

第二型環氧酶抑制藥物新知 ——由coxibs 心血管事故談起

唐正乾^{1,4} 周立平² 周昌樺³ 許世元⁴

新樓基督教醫院 ¹藥劑科 ²心臟內科 ³胃腸內科 ⁴國立台南護理專科學校

摘 要

最近數個針對「非固醇類抗發炎藥與結腸直腸息肉及結腸直腸腺瘤的預防」大型臨床研究的成果與資料陸續被披露或發表，其中 rofecoxib 與心血管疾病發作風險的分析顯示，長期高劑量的持續服藥，非致死型心肌梗塞與中風等之發作風險明顯增加，導致默克藥廠在 2004 年底宣佈將 Vioxx[®] 撤離市場。稍後，美國藥物食品檢驗局(FDA)在針對這一類藥品(傳統NSAIDs 與coxibs)的使用，提出警語建議「醫師使用這類藥品時需評估病患個別潛在的心血管疾病危險因子，儘量使用最低有效劑量或考量替代治療方案」。在 VIGOR 及 CLASS 臨床研究中確認，使用 coxibs 較傳統NSAIDs 發生潰瘍症狀、潰瘍併發症或其他腸胃道副作用的機率與嚴重度，減少一半左右。但在心血管事故風險兩者並無顯著差異性，甚至 rofecoxib 比 naproxen 有較高的心血管事故風險發生。雖然 APPROVe 及 APC 臨床研究指出，心血管事故風險與 coxibs 劑量高低有密切關聯，但目前證據顯示，COX-2 及特定的前列腺素，高度的表現於某些消化系癌症(包括，大腸直腸癌、胃癌、食道癌等)及炎症反應(包括，疼痛反應、心血管病變及神經組織病變)。因此 coxibs 可能對這些疾病的治療有所助益，包括炎症反應的抑制、改善內皮依賴性血管擴張、神經細胞保護作用及結腸直腸腺瘤與阿滋海默症的預防。

關鍵詞：第二型環氧酶抑制劑 (COX-2 inhibitor)

coxib (Coxib)

非固醇類抗發炎藥 (NSAID)

心血管事故 (CV event)

前列腺素 (Prostaglandin)

環氧酶 (COX)

前言

第二型環氧酶抑制劑 (COX-2 inhibitor, coxib) 在類風濕性關節炎及慢性疼痛的藥物治療領域，對減少病患腸胃道潰瘍或出血等副作用的發生，及結腸直腸腺瘤 (colorectal adenomas) 與阿滋海默症 (Alzheimer's disease) 的預防研究，扮演著特定的角色¹⁻³。曾經有6種coxibs在美國與歐洲地區上市 (表一)⁴，其中parecoxib是valdecoxib前趨藥物 (prodrug)，且為注射劑型；其餘均為口服劑型。最近數個針對「非固醇類抗發炎藥 (Non-steroid Anti-inflammation Drugs, NSAIDs) 與結腸直腸息肉 (colorectal polyps) 及結腸直腸腺瘤的預防」大型臨床研究的成果與資料陸續被披露或發表 (表二)，其中coxibs與心血管疾病發作風險的分析顯示，長期高劑量的持續服藥，非致死型心肌梗塞與中風等之發作風險明顯增加。這些負面的結果，震撼了醫藥界以往對「新藥」幾近良性的評價，同時對美國食品及藥物管理局 (FDA) 的新藥核准也引發公權力、法律問題與對coxibs副作用的遲頓反應提出嚴重質疑⁵⁻⁷。默克藥廠於2004年9月30日宣佈將Vioxx[®]撤離市場；雖然輝瑞藥廠並沒有回收Celebrex[®]計劃，但卻因嚴重的皮膚副作用反應 (Steven-Johnson syndrome) 與心血管潛在風險，回收同類藥品parecoxib及valdecoxib。稍後，FDA在針對這一類藥品 (傳統NSAIDs與coxibs) 的使用^{8,9}，提出警語建議「醫師使用這類藥品時需評估病患個別潛在的心血管疾病危險因子，儘量使用最低有

效劑量或考量替代治療方案」。同時FDA也認為¹⁰「心血管事故可能是coxibs的『類效應，class effect』，即所有coxibs都有心血管事故的危險，但危險的大小，則因使用不同的藥品和劑量而異」。

環氧酶 (cyclooxygenase, COX) 將細胞膜內花生四烯酸 (arachidonic acid) 轉化為前列腺環素 (prostacyclin, PGI₂)、血栓素 (thromboxane A₂, TXA₂) 與前列腺素 (prostaglandins, PGs) 及其他衍生物 (表三)¹¹；PGs不只與疼痛及炎症反應有關，它同時還具有對胃腸道保護、腎臟血流維持與促進血小板凝集作用。因此PGs可視為一種局部的化學訊號，能調節特定細胞之作用，以達到保護身體的目的；然而，過度的PGs生成也可能會造成自體免疫現象的發生。NSAIDs主要作用機轉是藉由抑制環氧酶作用，降低前列腺素及衍生物所造成的發炎反應。目前發現¹²⁻¹³，環氧酶有三種調控基因異構物 (表四)；COX-1 (人染色體9, 576aa, 69-72kDa)、COX-2 (人染色體1, 604aa, 74kDa) 與COX-3 (細胞色素氧化酶C, 633aa; ~65kDa)。在前列腺素生合成的過程中，COX-1為生理結構性酵素 (constitutive enzyme)，在組織細胞內有一定的維持濃度，幾乎不會受外在因子刺激而增加；功能為生理機能恆定的維護，具有保護胃黏膜、激活血小板、維持腎功能和參與巨噬細胞分化等作用；主要存在血小板、胃黏膜、小腸黏膜、腎臟組織及血管內皮等細胞內質網與核膜中。COX-2為病理誘生性酵素，在正常情況下，除腦部與腎緻密斑 (macula den-

表一：Coxib 藥物

Coxibs	商品名/廠商	分子式	途徑	劑量
Rofecoxib	Vioxx/ Merck	4-(4-methyl-sulfonyl)-3-phenyl-2(5H)-furanone	口服	12.5/25/50mg/tab
Celecoxib	Celebrex/ Pfizer	4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-benzenesulfonamide	口服	100/200mg/cap
Valdecoxib	Bextra/ Pfizer	4-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl)-benzenesulfonamide	口服	10/20mg/tab
Parecoxib	Dynastat/ Pfizer	4-(5-methyl-3-phenyl-4-methyl-isoxazolyl)-benzenesulfonamide	IV/ IM	20/40mg/vial
Etoricoxib	Arcoxia/ Merck	5-chloro-2-(6-methylpyridin-3-yl)-3-(4-methylsulfonylphenyl)-pyridine	口服	60/90/120mg/tab
Lumiracoxib	Prexige/ Novartis	2-[(2-chloro-6-fluorophenyl)amino]-5-methylphenyl]-acetic acid	口服	100/200/400mg/tab

表二：Coxibs 相關臨床實驗及結果

臨床實驗/ 病患/ 日期	藥品/ 劑量	心血管事故發生	結果
OSTEOARTHRITIS(OA)/ RHEUMATOID ARTHRITIS(RA) STUDIES			
VIGOR(Vioxx and Gastrointestinal Outcomes Trial)- 超過8000 位罹患風濕性關節炎病人。 N Engl J Med 2000; 343: 1520- 8	Vioxx/ 50 mg QD	45 位病人於10 個月期間有心血管事故。	與naproxen 比較，服用 Vioxx 有較高的心血管事故發生風險。
	Naproxen/ 500 mg BID	19 位病人於10 個月期間有心血管事故。	
CLASS(Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study)- 超過8000 位罹患風濕性關節炎或骨關節炎病人。 JAMA 2000; 284(10): 1247- 55.	Celebrex/ 400 mg BID	2% 病人於9 個月期間有心血管事故。	各組間病人心血管事故發生風險並無差異。
	Diclofenac/ 75 mg BID	4% 病人於9 個月期間有心血管事故。	
	Ibuprofen/ 800 mg TID	1.1% 病人於9 個月期間有心血管事故。	
COLORECTAL CANCER STUDIES			
APPROVe(Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx trial)-約2600 位結腸直腸息肉復發及結腸直腸腺瘤的預防。 Released September 2004.	Vioxx/ 25 mg QD	3.5 % 病人於18 個月後有心肌梗塞或中風事故。	與 placebo 比較，服用 Vioxx 增加心肌梗塞或中風事故發生風險。 實驗提前終止。
	Placebo	1.9% 病人於 18 個月後有心肌梗塞或中風事故。	
APC(Adenoma Prevention with Celecoxib)-約2000 位;結腸直腸腺瘤的預防;美國國家癌症研究院贊助;始於 1999. Released December 2004	Celebrex/ 400 mg QD 或 800 mg QD.	2.2% 病人服用 Celebrex 400 mg QD 有心血管事故。 3% 病人服用 Celebrex 800 mg QD 有心血管事故。	與 placebo 比較，服用 Celebrex 增加心血管事故發生風險。 服藥平均33 個月。 實驗提前終止。
	Placebo.	0.9% 病人服用 placebo 有心血管事故。	
PreSAP (Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps)-約 1500 位曾手術切除結腸直腸息肉,以預防轉變成結腸直腸腺瘤;始於 2001. Released December 2004.	Celebrex/ 400 mg QD	1.7% 病人因心血管事故死亡或有心肌梗塞或中風事故。	與 placebo 比較，服用 Celebrex 並不會增加心血管事故發生風險。 實驗提前終止。
	Placebo	1.8% 病人因心血管事故死亡或有心肌梗塞或中風事故。	
ALZHEIMER'S DISEASE STUDY			
ADAPT (Alzheimer's Disease and Prevention Study)-約2500 位年齡≥ 70 歲的 Alzheimer's 疾病高危險因子病人;始於 2001. Released December 2004.	Celebrex/ 400 mg QD. Aleve/ 220 mg BID. Placebo	與 placebo 比較，服用 Aleve (naproxen 220mg) 增加 50% 心肌梗塞或中風事故風險。	Celebrex 與 placebo 的心肌梗塞或中風事故發生風險相當。 實驗提前終止。

表三：前列腺素的生理作用

組織系統	參與的前列腺素	生理作用
血管	PGE ₂	血管擴張；特定部位血管收縮
	PGI ₂	血壓降低(一般而言)
	PGD ₂	不同部位血管可能擴張或收縮
	TXA ₂	強力血管收縮
血液	PGD ₂ , PGI ₂	抑制血小板凝集
	TXA ₂	誘發血小板凝集
平滑肌	PGF ₂ α, PGD ₂ , TXA ₂	誘發支氣管收縮
	PGE ₂	作用因不同部位而異
	PGI ₂	鬆弛
	PGE ₂ , PGF ₂ α	收縮
肌肉	PGF ₂ α, TXA ₂	收縮
	PGE ₂	鬆弛
	PGF ₂ α	收縮縱行肌及環狀肌
	PGE ₂	收縮縱行肌;鬆弛環狀肌；可能導致腹瀉
胃腸分泌	PGE ₂	減少胃酸分泌；增加胃與腸的黏膜分泌
腎臟	PGE ₂ , PGI ₂	增加腎臟血流
	TXA ₂	降低腎臟血流
內分泌腺體	PGE ₂	增加ACTH, GH 及 prolactin 的循環濃度刺激胰島素釋出
新陳代謝	PGE ₂	降低脂肪組織的脂肪分解基礎代謝率

sa) 等少數組織細胞內可發現結構性COX-2外，其他的組織細胞內幾乎不被發現；但當暴露於病毒、細菌、脂多醣(lipopolysaccharide, LPS)、血管內皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、纖維母細胞生長因子(basic fibroblast growth factor, FGF)、腫瘤壞死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)或間白素如, Interleukin-1(IL-1)及細胞素所誘發(Cytokine-induced)的炎症反應刺激時，會造成COX-2的

表四：環氧酶活性

COX	表現量	功能	抑制劑
COX1	結構性	器官疼痛、血小板功能及胃保護	NSAIDs (包括 aspirin)
COX2	誘生性：生長因子、神經傳導介質、炎症細胞素、氧化壓力、組織傷害 結構性：腦及腎臟組織	誘生性：炎症反應、疼痛及發燒 結構性：synaptic plasticity	NSAIDs，其中coxibs較少誘發腸胃副作用
COX3	結構性：腦及心臟組織	疼痛途徑，而無炎症反應途徑	acetaminophen (無腸胃副作用)及某些NSAIDs

大量增加，活化磷脂酶A₂(phospholipase A₂, PLA₂)，生成PGG₂再經由hydroperoxidase形成PGI₂、PGE₂、PGF_{2α}、TXA₂等衍生物，造成細胞的傷害與血管過度舒張，進而導致嚴重的發炎反應及併發症。因此aspirin或NSAIDs的抗發炎、鎮痛效果，被認為是抑制COX-2的生合成所致。使用aspirin或傳統NSAID類藥物，達到生理止痛與抗發炎作用，相對的亦降低特定PGs生合成，使其在生理的保護作用隨之喪失，副作用於是產生。理論上，coxibs能單獨抑制COX-2而不阻斷COX-1的作用，胃腸與腎臟毒性將會因此大幅降低。

Coxibs的心血管事故

一個有2,600位病患(平均年齡60歲)的臨床研究APPROVe(Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx trial, 2000~2004)發現，服用Vioxx[®](>25mg/天)持續長達18個月，罹患心血管疾病風險為傳統NSAIDs者的3倍；且為Celebrex[®]的1.5倍。其實早在2000年3月由默克藥廠所發表的VIGOR(Vioxx Gastrointestinal Outcome Research)¹⁴就已發現，與placebo比較，naproxen 500mg/bid可能有增加心血管事故風險；與naproxen 500mg/bid比較，Vioxx[®] 50mg/qd會增加4倍的心血管事故風險；之後不斷有文獻探討

coxibs 與心血管事故風險的關聯性¹⁵⁻¹⁶，惟並未引起太多的關注。直到2004年8月底Dr. Topol 根據 APPROVe 所披露的資訊¹⁷，分析美國 Kaiser Permanete 醫療照護保險機構的140萬病患資料，推估至少有2萬8千人於服用 Vioxx[®] 後，出現可能致命的心臟病發作或中風事故（稍後於美國國會做證時，將受害病患人數上修為13萬9千人），引發醫藥界的軒然大波。

當血管平滑肌及血小板 COX-1 活化時產生 TXA₂，TXA₂ 會促進血小板凝集反應、血管收縮及血管平滑肌細胞增生作用，可以預防不正常的出血；同時 TXA₂ 也是單核球與巨噬細胞 COX-2 活化時的產物。當血管內皮細胞 COX-2 活化時會釋出前列環素 (PGI₂- 抗凝血激素)，PGI₂ 有防止血塊 (clot) 形成、抗血管內皮細胞增生與血管擴張等作用。平時 PGI₂ 與 TXA₂ 維持平衡狀態，但是當使用 aspirin 或傳統 NSAIDs 後，同時抑制 PGI₂ 與 TXA₂ 之合成酶，雖使兩者的合成均減少，但血管內皮細胞能夠自行產生更多的 PGI₂，而血小板 COX-1 卻被不可逆的抑制，無法合成更多的 TXA₂，改變了 PGI₂ 與 TXA₂ 的平衡狀態，因此 aspirin 及傳統 NSAIDs 的生理淨反應為 PGI₂ 增加，因而導致出血傾向。另外，動脈粥樣硬化過程中，血管單核球/巨噬細胞、中層平滑肌細胞和內皮細胞 COX-2 會廣泛表現，產生促炎症反應¹⁸⁻¹⁹。炎症反應過程中，所誘導產生的大量 NO 自由基、PGE₂ 與細胞激素等，則會造成細胞的傷害與血管過度舒張，進而導致嚴重的發炎反應及併發症如，敗血性休克、中風與 DNA 受損/突變導致的細胞癌化等。

Coxibs 造成心血管事故的作用機轉仍不明確，雖有文獻指出²⁰，長期使用 coxibs 後，在抑制全身性 PGI₂ 產生的同時，並不能完全抑制 TXA₂ 生成，因而促使血栓的形成，造成心血管事故。然而目前卻沒有直接證據顯示²¹，coxibs 因抑制 PGI₂ 合成而造成 PGI₂ / TXA₂ 平衡狀態改變，促使血小板凝集和血栓生成，為 COX-2 抑制劑對心血管風險的影響因素；因為，即使90%的 PGI₂ 合成受到抑制，體內仍會產生相當數量 PGI₂ 來防止血小板凝集，如血管內皮細胞也會產生不依賴 COX 的抗血小板凝集因子如，一氧化

氮 (NO) 等。目前證據顯示²²⁻²³，就如同使用傳統 NSAIDs 一樣，coxibs 也會引起週邊血管阻力上升及誘發血管收縮素 II (angiotension-II) 濃度升高，導致血壓升高。coxibs 較 placebo 升高收縮壓及舒張壓為 (3.85/1.06 mm Hg)，呈顯著意義 (P= .10)；且較傳統 NSAIDs 為高，因此血壓的升高可能與心血管事故有關。另一方面²⁴⁻²⁵，coxibs 也會同時加速動脈粥樣硬化的形成及加強動脈粥樣硬化斑塊破裂過程中血栓形成的反應；綜合上述血液學上的變化，coxibs 造成心肌梗塞或腦猝中等心血管事故的危險，可能是多重因子作用的結果；因此長期服用 coxibs 的中老年族群或潛在心血管疾病因子的病人，併服低劑量的 aspirin 對心血管安全性有其正面意義。2004年11月的美國心臟學會 (American Heart Association, AHA) 年會²⁶，期間舉辦的一場“COX-2 抑制劑心血管安全性與未來研究”專題研討會，重點回顧了歷年來 COX-2 抑制劑心血管安全性的研究結果，耐人尋味的針對 celecoxib 抗動脈粥樣硬化的研究進展與心血管疾病領域潛在的可能應用的研討，包括改善內皮依賴性血管擴張、降低慢性炎症反應和氧化應激 (oxidative-stress)，都有其正面的評價。

FDA 藥物安全委員會認為「心血管事故可能是 coxibs 的類效應」，研究顯示，雖是作用機轉同屬於 COX-2 抑制劑的藥物，但個別 coxibs 的心血管安全性卻存在顯著差異性²⁷⁻²⁹。可能的原因是：一、化學結構的差異性，rofecoxib 具有 furanone 基團，會與醛固酮競爭胞質還原酶，導致血液醛固酮增多，所引發的血壓、電解質變化，進而影響心血管的異常表現；同時具有促進脂蛋白顆粒 (特別是 LDL-C) 的氧化作用，也可能因此造成動脈粥樣病變的損傷。Celecoxib、valdecoxib 及 parecoxib 的化學結構包含有 sulfonamide 基團，具有 sulfonamide 基團的藥物，尚包括抗菌、抑制碳酸酐酶 (carbonic anhydrase)、降血糖、抗甲狀腺機能亢進、抑制蛋白酶和抗腫瘤等領域的治療藥物。Celecoxib 有類似碳酸酐酶抑制劑化學結構，因而具有某種程度的利尿作用；同時有保護動脈內皮細胞的潛在作用，可以逆轉動脈粥樣硬化的炎症反應過程，可能因

表五：NSAIDs 的 COX₂/ COX₁ IC₅₀ ratio

藥品名稱	COX ₂ / COX ₁ IC ₅₀ ratio
Lumiracoxib	700
Etoricoxib	106
Rofecoxib	35
Valdecoxib	30
Parecoxib	30
Celecoxib	7
Meloxicam	4
Aspirin	3.12
Indomethacin	1.78
Ibuprofen	1.78
Naproxen	0.88
Ketorolac	0.68

COX₂/ COX₁ IC₅₀ ratio >1 表示 NSAIDs 對 COX₂ 有較高的選擇性

此較少血液學變化的負面變化。lumiracoxib 則屬於親水性的 acetic acid 基團，在血漿中的半衰期短，因而減低副作用的發生機率，然而在腱鞘滑液中分佈有效濃度的作用時間卻很長。二、對 COX 專一性的差異性 COX-2/ COX-1 IC₅₀ ratio；(IC₅₀：抑制 50% COX 活性所需 NSAIDs 的濃度) (表五)³⁰，與副作用的發生有關聯，當然也包括心血管事故的危險性。三、高劑量的差異性，在 APPROVe, APC 及相關試驗中，可發現受試者均為中老年患者，他們本身就是心血管疾病的潛在危險因子，且又長期持續使用高劑量的 coxibs，也可能因此增加心血管事故的危險。

Coxibs 的新認知

包括某些消化系癌症(大腸直腸癌、胃癌、食道癌、胰臟癌、肝癌及膽管癌)、頭頸部鱗狀細胞癌、子宮頸癌及乳癌等，癌細胞內可發現高表現量的誘生型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、COX-2 及特定前列腺素如³¹，PGE₁、PGE₂ 及 PGF_{2α}。COX-2 的表現量與 VEGF 及 PDGF (platelet-derived growth factor) 的表現量有顯著相關，也與 Bcl-2 的表現量有關；證據顯示³²⁻³³，過量的 NO 可刺激 COX-2 的活性，COX-2 的表現增加，會藉由 PGE₂ 為中介，刺激 VEGF 及抑制癌症細胞株凋亡的機制，增加腫瘤的血管新生、促進癌細胞之轉移能力及降低

表六：環氧酶與前列腺素在癌化過程的參與角色

癌化過程	參與的環氧酶與前列腺素
細胞增生	PGI ₂ , PGE ₂ , PGD ₂ , PGF _{2α}
血管新生	COX-2, TXA ₂ , PGI ₂ , PGE ₂
細胞凋亡	COX-2, PGE ₂
免疫調節	PGE ₂
致癌物代謝	僅環氧酶參與；前列腺素並未參與其中

細胞之凋亡速率，此機制會被 coxibs 所抑制。Coxibs 抑制癌細胞的機轉仍未被確認，可能是 PGs 參與細胞 DNA 複製及細胞分裂(表六)，coxibs 抑制 PGs 的製造，因而遲緩 DNA 的複製與細胞增生進而抑制癌的生成有關。大腸癌動物模型實驗發現³⁴，rofecoxib 會使大腸癌組織中與細胞惡性化相關的蛋白質，包括 β-catenin、cyclin D1、MMP-2、MMP-9、及 VEGF 等表現量明顯減少，有助於降低大腸癌細胞的惡性程度。另一針對曾經罹患大腸直腸癌的病患給予 aspirin 預防大腸直腸腺瘤的隨機分配、雙盲臨床試驗³⁵，結果發現曾罹患大腸直腸癌的病患，每天服用 aspirin 325mg，可有效地減少未來罹患大腸直腸腺瘤的機率。在消化系癌症病患的病程改善與疼痛控制³⁶⁻³⁷，鴉片類止痛劑併用 coxibs，會加強止痛效果且可減少鴉片類止痛劑的使用劑量(opioid-sparing benefit of NSAIDs)，且與併用傳統 NSAIDs 比較，腸胃道毒性顯著降低，且病程改善有其正面評價。

阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)是漸進性神經退化疾患，主要影響腦部新皮質(neocortex)及海馬角(hippocampus)功能。病理發現，乙型類澱粉在細胞外沈著(extracellular deposits of beta-amyloid)出現老年斑(senile plaque)、神經纖維結在細胞內生成(intracellular formation of neurofibrillary tangles)與神經間隙及錐型神經元喪失(loss of neuronal synapses and pyramidal neurons)有關，且病患的膽鹼功能不足(cholinergic deficit)，造成認知功能的下降。COX-2 在神經系統的顯著表現，是否因而造成漸進性的神經退化，導致阿滋海默氏症，仍需更多的證據；目前研究發現³⁸⁻³⁹，coxibs 有保護神經細胞、延緩阿滋海默氏症病程的作用，因此如何提昇在中樞神經標的(target)組織的有效濃度、穿透性及降低

副作用，是coxibs 研發的方向。

在VIGOR、CLASS及其他臨床研究中確認⁴⁰，使用coxibs較傳統NSAIDs發生潰瘍症狀、潰瘍併發症或其他腸胃道副作用的機率與嚴重度，減少一半左右。研究發現⁴¹⁻⁴²，消化性潰瘍在癒合時，上皮細胞的生長與血管新生有正面關聯，然而coxibs與傳統NSAIDs對血管新生的抑制作用，兩者並無差異，造成潰瘍症狀可能持續存在不易消失。因此coxibs或能降低潰瘍症狀、潰瘍併發症或其他腸胃道副作用的機率與嚴重度，但對曾罹患消化道潰瘍的病人，安全性並不如預期，仍需謹慎使用。

結語

第二型環氧酶抑制劑的心血管事故餘波蕩漾，卻也給政府單位、廠商、臨床工作者與消費者各方面的啓示與警惕。在慢性炎症與疼痛緩解，coxibs仍佔有一定的空間，特別是癌症的預防與治療，阿滋海默氏症病程的減緩，是日後值得研究開發的領域。畢竟對多數慢性疼痛與癌症的病患而言，可用於治療的藥物種類愈多愈有選擇性與正面結果。

參考文獻

1. National Cancer Institute. NIH halts use of COX-2 inhibitor in large cancer prevention trial. December 17, 2004. Available at: <http://www.nci.nih.gov/newscenter/pressreleases/APCtrialCOX2>.
2. Solomon SD, McMurray John JV, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071-80.
3. Bresalier RS, Sandler RS, Hui Q, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-102.
4. Rodrigues AD, Halpin RA, Geer LA, et al. Absorption, metabolism, and excretion of etoricoxib, a potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 224-32.
5. Drazen JM. COX-2 inhibitors - a lesson in unexpected problems. *N Engl J Med* 2005; 352: 1133-2.
6. Psaty BM, Furberg CD. COX-2 inhibitors - Lessons in drug safety. *N Engl J Med* 2005; 352: 1133-5.
7. Solomon DH, Avorn J. Coxibs, science, and the public trust. *Arch Intern Med* 2005; 165(2): 158-60.
8. US Food and Drug Administration: FDA Announces Important Changes and Additional Warnings for COX-2 Selective and Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). April 7, 2005. Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>
9. Dai C, Stafford RS, Alexander GC. National trends in cyclooxygenase-2 inhibitor use since market release. *Arch Intern Med* 2005; 165: 171-7.
10. FDA Brief Shows CV risk with etoricoxib and uncertainty over lumiracoxib (FDA Joint Meeting with the Arthritis Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee February 16-18, 2005) Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090b1.htm>
11. Patrono C, Patrignani P, and García Rodríguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J Clin Invest* 2001; 108: 7-13.
12. Chandrasekharan NV, Hu Dai, Turepu Ros KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *PNAS* 2002; 99(21): 13926-31.
13. Mitchell JA, Warner TD. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 1121-32.
14. 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: 1520-8.
15. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002; 324: 1287-8.
16. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors *JAMA* 2001; 286: 954-9.
17. Topol EJ. Arthritis medicines and cardiovascular events- "House of coxibs" *JAMA* 2004; 293: 366-8.
18. Salkowski CA, Detore G, McNally R, van Rooijen N, Vogel SN. Regulation of inducible nitric oxide synthase messenger RNA expression and nitric oxide production by lipopolysaccharide in vivo: the roles of macrophages, endogenous IFN-gamma and TNF receptor-1-mediated signaling. *J Immunol* 1997; 158: 905-12.
19. Mello SB, Novaes GS, Laurindo IM, Muscara MN, Maciel FM, Cossermelli W. Nitric oxide synthase inhibitor influences prostaglandin and interleukin-1 production in experimental arthritic joints. *Inflammation Res* 1997; 46: 72-7.
20. Egan KM, Wang M, Lucitt BSc MB, et al. Cyclooxygenases, thromboxane, and atherosclerosis. Plaque destabilization by cyclooxygenase-2 inhibition combined with thromboxane receptor antagonism. *Circulation* 2005; 111: 334-41.
21. Krum H, Aw J, Haas S. Do Selective COX-2 inhibitors cause more blood pressure elevation than nonselective NSAIDs? *Circulation* 2004; 110: 434.
22. Sowers JR, White WB, Pitt B, et al. The effects of cyclooxyge-

- nase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 161-8.
23. Aw T-J, Haas SJ, Lieu D, et al. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490-6.
24. Egan KM, Wang M, Lucitt M B, et al. Cyclooxygenases, thromboxane, and atherosclerosis; Plaque destabilization by cyclooxygenase-2 inhibition combined with thromboxane receptor antagonism. *Circulation* 2005; 111: 334-42.
25. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004 109: 2068-73.
26. American Heart Association 2004 annual scientific sessions. New Orleans, Louisiana, November 7-10, 2004. Available at: <http://www.medscape.com/viewprogram/3706>.
27. Shaya FT, Blume SW, Blanchette CM, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular effects. *Arch Intern Med* 2005; 165: 181-6.
28. Kimmel S E, Berlin J A, Reilly M, et al. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2005; 142(3): 157-64.
29. Glynn SS, Tsai RJ, Avorn EH, Solomon J, Daniel H. Adjusting for unmeasured confounders in pharmacoepidemiologic claims data using external information: the example of COX2 inhibitors and myocardial infarction. *Epidemiology* 2005; 16(1): 17-24.
30. Cicconetti A, Bartoli A. COX-2 selective inhibitors: a literature review of analgesic efficacy and safety in oral-maxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97(2): 139-46.
31. Cianchi F, Cortesini C, Fantappie O, et al. Cyclooxygenase-2 activation mediates the proangiogenic effect of nitric oxide in colorectal cancer. *Clinical Cancer Research* 2004, 10: 2694-704.
32. Tatsuguchi A, Matsui K, Shinji Y, et al. Cyclooxygenase-2 expression correlates with angiogenesis and apoptosis in gastric cancer tissue. *Hum Pathol* 2004; 35(4): 488-95.
33. Yao M, Zhou W, Sangha S, et al. Effects of nonselective cyclooxygenase inhibition with low-dose ibuprofen on tumor growth, angiogenesis, metastasis, and survival in a mouse model of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(4): 1618-28.
34. Yao M, Kargman S, Lam EC, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 by rofecoxib attenuates the growth and metastatic potential of colorectal carcinoma in mice. *Cancer Research* 2003; 63: 586-92
35. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348(10): 83-90.
36. Chang HM. Cancer pain management. *Med Clin North Am* 1999; 83: 711-36.
37. Kawamori T, Rao CV, Seibert K, Reddy BS. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1998; 58: 409-12.
38. Pasinetti GM, Aisen PS. Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of Alzheimer's disease brain. *Neuroscience* 1998; 87: 319-24.
39. McGeer PL. Cyclooxygenase-2 inhibitors. Rationale and therapeutic potential for Alzheimer's disease. *Drugs & Aging* 2000; 17: 1-11.
40. Oviedo JA, Wolfe MM. Gastroprotection by coxibs: what do the celecoxib long-term arthritis safety study and the Vioxx gastrointestinal outcomes research trial tell us? *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29(4): 769-88.
41. Tarnawski AS, Jones MK, Baatar D, Pai R. Role of angiogenesis and angiogenic growth factors in mucosal repair and ulcer healing. In: Cho CH, Wang JY, eds. *Gastrointestinal Mucosal Repair and Experimental Therapeutics*. Front Gastrointest Res. Basel: S. Karger AG; 2002: 101-16.
42. Tarnawski AS, Jones MK. Inhibition of angiogenesis by NSAIDs: molecular mechanisms and clinical implications. *J Mol Med* 2003; 81: 627-36.

New Approaches of Cyclooxygenase- 2 Inhibitors —Cardiovascular Events of Coxibs

Chang-Chen Tang^{1,4}, Lee-Pin Chou², Chang-Hua Chou³, and Shih-Yuan Hsu⁴

¹Pharmacy, ²Cardiology, ³Gastroenterology, Sin- Lau Hospital, Tainan city, Taiwan

⁴Division of Pharmacology, National Tainan Institute of Nursing, Tainan city, Taiwan

Due to an increased risk of cardiovascular events in current users with high- dose rofecoxib among elderly patients. Rofecoxib was voluntarily withdrawn from the market at late 2004. Lately, FDA advises the use of the lowest effective dose of NSAIDs (including coxibs), if physicians determine that continued use is appropriate for individual patients. Two large trials (the CLASS study and the VIGOR study) appeared that coxibs reduced the risk of GI toxicity (associated with a significantly incidence of upper GI bleeding, perforation or ulceration and symptomatic ulcers), but there were no differences in the risk of myocardial infarction and stroke events, compared with traditional NSAIDs for the treatment of pain and inflammatory conditions. Even coxibs use was associated with a dose- related increase in the composite end point of death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or heart failure. In light of recent reports of cardiovascular harm associated with treatment with other agents in both APPROVe and APC trial. The available data show that coxibs appears to play an important role in the modulation of intestinal polyposis and colorectal carcinogenesis. Additionally, COX-2 expression may be associated with inflammatory responses leading to the occurrence of Alzheimer's disease and potentially, coxibs could be used to retard the progression of this condition. (J Intern Med Taiwan 2005; 16: 153-161)