

• 药物与临床 •

尼美舒利治疗类风湿关节炎和骨性关节炎的临床研究

戴生明 韩星海 施冶青 刘 U 孟济明(第二军医大学长海医院风湿免疫科 上海 200433)

摘要 目的: 观察国产尼美舒利对类风湿关节炎(RA)和骨性关节炎(OA)的疗效和安全性。方法: 选取RA患者59例和OA患者44例。po 尼美舒利片 100 mg, bid; 对照组 po 布洛芬缓释胶囊 300 mg, bid。治疗时间为4wk。分别观察治疗前后临床指标和炎性实验指标的变化。结果: 尼美舒利治疗RA 4wk后, 疼痛程度、压痛关节数、关节压痛指数、关节肿胀指数、握力、晨僵时间、血沉均显著改善。对RA的总有效率为83.3%。治疗OA 4wk后, 膝关节活动痛、15m行走时间、日常活动能力及病人综合评估均有显著改善。对OA的总有效率为75.0%。其不良反应总发生率为19.2%, 以胃肠道反应为常见(9.6%)。尼美舒利对RA和OA的疗效及不良反应的发生率与布洛芬相比均无显著性差异。结论: 尼美舒利对RA和OA的疗效及不良反应的发生率均与布洛芬相当。

关键词 非甾体抗炎药; 尼美舒利; 布洛芬; 类风湿关节炎; 骨性关节炎

Therapeutic efficacy and safety of nimesulide in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients

Dai Shengming, Han Xinghai, Shi Yeqing, Liu Yu, Meng Jiming (Department of Rheumatology & Immunology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To test the efficacy and safety of nimesulide in patients with rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) of knee. **METHODS:** 59 RA patients and 44 OA patients as defined by the American College of Rheumatology criteria were treated with oral nimesulide tablet 100 mg twice daily or ibuprofen 300 mg sustained release capsule twice daily for four weeks. **RESULTS:** In patients with RA, VAS value, pain, Ritchie joint index, grip strength of hands, and morning stiffness improved significantly after treatment. In patients with OA of knee, overall pain, pain on movement, walking time, global efficacy and quality of life scores showed good levels of improvement compared with baseline. In 83.3% of RA patients and 75.0% of OA patients, nimesulide was effective. The frequent events reported were gastrointestinal disorders, occurring in 9.6% of nimesulide patients. The total incidence of adverse reactions was 19.2% in nimesulide patients. There were no significant differences in efficacy and safety between the treatment groups. **CONCLUSION:** The efficacy and safety of nimesulide are equivalent to those of ibuprofen.

KEY WORDS non-steroidal anti-inflammatory drugs; nimesulide; ibuprofen; rheumatoid arthritis; osteoarthritis

非甾体抗炎药(NSAID)是类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)和骨性关节炎(osteoarthritis, OA)等关节炎性疾病最常用的药物,可缓解关节疼痛和减轻关节炎症。但由于副作

用较多,尤其是胃肠道副反应,而限制了该类药的长期应用。Vane等首先认识到NSAID的副作用和抗炎作用均是因为环加氧酶(COX)受到抑制。新近认为NSAID的抗炎作用是由于

COX-2 受到抑制; 而其副作用则是由于 COX-1 受到抑制^[1]。故选择性 COX-2 抑制剂将可减轻副作用。尼美舒利(nimesulide, NIM) 为 4-硝基-2-苯氧甲磺酰苯胺, 对 COX-2 具有较高的选择性^[2]。NIM 于 1992 年首先在法国上市, 于 1998 年在国内正式上市。为考察其疗效和安全性, 我们比较了国产 NIM 片和布洛芬缓释胶囊(IBU) 对 RA 和 OA 的疗效和副作用。

1 对象与方法

1.1 病例选择

59 例 RA 和 44 例膝 OA 病人均为本院风湿科门诊或住院患者。RA 的诊断根据美国风湿病学院 1987 年诊断标准, IV 期患者或服用激素者除外。膝 OA 的诊断根据美国风湿病学院的临床标准, 即①一个月来大多数日子膝痛; ②关节活动时响声; ③晨僵 < 30min; ④年龄 ≥ 38a; ⑤膝关节骨性肿胀伴弹响; ⑥膝关节骨性肿胀不伴弹响。符合①②③④或①②③⑤或①⑥者可诊断膝 OA。NIM 组: RA 32 例(男 5 女 27), 平均年龄(48 ± 15) a, 平均病程(58 ± 57) mo; OA 20 例(男 4 女 16), 平均年龄(59 ± 7) a, 平均病程(40 ± 43) mo。IBU 组: RA 27 例(男 3 女 24), 平均年龄(49 ± 10) a, 平均病程(50 ± 42) mo; OA 23 例(男 4 女 20), 平均年龄(56 ± 10) a, 平均病程(35 ± 36) mo。受试者无严重的心、肝、肾、肺等器官疾患及无活动性溃疡史。

1.2 方法

po NIM 片(广东健力宝药业) 100 mg, bid, 于早、晚餐后服用; 对照组 po IBU 缓释胶囊(中美天津史克制药) 300 mg, bid, 于早、晚餐后服用。共观察 4wk。试验前停用其它 NSAID, 服用安慰剂进行为期 7d 的清洗, 然后进入试验。在试验过程中不加用具有抗炎、镇痛和免疫调节作用的药物, 以免影响结果的评定。试验前服用免疫调节药满 3mo 作用仍不明显者, 该免疫调节药可继续服用, 但剂量、用法维持不变。RA 受试前后分别记录: 休息痛(疼痛程度采用 10 cm 目视模拟标尺法)、压痛关节数、关节压痛指数、肿胀关节数、关节肿胀指数、握力、晨僵

时间、病人评估及实验室检查(血沉、C-反应蛋白、类风湿因子)。OA 受试前后分别记录: 膝关节活动痛(采用 10 cm 目视模拟标尺法)、15m 行走时间、关节压痛度、日常活动(上楼、下楼、下蹲)能力评分、病人的综合评估(采用 10 cm 目视模拟标尺法)。安全性评价: 观察并记录药物不良反应, 有严重反应则停药; 还检查血常规、肝肾功能、尿常规、大便隐血。

疗效评判标准: 临床症状和体征及血沉改善不到 30% 为无效; 改善 30% ~ 49% 为好转; 改善 50% ~ 74% 为有效; 改善 75% 以上为显效。

1.3 统计学处理

治疗前后各观察指标用均数 ± 标准差表示。治疗前后各观察指标的比较采用配对 t 检验; 组间观察指标的比较采用非配对 t 检验; 组间疗效的比较采用 Ridit 分析; 两组间不良反应的发生率的比较采用 X^2 检验。P < 0.05 为显著性检验水准。

2 结果

2.1 对 RA 的疗效

NIM 治疗 RA 4wk 后, 疼痛程度、压痛关节数、关节压痛指数、关节肿胀指数、握力、晨僵时间、血沉及病人评估均显著改善, 关节肿胀数与 C-反应蛋白无显著变化(见表 1)。这些指标的变化与 IBU 治疗组相似。在试验前后, 两治疗组的临床指标及血沉、CRP、RF 滴度分别比较均无显著差异。NIM 治疗 RA 的总体疗效为 83.3%, 其中有效率+ 显效率为 63.3%。经 Ridit 分析, NIM 治疗 RA 的疗效与 IBU 相似, 无显著差异(见表 2)。经过治疗, 两组患者的类风湿因子滴度均无显著变化。

2.2 对膝 OA 的疗效

NIM 治疗膝 OA 4wk 后, 膝关节活动痛、15m 行走时间、日常活动能力及病人综合评估均有显著改善, 关节压痛无显著改善。这些指标的变化与 IBU 治疗组基本相似(见表 3)。NIM 治疗膝 OA 的总体疗效为 75.0%, 其中有效率+ 显效率为 30.0%。经 Ridit 分析, NIM 治疗膝 OA 的疗效与 IBU 无显著差异(见表 4)。

表 1 RA 患者治疗前后临床指标及主要实验指标的变化

指 标	NM		IBU	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
休息痛	8.6±1.8	4.5±2.6 [*]	8.2±2.1	4.1±1.4 ^{**}
压痛关节数	9.2±11.3	5.6±4.3 [*]	11.8±7.5	7.2±5.3 [*]
关节压痛指数	16.5±10.0	8.7±6.5 [*]	19.4±9.2	10.3±9.2 [*]
肿胀关节数	5.6±4.8	3.9±3.4	5.8±4.9	3.6±3.6
关节肿胀指数	8.5±6.6	4.3±4.0 [*]	9.1±6.2	4.3±3.8 [*]
握力(mmHg)左	63±41	108±51 [*]	77±47	116±34 [*]
右	85±38	123±66 [*]	98±49	139±54 [*]
晨僵时间(min)	110±83	40±35 ^{**}	101±74	37±39 ^{**}
血沉(mm/h)	48±27	25±15 [*]	59±28	26±21 [*]
C-反应蛋白(mg/L)	59±54	36±44	63±48	44±35

治疗前后比较: * P < 0.05, ** P < 0.01

表 2 NIM 治疗 RA 的疗效

组 别	例 数	无效(%)	好转(%)	有效(%)	显效(%)	总有效率(%)
NIM	30	5(16.7)	6(20.0)	16(53.3)	3(10.0)	25(83.3)
IBU	26	6(23.1)	8(30.8)	10(38.5)	2(7.7)	20(76.9)

表 3 膝 OA 患者治疗前后临床指标的变化

指 标	NM		IBU	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
膝关节活动痛	8.8±1.7	5.4±1.5 ^{**}	8.2±2.2	4.9±1.5 ^{**}
15m 行走时间(s)	35±12	25±8 [*]	30±13	22±8 [*]
关节压痛	1.8±0.6	1.0±0.6	1.9±0.7	1.1±0.5
日常活动能力	4.8±1.1	2.8±1.8 ^{**}	5.3±1.2	3.1±2.0 ^{**}
病人评估	9.0±1.6	5.5±2.2 ^{**}	9.2±2.1	5.8±1.9 ^{**}

治疗前后比较: * P < 0.05, ** P < 0.01

表 4 NIM 对膝 OA 的疗效

	例数	无效(%)	好转(%)	有效(%)	显效(%)	总有效率(%)
NIM	20	5(25.0)	9(45.0)	4(20.0)	2(10.0)	15(75.0)
IBU	24	7(29.2)	7(29.2)	8(33.3)	2(8.3)	17(70.8)

2.3 药物的不良反应

NIM 组发生不良反应共 10 例(19.2%), 具体表现见表 5, 其中以胃肠道反应为常见(9.6%), 均为轻度且为短暂性, 未予特殊处理。肝脏转氨酶升高 1 例(1.9%), 可能与合并应用的甲氨蝶呤有关, 而不一定 NIM 所致。支气管哮喘发作 1 例(1.9%) 而提前停药, 经追问病史, 患者原有药物过敏史和支气管哮喘史(属过敏体质), 本病例属选择不当, 不记入撤药率。1 例 RA 女患者因下肢水肿中途自行停药, 故撤药率为 1.9%。未发现服药后大便隐血阳性的患者。IBU 组的不良反应发生率为 23.5% (12 例), 其中 1 例男 RA 患者因大便隐血转阳性而

提前停药。两组不良反应的总发生率无显著差异。NIM 和 IBU 对血尿常规和肾功能均无显著影响。

表 5 NIM 的不良反应

	NIM (n= 52)		IBU (n= 51)	
	例数	%	例数	%
纳差	2	3.8	3	5.9
恶心	2	3.8	3	5.9
上腹痛	1	1.9	2	3.9
头晕头痛	1	1.9	2	3.9
皮疹	2	3.8	1	2.0
耳鸣	0	0	0	0
肝功异常	0	0	0	0
大便隐血	0	0	1	2.0
水肿	2	3.8	0	0
合计	10	19.2	12	23.5

3 讨论

国外已有许多资料证明, NIM 具有解热、镇痛、抗炎作用。其抗炎作用强度与吲哚美辛、双氯酚酸、匹罗昔康、IBU 相当; 其镇痛作用强度与 IBU 相似, 弱于吲哚美辛; 其解热作用比吲哚美辛、IBU、阿司匹林和对乙酰氨基酚强^[3]。NIM 的作用机制较复杂。有资料表明它是一个选择性的 COX-2 抑制剂, 对 COX-2 和 COX-1 的 IC_{50} 之比小于 0.007^[2]。但它抑制前列腺素合成的作用较弱。除此之外, 它还具有清除自由基、抑制组织胺释放、抑制激活的中性粒细胞释放氧化剂、抑制血小板激活因子的生成、抑制金属蛋白酶的活性^[4]。尽管 NIM 是一选择性的 COX-2 抑制剂, 但本试验表明它的副反应发生率与 IBU 相似, 这可以用它的多重作用机制来解释。动物试验表明, NIM 的致溃疡作用较阿司匹林、吲哚美辛、萘普生、匹罗昔康和 IBU 弱, 对肾脏前列腺素的抑制作用也较弱^[1]。对关节炎患者的致溃疡作用尚有待于长期随访观察。

国外大量临床试验表明, po NIM200 mg/d 对 OA、肿瘤、术后、腱端炎/筋膜炎、运动损伤、五官科疾患等引起的炎性疼痛均有效。但对 RA 的疗效报道甚少。NIM 的特点是镇痛作用起效快(1.5h), 并持续 12h, po 最适剂量为 100 mg/d, bid^[5]。NIM 最常见的不良反应为胃肠道反应(上腹部痛、烧心感、恶心、腹泻、呕吐,

5.1%~8.5%); 其次为皮肤反应(皮疹、瘙痒, 0.2%~0.6%)、中枢神经系统反应(思睡、失眠、头痛, 0.3%~0.4%); 撤药率为 1.1%~2%^[3]。本试验的不良反应发生率相对较高, 可能与观察的总例数不很多有关。本试验还发现 NIM 致下肢浮肿 2 例, 查尿常规正常, 其具体机制不清楚。

本试验表明, 国产的 NIM 片对 RA 和膝 OA 的疗效和副作用的发生率均与 IBU 缓释胶囊相似。因此我们认为 NIM 是一种对 RA、OA 等关节炎性疾病较为有效、安全且服用方便的 NSAID, 值得临床推广使用。

参考文献

- 1 Famaey JP. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. *Inflamm Res*, 1997, 46: 437
- 2 Tavares IA; Bishai PM; Bennett A. Activity of nimesulide on constitutive and inducible cyclooxygenases. *Azneimittel Forschung*, 1995, 45: 1093
- 3 Davis R, Brogden RN. Nimesulide: An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, 1994, 48: 431
- 4 Bevilacqua M, Magni E. Recent contributions to knowledge of the mechanism of action of nimesulide. *Drugs*, 1993, 46(suppl 1): 40
- 5 Bourgeois P, Dreiser RL, Lequesne MG, et al. Multi-centre double-blind study to define the most favourable dose of nimesulide in terms of efficacy/safety ratio in the treatment of osteoarthritis. *Eur J Rheumatol Inflamm*, 1994, 14: 39

(收稿: 1999-09-01)

盐酸苯环壬脂对晕动症的疗效观察

王慧力 孙福红 周昕宇¹ 陶爱霞(海军 401 医院 青岛 266071; ¹ 海军 409 医院 青岛 266100)

摘要 目的: 探索盐酸苯环壬脂对晕动症(晕船)的疗效。方法: 随机选择 957 例晕船者 po 盐酸苯环壬脂, 另外 250 例晕船者 po 维生素 B₁ 以作对照, 分别观察服药后 0.5~1h 及服药后 2~4h 晕船者的临床表现情况。结果: 盐酸苯环壬脂总有效效率为 96.13%, 显效率为 52.66%, 有效率 43.47%, 无效率为 3.87%。与对照组比较有显著差别($P < 0.05$), 无明显副作用。结论: 盐酸苯环壬脂的抗晕船疗效肯定, 使用安全。

关键词 盐酸苯环壬脂; 晕动症; 疗效观察