

非甾体消炎药上消化道不良反应的防治

【作者】 郭津生

复旦大学中山医院消化科 (上海 200032)

【摘要】 非甾体消炎药 (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 可不同程度地引起胃肠道不良反应, 是临床引起消化性溃疡和上消化道出血的常见药物, 特别是在一些高危人群。此外还可增加患者的心血管事件如心肌梗死和卒中的危险, 这使 NSAIDs 的药物选择和不良反应防治成为重要的临床和经济问题。NSAIDs 的使用应选择恰当和必须的患者, 并尽可能选用最小的剂量和最短的时间, 并尽量避免多种 NSAIDs 联用。长期用药应限于那些不能耐受其他类型的镇痛药、并且能经常随访的患者。对 NSAIDs 消化道不良反应发生高危人群的用药应参照指南并积极采取预防措施。

【关键词】 非甾体消炎药; 上消化道; 不良反应

【中图分类号】 R573

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -03-0006-05

Management of the upper gastrointestinal adverse effect of non-steroid anti-inflammatory drugs

【Writers】 Guo Jin-sheng

【Abstract】 Non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a group of commonly prescribed drugs with anti-inflammatory, analgesic, antipyretic properties. They all have an effect on inhibiting cyclooxygenase (COX) activity and blocking inflammatory prostaglandins synthesis. Based on their selectivity on COX isoenzymes, they were categorized into non-selective COX inhibitors, selective and highly selective COX-2 inhibitors. The clinical usage of NSAIDs may induce gastrointestinal adverse effect to varying degrees, and is one of the major causes of peptic ulcer and upper gastrointestinal bleeding in the patients, especially the high-risk population. In addition, some of the NSAIDs may increase the risk of cardiovascular events including acute myocardial infarction and stroke. The selection of NSAIDs and the prevention of their adverse effects have significant clinical and economic importance. NSAIDs should be administrated to appropriate and obligatory patients, with the minimum dosage and duration, and avoid being used in combination. Long-term administration should be limited to those patients that intolerant to other types of analgesia and compliant with frequent follow-up. For those patients with high risk of gastrointestinal adverse effects of NSAIDs, the selection of drugs should refer to current guideline for NSAIDs use and take preventing measures.

非甾体消炎药 (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 是一组具有抗炎、镇痛、退热作用但又有不同化学结构的药物, 其使用已有 ≥ 3500 年的历史, 是世界范围内最常见的处方药物之一。主要用于关节炎和其他肌肉骨骼疾病, 以及作为镇痛药物用于其他广泛的临床病况。然

而该类药物可能引起不同程度的恶心、反酸、烧心、消化不良和一般的溃疡症状, 甚至严重的出血、穿孔性溃疡等一系列胃肠道不良反应, 是临床引起消化性溃疡和上消化道出血的常见药物^[1], 这使 NSAIDs 的药物选择和不良反应防治成为重要的临床和经济问题。

1 NSAIDs的药物治疗作用和不良反应的发生机制

人类有 2 种 COX 异构酶 (COX-1, COX-2) 被识别。COX-1 为结构型酶, 产生的前列腺素具有胃肠道保护和自稳作用, 因此对 COX-1 的抑制被认为是导致 NSAIDs 消化道不良反应的主要原因; 而诱生型 COX-2 可在炎症等刺激下高度诱导, 是大量炎性前列腺素类物质产生的主要来源, 因此抑制 COX-2 被认为是 NSAIDs 的消炎、镇痛等药理作用的机制。

糜烂和溃疡等胃肠道并发症是 NSAIDs 的主要不良反应。约 25% 的慢性 NSAIDs 使用者可发生溃疡病, 2% ~ 4% 出现出血或穿孔。一项大的荟萃分析结果显示, 服用 NSAIDs 患者胃肠道并发症的总的相对危险度 (RR) 约为 2.4。NSAIDs 上消化道不良反应的产生在于抑制了胃肠道保护性前列腺素 (具有维持胃黏膜血流、增加保护性黏液及碳酸氢盐的产生和分泌的功能) [2-3]。此外一些 NSAIDs 还具有表面损伤作用, 如酸性 NSAIDs (如阿司匹林) 能捕获离子, 减小了胃黏膜表面的疏水性和使氧化磷酸化解偶联, 使上皮屏障功能遭到破坏并使酸反弥散进入黏膜。

2 NSAIDs的分类

至今世界上已有 ≥ 50 种不同的 NSAIDs 投放市场, 根据其化学结构及药物对 COX 异构酶抑制作用的选择性不同可进一步将其分类 (表 1 及表 2)。大量临床流行病学研究的结果证实, NSAIDs 的使用是发生消化性溃疡的独立危险因素, 并且会增加出血、穿孔、胃十二指肠梗阻等严重胃肠道并发症的危险和病死率, 特别是在一些高危人群和患者。不同的 NSAIDs 胃肠道不良反应的发生率和严重程度也明显不同。使用 NSAIDs 引起的不良反应可因住院、手术、胃镜检查 and 服用预防及治疗性药物等使医疗费用增多 [4]。正确选择适合患者的 NSAIDs 种类及对其消化道不良反应的防治具有重要的临床和经济价值。

表 1 NSAIDs的化学结构分类

分类	代表性药物
水杨酸类	阿司匹林
芳基脂酸类	吲哚美辛、双氯芬酸、萘丁美酮、舒林酸
2-芳基丙酸类或布洛芬类	布洛芬、酮洛芬、萘普生
邻氨基苯甲酸或灭酸类	甲氯芬那酸
吡唑烷衍生物	保泰松
昔康类	吡罗昔康、美洛昔康
磺酰苯胺类	尼美舒利
昔布类	塞来昔布、罗非昔布、依托昔布

表 2 NSAIDs对COX异构酶抑制作用的选择性分类

分类	代表性药物	COX-1的 IC ₅₀ /COX-2的IC ₅₀ ¹
非选择性COX抑制药	阿司匹林、吲哚美辛、布洛芬、双氯芬酸等	> 1 ²
选择性COX-2抑制药	尼美舒利、美洛昔康等	0.01 ~ 0.1 ³
高选择性或特异性COX-2抑制药	昔布类如塞来昔布、罗非昔布、依托昔布	0.001 ~ 0.01 ⁴

注: IC₅₀为半抑制浓度; 1 反映COX-2的选择性比; 2 对COX-1和COX-2的抑制作用相似或对COX-1的抑制作用更强; 3 对COX-2的抑制作用更强; 4 高选择性抑制COX-2

3 NSAIDs上消化道不良反应的特殊危险因素和预防

研究发现一些特殊危险因素可引起或加重 NSAIDs 引起的溃疡: ①既往消化性溃疡病史和出血史; ②老年 (> 65 岁); ③伴随其他退行性疾病 (特别是心血管疾病); ④同时使用抗凝药物 (如阿司匹林) 或皮质激素; ⑤大剂量的 NSAIDs 或多种 NSAIDs 合用; ⑦幽门螺杆菌 (Hp) 感染等。其他可能的危险因素有: 饮酒、吸烟等。根据危险因素的程 度可将患者分为高危、中危和低危 3 类: ①高危为既往复杂溃疡 (伴出血、穿孔或梗阻) 发生史, 特别是近期内; 多种危险因素 (> 2 种); ②中危 (1 ~ 2 种危险因素) 为年龄 > 65 岁; 大剂量 NSAIDs 治疗; 既往有非复杂溃疡史; 同时使用阿司匹林 (包括小剂量)、皮质激素或抗凝药物; ③低危为无危险因素。需要注意的是, Hp 是一个独立和叠加的危险因素, 要分别处理。对中、高危人群在选择和使用 NSAIDs 时要特别注意上消化道不良反应的预防。

防止 NSAIDs 胃肠道不良反应发生的最好方法是 [5]: ①尽量避免使用这些药物; ②在使用非选择性 NSAIDs 时尽量选择最小有效剂量, 或选择具有较小的胃肠道反应的非选择性 NSAIDs (如布洛芬); ③使用高选择性 COX-2 抑制药; ④同时使用胃黏

膜保护性药物如制酸药、胃黏膜保护药及前列腺素替代物；⑤其他如戒烟和对Hp阳性患者进行根除Hp的治疗等。

4 药物对NSAIDs上消化道不良反应的预防作用

4.1 预防性药物

预防NSAIDs的上消化道不良反应可通过同时使用H₂受体拮抗药(H₂-RAs)、质子泵抑制药(PPI)、胃黏膜保护药(如前列腺素E₁合成类似物米索前列醇)和高选择性COX-2抑制药而不是非选择性NSAIDs,以及清除Hp而实现。

Cochrane系统综述数据库中的荟萃分析显示,米索前列醇、PPI和双倍剂量的H₂-RAs能有效减少NSAIDs引起的内镜下胃及十二指肠溃疡^[6]。米索前列醇每天800μg比每天400μg减少内镜下胃溃疡发生的效果更好(RR=0.17对0.39, P=0.0012),但米索前列醇特别是大剂量时伴有明显的不良反应(如腹泻等)。标准剂量的H₂-RAs能减少内镜下十二指肠溃疡的危险(RR=0.36, 95% CI 0.18~0.74),但对预防NSAIDs引起的胃溃疡效果不显著(RR=0.73, 95% CI 0.50~1.09)。双倍剂量的H₂-RAs及PPI均能有效减少内镜下十二指肠及胃溃疡的危险(十二指肠溃疡:RR=0.44, 95% CI 0.26~0.74;胃溃疡:RR=0.40, 95% CI 0.32~0.51),并且比米索前列醇的耐受性好。

比较不同COX抑制选择性的NSAIDs上消化道不良反应的系统综述,结果显示高选择性COX-2抑制性NSAIDs的上消化道不良反应显著减少^[6]。治疗骨关节炎、风湿及类风湿关节炎的随机对照临床试验的荟萃分析显示,与非选择性NSAIDs相比,塞来昔布、依托昔布、罗非昔布出现胃肠道不良反应事件特别是严重胃肠道不良反应(穿孔、溃疡、出血或梗阻)的危险均显著减少^[7-9]。

一项含5个随机对照试验比较939例服用非选择性NSAIDs患者清除Hp与否在内镜下有显著的溃疡发生率荟萃分析显示,在清除组患者比非清除组患者溃疡的发生率显著下降(7.4%对

13.3%)。

4.2 预防NSAIDs胃肠道不良反应方法的临床经济学比较

NSAIDs造成的经济负担不仅来自药物价格本身(特别是高选择性COX-2抑制药),还来自对NSAIDs使用后引起的诸多不良反应的预防、诊断和治疗。

尽管选择性COX-2抑制药在引起上消化道不良反应方面优于非选择性NSAIDs,但价格昂贵,可引起较高的成本-效果比(cost-effectiveness ratio, CER)。决策分析模型COX-2抑制药与非选择性NSAIDs的直接费用比较显示,在NSAIDs胃病高危人群前者低于后者,而在无或低危NSAIDs消化道不良反应人群前者高于后者^[10]。因此,从经济学方面考虑的决策是,对低危患者不常规使用COX-2抑制药的危险人群考虑使用:①长期使用最大推荐剂量的传统NSAIDs;②年龄>65岁;③既往溃疡病史;④同时服用加重上消化道不良反应的药物如皮质激素和抗凝药;⑤患有严重合并疾病。

另一种在NSAIDs使用同时应用胃肠道保护性药物(如PPI)也可引起较高的CER。PPI能促进溃疡愈合,对凝血功能没有影响,因此除上述几种NSAIDs胃肠道不良反应发生的高危人群外,还有以下几种情况也考虑用PPI进行保护:①具有心血管疾病和需要预防性使用小剂量阿司匹林抗凝的患者;②原有消化性溃疡病史以及在使用选择性和高选择性COX-2抑制药治疗时发生溃疡的患者。

有关高选择性COX-2抑制药与非选择性NSAIDs联合PPI、H₂-RAs或米索前列醇治疗方案的CER的比较研究较少,一项通过决策分析模型进行的研究结果显示前2种方案CER优于联合H₂-RAs或米索前列醇的治疗方案;进一步分析的结果提示使用COX-2抑制药治疗的增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)低于NSAIDs联合PPI等胃肠道保护性药物^[11],使用COX-2抑制药的ICER

为 5651 美元 / 质量调整寿命年 (quality-adjusted life year, QALY); 而 NSAIDs 联合 PPI 为 355747 美元 /QALY, 因此单独选择 COX-2 抑制药在经济上优于联合用药方案。但敏感性分析显示这一评价结果对 PPI 的价格、COX-2 抑制药的不良反应发生率敏感, PPI 价格的降低会改变这一经济学上的比较。因此该项研究仅具参考价值。

4.3 高选择性COX-2抑制药使用的心血管事件

在临床随机对照研究结果支持高选择性 COX-2 抑制药比传统的非选择性 NSAIDs 减少了胃肠道不良反应发生的同时, 发现高选择性 COX-2 抑制药 (特别是罗非昔布, 该药目前已在全球撤药) 可增加患者的心血管事件如心肌梗死和卒中的危险 (RR = 2.36, 95% CI: 1.38 ~ 4.02) [12-13]。其生物学机制有多方面, 并与 COX-2 的合成部位有关。如成熟的血小板没有 COX-2, 但存在 COX-1 并能合成有血小板聚集和血管收缩作用的血栓素 A₂ (TXA₂), 高选择性 COX-2 抑制药在抑制 COX-2 来源的保护性前列环素 (有抑制血小板、血管扩张、抗炎作用) 产生的同时, 不能抑制 COX-1 来源的 TXA₂, 因而能增强对血栓形成和高血压刺激的反应, 并启动和加速动脉粥样硬化。这一心血管事件危险可能在不同的 NSAIDs 有差别, 并可能具有剂量和时间依赖的效果 [14]。因此目前美国食品药品监督管理局 (FDA) 推荐 COX-2 抑制药应被限制为仅对一些仔细选择的患者使用的 2 线或 3 线药物。进一步研究有待于进行, 以识别使用 COX-2 抑制药最可能获益或受到危害的人群、小剂量阿司匹林等联合治疗是否能减少 COX-2 抑制药诱发的心血管事件的危险, 以及 COX-2 抑制药在慢性使用剂量下是否会导致心血管事件危险的转化。

5 NSAIDs临床应用指南

目前推荐的 NSAIDs 使用的临床指南见表 3 [15]。

表 3 NSAIDs使用的临床指南 [15]

	胃肠道不良反应危险		
	无/低危	中危	高危
低心血管事件危险 (无需阿司匹林)	单用 NSAIDs (采用最小有效剂量的、最少发生溃疡的 NSAIDs)	NSAIDs ± PPI/米索前列醇	如有可能采用替代药物治疗或用 COX-2 抑制药 + PPI/米索前列醇
高心血管事件危险 (需小剂量使用阿司匹林)	萘普生 ± PPI/米索前列醇	萘普生 + PPI/米索前列醇	避免 NSAIDs 或 COX-2 抑制药, 使用替代药物治疗

提供考虑的治疗选择 (证据级别) [16] 为: ①需使用 NSAIDs 治疗的胃肠道不良反应高危患者 (如既往溃疡、出血或多种胃肠道不良反应危险因素), 应接受替代治疗 (如氯吡格雷), 或如果必须抗炎治疗, 选择 COX-2 抑制药, 并同时使用米索前列醇或大剂量 PPI (1B); ②胃肠道不良反应中危患者可单独使用 COX-2 抑制药或非选择性 NSAIDs 加米索前列醇或一种 PPI (1B); ③胃肠道不良反应低危患者如没有危险因素可用非选择性 NSAIDs (1A); ④建议使用消炎镇痛药并因心血管疾病需小剂量阿司匹林治疗的患者可使用萘普生加米索前列醇或 PPI (2C); ⑤有中危胃肠道不良反应和高危心血管事件的患者应使用萘普生联合米索前列醇或 PPI 治疗, 有高胃肠道不良反应和高心血管事件危险的患者应避免使用 NSAIDs 或昔布类, 应处方替代药物 (2C); ⑥所有将开始长期传统 NSAIDs 治疗的患者无论危险状态均应考虑检测 Hp, 并对阳性患者进行治疗 (1A)。(证据级别: 1 强烈支持推荐; 2 支持推荐; 3 对推荐的支持模棱两可; 4 不支持推荐。推荐强度: A 较强的证据来源于多个发表的、较好的随机对照试验或较好设计的荟萃分析; B 较强的数据来自至少单个发表的随机对照试验或设计良好的队列或配对的病例-对照研究; C 基于临床证据或较好设计但是非对照或非随机化临床试验的专家的共识意见。)

需注意的是所有 NSAIDs (包括昔布类药物) 在活动性消化性溃疡中均为禁忌证; 此外昔布类药物与其他非选择性 NSAIDs 也都不同程度地与心血管事件危险有关, 特别是在那些长期大剂量使用的患者。

(下转第 23 页)

2 trial of sorafenib versus sorafenib and low-dose interferon alfa in patients with advanced renal cell carcinoma: clinical and biomarker analysis [J]. Cancer, 2010, 116: 57-65.

- [16] Azad NS, Posadas EM, Kwitkowski VE, et al. Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 3709-3714.
- [17] Sosman JA, Flaherty KT, Atkins MB, et al. Updated results of phase I trial of sorafenib (S) and bevacizumab (B) inpatients with metastatic renal cell cancer (mRCC) [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: abstract 5011.
- [18] Sosman J, Puzanov I. Combination targeted therapy in advanced renal cell carcinoma [J]. Cancer, 2009, 115: S2368-S2375.
- [19] Rosenberg J, Weinberg V, Claros C, et al. Phase I study of sorafenib and RAD001 for metastatic clear cell renal cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: abstract 5109.
- [20] Tomasello L, Sertoli MR, Rubagotti A, et al. Combination of sorafenib and weekly gemcitabine in patients (pts) with metastatic renal cell Cancer (MRCC): A phase II study, preliminary results [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: S5096.
- [21] Jeske S, Tagawa ST, Milowsky MI, et al. Sorafenib (S) plus

gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) for advanced renal cell carcinoma (RCC): Updated phase I results from a phase I/II trial (NCI6981) [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: S5096.

- [22] Carter CA, Chen C, Brink C, et al. Sorafenib is efficacious and tolerated in combination with cytotoxic or cytostatic agents in pre-clinical models of human non-small cell lung carcinoma [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2006, 25: 126-129.
- [23] Kondo T, Hashimoto Y, Kobayashi H, et al. Presurgical targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors for advanced renal cell carcinoma: clinical results and histopathological therapeutic effects [J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40: 1173-1179.
- [24] Di Silverio F, Sciarra A, Parente U, et al. Neoadjuvant therapy with sorafenib in a advanced renal cell carcinoma with venacava extension submitted to radical nephrectomy [J]. Urol Int, 2008, 80: 451-453.
- [25] Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with Sstage II or higher renal cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 1502-1507.
- [26] 赵欣, 马建辉. 肾癌辅助治疗的临床试验回顾及展望 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2010, 31: 429-431.

(上接第 9 页)

【参考文献】

- [1] Yeomans ND. The ulcer sleuths: The search for the cause of peptic ulcers [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26:S35-S41.
- [2] Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself [J]. Physiol Rev, 2008, 88: 1547-1565.
- [3] Suleyman H, Albayrak A, Bilici M, et al. Different mechanisms in formation and prevention of indomethacin-induced gastric ulcers [J]. Inflammation, 2010, 33:224-234.
- [4] Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects [J]. Pharmacoeconomics, 2003, 21:623-650.
- [5] Vonkeman HE, van de Laar MA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention [J]. Semin Arthritis Rheum, 2010, 39:294-312.
- [6] Roston A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAIDs-induced gastroduodenal ulcers [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2002:CD002296.
- [7] Hooper L, Brown TJ, Elliott R, et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review [J]. BMJ, 2004, 329:948.
- [8] Moore A, Phillips C, Hunsche E, et al. Economic evaluation of etoricoxib versus non-selective NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients in the UK [J].

Pharmacoeconomics, 2004, 22:643-660.

- [9] Gamer SE, Fidan DD, Frankish RR, et al. Rofecoxib for rheumatoid arthritis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005:CD003685.
- [10] Rahme E, Barkun AN, Adam V, et al. Treatment costs to prevent or treat upper gastrointestinal adverse events associated with NSAIDs [J]. Drug Saf, 2004, 27:1019-1042.
- [11] Yun HR, Bae SC. Cost-effectiveness analysis of NSAIDs, NSAIDs with concomitant therapy to prevent gastrointestinal toxicity, and COX-2 specific inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Rheumatol Int, 2005, 25:9-14.
- [12] Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: culminate meta-analysis [J]. Lancet, 2004, 364:2021-2029.
- [13] Becker RC. COX-2 inhibitors [J]. Tex Heart Inst J, 2005, 32:380-383.
- [14] Salvo F, Fourier-Réglat A, Bazin F, et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials [J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89:855-866.
- [15] Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities [J]. J Clin Invest, 2006, 116:4-15.
- [16] Lanza FL, Chan FKL, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104:728-738.