

非甾体消炎药在风湿病中的应用

【作者】 牛素平 黄慈波

卫生部北京医院风湿免疫科 (北京 100730)

【摘要】 非甾体消炎药是指一大类具有镇痛、消炎、解热作用的非类固醇药物,在风湿病的治疗中占有重要地位。这类药物虽然不能根本改变风湿病本身的性质和进程,但可减轻或控制由风湿病炎症引起关节、软组织的疼痛、肿胀、积液等症状和体征。本文就该类药物的分类、使用方法、药物安全性及应用注意事项予以综述。

【关键词】 非甾体消炎药; 风湿病; 不良反应

【中图分类号】 R593.21;R9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-04-0034-03

全球每天有 3000 万~4000 万的患者在服用非甾体消炎药(NSAIDs),其中大部分为风湿病患者。在治疗骨关节炎、类风湿关节炎、强直性脊柱炎、反应性关节炎、痛风、系统性红斑狼疮出现关节痛时对症处理均可使用这类药物。NSAIDs 药物通过抑制还氧酶的活性阻止前列腺素的合成,进而产生消

炎的效应,在缓解患者临床症状、治疗和改善患者生活质量中起着重要的作用^[1]。

1 NSAIDs 分类

根据药物对 COX-1 和 COX-2 的选择性不同,分为以下 4 类,如表 1。

根据药物化学结构分类如表 2。

份,8.95%)均全部出自注射剂型,表明清开灵注射剂的安全性仍是临床使用中需要引起严重关切的问题。

4.4 用药时间与 ADR 的发生

清开灵注射液的 ADR 多属于变态反应^[1-2]。统计发现注射剂 94.18% 的病例在首次用药中或用药后即出现 ADR 症状,而口服剂型 65.22% 的病例在用药 ≥ 2 次才出现 ADR 症状,与注射剂有明显的不同。作为发生比例最高的 ADR 症状,皮肤及其附件的症状通常首先出现,如果能及时发现和鉴别,尽早停用,将减少 ADR 症状的严重程度和继发风险。首次用药开始后的 10~15min,是速发过敏反应的高发阶段,及时鉴别和停药,可能就会挽救患者的生命,由于儿童表述能力的限制,ADR 症状的快速发现存在一定的困难,特别是<1 岁的婴儿,这些人群面临的继发风险要明显高于成人。

5 结论

仍应关注清开灵的用药安全,今后工作的重点应集中在特殊人群(儿童)使用和生产工艺的改进

两个方面,并重视清开灵 ADR 的快速鉴别和救治知识的普及。

【参考文献】

- [1]董庆平,王晓芸.清开灵注射液致过敏反应分析[J].实用中药杂志,2005,21:179.
- [2]叶圣春,陆彩虹.清开灵注射液致过敏性休克 58 例文献分析[J].中国药业,2008,17:50-51.
- [3]北京中医学院中药系安宫牛黄丸剂改专题研究小组.安宫牛黄丸新型的研究[J].新医药杂志,1975,6:12.
- [4]国家药典委员会编.中华人民共和国药典[S].北京:化学工业出版社,2005:6111.
- [5]国家食品药品监督管理局药品评价中心,国家药品不良反应监测中心.第一期《药品不良反应信息通报》[J/OL].(2001-11).<http://www.cdr.gov.cn/gxzy/yphlfyhb/1373.shtml>.
- [6]邝继文,林志雄,李治敏.注射用清开灵治疗儿童全身炎症反应综合征 36 例[J].海南医学,2007,18:84.
- [7]郑东方.清开灵注射液治疗小儿急性上呼吸道感染的不良反应分析[J].中国现代药物应用,2007,1:57.

表 1 NSAIDs 对 COX-1 和 COX-2 选择性的分类

分类	代表药物
特异性 COX-1 抑制药	阿司匹林(小剂量)
非特异性 COX 抑制药	双氯芬酸、布洛芬、萘普生、吲哚美辛等
倾向性 COX-2 抑制药	萘丁美酮、美洛昔康、尼美舒利等
特异性 COX-2 抑制药	昔布类

表 2 NSAIDs 的化学结构分类

分类	代表药物	用法用量
水杨酸类	阿司匹林	较少用于治疗风湿病疼痛中
苯胺类	对乙酰氨基酚	较少用于治疗风湿病疼痛中
吡唑酮类	保泰松	已经不太常用
丙酸类	布洛芬	每次 400 ~ 600mg, tid
	洛索洛芬钠(乐松)	每次 60 ~ 120mg, tid
乙酸类	双氯芬酸(扶他林、英太青、戴芬)	每天 75 ~ 150mg(不同剂型服用次数不同)
吲哚乙酸类	吲哚美辛	每次 25mg, tid
灭酸类	氟氯那酸	每次 0.2g, tid
烯醇酸类	美洛昔康(莫比可)	每次 7.5 ~ 15mg, qd
非酸类	尼美舒利(美舒宁、怡美力)	每次 100 ~ 200mg, bid
	萘普酮(萘丁美酮)	每次 1000mg, 每晚 1 次
昔布类	塞来昔布(西乐葆)	每次 200mg, bid

2 NSAIDs 的疗效

乙酰氨基酚的镇痛疗效低于或等于其他非选择性 NSAIDs, 非选择性 NSAIDs(除对乙酰氨基酚)之间疗效相当, 选择性 COX-2 抑制药与非选择性 NSAIDs 疗效相当。也就是说 COX-2 选择性高低并不影响其疗效。2008 年美国风湿病学会(ACR)白皮书推荐如果患者的药物毒性反应风险低, 那么应该首先考虑给与最便宜药物最低有效剂量治疗, 低剂量 NSAIDs 比高剂量安全。如果不考虑药物的毒性差别, 目前没有有力的证据证实一种药物比另外一种更有效, 只是有些患者表现为对不同的药物反应不同而已^[2]。

3 该类药物不良反应

该类药物的不良反应主要包括心血管风险, 胃肠道不良反应、肝毒性和肾毒性及其他不良反应。2008 年 ACR 关于 NSAIDs 类药物的安全性进行了详细的说明^[2]。

3.1 心血管风险

NSAIDs 的心血管问题自塞来昔布撤市起已经成为人们最为关注的药物不良反应。所有的非选择性 NSAIDs 与选择性 COX-2 抑制药均存在心血管风险。但常规剂量的塞来昔布没有显著增加心

血管风险, 对于老年充血性心力衰竭患者塞来昔布心血管安全性优于罗非昔布、非选择性 NSAIDs^[3]。如果患者有中到高度发生心血管事件的风险, 为保护心脏正应用阿司匹林, 患者与医师认为缓解关节炎疼痛需持续治疗, 那么患者应首先应用对乙酰氨基酚或奈普生。间歇使用或低剂量使用奈普生时, 在不影响血小板聚集的情况下也有心血管的风险。对于心血管事件高危人群, 镇痛治疗不应影响阿司匹林的抗血小板作用。如果患者应用华法林、肝素或其他抗凝药抗凝, 或者血小板减少, 应避免应用非选择性 NSAIDs, 因为可能增加出血的风险。选择性 NSAIDs 没有表现出与阿司匹林(抗凝作用)有相互作用^[4]。

3.2 胃肠道不良反应

该类药物在胃肠道的不良事件包括恶心、呕吐、腹痛、腹胀、食欲不佳, 严重者有消化道溃疡、出血、穿孔等^[5]。非选择性 NSAIDs 显著增加胃肠道风险, 美洛昔康、双氯芬酸等 NSAIDs 虽然具有部分选择性, 但其消化道安全性与其他非选择性 NSAIDs 相当, 塞来昔布、罗非昔布等选择性 COX-2 抑制药显著降低胃肠道风险^[6]。如果患者与医师同意应用 NSAIDs 缓解关节疼痛, 患者有胃肠道出血的风险, 应该联用选择性 COX-2 抑制药及 PPI。这些药物将减小胃肠道出血的风险。

3.3 肝毒性

NSAIDs 相关肝毒性引发的不良事件十分罕见, 约为 1/10 000。CLASS 研究证实: 双氯芬酸、布洛芬对比塞来昔布, 显著增加血清谷丙转氨酶或谷草转氨酶水平 3 倍以上, 肝疾病患者应避免应用双氯芬酸。塞来昔布对肝功能影响与安慰剂相似^[7]。

3.4 肾脏毒性

NSAIDs 相关肾脏不良事件主要包括: 肾前性氮质血症、低肾素性醛固酮减少症、高血压、钠潴留、急性间质性肾炎和肾病综合征。NSAIDs 导致的肾脏损害主要见于长期大剂量用药的患者。如果患者有肾功能不全, 应避免应用选择性与非选择性 NSAIDs。

3.5 皮肤毒性

NSAIDs 相关药疹发病率约为 27% ;常表现为麻疹样皮疹、固定性药疹、多形性红斑、(Stevens-Johnson 综合征,或中毒性表皮坏死溶解),假卟啉症或光过敏。10% ~ 12% 应用 NSAIDs 治疗幼年特发性关节炎 (jejunioleal arthropathy, JIA) 的患者可能发生假卟啉症,且更多见于应用萘普生者。

3.6 肺部毒性

阿司匹林诱导加重的呼吸系统疾病或阿司匹林哮喘多以哮喘或鼻炎为特征,可由服用阿司匹林和 NSAIDs 时诱发。可能与 COX-1 抑制药抑制保护性前列腺素合成,导致嗜酸性粒细胞和肥大细胞合成的半胱氨酰白三烯增加相关。研究证实:选择性 COX-2 抑制药与阿司匹林无相互作用。

3.7 血液毒性

阿司匹林和非选择性 NSAIDs 可延长出血时间,具有显著的抗凝效应;因此使用抗凝药的患者应禁用阿司匹林和非选择性 NSAIDs。NSAIDs 引起贫血的报道较少,其中以双氯芬酸引起的再生障碍性贫血和粒细胞缺乏症最为常见。

3.8 中枢神经系统不良反应

几乎所有 NSAIDs 都可诱发无菌性脑膜炎,其中多数报道涉及应用布洛芬治疗自身免疫性疾病的患者。老年患者应用吲哚美辛可能引发精神疾患或其他心理疾病。

4 使用该类药物的注意事项

在使用 NSAIDs 治疗时,应遵守以下原则:①不要随意更换药物,只有在足量使用一种 NSAIDs 1 ~ 2 周无效时,才可使用另外一种 NSAIDs 药物,一般换为化学结构不同的另外一种药物;②避免同时使用 ≥ 2 种的消炎药,因为这样不仅不会增加疗效,反而会增加药物不良反应,甚至带来严重后果;③老年人宜选用半衰期短的 NSAIDs,有溃疡史的人,宜选用对胃肠道损害小的该类药物;④消炎药物通常需要使用 2 个月左右,待症状完全控制后可减少剂量,以最小有效量巩固一段时间,再考虑停药,过快停药容易引起症状反复;⑤使用 NSAIDs 药物治

疗 1 个月后就应检测患者的肝、肾功能和血压,并且每 3 ~ 6 个月应复查 1 次;⑥NSAIDs 虽能减轻临床症状,但不能改变病程进展,应与其他抗风湿疾病联合应用治疗类风湿性关节炎、强直性脊柱炎和系统性红斑狼疮出现的关节痛;⑦要始终注意监测药物不良反应并及时调整剂量。在用药过程中应告诉病人要戒烟、戒酒,NSAIDs 要与食物同时服用或餐后服用,服药后要多饮水,尽量使药物不良反应降至最低。

5 小结

NSAIDs 药物已使用 100 多年,为广大患者带来了很大的益处。目前 NSAIDs 药物尚不能被其他药物所替代。风湿科医师应该充分认识 NSAIDs 药物的不良反应,结合患者存在的心血管(或胃肠道病)的风险因子权衡用药效益和风险,选用合适的 NSAIDs 药物,引导患者安全、科学的使用 NSAIDs 药物。

【参考文献】

- [1] Simon LS. Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation[J]. Am J Med, 1999, 106: 375.
- [2] American College of Rheumatology AD HOC group on use of selective and nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Recommendations for Use of Selective and Nonselective Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: An American College of Rheumatology White Paper[J]. Arthritis Rheum, 2008, 59: 1058-1073.
- [3] Hudson M, Richard H, Pilote L, et al. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribe celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. BMJ, 2005, 330: 1370-1373.
- [4] Lefkowitz JB. Cyclooxygenase-2 specificity and its clinical implications[J]. Am J Med, 1999, 106: 43S.
- [5] 陈俊辉, 陈初, 孙瑛, 等. 非甾体消炎药的胃肠道不良反应 4417 例临床分析[J]. 中华风湿学杂志, 2001, 5: 194-196.
- [6] Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95: 1681-1690.
- [7] Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of random randomized controlled trials in arthritis patients[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2005, 3: 489-498.