

《国家基本药物目录》(2009版)中非甾体抗炎药的临床安全性

蔡林*, 潘楠楠, 石珊珊(解放军第181医院药剂科, 广西桂林 541002)

中图分类号 R971.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)12-1140-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.12.31

摘要 目的:为《国家基本药物目录》(2009版)中非甾体抗炎药的临床合理应用提供参考。方法:查阅近年有关文献,对列入目录的阿司匹林、对乙酰氨基酚、布洛芬、双氯芬酸、吲哚美辛的临床应用、不良反应及其预防等进行归纳和总结。结果与结论:5种非甾体抗炎药临床主要应用于解热、镇痛、消炎以及某些肿瘤的防治。其上市应用后发生的不良反应以消化系统、泌尿系统损害,肝、肾功能损害和过敏反应为主。虽然药物分类相同,但不同的非甾体抗炎药的药效和不良反应存在区别,临床应用中要针对不同情况合理选用药物。

关键词 非甾体抗炎药;国家基本药物目录;临床安全性;合理应用

非甾体抗炎药是一类不含有甾体结构的抗炎药,自1898年首次合成出阿司匹林后,100多年来,已有百余种上千个品牌上市,这类药物包括阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、萘普生、萘普酮、双氯芬酸、布洛芬、尼美舒利、罗非昔布、塞来昔布等。我国卫生部公布的《国家基本药物目录·基层医疗卫生机构配备使用部分》(2009版)中,包含了阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、双氯芬酸、布洛芬共5种非甾体抗炎药。

随着非甾体抗炎药临床使用的增多,这类药物的安全性问题也越来越受到临床医师、药师、患者乃至全社会的关注。2008年,国家食品药品监督管理局发布了《关于修订非甾体抗炎药处方药说明书的通知》,决定对非甾体抗炎药处方药的说明书进行修订,而这次修订的主要内容是对非甾体抗炎药可能引发的心脑血管和消化道方面的不良反应附上相当详细的说明与解释。因此,客观、全面地认识非甾体抗炎药的临床效果、应用范围、不良反应,并了解预防不良反应的措施,具有重要的现实意义。本文拟就相关问题作一探讨。

1 临床应用概述

1.1 解热作用

李雪曦等^[1]采用布洛芬混悬液灌肠治疗高热惊厥患儿72例,以用安痛定、地西洋肌肉注射作对照治疗71例患儿。结果,布洛芬混悬液在总有效率、止惊效果和退热时间方面均优于对照药物,且差异有统计学意义。余志红等^[2]采用双氯芬酸钠栓治疗体温高于38.5℃的患者,以洛索洛芬钠片为对照。结果,两种药物降温的总有效率无显著性差异,但双氯芬酸钠栓降温的速度和强度优于洛索洛芬钠片。2010年11月,美国

食品与药品管理局(FDA)批准了Cadence制药公司开发的对乙酰氨基酚注射剂Ofirmev用于退热以及治疗轻至中度疼痛和辅助阿片类止痛药物治疗中至重度疼痛^[3]。

1.2 镇痛作用

李雪梅^[4]采用吲哚美辛栓治疗肾绞痛患者,以山莨菪碱注射液为对照,观察并比较两组的镇痛效果和和不良反应。结果,吲哚美辛栓镇痛的总有效率为93.33%,高于山莨菪碱注射液的76.67%;吲哚美辛栓的不良不良反应发生率为0,低于山莨菪碱注射液的25%。杜星男等^[5]采用布洛芬治疗骨外科手术术后疼痛患者50例。结果,有44例止痛效果好,需用哌替啶的只有6例。刘杰等^[6]将60例膝关节骨关节炎患者均分为3组,分别外用双氯芬酸柔性纳米脂质体、双氯芬酸钠乳剂和石蜡油,并分别在第0、3、7、14天依据“加拿大西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数”标准进行疼痛评分。结果,使用双氯芬酸柔性纳米脂质体、双氯芬酸钠乳剂的患者在第3、7、14天疼痛评分均较前几天有显著降低,疼痛明显改善。

1.3 消炎作用

李斌等^[7]采用布洛芬混悬液治疗上呼吸道感染患儿90例,与服速效感冒冲剂的患儿进行比较分析。结果,布洛芬混悬液治疗后,患儿72h内体温恢复正常,其他症状、体征大部分消失或好转的占97.8%,高于速效感冒冲剂的82.2%;且布洛芬混悬液治疗后,患儿的发热、鼻塞、流涕、声嘶、嗜睡等症状均得到了明显的改善,与速效感冒冲剂比较差异有统计学意义。

1.4 对肿瘤的防治作用

李超等^[8]研究了对乙酰氨基酚联合外照射对脑胶质瘤

capecitabine and cisplatin plus bevacizumab (bev) or placebo in patients (pts) with advanced gastric cancer[J]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2012, 30(Suppl 4):5.

[16] Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Dogan Y, et al. Capecitabine and docetaxel for advanced gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18S):4 068.

[17] Sym S, Chang H, Ryu M, et al. A phase II study of neo adjuvant chemotherapy with docetaxel, capecitabine and cisplatin (DXP) in patients with advanced unresectable

or intra-abdominal metastatic gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18S):4 640.

[18] Luo HY, Xu RH, Wang F, et al. Phase II trial of XELOX as first-line treatment for patients with advanced gastric cancer[J]. *Chemotherapy*, 2010, 56(2):94.

[19] Moehler M, Kanzler S, Geissler M, et al. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(1):71.

(收稿日期:2012-04-27 修回日期:2013-01-10)

* 副主任药师, 硕士。研究方向:医院药学。电话:0773-2081641。E-mail:cailin181@163.com

SHG-44细胞株照射存活后代增殖的影响。结果,小剂量对乙酰氨基酚可提高SHG-44细胞照射后存活后代细胞的放射敏感性,其可能的机制为诱导细胞阻滞在对放射敏感的G₂/M期并能诱导其凋亡。马骏飞等^[9]研究发现,布洛芬能抑制肝癌细胞增殖,且抑制作用与处理时间和药物浓度呈正比,其作用机制可能与调控β-catenin信号通路,影响β-catenin的表达和定位,调节下游相关靶基因的转录有关。陈娜娜等^[10]研究了双氯芬酸对体外培养的人肝细胞癌HepG2、Hep3B细胞和正常肝细胞系L02、QSG7701细胞以及正常人皮肤成纤维细胞Fb的环氧酶2(Cyclooxygenase 2, COX-2)mRNA的表达。结果发现,肝细胞癌HepG2、Hep3B细胞和正常肝细胞L02均高表达COX-2 mRNA,正常肝细胞QSG7701微弱表达COX-2 mRNA,正常人皮肤成纤维细胞Fb不表达COX-2 mRNA。双氯芬酸可抑制HepG2、Hep3B细胞和L02细胞的增殖,但对QSG7701细胞的作用较弱,对Fb细胞仅在浓度超过200 μmol/L时才表现出细胞毒性,这提示双氯芬酸可能是通过COX-2途径对细胞产生抗增殖作用的。已有研究表明^[11-15],吲哚美辛可抑制结肠癌细胞HCT116、前列腺癌细胞DU145、喉癌Hep-2细胞的增殖,可诱导胃癌细胞MGC-803的凋亡,还可逆转肺癌耐药。

2 不良反应情况

2.1 阿司匹林的不良反应^[16-19]

阿司匹林在临床应用中的不良反应多发生在胃肠道,主要有胃溃疡、结肠出血、上消化道出血等;多发生于中老年患者,男性发生比例高于女性。其胃肠道反应与给药方式无关,但阿司匹林肠溶片的胃肠道反应较普通片剂更少发生。

2.2 对乙酰氨基酚的不良反应^[20-27]

对乙酰氨基酚在临床应用中的不良反应多为肝、肾功能损害和过敏反应,主要有肝细胞损害、肾损害、药疹等。其不良反应多与服用剂量过大有关,故建议每日剂量不能超过2 g。服用含有对乙酰氨基酚成分的药物时,不能饮酒,因为酒精与对乙酰氨基酚的反应性产物N-乙酰-对苯醌亚胺对肝、肾有剧烈的毒性。不良反应多发生于中青年患者,男性发生比例高于女性;发生不良反应时间多在第1天,短则几分钟,多则几天。

2.3 布洛芬的不良反应^[28-31]

布洛芬在临床应用中的不良反应主要有肾功能衰竭、过敏性休克、消化道出血、高血压等;不良反应多发生于中老年患者,而男性和女性的发生率相当;布洛芬胶囊引起的不良反应较其他剂型多;不良反应发生时间从几分钟到几年不等,大多发生在3 d之内。

2.4 双氯芬酸的不良反应^[32-35]

双氯芬酸在临床应用中的不良反应以泌尿系统、消化系统损害以及过敏反应为主,表现为肾功能衰竭、血尿、消化道出血、药疹、过敏性休克等;多发生于中老年患者,与性别关系不大;口服给药引起的不良反应较其他方式多;不良反应多发生在3 d之内。

2.5 吲哚美辛的不良反应^[36-40]

吲哚美辛在临床应用中的不良反应以消化系统、循环系统、泌尿系统损害和过敏反应为主,表现为消化道出血、高血压、血尿、哮喘、皮疹等;男性发生率高于女性,但与年龄没有相关性;口服剂型与栓剂都有不良反应发生,但前者的发生率

相对较高;发生时间多在3 d之内。

3 导致不良反应的因素分析^[41-45]

通过对非甾体抗炎药不良反应的回顾性分析发现,胃肠道反应是这类药物最常见的不良反应,其次有肝、肾损害和过敏反应等,这在临床应用中得到了证实。药物在临床应用过程中,发生不良反应的因素较多,比如药物自身的质量优劣、患者的个体差异、医师用药的合理性等。引起非甾体抗炎药不良反应的因素主要有:(1)药物选择不当;(2)服用剂量过大或服用时间过长;(3)不合理的联合用药;(4)不合理的给药方式;(5)个体差异,敏感体质者的不良反应发生率较高。

4 不良反应的预防^[39-45]

任何一种药物都会有不良反应,因此在临床应用中,用药的根本是平衡好患者用药的益处与危害的关系,尽可能在发挥药物的功效的同时减少其不良反应。可以从以下几个方面考虑预防非甾体抗炎药的不良反应。

4.1 准确诊断,正确选择药物

非甾体抗炎药都具有解热、抗炎、镇痛的作用,但不同作用机制的药物其治疗作用的侧重点和不良反应特点不同。如,双氯芬酸对炎症活动期抗炎作用较强;吲哚美辛对炎症控制后的止痛效果较好,且治疗强直性脊柱炎疗效显著,副作用较少;布洛芬对上消化道的危险较其他非甾体抗炎药低50%,且是FDA批准的唯一可用于婴幼儿退热的非甾体抗炎药;阿司匹林肠溶片比普通阿司匹林片的副作用少。应注意的是,老年人在应用非甾体抗炎药时,宜选择半衰期短的药物,避免药物在体内的蓄积。

4.2 避免和减少不合理的联合用药

阿司匹林与奈普生合用后血中浓度会有所降低,而与吲哚美辛合用抗炎效果会被降低;阿司匹林与维生素C联用可降低其对胃黏膜的损伤;阿司匹林与具有抗凝和抗血小板活性的药物合用,会导致患者出、凝血功能异常;β受体阻滞药、利尿药、钙拮抗药与非甾体抗炎药合用时可能会减弱降压作用。

4.3 控制好给药剂量、方法和疗程

肠溶片和缓释剂型的药物应在餐前服用,肠溶片在碱性环境下才会崩解释放,若餐后服用,胃内酸性降低,会导致药物在胃内停留时间延长并可在胃中释放,增加胃肠道反应;普通的剂型则应在餐后或餐中服用。一般情况下,用于解热服用3 d,用于止痛服用5 d,不得长期或大剂量服用。给药剂量应从小剂量开始,不能一次用量过大。FDA在2009年曾建议将对乙酰氨基酚的单次最大剂量限定为650 mg。《神经学》杂志曾发布过一份研究报告,指出大量使用非甾体抗炎药的老人中痴呆症的发生率比少量或不使用的老人高出了66%。

5 结语

非甾体抗炎药临床应用较为广泛,其可靠的临床效果已经受到广泛认可,然而其上市后大规模应用后的不良反应逐渐被发现,其安全性问题已经受到包括FDA在内的各国药监部门重视。通过本文对其临床安全性信息的分析,提示应从准确诊断,正确选择药物,避免和减少不合理的联合用药,控制好给药剂量、方法和疗程等方面预防不良反应的发生。临床应积极开展安全性集中监测,全面掌握非甾体抗炎药不良反应的发生率、特点,为临床合理用药提供准确的数据。

参考文献

[1] 李雪曦.布洛芬混合液直肠给药治疗小儿高热惊厥72例

- 临床疗效观察[J].吉林医学,2011,32(34):7280.
- [2] 余志红,王新荣,王奕,等.双氯芬酸钠栓退高热的临床观察[J].中国医院药学杂志,2011,31(12):1042.
- [3] FDA. Management of mild-to-moderate pain, for the management of moderate-to-severe pain with adjunctive opioid analgesics, and for the reduction of fever[EB/OL]. (2010-11-02)[2012-10-20]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022450Orig1s000Approv.pdf.
- [4] 李雪梅.吲哚美辛栓治疗肾绞痛60例临床疗效观察[J].临床合理用药,2012,5(3B):58.
- [5] 杜星男,孙磊,孙海光,等.布洛芬用于骨外科术后疼痛治疗的疗效观察[J].中国民康医学,2011,23(10):1215.
- [6] 刘杰,李康华,梁清华,等.外用双氯芬酸柔性纳米脂质体治疗膝关节骨关节炎的临床疗效观察[J].湖南师范大学学报:医学版,2011,8(3):38.
- [7] 李斌,甄党霞.布洛芬混悬液治疗小儿上呼吸道感染90例疗效分析[J].吉林医学,2012,33(11):2328.
- [8] 李超,李莉,周菊英,等.对乙酰氨基酚联合外照射对脑胶质瘤细胞照射后代增殖的影响[J].苏州大学学报:医学版,2008,28(6):919.
- [9] 马骏飞,赵迎泽,李青岭,等.布洛芬对肝癌细胞HepG2增殖及wnt/ β -catenin信号通路的影响[J].生物技术通报,2009(2):132.
- [10] 陈娜娜,吴曙光.双氯芬酸的抗增殖作用与细胞内环氧酶-2表达水平的关系[J].沈阳药科大学学报,2006,23(9):590.
- [11] 王国强,方涪靖,卢震海,等.吲哚美辛对结肠癌细胞HCT116的影响及机制探讨[J].实用医学杂志,2012,28(11):1756.
- [12] 庞瑞萍,胡品津,曾志荣,等.吲哚美辛通过Akt/GSK3 β /NAG-1信号通路诱导胃癌细胞的凋亡[J].中国病理生理杂志,2011,27(8):1513.
- [13] 才久波,张彩霞,高继东.吲哚美辛对A549/DDP细胞摄取^{99m}Tc^m-MIBI的影响及其逆转耐药性的机制[J].现代肿瘤医学,2010,18(6):1072.
- [14] 孙吉凤,王为方,赵晓东,等.吲哚美辛对喉癌细胞Hep-2增殖与凋亡及COX-2蛋白表达的影响[J].中国实验诊断学,2007,11(3):372.
- [15] 苏江浩,刘军,朱加庚,等.吲哚美辛对前列腺癌DU145细胞增殖与凋亡的影响及机制探讨[J].山东医药,2008,48(30):9.
- [16] 梁通流.阿司匹林导致胃溃疡的临床观察与分析[J].吉林医学,2012,33(6):1210.
- [17] 杨营军,温聪慧.肠溶阿司匹林致缺血性卒中患者结肠出血37例临床分析[J].当代医学,2010,16(2):16.
- [18] 陈楚雄,马再鸿,曾美仪.阿司匹林致老年人上消化道出血的临床药物研究[J].中国现代药物应用,2009,3(19):26.
- [19] 新怡康.普通阿司匹林、阿司匹林肠溶片临床应用胃肠道不良反应的比较[J].临床和实验医学杂志,2006,5(8):1201.
- [20] 鞠廷学,李钦,赵晓飞.口服扑热息痛致药疹1例[J].海军医学杂志,2007,28(3):278.
- [21] 匿名.扑热息痛偷偷给肝“下毒”[J].肝博士,2008(5):51.
- [22] 杨则雄.扑热息痛致咽喉壁黏膜巨大血肿1例[J].沈阳部队医药,2011,24(4):225.
- [23] 王生俊.扑热息痛的毒副作用与酒精[J].北方药学,2010,7(3):45.
- [24] 令狐红霞.扑热息痛致溶血性贫血1例[J].山东医药,2007,47(25):6.
- [25] 黄英华,吴晓丽.扑热息痛致肝细胞损害2例报告[J].吉林大学学报:医学版,2007,33(1):70.
- [26] 顾兴丽,孙继红,季晖.扑热息痛肝损伤机制研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2009,14(5):596.
- [27] 王宏伟,李彩霞.对乙酰氨基酚致34例不良反应分析[J].疾病监测与控制杂志,2011,5(11):666.
- [28] 孟云辉.布洛芬致急性肾功能衰竭[J].药物不良反应杂志,2009,11(5):314.
- [29] 姚冰,彭晓燕,陈明巧.布洛芬致过敏性休克1例[J].医药导报,2007,26(12):1518.
- [30] 李芝勇,黎静梅.布洛芬胶囊致过敏性休克1例[J].人民军医,2008,51(6):403.
- [31] 刘莉.布洛芬致消化道出血4例临床报道[J].中国现代医药杂志,2009,11(3):61.
- [32] 彭卫珍,陈华,孔令春.双氯芬酸钠致不良反应46例分析[J].医药导报,2012,31(3):392.
- [33] 阮莲芝.75例双氯芬酸制剂的不良反应文献分析[J].中国临床药学杂志,2009,18(2):113.
- [34] 黄秋明.双氯芬酸所致不良反应63例分析[J].中国药师,2009,12(1):113.
- [35] 杨宝峰,韩永龙,李丽辉.73例双氯芬酸致不良反应分析[J].中国伤残医学,2008,16(4):113.
- [36] 王卉,舒勤.吲哚美辛栓不良反应2例分析[J].临床误诊误治,2011,24(4):92.
- [37] 李叶青,郭艾.吲哚美辛引起高血压1例[J].中国社区医师:医学专业,2010,12(25):154.
- [38] 王志华.吲哚美辛诱发支气管哮喘32例临床分析[J].军医进修学院学报,2009,30(1):44.
- [39] 濮永杰,赵雨晋,吴逢波,等.137例吲哚美辛口服制剂不良反应文献分析[J].中国药房,2010,21(36):3435.
- [40] 张琰.吲哚美辛栓不良反应的回顾性分析[J].华西医学,2010,25(3):576.
- [41] 袁华,张玉凤,刘治军.阿司匹林与其他药物的相互作用[J].临床药物治疗杂志,2009,7(3):38.
- [42] 傅得兴.非甾体抗炎药的不良反应及其预防[J].中国药学杂志,1999,34(2):129.
- [43] 王艳芳,王红勤,张钰.非甾体抗炎药的不良反应及预防[J].疾病监测与控制杂志,2009,3(1):53.
- [44] 杨桂菊.非甾体抗炎药的合理应用[J].中国现代药物应用,2011,5(21):123.
- [45] 王丽萍.非甾体抗炎药的应用及其安全性[J].中国医疗前沿,2010,5(16):22.

(收稿日期:2012-11-26 修回日期:2013-01-31)