR; 8,076 patients, CLASS; 8,059 patients, Study 085; 1,042 patients, Study 090; 978 patients) COX-2 inhibitors 臨床試驗所作的meta-analysis發現，與對照組相較Rofexoxib 和Celecoxib 都可能會增加心臟血管疾病的危險性。雖然根據CLASS trial, Celecoxib 和 Ibuprofen 或 Diclofenac相比，並不會明顯增加心肌梗塞的機率，但Celecoxib 仍比其它兩者發生較多的心肌缺氧不良反應，並且有較高的心房顫動發生率。

Coxib 類的藥物降低PGI₂的形成，可能會造成血壓上升，增加血栓形成的機率，尤其當病人有較高的心血管疾病危險因子時，coxib 這方面的副作用會提早發生。現在雖然不能對其它COX-2 inhibitor，如Celebrex 對於心血管疾病危險性下定論，但還是要建議臨床醫師在使用COX-2 inhibitor之前，一定要評估病人心血管疾病的危險性。



非選擇性NSAIDs

許多研究呈現不一樣的結果:

Carol Coupland和Julia Hippisley-Cox進行研究，發表於2005年6月11日的英國醫學雜誌。該研究共納入了2000到2004年間9,218名急性心肌梗塞首次發作的病人，年齡介於25-100歲之間，並按年齡、性別等分配了86,349名對照者。作者找出了每一病例和對照在前三年所開予的所有NSAIDs (Celecoxib, Rofecoxib, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen.. 等等)。在心肌梗塞前3個月內使用了Rofecoxib的odds ratio (OR) 是1.32, Ibuprofen是1.24, Diclofenac是1.55 ($p < 0.01$)。使用其他選擇性NSAIDs (OR = 1.27)、Naproxen. (OR = 1.27)和其他非選擇性NSAIDs (OR = 1.21)風險有增加傾向，作者指出，因為老年人使用NSAIDs的人數和藥量很多，而且隨著年齡增大心肌梗塞風險也增大，這可能對公共衛生有很大影響。

發表於2006年3月Circulation的研究，該研究共納入了1990到2002年間70,971名女性，這些人起初並無心臟血管疾病或癌症，年齡介於44-69歲之間。結果發現高頻率或高劑量使用非選擇性NSAIDs及Acetaminophen會顯著增加心臟血管疾病的危險性。高頻率服用非選擇性NSAIDs (>22天/月)，心臟血管疾病的相對危險性(RR)為1.44；高頻率服用Acetaminophen (>22天/月)，心臟血管疾

病的相對危險性(RR)為1.35。此外高劑量服用非選擇性NSAIDs (>15顆/星期)，心臟血管疾病的相對危險性(RR)為1.86；高劑量服用Acetaminophen (>15顆/星期)，心臟血管疾病的相對危險性(RR)為1.68。這篇文章中也發現了抽菸的人同時高頻率服用非選擇性NSAIDs，非常顯著的增加了心臟血管疾病的危險性。

然而發表於美國醫學雜誌2006年7月的文章，對於NSAIDs臨床試驗所作的meta-analysis發現，非選擇性NSAIDs對於增加心臟血管疾病的危險性無顯著的影響。

發表於2006年6月英國醫學雜誌的文章，對於從1966年到2005年NSAIDs隨機臨床試驗所作的meta-analysis發現，COX-2特異性抑制劑及高劑量的Ibuprofen, Diclofenac會增加心臟血管疾病的危險性(相對危險性分別是Ibuprofen:1.51, Diclofenac:1.63)，但高劑量Naproxen並不會增加心臟血管疾病的危險性。

發表於2006年10月JAMA的文章發現，Diclofenac會增加心臟血管疾病的危險性，其相對危險性(RR)為1.40，甚至高於Celebrex，且隨著劑量增加其危險度也會增加，故臨床上使用要特別小心。

有研究顯示Naproxen比Ibuprofen或Diclofenac對COX-1抑制作用強，Naproxen抗血小板作用是可逆的，抑制thromboxane約95%，抑制血小板凝集約88%。但是Naproxen以及其它非選擇性的NSAIDs藥物(如：Ketoprofen, Ketorolac)是否有潛在性心血管保護作用，有待進一步的研究。



結語

目前COX-2 inhibitor Rofecoxib及Valdecoxib，因為其造成心臟血管事件的危險性，已經正式從市場下市。而Celecoxib及一般的非選擇性非類固醇抗發炎藥劑也被美國FDA認為可能有心臟血管方面的危險性而列入黑盒子警示，目前有多項臨床試驗探討其安全性。而對於非選擇性非類固醇抗發炎藥劑及心臟血管事件的相關性，還是需要進一步的大型研究來證明。臨床醫師在使用非類固醇抗發炎藥劑之前，一定要評估病人心血管疾病的危險性以及是否為吸菸者，並且應該要避免高頻率和高劑量的使用非類固醇抗發炎藥劑。

參考資料

1. Belton O, Byrne D, Kearney D et al: Cyclooxygenase-1 and -2-Dependent Prostacyclin Formulation in Patients With Atherosclerosis *Circulation* 2000;102:840-5
2. Bombardier C, et al.: for the VIGOR Study Group: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000, 343:1520-28.
3. Mukherjee D, Nissen S, Topol E: Risk of Cardiovascular Events Associated With Selective COX-2 Inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-9.
4. Chan AT et al: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Acetaminophen, and the Risk of Cardiovascular Events. *Circulation* 2006;113: 1578-87
5. Salpeter SR, Gregor P, Ormiston TM, Whitlock R, Raina P, Thabane L, Topol EJ: Meta-analysis: cardiovascular events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 2006; 119: 552-9.