

培达[®]  PLETAAL[®]
(cilostazol) Tablets[®]

具有多重药理作用的抗血小板聚集药

培达医学文献集

(外周动脉疾病分册) 2005年5月



大冢制药集团
浙江大冢制药有限公司

目 录

西洛他唑在间歇性跛行中的应用现状 -----	1
Am J Cardiovasc Drugs 2003;3(2): 117-138	
外周动脉疾病和跛行的药物治疗 -----	20
The New England Journal of Medicine, Vol.344, No.21, May 24, 2001	
间歇性跛行问题的重要性患者的评价以及治疗的对策 -----	34
The American Journal of Cardiology Vol.87(12A) June 28, 2001	
周围动脉疾病的药物治疗 -----	45
Current Opinion in Cardiology 2003, 18: 425-430	
动脉粥样硬化性周围动脉疾病的临床表现以及西洛他唑在治疗间歇性跛行中的作用 -----	51
Journal of Clinical Pharmacology, 2002; 42: 1291-1298	
西洛他唑与其它药物对间歇性跛行治疗效果的比较 -----	59
The American Journal of Cardiology Vol.87(12A) June 28, 2001	
西洛他唑治疗间歇性跛行八个随机安慰剂对照试验的疗效荟萃分析 -----	69
The American Journal of Cardiology Vol.90 December 15, 2002	
间歇性跛行的一种新的药物治疗方法 -----	75
Arch Intern Med, Vol 159, Sep. 27, 1999	
停药对药物治疗间歇性跛行的影响 -----	85
The American Journal of Surgery, Vol.178, August 1999	
西洛他唑在动脉功能不全所致足部溃疡治疗中的作用 -----	91
Journal of Wound Care Vol.13, No.2, February 2004	
糖尿病患者外周动脉疾病的治疗 -----	95
Diabetes, Obesity and Metabolism, 4(Suppl, 2), 2002	
应用西洛他唑治疗糖尿病患者的跛行 -----	100
Current Medical Research and Opinion Vol. 18, No. 8, 2002	
外周动脉金属支架植入后内膜增生的药物治疗 -----	108
Investigative Radiology Vol.30 Number 9. 1995	



西洛他唑在间歇性跛行中的应用现状

资料选择

来源：使用 Medline 和 EMBASE 检索 1980 年以来发表的关于西洛他唑的任何语言的医学文献，并以 AdisBase (Adis 国际所有的数据库) 作为补充。从发表文章的参考文献列表中确定另外的参考文献。目录信息，包括未发表的资料由药物研发公司获得。

检索方法：Medline 检索词为（‘西洛他唑’或‘OPC - 13013’）和‘间歇性跛行’。EMBASE 检索词为‘西洛他唑’和‘间歇性跛行’。AdisBase 检索词为（‘西洛他唑’或‘OPC13013’）和‘间歇性跛行’。检索至 2003 年 3 月 13 日。

选择：接受西洛他唑治疗的间歇性跛行患者的研究。包括主要基于试验方法部分的研究。如果可能，优先选择大规模，良好对照，统计学方法适当的研究。包括相关药效学和药物动力学资料。

索引词：西洛他唑，间歇性跛行，药效学，药物动力学，治疗用途

目 录

概要.....	2
1、前言.....	4
2、药效学特点.....	5
2.1 作用机制.....	5
2.2 抗血小板和抗血栓作用.....	5
2.3 扩血管和血流动力学作用.....	5
2.4 对血脂的影响.....	5
2.5 对血管平滑肌细胞的抗增殖作用.....	6
3、药动学特点.....	6
3.1 吸收和分布.....	6
3.1.1 高脂饮食的影响.....	7
3.2 代谢和清除.....	7
3.3 特殊人群.....	8
3.3.1 老年患者.....	8
3.3.2 肾功能损害患者.....	8
3.3.3 肝功能损害患者.....	9
3.4 药物相互作用.....	9
3.4.1 细胞色素 P450 酶抑制剂.....	9
3.4.2 其它药物相互作用.....	10
4、治疗效果.....	10
4.1 与安慰剂比较.....	10
4.1.1 步行距离.....	10
4.1.2 踝肱指数.....	12



4.1.3功能状态和与健康有关的生活质量.....	12
4.1.4荟萃分析结果.....	12
4.2与己酮可可碱比较.....	13
5、耐受性.....	13
6、药物经济学考虑.....	14
7、剂量与用法.....	15
8、西洛他唑在间歇性跛行治疗中的地位.....	15

概 要

摘 要

西洛他唑(培达)是一种选择性磷酸二酯酶III抑制剂,具有抗血小板,抗血栓和扩张血管的特点。它也对平滑肌细胞具有抗增殖作用并对高密度脂蛋白和甘油三酯水平具有有益作用。

入选了大于2000例中至重度间歇性跛行患者的随机, 双盲, 安慰剂对照的 12 — 24 周试验显示西洛他唑与安慰剂比较可以显著增加步行距离, 改善生活质量。此外, 一项大规模为期 24 周的对照试验显示西洛他唑 100mg 一日 2 次比己酮可可碱 400mg 一日 3 次疗效更显著 (己酮可可碱与安慰剂无显著性差异)。

西洛他唑的耐受性普遍较好。报道的不良事件比安慰剂多见, 包括头痛, 腹泻, 大便异常, 感染, 鼻炎和周围水肿, 与己酮可可碱相比为头痛, 腹泻, 大便异常, 心悸。不良事件多为轻至中度, 常为一过性, 对症治疗后会多消失, 很少需要停药。

当西洛他唑与其它抑制细胞色素 P450 (CYP) 3A4 (例如红霉素或地尔硫卓) 或 CYP2C19 (如奥美拉唑) 的药物同时服用时可以观察到明显的药物相互作用。因此, 在欧洲, 西洛他唑对于服用 CYP3A4 或 CYP2C19 抑制剂的患者是禁忌的, 在美国, 建议在西洛他唑与 CYP3A4 或 CYP2C19 抑制剂合用时应减少西洛他唑的剂量。相反, 西洛他唑本身似乎不抑制 CYP3A4。西洛他唑与阿司匹林或华法令合用时不会对凝血参数, 出血时间或血小板聚集产生有临床意义的显著改变。

结论: 在 8 项设计良好的临床试验的 6 项中, 对于中至重度间歇性跛行患者, 西洛他唑与安慰剂比较在增加步行距离和改善生活质量方面明显有效。此外, 有限的对比资料显示西洛他唑比己酮可可碱

有更好的疗效。西洛他唑耐受性好。另外, 需要进一步对比试验证实以下结果: 确定西洛他唑与其它药物或运动疗法和单独控制危险因素的相关地位, 明确在间歇性跛行患者进行长期西洛他唑治疗的作用。西洛他唑在几种亚组患者人群是禁忌的, 特别是那些患有充血性心力衰竭和严重肝脏或肾脏功能损害的患者。虽然如此, 目前的资料支持将西洛他唑作为间歇性跛行患者有限治疗手段中的一种很有前途的治疗方法。

药效学特点

西洛他唑具有抗血小板, 抗血栓和扩血管特点。体外研究、离体研究以及体内研究显示西洛他唑抑制由 ADP, 胶原, 花生四烯酸, 肾上腺素, 凝血酶, 残脂蛋白和切应力诱导的初次和二次血小板聚集, 但并不影响出血时间。在动物模型中, 西洛他唑抑制不同刺激诱发的血栓形成。

西洛他唑通过抑制钙诱导的平滑肌细胞 (SMCs) 收缩导致血管扩张, 而对收缩蛋白无直接作用。西洛他唑 100mg 一日 2 次治疗 6 周可以显著增加间歇性跛行患者腿部的皮肤温度, 踝动脉血流和皮肤血流 (P<0.05)。

这个药物也可以在动物模型和人类体外细胞中抑制由不同生长因子诱导的血管 SMCs 的增殖并对特定的血浆脂质产生有益作用。在两项随机, 双盲试验中, 与安慰剂或基线比较, 西洛他唑 100mg 一日 2 次治疗 8 — 12 周后高密度脂蛋白-胆固醇水平增加, 甘油三酯水平下降。

西洛他唑改善间歇性跛行患者症状的确切机制尚



不完全清楚,但被认为是多因素的。西洛他唑是一种选择性磷酸二酯酶III (PDE III) 抑制剂,因此可以抑制环磷酸腺苷(cAMP)的降解。西洛他唑也抑制腺苷摄取入细胞,进而增加PDE III的cAMP升高作用。

药物动力学特点

在间歇性跛行的患者中,西洛他唑多次给药在4天内达到稳态。采用100mg一日2次给药方案,在最后一次给药后2.7小时达到稳态,稳态时血浆浓度峰值(C_{max})为1331.5 μg/L。西洛他唑分布的表面容积较高(2.76L/Kg)提示其可与广泛的组织结合。西洛他唑与血浆蛋白广泛结合,游离分数为2-5%。

在进食(高脂肪餐)时服用西洛他唑增加其吸收率和程度。

西洛他唑主要通过细胞色素P450 (CYP) 3A4代谢(氧化代谢)为脱氢西洛他唑(OPC-13015),通过CYP2C19代谢为单羟西洛他唑(OPC-13213)。健康志愿者使用放射标记的西洛他唑显示尿(73.8%)和便(21.7%)是其主要排泄途径。西洛他唑在间歇性跛行患者的血浆清除半衰期为10.5小时。

在健康中老年男女(年龄50-80岁)中服用西洛他唑100mg一日2次共7日后,西洛他唑的药物动力学特点和其两种主要代谢物(OPC-13015和OPC-13213)并未受年龄和性别的显著影响。

轻至中度肾功能损害不影响西洛他唑多次给药的药动力学特点(50mg一日2次共6日)。但是,严重肾功能损害可以改变西洛他唑及其代谢物的血浆浓度和蛋白结合,在欧洲这个药物在这类患者中是禁忌的。轻或中度肝功能损害对单次给药的西洛他唑100mg及其代谢物的药动力学无明显影响,而严重肝功能损害对西洛他唑药动力学的影响尚未进行评价。

西洛他唑与CYP3A4中度抑制剂合用可明显增加西洛他唑的C_{max}值(红霉素47%)或接触(地尔硫卓53%)。西洛他唑与CYP2C19抑制剂,如奥美拉唑合用,会导致西洛他唑的全身接触显著增加(26%)。

西洛他唑似乎不抑制CYP3A4,因为当在西洛他

唑达到稳态时同时服用单次剂量的洛伐他汀80mg或其代谢物的药动力学没有变化(洛伐他汀主要通过CYP3A4代谢)。

通过测定凝血酶原时间,活化部分凝血活酶时间和出血时间或血小板聚集力,发现西洛他唑100mg一日2次和阿司匹林325mg/天,西洛他唑100mg一日2次和华法令25mg单次剂量合用无明显的临床相互作用。

治疗效果

8项入选了2000余例间歇性跛行患者,为期12-24周的临床试验显示,与安慰剂比较,西洛他唑100mg一日2次治疗可使研究末最长步行距离(MWD)和无痛行走距离(PFWD)显著改善(P<0.05)。在开始治疗4周即可发现西洛他唑的疗效。

2项临床试验评价了西洛他唑50mg一日2次的疗效。1项研究发现与安慰剂比较,西洛他唑50mg一日2次可使MWD(P<0.001)和PFWD(P<0.001)显著改善。但是,另一项试验未能发现西洛他唑50mg与安慰剂间对于MWD改善的显著性差异。

在一项入选了中至重度间歇性跛行患者的大规模试验中,经过24周的治疗,西洛他唑100mg一日2次(n=205,意向-治疗分析)比己酮可可碱400mg一日3次(n=212,意向-治疗分析)在增加MWD(P<0.0002)和PFWD(P<0.02)方面更有效。在试验过程中,对于步行距离的改变,己酮可可碱与安慰剂无显著性差异。

有证据提示间歇性跛行患者感觉西洛他唑治疗可明显改善他们的功能状态和生活质量。患者对于功能状态或生活质量的感受在西洛他唑100mg一日2次与己酮可可碱400mg一日3次之间相似。但是接受西洛他唑治疗的患者与己酮可可碱者比较,更多的人用成功来评价他们对治疗的反应。

西洛他唑100mg一日2次治疗比安慰剂明显增加静息踝肱指数(ABI)(P<0.05);但是,在临床上只是中等程度的改善。在西洛他唑与己酮可可碱治疗组间ABI变化无显著性差异。

在参加与己酮可可碱进行的大规模比较试验中,在1个有45人的亚组进行了治疗中途退出的研究。这个小规模研究结果提示停用西洛他唑2周可使间歇性



跛行患者的步行距离显著下降 ($P=0.001$)。相反, 停用己酮可可碱并不明显影响步行距离。

耐受性

在临床试验中, 西洛他唑的耐受性普遍较好。从安慰剂对照临床试验中汇总的耐受性资料提示, 头痛, 腹泻, 大便异常, 疼痛, 感染, 咽炎, 鼻炎, 周围水肿和恶心是最常见的不良事件, 发生在 5% 或更多的接受西洛他唑治疗的患者中 ($n=1301$)。不良事件在强度上多为轻至中度, 且为一过性或经对症治疗后多可缓解, 很少需要中途退出治疗。

与己酮可可碱相比, 西洛他唑报告的不良事件中头痛, 腹泻, 大便异常, 心悸更常见。但是, 由于不良事件从大规模临床试验中退出的患者百分率西洛他唑与己酮可可碱相似 (16% vs 19%)。

3 个治疗组间 (西洛他唑、己酮可可碱和安慰剂) 严重不良事件 (心肌梗死, 胸痛或心绞痛) 发生率很低而且相似。

药物经济学考虑

一个以摘要和壁报形式出现的单个研究资料提示, 虽然西洛他唑的费用比己酮可可碱和安慰剂高, 而与己酮可可碱和安慰剂相比, 每个质量调整的生命年的递增费用是合理的。有关西洛他唑费用

效益比的研究尚未见报道。

剂量和用法

西洛他唑在美国用于减轻间歇性跛行的症状, 在欧洲用于改善间歇性跛行患者的 MWD 和 PFWD。

西洛他唑用于治疗间歇性跛行的推荐剂量是 100mg 一日 2 次, 餐前半小时或餐后 2 小时口服。对于老年人不需调整剂量。在欧洲对于轻度肝功能损害的患者和那些轻至中度肾功能损害 (肌酐清除率 $[CL_{CR}] > 1.5L/h [> 25mL/min]$) 的患者没有建议调整剂量。

西洛他唑对于任何程度的充血性心力衰竭患者是禁忌的, 这是由于理论上对其作用机制和划归入磷酸二酯酶 III 抑制剂的考虑。在冠状动脉性心脏病患者中推荐谨慎使用西洛他唑, 因为西洛他唑对这些患者的远期效果尚不可知。西洛他唑对中至重度肝功能损害和哺乳期或怀孕妇女的影响尚未进行深入的研究; 但是, 在欧洲西洛他唑是禁用于这些患者的。在欧洲, 西洛他唑也禁用于严重肾功能损害 (肌酐清除率 $[CL_{CR}] \leq 1.5L/h [\leq 25mL/min]$) 的患者, 有已知出血倾向的, 室性心动过速, 室颤或多源性室早或校正的 QT 间期延长病史的患者。在美国, 西洛他唑与 CYP3A4 或 CYP2C19 合用时应谨慎, 考虑使用 50mg 一日 2 次的较低剂量; 但是, 在欧洲西洛他唑在接受这些药物治疗的患者中是禁忌的。

1、前言

间歇性跛行是下肢周围动脉疾病 (PAD) 最典型的症状, PAD 本身又是由全身动脉粥样硬化导致的^[1-4]。动脉粥样硬化性病变可减少周围动脉血流, 导致腿部骨骼肌在运动时缺血, 休息后可以缓解^[3]。主要表现为腓肠肌部位, 大腿或臀部的疼痛, 麻木, 沉重感或乏力^[2-4]。间歇性跛行可以限制活动, 对患者的生活质量产生显著影响。

间歇性跛行在老年人中相对常见。在英国, 芬兰, 荷兰, 意大利和美国进行的流行病学研究结果提示 50 岁及以上人群中间歇性跛行的患病率在 2—9%^[5, 6]。

间歇性跛行的传统危险因素包括吸烟, 高血压, 高血脂和糖尿病^[7]。由于动脉粥样硬化常为全

身性, 间歇性跛行患者心血管和脑血管事件的危险增加, 包括心肌梗死和脑卒中^[1-3]。

运动和控制危险因素是处理间歇性跛行的主要措施^[2-4], 但是针对跛行症状的药物治疗也可以提供额外的益处。西洛他唑 (培达) 是一种可逆性选择性磷酸二酯酶 III (PDE-III) 抑制剂^[8-10], 具有抗血小板^[11-21], 抗血栓^[14, 22]和扩张血管作用^[23-26], 在美国和英国用于间歇性跛行症状的治疗。已经发现它也可以抑制平滑肌细胞 (SMC) 增殖^[27, 28], 降低血浆甘油三酯水平, 升高血浆高密度脂蛋白水平^[29, 30]。本文将对口服西洛他唑药理学特点及其在治疗间歇性跛行症状上的应用作一综述。



2、药效学特点

2.1 作用机制

西洛他唑改善间歇性跛行症状的机制至今尚未完全清楚。推测西洛他唑的总的药理学作用是改善下肢血流和减轻间歇性跛行的症状。西洛他唑对 PDE-III 的抑制作用可导致富含 PDE-III 的细胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 水平升高, 例如血小板, 血管平滑肌细胞, 内皮细胞, 心肌细胞和脂肪细胞^[9,10]。西洛他唑抑制细胞对腺苷的摄取, 导致间质和循环中腺苷水平增加^[31-33], 这种作用可以增强血小板和 SMCs 中 PDE-III 增加导致的 cAMP 升高^[9,32]。

2.2 抗血小板和抗血栓作用

西洛他唑可逆性抑制由多种化学或物理刺激, 包括 ADP, 胶原, 花生四烯酸, 肾上腺素, 凝血酶, 残脂蛋白颗粒和高切应力诱导的初次和二次血小板聚集。这已在使用健康志愿者的血小板的体外或在活体外的研究^[11-16], 在动脉粥样硬化^[17-18]或脑血管疾病^[19-21]患者中进行的活体外研究, 在一项脑血管疾病患者中进行的体内研究^[12]中显示出来。例如, 在 9 例脑动脉血栓形成的患者中, 西洛他唑 200mg/天治疗 7 天显著抑制活体外 ADP (2 或 10 μ mol/L; $P<0.001$ 和 $P<0.05$), 胶原 (2mg/L; $P<0.001$) 和花生四烯酸 (200mg/L; $P<0.05$) 诱导的血小板聚集^[19]。此外, 西洛他唑较阿司匹林显著抑制活体外由 ADP (2 μ mol/L) 诱导的血小板聚集 [$P<0.05$], 与噻氯匹定比较有更显著的抑制花生四烯酸诱导的血小板聚集的作用 [$P<0.05$]^[19]。在一项体外研究中, 使用从健康志愿者获得的富血小板血浆发现西洛他唑对血小板聚集的抑制作用分别是己酮可可碱的 10 倍 (使用 ADP, 胶原和花生四烯酸作为刺激) 和 100 倍 (肾上腺素诱导)^[14]。西洛他唑对由 ADP, 胶原, 肾上腺素和花生四烯酸诱导的体外人血小板聚集存在分散作用^[14]。重要的是, 在健康志愿者^[34]和脑血管病患者^[20]中进行的活体外研究显示西洛他唑减少血小板聚集, 但并不延长出血时间; 但是其中的原因尚不清楚。

西洛他唑治疗也抑制血小板 P 选择素的释放^[13], 血栓素 A₂^[35,36]和血小板微粒 (PMP)^[36]的形成。

体外研究显示西洛他唑选择性抑制人血小板功能, 并不抑制血管内皮细胞功能, 因为它并不影响培养的人内皮细胞前列环素 (腺苷酸环化酶的激活剂) 的产生^[15,35]。实际上, 一项体外研究发现西洛

他唑对血小板聚集的抑制作用是通过人脐静脉内皮细胞释放前列环素实现的^[35]。

西洛他唑也显示存在抗血栓作用, 由电刺激, ADP 和胶原^[14,22]诱导血栓形成的体内动物模型显示, 这种抗血栓作用主要是由其抗血小板作用介导的。

2.3 扩血管和血流动力学作用

动脉扩张也被认为是西洛他唑治疗间歇性跛行有益作用中的一种。通过升高 cAMP 水平和阻断钙离子释放, 西洛他唑抑制平滑肌细胞 (SMCs) 收缩, 产生血管松弛作用^[23,24]。在兔脑中层动脉, 西洛他唑通过抑制 Ca^{2+} 动员和降低肌丝 Ca^{2+} 敏感性减弱组胺诱导的 SMCs 收缩^[23]。在麻醉的犬动脉内应用西洛他唑 (1—100 μ g) 可对周围血管产生剂量依赖性扩血管作用, 对心脏仅有很弱的作用^[25,26]。在存在或没有 forskolin (一种腺苷酸环化酶的激活剂) 的情况下, 西洛他唑也增加兔动脉组织细胞内 cAMP, 在这些血管床产生血管扩张作用^[24]。西洛他唑对收缩蛋白无直接作用^[24]。

西洛他唑对间歇性跛行患者的肢体血流也有有益的血流动力学作用, 虽然这些研究的规模较小^[37,38]。在 4 例有动脉硬化闭塞症的患者 (其中 2 例存在间歇性跛行)^[37]反应性充血的情况下, 口服西洛他唑 100mg 一日 2 次治疗 2 周可显著增加平均踝动脉血流 80.68% (与基线比较 $P<0.05$), 这是通过张力计量体积描记器测定的, 6 例周围动脉闭塞的患者 (其中 5 例存在间歇性跛行) 西洛他唑显著增加通过温度记录仪记录的皮肤温度 (从平均 31.0 到 31.7 $^{\circ}C$; 与基线比较, $P<0.05$) 和腿部皮肤血流 (从平均 9.0 到 10.6 mL/min/100g 组织; 与基线比较, $P<0.05$)^[38]。

2.4 对血脂的影响

西洛他唑对血脂正常或升高的间歇性跛行患者的血浆高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和甘油三酯可产生有益作用 (表 1)^[29,30]。

在一项随机, 双盲试验 (表 1) 中, 经过西洛他唑 100mg 一日 2 次 8—12 周的治疗后, 与安慰剂 ($P<0.001$)^[29]或基线 ($P<0.05$)^[30]比较, 血浆 HDL-C 水平显著增加, 甘油三酯水平显著下降。相比之下, 安慰剂^[29]和己酮可可碱^[30]均无任何显著作用。

在最大规模的研究中^[29], 西洛他唑对血脂的影响



表 1 在随机，双盲，安慰剂对照试验中，血脂正常或升高的间歇性跛行患者应用西洛他唑 100mg 一日 2 次对血浆脂质水平的影响

参考	患者数	治疗药	疗程(周)	对脂质的影响（相对基线的变化 %）			
				TG	HDL-C	LDL-C	TC
Elam et al.[29]	95	CIL	12	-15.0*	9.5*	1.0	0.5
	94	PL		1.2	0	0.7	1.4
Lee et al. [30]	16	CIL	8	-28.9 ^a	11.9 ^a	8.1	4.5
	16	PTX ^a		0	-4.2	-1.5	-1.9
	16	PL		-6.5	2.1	5.6	-2.8

a 400mg，每天两次

HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇；PTX = 己酮可可碱；PL = 安慰剂；TC = 总胆固醇；TG = 甘油三酯；* 与安慰剂比较，P<0.001；^a 与基线比较，P<0.05

在 2 周时对 HDL-C，4 周时对甘油三酯的作用明显，并持续整个 12 周的治疗过程。这个药物对于低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）或总胆固醇^[29,30]无任何显著作用，但在大型研究中，载脂蛋白 A 水平增加 6.3%（与安慰剂比较 P<0.05）^[29]。Elam 等^[29]也发现甘油三酯基线水平升高（>140mg/dL）的患者经过西洛他唑治疗后 HDL-C 增加最多，甘油三酯下降最大。

2.5 对血管平滑肌细胞的抗增殖作用

通过干预平滑肌细胞的增殖,西洛他唑可能有潜在的预防动脉粥样硬化发生和发展的作用^[10,27]。西洛他唑可以抑制由不同的生长因子，包括血小板衍生生长因子（PDGF），胰岛素和胰岛素样生长因子-1^[27]诱导的体外培养大鼠主动脉 SMCs 的增殖反应。它也可以抑制由 PDGF 诱导的体外培养的人血管 SMCs 的增殖反应^[28]。这提示这种抗增殖作用与生长因子的类型无关^[9,39]。西洛他唑抑制细胞生长的作用机制尚不清楚；但是西洛他唑引起的细胞内 cAMP 水平增加可能通过抑制丝裂原活化蛋白激酶和与细胞周期相关的细胞周期蛋白和它们相关的激酶^[40]或通过诱导一氧化氮合成^[41,42]和抑制 SMCs 中 PDGF 表达^[43]抑制细胞生长。

在 17 例间歇性跛行的患者中，西洛他唑治疗（100mg 一日 2 次共 8 周）显著增加血管内皮生长因子水平（126 – 236pg/mL;与基线比较，P=0.001），而已酮可可碱(400mg 一日 2 次共 8 周)和安慰剂则无作用^[44]。与未经西洛他唑治疗的培养的 HUVECs 比较，西洛他唑在体外治疗人内皮细胞（HUVECs）可使单核细胞化学趋化蛋白-1（MCP-1）显著减少（与基线比较，P<0.01）；MCP-1 被认为在动脉粥样硬化的发生中发挥重要作用^[45]。

西洛他唑通过抑制血管平滑肌细胞生长抑制糖尿病或非糖尿病大鼠球囊损伤后的颈动脉新生内膜形成并维持内皮功能，改善对乙酰胆碱的血管扩张反应，刺激肝细胞生长因子（HGF）的产生，使内皮细胞快速再生^[46]。在一项体外研究中，西洛他唑以剂量依赖的方式刺激人主动脉血管平滑肌细胞 HGF 的产生^[46]。

3、药物动力学特点

多种剂量西洛他唑的药物动力学特点已经在成人间歇性跛行患者^[47]，健康年轻志愿者^[47-51]，老年志愿者^[52]和肾^[53]或肝功能损害^[54]的患者中进行了评估。同时高脂饮食对西洛他唑药物动力学的影响也在健康志愿者中进行了评价^[55]。

本部分对西洛他唑的药物动力学（总结见表 2）和药物间相互作用进行了概述。除非特别说明，所有试验报道的血浆检测的西洛他唑浓度和本部分出现的资料均为平均值。

3.1 吸收和分布

间歇性跛行患者给予西洛他唑多次给药后，吸收快速且良好（表 2），在最后一次给药后 2.7 小时达到最大血浆浓度（Cmax）。在 4 天内达到稳态^[47]。

在健康志愿者单次给予西洛他唑 50-200mg 后，Cmax 和自零点至最后可测得的血浆浓度的血浆浓度—时间曲线下面积（AUC）的增加与西洛他唑剂量的增加不成比例^[47]。但是，达到 Cmax 的时间不受剂量的影响（2.8-3.3 小时）^[47]。

西洛他唑的绝对生物利用度尚不可知，由于其可溶性有限，目前没有西洛他唑的静脉制剂^[55]。西



表 2 间歇性跛行患者和特殊人群使用西洛他唑 50mg 或 100mg(片剂)单次或多次给药后平均药物动力学参数

患者特征	剂量	患者数	t _{max} (h)	C _{max} (μg/L)	AUC _t (μg·h/L)	AUC _∞ (μg·h/L)	CL/ (L/h/kg)	t _{1/2β} (h)
间歇性跛行患者 ^[47]	100mg bid x 7d	26	2.7	1331.5		10732	0.18	10.5
老年志愿者 ^[52]	100mg bid x 7d	44a						
男性 50-59 岁			2	1059.0	8929.1	15564.7		12.9
女性 50-59 岁			2	1497.3	11793.3	24567.2		15.7
男性 60-69 岁			3	1156.2	10538.2	22496.9		23.6
女性 60-69 岁			1	1210.8	9316.9	20284.0		25.5
男性>70 岁			2	1228.7	9522.9	17668.6		12.0
女性>70 岁			3	1224.3	10062.6	20222.8		
肝功能损害患者 ^{[54]b}	100mg sd	12	3.5	800	11200	11800	0.14	7.6c
肾功能损害患者 ^[53]	50mg bid x 6d							
轻度(CL _{CR} 3.0-5.34 L/h; 50-89mL/min)		6	2.7	708	4621		0.15	11.5
中度(CL _{CR} 1.56-2.94 L/h; 26-49mL/min)		5	4.4	749	5533		0.14	13.8
重度(CL _{CR} 0.3-1.5 L/h; 5-25mL/min)		6	3.8	569	3548		0.19	16.3
餐后健康志愿者 ^[55]	100mg sd	15	3.5	1216*	10150	10433*		5.4
空腹健康志愿者 ^[55]	100mg sd	15	3	625	8087	8956		15.1

a 研究包括的总参加人数

b 轻 (n=10) 或中 (n=2) 肝功能损害的患者

c 与健康志愿者 (10.9 小时) 比较统计学有显著性, 但这种差别无临床上显著性

AUC_∞ = 血浆浓度时间曲线下面积取至无限; AUC_t = 从零点至最后测量的血浆浓度间血浆浓度时间曲线下面积; bid = 一日 2 次; CL_{CR} = 肌酐清除率; CL/F = 表面口服血浆清除; C_{max} = 最大血浆浓度; sd = 单次给药; t_{1/2β} = 最终清除半衰期; t_{max} = 达到 C_{max} 的时间; * 与空腹健康志愿者比较, P<0.05

洛他唑 100mg 片剂与口服西洛他唑 100mg 悬浮液的相对生物利用度为 100%^[55]。

在间歇性跛行患者, 西洛他唑与血浆蛋白高度结合, 其游离分数为 2-5%^[47]。西洛他唑的表面分布容积较高 (2.76L/Kg) 提示其与组织广泛结合^[47]。西洛他唑主要与白蛋白结合^[8]。

3.1.1 高脂饮食的影响

西洛他唑 100mg 与高脂饮食 (62% 脂肪) 合用显著增加其吸收率和程度 (P<0.05) [表 2]^[55]。C_{max} 增加 90% 提示吸收率是空腹状态下的 2 倍^[55]。此外, 血浆浓度时间曲线下面积取至无限 (AUC_∞)

较同样剂量给予空腹健康志愿者大 25%^[55]。在另一项研究中^[50], 当健康志愿者餐后接受西洛他唑 50mg 后, 西洛他唑的血浓度较那些在餐前服用的患者增加更慢, t_{max} 在 6 小时达到 (C_{max}740.5 μg/L); 但是, AUC 在空腹和餐后状态下并未显著改变。不过, 此药不应与食物同时服用 (第 7 部分)。

3.2 代谢与清除

一项人细胞色素 P450 (CYP) 的体外研究提示西洛他唑可被肝酶 CYP3A4 广泛代谢, 而 CYP2C19 程度较轻^[56]。西洛他唑几乎只通过氧化代谢为许多代谢物^[57]。在健康志愿者血浆中确定的西洛他唑的主要代谢物为脱氢—西洛他唑 (OPC-13015) 和单



表 3 西洛他唑(CIL)与其它药物的潜在相互作用

合用药物	对药物动力学的影响	临床建议
第 1 和第 15 天 CIL100mg + 红霉素 500mg tid × 12 天 ^[58]	CIL: ↑ Cmax(4.7%)*; ↑ AUCt(87%)*; ↑ AUC∞ (73%)*; ↓ CL/F(38%)*; ↑ 游离分数(13%)* OPC-13015: ↓ Cmax(24%)*; ↑ AUCt(8%) OPC-13213: ↑ Cmax(29%)*; ↑ AUCt(141%)	在欧洲禁忌合用 ^[60] 。建议在美国合用时考虑使用 50mg 一日 2 次 ^[63] 。
CIL+ 地尔硫卓 ^[62] (详细剂量未报道)	CIL: ↑ 53% 接触	在欧洲禁忌合用 ^[60] 。建议在美国合用时考虑使用 50mg 一日 2 次 ^[63] 。
第 0 和第 14 天 CIL100mg+ 奥美拉唑 40mg/ 天 × 7 天 ^[59]	CIL: ↑ Cmax(18%); ↑ AUCt(26%)* OPC-13015: ↑ Cmax(29%)*; ↑ AUCt(69%)* OPC-13213: ↓ Cmax(22%)*; ↓ AUCt(31%)*	在欧洲禁忌合用 ^[60] 。建议在美国合用时考虑使用 50mg 一日 2 次 ^[63] 。
CIL100mg bid × 7 天和第 9 天 CIL150 mg + 第 1, 7, 9 天洛伐他汀 80mg/ 天 ^[64]	CIL: ↓ C _{ss} max(14%); ↓ AUCt(15%)*	当西洛他唑与洛伐他汀合用时不需调整剂量; 但是洛伐他汀的剂量应减少 ^[64] 。
CIL100mg bid × 13 天 + 华法令 25mg sd 研究前 14 天和 CIL 治疗后 7 天 ^[65]	CIL 或华法令均无药动学和药理学改变	欧洲建议小心接受西洛他唑和华法令合用治疗, 需要频繁监测以减少出血的可能 ^[60] 。
CIL100mg bid × 10 天 + 阿司匹林 325mg/ 天 X5 天 ^[66]	CIL: ↑ AUCt(22%)* OPC-13015: ↑ Cmax(14%)*; ↑ AUCt(17%)* OPC-13213: ↑ AUCt(12%)*	在欧洲建议阿司匹林的剂量不应超过 80mg/ 天 ^[60] 。

AUC∞ = 血浆浓度时间曲线下面积取至无限; AUCt= 从零点至最后测量的血浆浓度间血浆浓度时间曲线下面积; bid = 一日 2 次; CL/F = 表面口服血浆清除; Cmax = 最大血浆浓度; C_{ss}max= 稳态时的最大血浆浓度; OPC - 13015 = 脱氢西洛他唑; sd= 单次给药; tid= 一日 3 次; ↑ 和 ↓ 分别提示升高或降低; 与单用西洛他唑比较, *P ≤ 0.05, **P<0.001

羟基 - 西洛他唑 (OPC-13213)^[57]。两种代谢物均可抑制血小板聚集, OPC-13015 比西洛他唑的活性大 3 倍, 而 OPC-13213 的作用强度仅为西洛他唑的 1/3^[8]。推测西洛他唑通过 CYP3A4^[58] 代谢为 OPC-13015, 通过 CYP2C19 代谢为 OPC-13213^[59]。

间歇性跛行患者口服西洛他唑一日 2 次的清除率为 0.18L · h/Kg, 远低于肝血流量, 因此, 预测西洛他唑存在可以忽略的首过效应^[47]。西洛他唑 100mg 的清除半衰期 (t_{1/2 β}) 为 10.5 小时^[47]。代谢物的 t_{1/2 β} 值大约等于或大于原药, 提示西洛他唑代谢物的清除是受生成速度的限制的^[47]。

健康志愿者服用具有放射活性的西洛他唑 50mg 后, 回收率为 95.4%; 73.8% 的剂量从尿中排泄, 21.7% 从粪便排泄^[57]。在健康志愿者或间歇性跛行患者的尿便中未检测到西洛他唑原型和 OPC-13015^[47,49-51,57], 但是 OPC-13213 在健康志愿者可通过两种途径回收 (尿 13.8-23.0% 和便 ≈ 初始剂量的 3.0%)^[51,57]。剩余的西洛他唑以其它代谢物的形式排出, 但均未超过初始剂量的 5%^[51]。

3. 3 特殊人群

3.3.1 老年人

健康中老年男性和女性 (50-80 岁) 服用西洛他唑 100mg 一日 2 次共 7 天后, 其药效学特点和其两个主要代谢物 (OPC-13015 和 OPC-13213) 并未受年龄和性别的显著影响 (表 2)^[52]。男性中存在随年龄增加西洛他唑游离分数增加的趋势^[52]。推测是由于随年龄增加总血浆蛋白下降, 尤其是血浆白蛋白下降^[52]。但是, 因年龄或性别导致的游离分数的差别小于 15%, 因此无任何临床意义^[52]。实际上在老年人不需调整剂量 (第 7 部分)。

3.3.2 肾功能损害患者

轻至中度肾功能损害并不影响西洛他唑及其代谢物的药效学特点; 但是, 严重肾功能损害可影响西洛他唑及其代谢物的血浆浓度和蛋白结合 (表 2)^[53]。严重肾功能损害患者 (肌酐清除率 [CL_{CR}] 0.3-1.5L/h; 5-25mL/min) 服用西洛他唑 50mg 一日 2 次共 6



天后, C_{max} 和 AUC_t 值较健康志愿者分别降低了 29% 和 39%, OPC-13015 分别降低了 41% 和 47% ($P < 0.02$); 但是西洛他唑的区别并不显著^[53]。严重肾功能损害者的游离分数明显高于健康志愿者 (增加 27%; $P < 0.001$), 最可能因为严重肾功能损害者白蛋白浓度比健康志愿者下降^[53]。OPC-13015 药效学的变化最可能反应西洛他唑血浆浓度的变化^[53]。另一方面, 肾功能的下降导致尿中主要代谢物 OPC-13213 (严重肾功能损害者最后剂量后的 C_{max} 和 AUC_t 值比健康志愿者分别高 173% 和 209%; 二者都是 $P < 0.001$) 的血浆浓度增加且肾脏清除显著下降 (从轻度肾功能损害的 273mL/min 到严重肾功能损害的 36mL/min; $P \leq 0.001$)^[53]。西洛他唑在欧洲禁用于严重肾功能损害的患者 ($CL_{CR} \leq 1.5L/h [\leq 25mL/min]$) (第 7 部分)^[60]。

3.3.3 肝功能损害患者

西洛他唑 100mg 单次给药和其代谢物 OPC-13212 和 OPC-13015 的总体药效学并未受轻度 ($n=10$) 或中度 ($n=2$) 肝功能损害 (Child - Pugh 分类) 的影响[表 2]^[54]。从肝功能损害患者和健康志愿者获得的样本的体外血浆结合相似 (94.6% vs 95.2%)^[54]。肝功能损害患者服用西洛他唑后的 $t_{1/2\beta}$ 和未结合药物的分布容积 (V_{zu}/F) 值明显低于健康志愿者 ($t_{1/2\beta}$ 7.64 vs 10.92 小时, V_{zu}/F 1980 vs 2770L; P 值未报告); 虽然差别有统计学显著性, 但无临床意义^[54]。在健康志愿者或肝功能损害患者的尿液中均未发现西洛他唑及其主要代谢物 OPC-13015^[54]。肝功能损害患者从尿液中排出的西洛他唑的其他的代谢物, 除了 OPC-13213 之外, 均显著低于健康志愿者 (P 值未报告); 但是这些代谢物每个仅占总剂量的不到 5%, 并且未在血浆中检出, 提示肝功能损害可能改变西洛他唑的代谢途径^[54]。肝功能损害患者中比健康志愿者较少发现代谢物 OPC-13213 (西洛他唑初始剂量的 11.5% vs 17.7%)^[54]和未结合西洛他唑的口服清除率下降 8.6%。但是仅研究了少数中度肝功能损害患者, 没有入选重度损害患者。在欧洲, 对于轻度肝功能损害的患者不需调整西洛他唑的剂量, 而此药禁用于中重度肝功能损害患者 (第 7 部分)。

3.4 药物相互作用

合用影响 CYP3A4 和 CYP2C19 的药物可能影响西洛他唑的药效学 (表 3 和部分 3.4.1)。但是, 体外和体内研究未能发现西洛他唑与其它通过 CYP 酶系代谢药物间的药效学相互作用, 这些药物包括奎尼丁, 一种强效 CYP2D6 特异性抑制剂, 呋拉茶碱 (CYP1A2), 二乙氨基磺酸钠 (CYP2E1)^[56,61]。一项人群药效学分析显示吸烟显著减少西洛他唑的接触 18% (P 值未报告)^[62]。

3.4.1 细胞色素 P450 酶抑制剂

当与 CYP3A4 抑制剂合用时, 西洛他唑的药效学显著改变。例如, 合用红霉素可以显著增加西洛他唑的血浆浓度和 OPC-13015 的血浆及尿中浓度, 这是通过减少西洛他唑的清除实现的 (表 3)^[58]。其它大环内酯类抗生素可能有相似作用^[63]。

地尔硫卓是一种 CYP3A4 的中度抑制剂, 在一项人群药效学分析中发现其可增加西洛他唑的接触 53% (详细剂量未报道)^[62]。此外, CYP3A4 的强效抑制剂, 例如酮康唑, 伊曲康唑, 氟伏沙明, 氟西汀, 奈法唑酮和舍曲林并未进行与西洛他唑合用的体内研究, 但预期会增加西洛他唑及其代谢物的血浆浓度^[56,63]。西洛他唑与 CYP2C19 抑制剂合用, 例如奥美拉唑也会通过影响形成 OPC-13213 的较小代谢途径和增加西洛他唑和 OPC-13015 的全身接触导致相互作用 (表 3)^[59]。

在与 CYP3A4 或 CYP2C19 抑制剂合用时应考虑减少西洛他唑的剂量 (第 7 部分)^[60,63]。

相反, 西洛他唑似乎不影响人体的 CYP3A4 途径。合用洛伐他汀, 一种 3-羟-3-甲基戊二酰辅酶 A 抑制剂, 主要通过 CYP3A4 代谢, 西洛他唑并未导致洛伐他汀及其代谢物血浆浓度有临床意义的增加^[64]。因此, 西洛他唑与洛伐他汀合用时不需调整剂量; 但是因为西洛他唑的 C_{max} 和 AUC_t 比单用西洛他唑分别下降 14% 和 15% (表 3), 可能需要减少洛伐他汀的剂量^[64]。

3.4.2 其它药物相互作用

间歇性跛行患者经常合用其它一些抗血小板或抗凝药物, 如阿司匹林或华法令。

西洛他唑与阿司匹林合用在临床上不会引起任何凝血指标的明显变化(凝血酶原时间[PT]和活化部分凝血活酶时间[aPTT]), 出血时间, 血小板聚集或西洛他唑及其代谢物的血浆浓度^[66]。临床研究中有限的人群进行了长期合用西洛他唑与阿司匹林的研究($n=201$)^[63]。阿司匹林的剂量和疗程不同; 但是阿司匹林治疗的最常见的剂量和平均疗程为75-81mg/天服用137天或325mg/天服用54天^[63]。接受西洛他唑和阿司匹林与接受安慰剂和阿司匹林的患者出血性不良事件的发生率相似^[63]。但是, 欧洲阿司匹林的每日推荐剂量不应超过80mg, 接受西洛他唑和抗凝剂的患者应频繁监测以减少出血的可能性(第7部分)^[60]。

同样, 华法令与西洛他唑合用不会导致(R)-和(S)-华法令或西洛他唑的药效学或药理学作用的变化(PT, aPTT, 出血时间)^[65]。但是, 西洛他唑与华法令长期合用的影响并未研究过。

目前尚无抗血小板药物氯吡格雷与西洛他唑的疗效和耐受性的资料^[63]。

4、治疗效果

欧洲医学产品评价机构和Hiatt等^[68]已经制定了进行临床试验来评价间歇性跛行治疗效果的特殊指南。评价口服西洛他唑50mg或100mg一日2次在间歇性跛行治疗中效果的6项发表的^[29,69-73]和2项未发表(Thompson等^[74]进行的荟萃分析)的随机, 双盲, 平行分组, 多中心, 安慰剂对照试验(表4中总结)完全遵守这些指南。

这些临床试验入选了2000多例间歇性跛行患者, 疗程为12—24周。2项大规模研究也比较了西洛他唑与口服己酮可可碱(400mg一日3次)治疗24周后的疗效^[70,74]。在其中较大的临床试验的亚组人群评价了中途停药对治疗的影响^[75]。另一项包括随机化前的导入期的单盲安慰剂研究中, 在该阶段, 每次患者随访的无痛步行距离(PFWD)时间应在前次随访值的35%之内^[72]。

大多数临床试验的主要疗效终点是最大步行距离(MWD), 也称为绝对跛行距离(ACD), 其定义为在因为跛行性疼痛被迫停下前的最长步行

距离^[69-75]。次要终点通常包括PFWD, 也称为最初跛行距离(ICD), 定义为疼痛出现前步行的距离, 踝肱指数(ABI): 踝动脉收缩压与肱动脉收缩压间的比值, 用于帮助诊断和明确下肢动脉疾病的严重性^[76]和病人对其功能状态或生活质量变化的感觉。

在基线时并定期进行(通常从第2周至试验末每4周1次)疗效评价。使用平板试验评价MWD和PFWD^[29,69-74]。踝肱指数(ABI)使用下肢压力测量计计算, 使用袖带闭塞和/或多普勒超声法评估^[29,69-74]。包括功能状态或生活质量评价的试验采用步行受损量表(WJQ)和/或跛行后果测定(COM)和/或医疗后果尺度简表-36(SF-36)评价患者对治疗的反应^[69-71,73]。许多研究中通过患者与医生获得对治疗结果的客观评价^[69-73]。

根据意向-治疗分析人群进行疗效分析, 采用末次观察推进法, 包括所有完成基线平板试验随机进行治疗的患者^[69-73]。在这篇综述中, 使用自基线至试验末算术平均变化百分率比较试验结果, 这是因为每个试验使用了不同的踏车方案并产生不同的结果。

在所有试验以及治疗组间患者的特征相似^[29,69-73]。试验包括年龄 ≥ 40 岁的中至重度稳定的有症状的间歇性跛行患者(定义为在筛查平板试验中可重复的MWD, 变异为20%或更少), 至少持续6个月和继发于下肢血管疾病的患者。研究排除标准包括可能妨碍完成研究的间歇性跛行以外的情况, 例如静息时缺血性疼痛, 高血压, 肥胖, 恶性疾病, 近3个月内深部静脉血栓形成, 出血性疾病史, 运动受限的心脏疾病, 近3个月内心肌梗死或血管成形术, 合用抗血小板, 抗凝, 血管活性药物, 可引起出血或抗炎药物, 育龄妇女。

4.1 与安慰剂比较

对于间歇性跛行患者, 西洛他唑50mg或100mg一日2次普遍比安慰剂有效^[29,69-73]。以下将讨论特殊终点。表4显示Thompson等^[74]未发表的资料, 但不会进一步讨论。

4.1.1 步行距离

8项试验中的6项中, 接受西洛他唑100mg一日2次治疗的患者主要研究终点最大步行距离(MWD)比较安慰剂在试验末显著改善(算术平

表 4 中至重度间歇性跛行患者口服西洛他唑 (CIL) 与己酮可可碱 (PTX), 与安慰剂 (PL) 的比较。所有研究均为随机, 双盲, 平行分组和多中心研究; 结果以试验末算术平均变化报告。除非特别说明, 所有使用剂量为一日 2 次。

参考	疗程 (周)	药物剂量 (mg) ^a	患者数	平均最大行走 距离(m)		平均无痛行走 距离(m)		平均静息踝肱 指数(m)		
				基线	终点时改变 (%)	基线	终点时改变 (%)	基线	终点时改变 (%)	
比较 PL										
Beebe et al. ^[71]	24	CIL 100	140	129.7	100 ^b	70.4	96 ^b			
		CIL 50	139	131.5	51 ^b	66.5	73 ^b			
		PL	140	147.8	18	72.4	32			
Dawson et al. ^[72]	12	CIL 100	52	141.9	63**	71.2	58**			
		PL	25	168.6	-10	77.7	9			
Elam et al. ^{[29]c}	12	CIL 100	95	262	28**	NR	44 ^d	0.66	11***	
		PL	94	278	9	NR	40 ^d	0.65	0	
Money et al. ^{[73]c}	16	CIL 100	119	236.9	40* ^e	NR	58* ^d	0.64	9*	
		PL	120	244.3	15	NR	33 ^d	0.68	2	
Strandness et al. ^{[59]c}	24	CIL 100	124	119.4	64****	NR	73* ^d			
		CIL 50	128	122.7	36	NR	44 ^d			
		PL	125	120.1	18	NR	29 ^d			
Thompson 等 ^[74]	12	CIL 100	72 ^f	NR	30 ^d	NR	57 ^d			
回顾的未发表的试验		PL	70 ^f	NR	31 ^d	NR	51 ^d			
比较 PTX										
Dawson et al. ^[70]	24	CIL 100	205	241	45****++	124	76****+	0.66	6**	
		PTX 400tid	212	238	29	126	60	0.66	8	
		PL	226	234	28	122	48	0.68	-2	
Thompson 等 ^[74]	24	CIL 100	123 ^f	NR	66 ^d	NR	67 ^d			
回顾的未发表的试验		PTX 400tid	123 ^f	NR	65 ^d	NR	60 ^d			
PL		124 ^f	NR	42 ^d	NR	49 ^d				

a 除非特别说明, 所有使用剂量为一日 2 次

b 报告算术平均数。但是, 此研究的 P 值以几何平均数计算 (P<0.001 vs 安慰剂 根据几何平均数)

c Thompson 等^[74]报道的无痛步行距离的百分平均变化

d 从图表估计资料

e Thompson 等^[74]报道的与安慰剂比较的显著水平

f 随机治疗的病人数

NR = 未报道 tid = 一日 3 次 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0005 vs PL; +p<0.02, ++p<0.0002 vs PTX

均百分率变化为 28 - 100% vs - 10-28%; P<0.05) [P 值在一项研究中使用几何平均数计算^[71]][表 4]^[29,69-73]。同样, 8 项试验中的 5 项接受西洛他唑 100mg 一日 2 次治疗患者的 PFWD 与安慰剂比较显著增加 (算术平均百分率变化为 58-96% vs 9-48%; P<0.05[P 值在一项研究中使用几何平均数计算^[71]])^[69-73]。西洛他唑 100mg 一日 2 次的这些改善早在用药第 4 周即可观察到且持续整个试验过程^[69,71-73]。

两项临床试验比较了西洛他唑 50mg 一日 2 次与安慰剂的疗效 (表 4)^[69,71]。在一项研究中, 西洛他唑 50mg 一日 2 次比较安慰剂可使 MWD (几何平均百分率变化为 38% vs 15%; P<0.001) 和 PFWD (几

何平均百分率变化为 48% vs 20%; P<0.001) (表 4 中报告了算术平均数)^[71]。西洛他唑 50mg 一日 2 次对步行距离的改善在治疗第 4 周即可观察到并持续到研究末^[71]。但是, 在另一项研究中, 西洛他唑 50mg 一日 2 次与安慰剂比较 MWD (算术平均百分率变化为 36% vs 18%) 和 PFWD (算术平均百分率变化为 44% vs 29%) 的改善无显著性差异^[69]。

对于间歇性跛行患者, 西洛他唑可产生剂量依赖性反应^[69,71]。西洛他唑 100mg 一日 2 次比 50mg 一日 2 次治疗可在更大程度上改善 MWD (算术平均百分率变化为 64%^[69]和 100%^[71] vs 36%^[69]和 51%^[71]; P 值未报告) (表 4)。此外, 在比较西洛他唑 50mg 或



100mg 一日2次与安慰剂疗效的最大规模的临床试验中,接受西洛他唑 100mg 一日2次在试验末几乎可使 MWD 和 PFWD 加倍,而接受西洛他唑 50mg 一日2次治疗的患者可增加 MWD 和 PFWD 大约 1.5 倍(表 4)。

特殊人群

对这些临床试验荟萃资料的亚组分析显示接受西洛他唑 50 或 100mg 一日2次治疗的患者与安慰剂比较,试验末 MWD 改善更明显,且与他们的年龄(<65 或 ≥ 65 岁)和吸烟史无关^[77]。西洛他唑 100mg 一日2次也可使患者的 MWD 显著增加,与病人下肢动脉疾病的持续时间或是否同时应用 β 阻滞剂和钙拮抗剂无关^[77]。另一项来自 8 项临床试验荟萃资料的亚组分析提示西洛他唑 100mg 一日2次 (n=216) 与安慰剂比较 (n=220) 可使 2 型糖尿病患者 MWD 显著改善 (P=0.001)^[78]。此外,2 型糖尿病患者与非糖尿病患者对西洛他唑 100mg 一日2次治疗的效果无显著性差异^[78]。

4.1.2 踝肱指数

西洛他唑 100mg 一日2次治疗与安慰剂比较可显著增加静息踝肱指数 (ABI) (6-11% vs -2-2% 平均变化; P<0.05) [表 4]^[29,70,73]。虽然这个结果有统计学显著性,但临床上仅有中度改善,在 2 项研究的汇总分析中,未报道 ABI 增加与 MWD 的关系^[79]。

4.1.3 功能状态和健康相关的生活质量

研究表明西洛他唑可以改善患者对他们的功能状态和生活质量的感受,这是通过 SF-36, WIQ 和 COM 量表评估的^[69,71,73]。这提示西洛他唑对间歇性跛行患者有显著的临床益处。SF-36 量表 (0-100 分) 是评估患者对身体和精神健康的感受的常用量表^[71]。身体健康部分包括了 4 个参数 (身体功能, 身体疼痛, 角色限制, 一般健康感觉)^[73]。WIQ (0-1 分) 和 COM (0-4 分) 是评价间歇性跛行的专属量表,可以评估患者对他们步行速度,距离和由于疼痛或其它问题引起的步行困难的印象,以及关于治疗干预对步行能力影响的感受^[71]。

接受西洛他唑 50 或 100mg 一日2次的患者在经过 24 周的治疗后 SF-36 的身体健康部分改善;^[69,71,73] 这些改善与安慰剂比较在 SF-36 的身体健康部分具有

显著性,包括身体疼痛 (P=0.002)^[71] 和身体功能 (P<0.05)^[69,71,73]。另一项试验报道接受西洛他唑 100mg 一日2次治疗的患者感觉 SF-36 量表中的身体健康部分与安慰剂比较明显改善 (2.99 vs 0.12 分; P<0.01)^[73]。在一项最大规模的比较西洛他唑 50 或 100mg 一日2次与安慰剂的研究中,COM 量表的结果显示两种剂量的西洛他唑治疗 24 周后患者的步行疼痛/不适的感觉 (P<0.01),疼痛/不适的改变 (P<0.001) 和体力活动时的疼痛/不适 (P<0.001) 显著改善^[71]。通过 WIQ 量表评估后,患者服用西洛他唑后感觉步行速度明显提高 (P<0.05)^[71,73],而步行距离在一项试验中得到改善 (P=0.01)^[71],但在另一项中无改善^[73]。

接受西洛他唑治疗的患者感觉在健康相关的生活质量测定方面,如 SF-36 量表中的精神健康成分与安慰剂治疗的相比,无明显变化^[69,71,73],提示虽然西洛他唑改善了生活质量的体力活动和运动,但并不影响间歇性跛行患者生活质量的社会或情感方面。

在报道对治疗反应的客观性评价的试验中,西洛他唑 50 或 100mg 一日2次治疗的患者与安慰剂比较,感觉治疗后果与基线比较明显改善 (“好”或 “更好”) (50.0-55.5% vs 19.0-39.5%; P<0.05)^[69,71-73],医生也感觉接受西洛他唑 100mg 一日2次治疗的患者得到显著改善 (47.0-48.5% vs 22-33.1%; P<0.05)^[69,71-73]。

4.1.4 荟萃分析结果

根据所有 8 项^[74] (n=2399 意向-治疗分析) 或这些临床试验中的 6 项^[80] (其中 5 项已经发表^[29,69-71,73], 一项由 Thompson 等进行了综述^[74]) [n=1751 意向-治疗分析] 的资料进行了两项荟萃分析。这些荟萃分析进一步证实了西洛他唑 50 或 100mg 一日2次治疗间歇性跛行比安慰剂更有效^[74,80]。分析除外了随机接受西洛他唑 150mg 一日2次的患者^[74,80]。随机接受西洛他唑 50 或 100mg 一日2次治疗的患者的 MWD 与安慰剂比较明显改善 (P 值均 <0.05)^[74,80]。在一项荟萃分析中,与安慰剂比较,只有经过西洛他唑 100mg 治疗后 PFWD 明显改善 (P<0.0001);^[80] 但是在所有 8 项临床研究进行的荟萃分析中^[74],与安慰剂比较,西洛他唑 50 或 100mg 均可使 PFWD 显著改善 (P 值均为 <0.05)。

西洛他唑治疗可使患者健康相关的生活质量明显改善^[74,80]。入选人群较小的荟萃分析报道,与安慰

剂比较, 西洛他唑 50 或 100mg 一日 2 次治疗患者的步行距离, 步行速度和疼痛严重性的 WIQ 评分明显提高 ($P<0.002$), 身体功能, 身体疼痛和生理总结的 SF-36 评分均明显改善 ($P<0.01$)^[80]。但是, 西洛他唑与安慰剂治疗并未使精神总结评分改善^[80]。所有 8 项试验进行的荟萃分析显示仅西洛他唑 100mg 与安慰剂比较可见步行距离和速度的 WIQ 评分, 身体功能和身体总结部分评分显著改善 (所有比较 $P<0.01$)^[74]。

4.2 与己酮可可碱比较

Thompson 等^[74]未发表的资料参见表 4, 这里不再详述。

在一项大规模, 双盲临床试验中, 中至重度间歇性跛行患者经过西洛他唑 100mg 一日 2 次 ($n=205$ 意向-治疗分析) 或己酮可可碱 400mg 一日 3 次 ($n=212$ 意向-治疗分析) 治疗 24 周后, 前者在增加 MWD (主要终点; $P<0.0002$) 和 PFWD ($P<0.02$) 方面效果更明显 (表 4)^[70]。接受西洛他唑治疗的患者 MWD 和 PFWD 自基线的改善从治疗 4 和 8 周后即可出现, 且在随后的每个时间点均有表现 (图 1)^[70]。己酮可可碱治疗组与安慰剂组在整个疗程内 MWD 和 PFWD 的改善无显著性差别 (图 1)^[70]。在亚组分析中, 更严重的下肢动脉疾病 (基线 MWD <100 m 或静息踝肱指数 <0.5) 的患者经过西洛他唑治疗 (几何平均百分率变化 57%) 与己酮可可碱治疗 (几何平均百分率变化 26%; $P<0.005$) 及安慰剂 (几何平均百分率变化 38%; $P<0.05$) 相比 MWD 显著改善^[70]。

西洛他唑或己酮可可碱治疗 24 周后, 踝肱指数 (ABI) 自基线有所增加 (平均变化 6% vs 8%; 无显著性差异)^[70]。西洛他唑治疗患者的 ABI 的改善程度明显优于安慰剂治疗者 (平均变化 6% vs -2%; $P<0.01$)。但是, 接受己酮可可碱治疗的患者 ABI 的变化与安慰剂治疗者无显著性差异^[70]。作者提示接受己酮可可碱治疗患者 ABI 较大的变异是这个结果的可能原因^[70]。

三个治疗组间患者对功能状态或生活质量的感受 (使用 SF-36 和 WIQ 评估: 身体健康, 精神健康, 一般健康, 活力, 步行速度和距离) 无显著性差异^[70]。但是, 西洛他唑治疗组与己酮可可碱组或安慰剂组比较, 有较多的患者感觉治疗是成功的 (51% vs 39% 和 34%; P 值均 <0.005)。医生的评价同患者的相似^[70]。

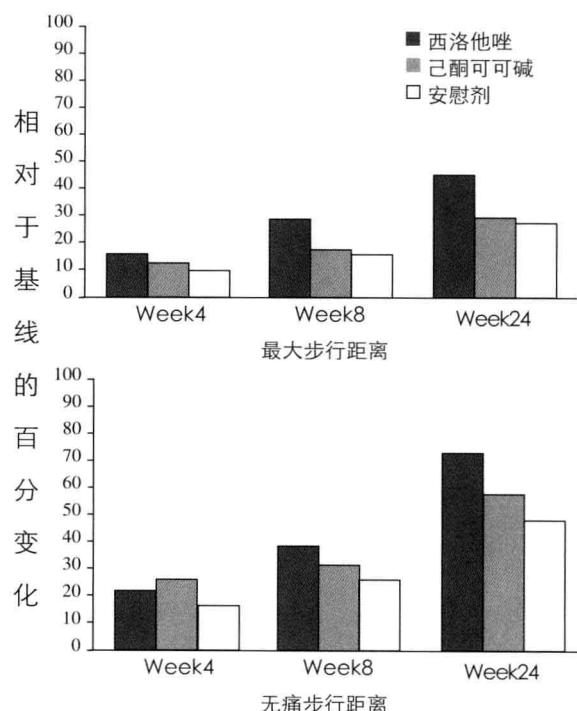


图 1 西洛他唑与己酮可可碱在间歇性跛行治疗中效果的比较。随机接受西洛他唑 100mg 一日 2 次治疗 ($n=205$ 意向-治疗分析), 己酮可可碱 400mg 一日 3 次 ($n=212$, 意向-治疗分析) 或安慰剂 ($n=226$ 意向-治疗分析) 的中至重度间歇性跛行患者在 4, 8, 24 周时最大步行距离和无痛步行距离算术平均百分率变化^[70]

一项较小的亚组分析通过停药对治疗的影响评价了西洛他唑治疗与己酮可可碱和安慰剂治疗相比的益处^[75]。在以上为期 24 周的双盲期结束时^[70], 一个单中心的亚组人群从西洛他唑 ($n=16$), 己酮可可碱 ($n=13$) 或安慰剂 ($n=16$) 双盲治疗变更为额外 6 周的安慰剂单盲治疗^[75]。24 周治疗后西洛他唑的退出导致间歇性跛行患者步行距离明显缩短 ($P=0.001$)^[75]。2 周时 MWD 和 PFWD 的改善开始消失, 随访的 6 周中 MWD 持续下降^[75]。在安慰剂治疗 6 周后, 以往接受西洛他唑治疗的患者 24 周以来 MWD 的改善平均下降了 49%^[75]。相比之下, 己酮可可碱或安慰剂组停药后以上指标无显著性差异^[75]。

5、耐受性

本部分的资料主要来自于使用 8 项临床研究资料的汇总的耐受性分析^[74]。临床试验^[81]和 8 项大规模随机双盲试验中的 5 项研究中报道的西洛他唑耐受性特点, 概述参见第 4 部分^[69-73]。汇总分析纳入了 2274 例患者, 其中包括西洛他唑 50mg ($n=303$) 或 100mg 一日 2 次 ($n=998$) 或安慰剂 ($n=973$) 治疗 12—24 周^[74]。西洛他唑的长期耐受性特征尚未建立。

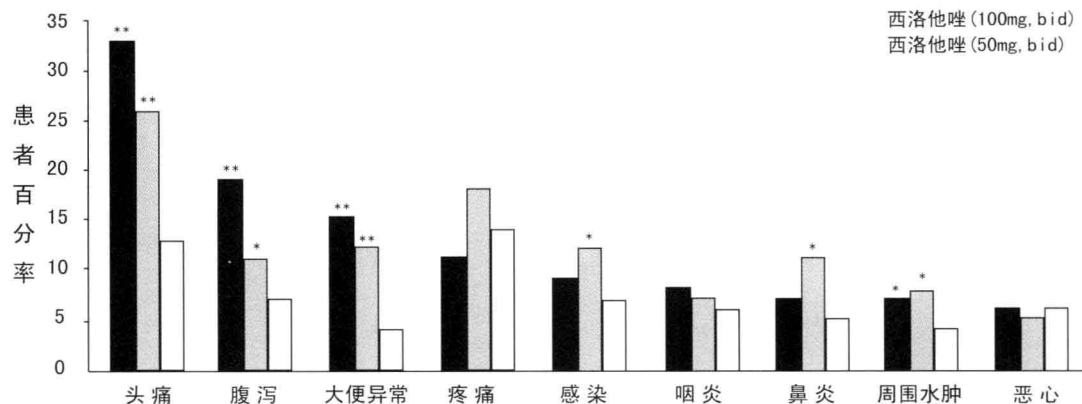


图2 西洛他唑的不良事件。在汇总的耐受性分析中, 西洛他唑 50(n=303)或 100mg 一日 2 次(n=998)与安慰剂(n=973)比较最常见($\geq 5\%$ 患者)不良事件的发生率^[74]。与安慰剂比较 * $P<0.05$, ** $P<0.0001$

西洛他唑普遍耐受性良好^[69-73,81]。来自安慰剂对照研究的耐受性分析的汇总分析显示头痛, 腹泻, 大便异常, 疼痛, 感染, 咽炎, 鼻炎, 周围水肿和恶心是最常见的不良事件(发生在 5% 或更多的接受西洛他唑 50 或 100mg 一日 2 次治疗的患者中)[图 2]^[74]。西洛他唑 50 或 100mg 一日 2 次治疗的患者头痛, 腹泻, 大便异常和周围水肿较安慰剂更常见($P<0.05$), 西洛他唑 50mg 一日 2 次治疗的患者感染和鼻炎较安慰剂常见($P<0.05$)[图 2]。不良事件大多是轻至中度, 一过性, 或经对症治疗后可缓解(如非处方止痛药), 很少需要中途退出治疗^[69-73]。

西洛他唑与安慰剂比较严重不良事件(心肌梗死, 胸痛或心绞痛)[定量资料未见报道], 新发心力衰竭(0.87% vs 0.72)^[81], 所有原因死亡(0.89% vs 0.7%)或心血管疾病的发生率无显著性差别[无定量资料]^[81]。

在比较西洛他唑与己酮可可碱疗效和耐受性的试验中, 头痛(28% vs 11% 和 12%), 腹泻(19% vs 8% 和 5%), 大便异常(15% vs 5% 和 3%)和心悸(17% vs 2% 和 1%)西洛他唑治疗的患者较接受己酮可可碱或安慰剂的患者常见($P<0.001$)^[70]。西洛他唑组与己酮可可碱组由于不良事件中断治疗患者的百分率相似(16% vs 19%)^[70]。西洛他唑组(12%)与安慰剂或己酮可可碱组(都为 13%)严重不良事件相似^[70]。三个治疗组间死亡率差异无统计学显著性(分别为 0.8%, 1.0% 和 0.4%)^[70]。

在比较西洛他唑 50 或 100mg 一日 2 次与安慰剂疗效的最大规模研究中观察到患者心率存在剂量依赖性

增加(心尖搏动自基线至 24 周的平均变化分别为: 西洛他唑 100mg 一日 2 次: 7.2/分; 西洛他唑 50mg 一日 2 次: 3.7/分; 安慰剂 0.2/分)^[71]。西洛他唑治疗组比安慰剂组有剂量依赖性血压下降的趋势^[71]。

低血压, 水肿和突发室性心动过速虽然少见, 但在西洛他唑^[81,82]和己酮可可碱有所报道^[81]。

6、药物经济学考虑

回顾性比较应用西洛他唑与己酮可可碱或安慰剂患者的每个额外的质量调整的生命年(QALY)的费用, 使用费用-效用模型^[83]。在摘要或壁报中并未见货币年和统计学分析的报道。

生活质量资料来自 6 项目前的临床试验(包括第 4 部分回顾的其中 5 项研究)^[29,69-71,73]。这项分析包括了接受西洛他唑 100mg 一日 2 次($n=730$), 己酮可可碱 400mg 一日 2 次($n=192$)或安慰剂($n=740$)治疗的间歇性跛行患者^[83]。3 个治疗组每组患者的生存时间相似, 使用回归公式将生活质量量表 SF-36 的结果转变为单效用评分^[83]。

计算得出的西洛他唑的效用评分在数字上高于己酮可可碱或安慰剂(0.779 vs 0.762 和 0.764)^[83]。西洛他唑的每年费用也在数字上高于己酮可可碱或安慰剂(1096 美元 vs 734 美元和 0 美元每年)。决策模型显示西洛他唑每个质量调整的生命年(QALY)的递增费用为(72153 美元 vs 安慰剂和 21294 美元 vs 己酮可可碱)^[83]。一项前瞻性研究显示, 患者负担治疗费用的 20%, 西洛他唑每 QALY 的递增费用

为 14431 美元（与安慰剂比较），保险的费用为 57722 每 QALY^[83]。当使用敏感性分析检测费用一效用模型时发现估计西洛他唑的费用或单效用评分变化确定可靠^[83]。

尽管西洛他唑的费用较高，目前分析的结果显示其与己酮可可碱或安慰剂比较有合理的每 QALY 费用^[83]。

目前尚无有关评价西洛他唑费用效益比的报道。

7、剂量和用法

本部分内容来自美国^[63]和欧洲^[60]的处方信息。在美国西洛他唑用于减轻间歇性跛行的症状^[63]，而在欧洲西洛他唑用于改善无静息痛或周围组织坏死的间歇性跛行患者的 MWD 和 PFWD^[60]。

美国和欧洲西洛他唑的推荐剂量均为 100mg 一日 2 次^[60,63]。西洛他唑应在早餐或晚餐前至少 30 分钟或餐后 2 小时口服^[60,63]。

虽然尚不知西洛他唑对充血性心力衰竭患者的影响，西洛他唑禁用于任何程度的充血性心力衰竭患者^[60,63]。这是由于其理论上的作用机制和划分入磷酸二酯酶抑制剂 III 的考虑，因为临床试验发现使用其它磷酸二酯酶抑制剂（如米力农，维司力农）可增加严重充血性心力衰竭患者的发病率和死亡率^[10]。冠状动脉性心脏病患者尚未包括在间歇性跛行的临床试验中，由于此药的长期影响尚不可知，推荐在这些患者应小心应用^[10]。

在欧洲，轻度肝功能损害的患者或那些 $CL_{CR} > 1.5L/h$ ($>25mL/min$ 的患者) 无需进行剂量调整^[60]。虽然西洛他唑对中度或重度肝功能损害患者的影响尚未进行全面研究，西洛他唑在欧洲禁用于中度或重度肝功能损害的患者^[60]。此药在欧洲也禁用于严重肾功能损害的患者 ($CL_{CR} \leq 1.5L/h$ [$\leq 25mL/min$])，有任何已知出血倾向，有室性心动过速，室颤或多形性室性早搏或校正的 QT 间期延长史的患者^[60]。目前无西洛他唑在怀孕妇女的临床研究；但是，西洛他唑在实验动物的研究表明此药对妊娠的大鼠和兔存在生殖毒性，并且分布于奶中^[60,63]。因此，在欧洲西洛他唑禁用于妊娠或哺乳期妇女^[60]，而美国处方信息建议西洛他唑治疗或哺乳应该中断^[63]。有关年龄对此药影响的研究显示西洛他唑无任何明显药效学变化（3.3.1 部分）；因此对于老年人无特殊的剂量建议^[60,63]。

西洛他唑主要通过 CYP 同功酶系代谢，与抑制此酶的药物合用时可发生药物相互作用（见 3.4 部分）。美国推荐西洛他唑与 CYP3A4 或 CYP2C19 抑制剂合用时应小心，可考虑使用较低的剂量（50mg 一日 2 次）^[63]。应建议患者避免饮用西柚汁，因为它可以抑制 CYP3A4 途径^[63]。但是，在欧洲西洛他唑禁用于接受 CYP3A4 或 CYP2C19 抑制剂的患者，当与这些途径的底物合用时应小心^[60]。

欧洲建议服用西洛他唑治疗的患者在治疗中应报告出现的出血和瘀斑，如果发生视网膜出血应停用西洛他唑^[60]。房性早搏或室性早搏，心房颤动或心房扑动的患者应用西洛他唑应小心^[60]。欧洲建议当西洛他唑与可能降低血压，抑制血小板聚集或抗凝药物合用时应小心^[60]。同时推荐阿司匹林的每日剂量不应超过 80mg，同时接受西洛他唑和抗凝药物的患者应监测凝血功能以减少出血的可能^[60]。

有关西洛他唑急性过量的研究资料有限。过量的症状包括严重头痛，腹泻，低血压，心动过速和可能的心律失常^[60,63]。西洛他唑过量的患者应密切监测并给予支持治疗^[63]，包括适当的诱发呕吐或洗胃^[60]。

8、西洛他唑在间歇性跛行治疗中的地位

间歇性跛行治疗的主要目标是预防血管性疾病和心血管并发症的进展，减轻症状和改善运动耐量和患者的生活质量^[2-4,84]。血管外科手术通常用于严重或进行性间歇性跛行^[1,4]。所有间歇性跛行患者的初始治疗包括危险因素控制和运动治疗计划^[1-4,84]。如果这些策略不能改善间歇性跛行的症状，应考虑加用药物治疗^[1,3,84]。但是，目前治疗间歇性跛行的药物较少。

除了西洛他唑以外，三种其它药物（己酮可可碱，萘呋胺酯，丁咯地尔）已批准用于间歇性跛行症状的治疗。己酮可可碱是一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂，可以降低血粘度，改善红细胞变形能力，抑制血小板聚集从而增加病变血管的血流^[85]，在美国和英国可以使用。两项有关己酮可可碱临床试验的荟萃分析发现己酮可可碱治疗仅可轻度增加步行距离^[86,87]。己酮可可碱治疗仅轻度获益，其临床意义尚不肯定，因为这些临床试验较小，设计和统计学分析不严格，且没有评价己酮可可碱对生活质量的影 响^[86,87]。在最近的与西洛他唑的比较中，己酮可可碱在改善步行距离方面并不比安慰剂有效（4.2 部分）。此外，在一项小规模研究中（ $n=13$ ），