

尼美舒利治疗骨关节炎的应用情况分析 1 例

杜慧, 丁睿, 杨彦彪*

兰州市第一人民医院 药剂科, 兰州 730050

【摘要】 尼美舒利是一种选择性环氧合酶-2 抑制剂, 该药物具有肝毒性, 在抗炎镇痛中属于二线用药。在临床使用过程中, 仍然存在将尼美舒利作为一线用药的不合理现象, 增加了其不良反应发生率。本文结合相关资料, 对 1 例骨关节炎患者使用尼美舒利分散片治疗后, 出现严重药物性肝损伤案例进行分析, 以期引起临床医务工作者对该药物不良反应的重视, 促进该药物在临床的合理使用。

【关键词】 骨关节炎; 尼美舒利; 合理性; 分析

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)10-0087-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.10.020

Nimesulide in the treatment of osteoarthritis: a case analysis

DU Hui, DING Rui, YANG Yan-biao*

Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Lanzhou City, Lanzhou 730050, China

骨关节炎是一种严重影响患者生活质量的关节退行性疾病。在我国, 该病患病率达 8.1%, 发病率随年龄升高^[1], 国外研究显示 65 岁以上的人群中发病率可达 50%^[2]。治疗该病常用到非甾体类抗炎药。尼美舒利是一种新型的非甾体类抗炎药, 对环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 具有高度选择性, 早期临床应用广泛。近年来发现其具有肝毒性^[3-4], 在抗炎镇痛治疗中被列为二线用药。然而, 该药物在临床使用过程中, 作为骨关节炎一线治疗用药的案例并不少见。本文将结合相关资料, 对 1 例骨关节炎患者使用尼美舒利分散片治疗后, 出现严重药物性肝损伤的案例进行分析, 以期引起临床医务工作者对该药品的重视, 促进该药物在临床的合理使用。

1 病例介绍

患者, 女, 53 岁, 既往体健, 2018 年 8 月 15 日因左膝关节疼痛就诊某中医院, 根据 MRI 检查结果, 医师诊断为膝关节退行性骨关节炎。给予患者开具复方硫酸软骨素片、尼美舒利分散片、盐酸氨基葡萄糖胶

囊及强筋健骨胶囊口服治疗, 用法用量正常。8 月 17 日患者出现浮肿症状, 再次就医后医师未予停药, 9 月 1 日患者出现全身浮肿加重、浑身疼痛、胃痛、腹胀, 自行停药。9 月 4 日患者出现一过性意识不清。9 月 5 日症状进一步加重, 第 3 次就诊后行彩超检查提示①急性胆囊炎; ②腹水引起胆囊继发改变腹水中量。化验结果①肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 897.30 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶 567.33 U/L, 碱性磷酸酶 278.30 U/L, γ -谷氨酰基转移酶 170.00 U/L, 总胆红素 41.04 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 24.01 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 17.03 $\mu\text{mol/L}$; ②凝血指标: 凝血酶原时间 18.30 s, 国际标准化比值 1.53, 凝血酶时间 21.40 s, D-二聚体 13.80 mg/L, 纤维蛋白(原)降解产物 16.33 mg/L。门诊给予药物治疗无效, 遂于 9 月 8 日以“上腹部疼痛不适 1 周”急诊收住该中医院, 入院诊断: ①腹痛待查、胆囊结石并急性胆囊炎、急性胃炎; ②肝功能损害。急查肝功能: 丙氨酸氨基转移酶 542.90 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶 408.50 U/L, 碱性磷酸酶 204.20 U/L, γ -谷氨酰基转移酶 126.30 U/L, 总胆

*通信作者: 杨彦彪, E-mail: 935614296@qq.com

红素 30.40 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 14.50 $\mu\text{mol/L}$; 凝血指标: D-二聚体 1.38 mg/L。9月11日电子胃镜结果回报①慢性萎缩性胃炎; ②胃窦多发性溃疡 A1 期。经对症治疗后, 患者腹痛腹胀症状基本消失。9月17日复查生化检验结果: 丙氨酸氨基转移酶 227.20 U/L, 天冬氨酸氨基转移酶 217.40 U/L, 碱性磷酸酶 158.50 U/L, γ -谷氨酰基转移酶 116.10 U/L, 总胆红素 22.20 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 11.20 $\mu\text{mol/L}$, 病情好转出院。出院诊断: ①肝功能异常; ②腹水; ③胃溃疡(多发); ④胆囊炎。院外继续服用保肝药物 1 个月, 复查肝酶已降至正常, 总胆红素 21.5 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 15.6 $\mu\text{mol/L}$, 略高于正常值。上消化道内镜结果回报慢性浅表性胃炎伴肠化, 未见溃疡, 较前好转。

2 尼美舒利治疗骨关节炎的合理性分析

患者就诊后明确诊断膝关节退行性骨关节炎, 为了缓解疼痛, 延缓疾病进展, 矫正畸形, 改善或恢复关节功能, 提高患者生活质量。国内外指南推荐依据患者年龄、性别、体重、危险因素、病变部位及程度等选择阶梯化及个体化治疗^[5-7], 治疗用药包括非甾体类抗炎药物, 由于该类药物存在疗效及不良反应差异, 临床实际用药时, 应以药品说明书为依据, 结合患者具体情况, 评估服用非甾体类抗炎药物的风险后再进行药物选择。尼美舒利由于具有肝毒性, 目前部分国家已限制该药销售、流通和使用^[8-9]。美国食品药品监督管理局并未批准尼美舒利治疗骨关节炎, 原国家食品药品监督管理局于 2011 年印发了《关于加强尼美舒利口服制剂使用管理的通知》, 将其列为抗炎镇痛的二线用药, 并要求相关生产企业对该药品说明书作了修订。尼美舒利说明书中明确指出, 该药品仅在至少 1 种其他非甾体抗炎药物治疗失败的情况下使用, 可用于慢性关节炎(如骨关节炎等)的疼痛、手术和急性创伤后的疼痛、原发性痛经的症状治疗, 单次剂量不超过 100 mg, 疗程不能超过 15 d, 建议使用最小有效剂量及最短疗程, 以减少药品不良反应的发生。因此, 该患者首次治疗选择尼美舒利分散片不合理。患者服药 2 d 后出现浮肿症状, 再次就诊后医师未予停药, 服药 17 d 后因全身症状不能耐受自行停

药, 使用超出说明书规定的 15 d 疗程。

3 尼美舒利的不良反应

患者服药后出现全身浮肿、浑身疼痛、胃痛、腹胀等临床症状, 就医后检验结果回报丙氨酸氨基转移酶 897.30 U/L, 大于正常值上限 5 倍以上, 碱性磷酸酶 278.30 U/L, 大于正常值上限 2 倍以上, 总胆红素 41.04 $\mu\text{mol/L}$, 凝血功能异常, 腹水, 一过性意识不清。根据药物性肝损伤流行病学特点及诊断流程^[10-11], 患者有明确肝毒性药物用药史, 体征、辅助检查检验结果异常是在肝毒性药物使用之后, 肝损伤明确, 与用药存在时间关系及因果关系, 既往体健, 排除其他疾病, RUCAM 评分 8 分, 考虑患者为药物性肝损伤, 肝细胞损伤型。根据不良反应判断原则, 患者出现药物性肝损伤, 很可能为尼美舒利用药后出现的严重不良反应。该药肝胆系统损害不良反应发生率约为 10%^[12], 有用药后因肝损害、肝衰竭引起死亡的不良反应报道^[13]。此外, 文献资料显示, 尼美舒利用药后有导致患者出现下肢水肿的不良反应, 发生率约占不良反应的 1.37%^[14]。但尚无资料表明患者全身浮肿与药物性肝损伤之间是否存在关联。

患者用药后出现胃痛, 入院后行电子胃镜检查结果显示: ①慢性萎缩性胃炎; ②胃窦多发性溃疡 A1 期, 明确诊断胃溃疡。根据患者病史, 结合文献资料, 考虑患者出现胃痛、胃溃疡很可能为尼美舒利药品不良反应。尼美舒利是一种选择性 COX-2 抑制剂, 对 COX-1 抑制作用不明显, 后者与非甾体类抗炎药消化系统不良反应有关。尼美舒利自上市以来, 其消化系统不良反应报道并不罕见。在一项对 1998—2011 年尼美舒利致不良反应中文文献分析中^[15]指出, 该药使用后有消化系统不良反应(包括胃出血)事件发生, 占不良反应总数的 3.33%。上海市 2004—2011 年尼美舒利药品不良反应监测结果显示, 患者使用该药品后出现 99 例消化系统损害, 占该药总不良反应事件的 31.52%, 主要表现为恶心、呕吐, 严重不良反应包括胃溃疡、胃肠道出血^[16]。

4 患者病情转归及启示

患者用药 17 d 后因全身症状不能耐受自行停

药,住院治疗期间经给予保肝及抑酸等对症治疗后,病情好转出院。院外继续服用保肝药物1个月,复查肝酶已降至正常,总胆红素 $21.5\text{ }\mu\text{mol/L}$,间接胆红素 $15.6\text{ }\mu\text{mol/L}$,略高于正常值。上消化道内镜结果回报慢性浅表性胃炎伴肠化,未见溃疡。不良反应结果好转。但患者后期应避免再次使用尼美舒利或同类药物。

该患者关节炎诊断明确,首次选用尼美舒利不合理。由于临床不合理用药,导致患者出现不良反应案例在临床中并不少见。尼美舒利属于二线治疗用药,且用药疗程有严格要求。如果按照指南及相关疾病诊疗原则,合理用药,充分评估患者使用非甾体类抗炎药物风险,重视对于不良反应的筛查,该例骨关节炎患者出现的严重药物性肝损伤及胃溃疡不良反应可以避免,在减轻患者病痛的同时,也减少医疗资源的浪费。

【参考文献】

- [1] Tang X, Wang S, Zhan S, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the China health and retirement longitudinal study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3):648-653.
- [2] Bijlsma J W, Berebaum F, Lefeber F P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice[J]. *Lancet*, 2011, 377(9783):2115-2126.
- [3] Koval'chuk V V, Efimov M A. Efficacy and tolerability of short courses of nonsteroid anti-inflammatory drugs in the treatment of dorsalgia: results of the comparative study [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2010, 110(1): 55-58.
- [4] 吴健鸿,曾繁典. 尼美舒利肝不良反应再评价[J]. *药物流行病学杂志*, 2005, 14(3):145-147.
- [5] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2018, 38(12):705-715.
- [6] Oscar R, Humberto R, Carlota A, et al. PANLAR consensus recommendations for the management in osteoarthritis of hand, hip, and knee[J]. *J Clin Rheumatol*, 2016, 22(7):345-354.
- [7] Jason K, Erin M D, Carlo M, et al. Practice Guidelines for Pharmacists: the Management of Osteoarthritis[J]. 2017, 150(3): 156-168.
- [8] Anon. *Scrip world pharmaceutical news*[M]. London: PJB Publications, Ltd., 2002:19.
- [9] Anon. *SCRIP World Pharmaceutical News* [M]. London: PJB Publications, Ltd., 2002:24.
- [12] Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China [J]. *Gastroenterol*, 2019, 8(19):30364.
- [13] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(11):810-820.
- [14] 刘毅清, 陆敏. 尼美舒利致不良反应247例分析[J]. *中国药房*, 2014, 25(4):363-365.
- [15] 金正勇, 金美花, 许春花. 尼美舒利严重不良反应致相关性死亡2例[J]. *延边大学医学学报*, 2011, 34(3):211-213.
- [16] 梁小丽. 安徽省2009-2010年462例尼美舒利制剂的不良反应分析[J]. *安徽医药*, 2012, 16(3):416-417.

收稿日期:2019-12-20 本文编辑:郭美晨