

急性痛风关节炎的治疗选择

【作者】 施桂英

解放军总医院风湿科 (北京 100853)

【摘要】 痛风关节炎是男性最常见的炎性关节炎。急性发作时患者遭受剧烈关节疼痛,关节红、肿、热及活动受限。对急性痛风的治疗药物包括:非甾体消炎药(NSAIDs)、秋水仙碱、关节内皮质类固醇、全身性皮质类固醇及促皮质素。白细胞介素-1 抑制药看来也是一有效治疗药物。

【关键词】 急性痛风关节炎;非甾体消炎药;秋水仙碱;皮质类固醇;白细胞介素-1 抑制药

【中图分类号】 R589.7

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-01-0001-04

Therapeutic options of acute gouty arthritis

【Writers】 Shi Gui-ying

【Abstract】 Gouty arthritis is the most common inflammatory arthritis in men. During an acute gout attack, the patient endures exquisite pain associated with warm, redness, swelling and decreased range of motion of the affected joint. The options available for the treatment of acute gout are non-steroid antiinflammatory drugs (NSAIDs), colchicine, intra-articular corticosteroids, systemic corticosteroids and corticotropin (ACTH). IL-1 blockade appears to be an effective therapy for acute gout arthritis.

人类嘌呤代谢的终末产物尿酸,在血清中升高至超饱和状态时则由细胞外液沉积于关节、滑膜、其他组织及器官,引起一组痛风综合征,包括痛风关节炎、痛风石、尿酸性肾石和痛风肾病。其中,痛风关节炎是痛风的首发表现,它是 >40 岁男性最常见的炎性关节炎。近年来,痛风患者不仅日趋年轻化,而且患病率亦增加。美国的一项调查显示,该病患病率 1983-1985 年比 1969 年增加 3 倍^[1]。

临床上将痛风关节炎分为 4 期,即无症状性高尿酸血症、急性痛风关节炎(acute gouty arthritis, AGA)、间歇期痛风和慢性痛风关节炎。当超饱和的血尿酸在关节聚集时,有人形容“它像火柴一样点燃关节起火”,导致受累关节出现剧烈疼痛、肿胀、发红、发热及活动受限。迅速“救火”成为当务之急。为此,本文仅就 AGA 的药物治疗做简要综述。但必须强调,用于控制 AGA 炎症的药物与用于治疗慢性痛风关节炎的降尿酸药物应严加区别,

临床上屡见以无消炎止痛作用的降尿酸药如别嘌醇治疗 AGA 患者,此乃一大误区。

1 AGA 能自发缓解吗?

为了观察 AGA 的自然病程,Bellamy 等^[2]对 11 例 AGA 志愿者进行为期 7d 的无治疗观察。结果 2 例因严重而持续疼痛于 d4 退出;其余 9 例的关节疼痛和肿胀分别在 d5 和 d7 有些减轻;而病情完全消失者仅有 3 例。可见,不加干预的自然经过未能及时有效地缓解患者的症状。该研究为对比痛风治疗的功效提供了基准点。

2 AGA 的治疗目标和药物类别

对 AGA 的治疗应采用安全和有效的消炎止痛药物,以迅速解除患者的关节疼痛和炎症为目标。有几类药物可供患者的不同情况选用,如:NSAIDs、秋水仙碱、关节腔皮质类固醇、口服泼尼松、肌内或皮下注射促皮质素(ACTH)及生物制剂。美国的一项的大系列调查显示,该国用于治疗 AGA 的药物类别所占比例以 NSAIDs 最多,依次为

NSAIDs(77%)、关节腔皮质类固醇注射(47%)、口服泼尼松(42%)、口服秋水仙碱(37%)、肌肉注射曲安奈德(11%)、肌肉注射 ACTH (5%)及静脉注射秋水仙碱(4%)^[3]。

2.1 非甾体消炎药

NSAIDs 具有很强的消炎、止痛和解热功能,可迅速改善 AGA 患者的临床症状。对于无使用该类药物的禁忌证者已成为治疗 AGA 的首选。吲哚美辛、双氯芬酸、萘普生、依托度酸、美洛昔康及依托考昔等都有临床治疗的显著疗效报告^[4-5]。Schweitz 等^[6]以布洛芬每天 2400mg, 治疗 10 例 AGA。全部患者于治疗后 48h 恢复正常。Schumacher 等^[7]对 75 例 发作 48h 的 AGA 患者,以依托考昔 120mg, 每日 1 次治疗。在第 1 次服药后 4h, 32% 的患者已无疼痛或有轻微疼痛。

Schlesinger^[8]强调,对 AGA 治疗成功的关键并不取决于选用何种 NSAIDs,而是要尽快开始一种 NSAIDs 治疗。而且,开始治疗应以最大剂量,持续 2~3d,病情一旦减轻或完全缓解就减少剂量。 >90% 的患者在开始治疗后 5~8d 可达到完全恢复。

2.2 秋水仙碱

秋水仙碱(colchicine, CC)治疗痛风已有 200 年历史。它吸收迅速但不完全。口服后 24h 或静脉注射 8h 后开始起作用。Ahern 等^[9]进行了仅有的一项 CC 与安慰剂治疗急性痛风的对照研究。22 例接受 CC 1mg, 以后每 2 小时 0.5mg, 直到完全缓解,或出现毒性反应;另 21 例接受安慰剂。结果 48h 后获改善者 CC 组占 2/3, 而在安慰剂组仅为 1/3。可是,CC 组中,80% 的患者在临床完全改善前出现恶心、呕吐、腹痛和腹泻。可见,CC 用于治疗痛风有最小的效益/毒性比。为了预防不良反应, Morris 等^[10]和欧洲抗风湿联盟^[11]建议,以 CC 治疗 AGA 时,其剂量以 0.5mg, tid, 对许多患者有效,尤其对有肾损伤者。肾小球滤过率 < 10mL · min⁻¹、肝功能不全或胆道阻塞者应避免应用该品。

静脉 CC 可迅速抑制痛风发作,但其危险明显大于疗效。严重不良反应包括血细胞减少、再生障

碍性贫血、肾衰竭、肝坏死、癫痫、心律不齐致完全心脏传导阻滞等。美国 FDA 等已报道 20 例因静脉 CC 致死病例^[12]。

尽管以往曾将 CC 和 NSAIDs 并列为治疗 AGA 的首选药物,但因 CC 的严重甚至致死性毒性,现已将其退居二线甚至更后。而 NSAIDs 被国际推荐为无该类药品禁忌证者的既方便又很适当的首选。

2.3 关节内注射皮质类固醇

痛风的急性炎症限于 1 或 2 个关节时,以皮质类固醇行关节腔内注射是当前公认的有效方法。多关节炎患者对口服 NSAIDs 疗效欠佳、或反应慢、或有禁忌证者,也可对持续性滑膜炎辅以皮质类固醇注射而获益,但事先应排除感染。Fernandez 等^[13]对 19 例男性 20 次痛风发作进行开放试验,以曲安奈德 10mg 和 8mg 分别行 11 次膝和 9 次小关节(跖趾、踝和腕)注射。治疗后 24h 有 11 个关节(55%),及 48h 有 9 个关节(45%)均获缓解。全部发作在 48h 完全恢复。

2.4 全身性皮质类固醇

1952 年以来,全身性皮质类固醇一直用于治疗 AGA。该品可用于不能使用 NSAIDs 或 CC 的患者。可采用口服、静脉注射或肌肉注射途径。如泼尼松每天 30mg, 1~3d 后减量,持续 1~2 周。过快减量易致反跳。注射用剂型并不能提供更多益处,除非患者不能接受口服药物。

Alloway 等^[14]对 23 例多关节受累发作 5d 内的 AGA 患者,使用曲安奈德 60mg, 肌肉注射。5d 后全部症状缓解。Siegel 等^[15]亦报告 16 例发作 < 5d 的 AGA, 经曲安奈德 60mg, 1 次肌肉注射, 随访 30d。平均治疗后 8d 全部症状消失。

2.4 促肾上腺皮质激素

半个多世纪前已有学者提出 ACTH 具有抗关节炎作用,可以缓解急性痛风的疼痛和炎症。现证实它可通过激活黑色皮质素 3 型受体对外周发挥作用,而用于急性疼痛治疗。Ritter^[16]复习 33 例 AGA 患者 38 次发作的病例,发现多数病例并发多种疾病,其中并发慢性心力衰竭 18 例、慢性肾衰竭 20 例、胃肠出血史 10

例、以及对 NSAIDs 或 CC 无效者 6 例。平均年龄 66 岁。以 ACTH 静脉注射、肌内注射和皮下注射者分别为 27、6 和 5 例。34 例次发作时用 ACTH 40IU, 1/8h; 4 例次发作时用 ACTH 80IU, 1/8h。依据临床改善情况剂量减为 40IU, 1/8h、1/12h 或 1/24h。疗程 1 ~ 14d。97% 的患者缓解, 平均 5.5d 完全缓解, 有些患者出现在 d1。4 例 (11%) 复发。作者认为, 对于并发多种疾病的 AGA 患者, ACTH 应用是一有效方法。近期陆续有类似报道, 并提出 ACTH 潜在的不良反应有低血钾、糖尿病患者的血糖控制不佳、液体潴留及痛风复发。

2.5 生物制剂

痛风性炎症与由尿酸盐结晶诱导的白细胞释放炎症细胞因子相关。在众多参与的细胞因子中, IL-1 在炎性网络中有特殊作用。如尿酸结晶刺激单核细胞和滑膜单核细胞释放 IL-1, 抑制 IL-1 可能缓解急性痛风的炎症。Alexander 等^[17]以 IL-1 抑制药 anakinra 对 10 例 AGA 患者进行小规模开放研究。所有受试者均对 NSAIDs、CC 或皮质类固醇治疗至少 48h 无效, 或有明显不良反应。10 例均接受 anakinra 每天 100mg, 皮下注射, 连续 3d, 随访 1 个月。结果为 10 例受治者迅速见效, 最快在治疗后 24h 内。全部患者的症状在首次注射后 48h 显著缓解。10 例中的 9 例在开始治疗的 d3 症状完全消失。研究期间无不良反应发生。结果提示, IL-1 抑制药可能是晶体诱导性关节炎的一有希望的治疗药物。

So 等^[18]以全人抗 IL-1 β 单克隆抗体 canakinumab (CM) 治疗 143 例难治性痛风性关节炎急性发作患者, 进行多中心 II 期剂量范围研究。每例患者随机接受 CM 10、25、90 或 150mg, 1 次皮下注射, 并与 57 例接受曲安奈德 (曲组) 40mg, 一次肌内注射进行对比。结果治疗后 72h 各 CM 组的疼痛减轻均大于曲组; CM 150mg 的疼痛减轻程度在 24、48 和 72h 均大于曲组; 以及 CM 的复发危险明显降低。总不良反应两组相似 (41%、42%), 多为轻中度。

3 笔者寄语

痛风的防治是一项长期、综合性甚至是终生的

系列工程, 而首发的 AGA 使患者遭受难以忍受之痛, 超过其他任何关节炎。临床医师对这类患者既要及时作出正确诊断, 又要选择合理药物进行治疗。这不仅可迅速解除患者当前之痛, 更能防止和减少持久的炎症对患者关节结构产生的破坏。为此, 以上资料, 可能对临床应用有参考价值。

【参考文献】

- [1] Naomi Schlesinger. Overview of the management of acute gout and the role of adrenocorticotrophic hormone [J]. Drugs, 2008, 68: 407-415.
- [2] Bellamy N, Downie WW, Buchanan WW. Observations on spontaneous improvement in patients with podagra: implications for therapeutic trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs [J]. J Clin Pharmacol, 1987, 24: 33-36.
- [3] Schlesinger N, Moore DF, Sun JD. A survey of current evaluation and treatment of gout [J]. J Rheumatol, 2006, 33: 2050-2052.
- [4] Cheng TT, Lai HM, Chiu CK, et al. A single blind, randomized, controlled trial to assess the efficacy and tolerability of rofecoxib, diclofenac sodium, and meloxicam in patients with acute gouty arthritis [J]. Clin Ther, 2004, 26: 339-406.
- [5] Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowicz A. Effectiveness of etodolac (Lodine) compared with naproxen in patients with acute gout [J]. Curr Med Res Opin, 1991, 12: 423-429.
- [6] Schweitz MC, Nashel DJ, Alepa FP. Ibuprofen in the treatment of acute gouty arthritis [J]. JAMA, 1978, 239: 34-35.
- [7] Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis [J]. BMJ, 2002, 321: 1488-1492.
- [8] Schlesinger N, Dalbeth N, Perez-Ruiz F. Gout-what are the treatment options [J]. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10: 1319-1328.
- [9] Ahern MJ, Reid C, Gordon TP. Does colchicine work? Results of the first controlled study in gout [J]. Aust N Z J Med, 1987, 17: 301-304.
- [10] Morris J, Varughese G, Mattingly P. Colchicine in acute gout [J]. BMJ, 2003, 327: 1275-1276.

(下转第 4 页)

噻嗪类利尿药在高血压患者中的应用

【作者】 郝玉明 韩永燕

河北医科大学第二医院心内科 (石家庄 050000)

【摘要】 利尿药是治疗高血压的重要药物, 临床使用已经 > 50 年, 但目前临床使用中仍存在许多争议与问题。本文对噻嗪类利尿药治疗高血压的作用机制、药物分型与药代动力学、治疗高血压的循证证据、噻嗪类利尿药治疗高血压的临床地位和指南与共识推荐等进行综述。

【关键词】 噻嗪类利尿药; 高血压; 作用机制; 不良反应

【中图分类号】 R544.1; R972.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -01-0004-04

Application of thiazide diuretics in patients with hypertension

【Writers】 Hao Yu-ming Han Yong-yan

【Abstract】 Diuretics is the important drugs for treating hypertension, which are more than 50 years in clinical application, but many disputes and problems still exist. In this paper, the mechanism of action, classification and pharmacokinetics of the thiazide diuretics, and evidence-based medical evidence for treating hypertension, and especially the clinical status and guideline and consensus recommendation of the thiazide diuretics treating hypertension is summarized.

噻嗪类利尿药用于治疗高血压已有 50 多年历

史, 但是目前人们仍然对利尿药在高血压治疗中的

(上接第 3 页)

[11] Zhang W, Doherty M, Bordin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics [J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65: 1312-1324.

[12] Bonnel RA, Villalba ML, Karwoski CB, et al. Deaths associated with inappropriate intravenous colchicine administration [J]. J Emerg Med, 2002, 22: 385-387.

[13] Fernandez C, Noguera R, Gonzalez JA, et al. Treatment of acute attacks of gout with small doses of intra-articular triamcinolone acetonide [J]. J Rheumatol, 1999, 26: 2285-2286.

[14] Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, et al. Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of a-

cute gouty arthritis [J]. J Rheumatol, 1993, 20: 111-113.

[15] Siegel LB, Alloway JA, Nashel DJ. Comparison of adrenocorticotrophic hormone and triamcinolone acetonide in the acute gouty arthritis [J]. J Rheumatol, 1994, 21: 1325-1327.

[16] Ritter J, Kerr LD, Valeriano-Mareet J, et al. ACTH revisited effective treatment for acute crystal induced synovitis in patients with multiple medical problems [J]. J Rheumatol, 1994, 21: 696-699.

[17] Alexander So, Thibaut De Smedt, Sylvie Revaz, et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout [J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9: R28.

[18] So A, De Meulemeester M, Pikhak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62: 3064-3076.