

老年人骨关节炎止痛药物的选择策略

姜林娣 王吉耀

一、临床情景

一位 77 岁的女性患者,近一月来膝关节肿胀、疼痛,不能行走,且疼痛影响夜间睡眠。患者在家人的陪伴下来到了风湿病门诊。风湿科医生在对她膝关节摄片检查后,认为她患有“膝骨关节炎”。患者希望医生能尽快减轻她的膝关节疼痛,恢复行走,以减轻家人的负担。但她又担心服用一些止痛药会出现胃部不适。因为在 5 年前她的胃镜检查结果显示有十二指肠球部溃疡。因此,她希望医生能为她选择安全、有效的止痛药。

二、临床问题

骨关节炎常用的止痛药物为对乙酰氨基酚和非甾体抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAID)。但是 NSAID 在减轻关节疼痛和肿胀的同时,会出现一些不良反应,其中最常见的是恶心、腹痛、腹胀等胃肠道症状,严重者会出现消化道溃疡及溃疡穿孔、出血等,甚至导致死亡^[1,2]。一项 Meta 分析结果显示服用非阿司匹林类 NSAID 引起的胃肠穿孔或出血的危险性是未服用该类药物的 2.7~5.9 倍,死亡危险性是 7.9 倍^[3]。并且,有不少临床流行病学研究结果还发现年龄大于 65 岁、以往有消化道溃疡史、服用某些类型的 NSAID 等是发生 NSAID 引起的胃肠道严重不良反应的危险因素,特别是既往有消化道溃疡者,在治疗几个月中再发生消化道溃疡的机会为 50%,发生溃疡的并发症危险性增加 3 倍^[2]。来自英国的四项临床流行病学调查资料表明,在年龄大于 60 岁的老年患者中,约 0.23%~1.5% 因服用 NSAID 引起的胃肠道疾患需住院进行治疗,0.027% 因此而死亡。随着社会的老齡化,老年患者因上述原因住院和死亡的绝对数字会持续增加。因此,来就诊的这位老年患者年龄大于 65 岁,且以往有十二指肠溃疡病史,其服用 NSAID 发生胃肠道溃疡和溃疡并发症的危险性会明显增加^[3,4]。因此,风湿病医生面临的问题是:(1)这位老年患者应该选择哪一种安全、有效的止痛药以缓解关节疼痛?(2)为预防胃肠道严重事件,这位老年患者可选择哪些预防药物?(3)如何为这位老年患者选择最经济的止痛药物?

三、文献检索

带着上述问题,风湿科医生通过网上进入复旦大学医学院“数字化图书馆”,选择了“Cochrane 系统综述数据库—循证医学综述”(EMB review—Cochrane database of systemic review),以 NSAID、gastrointestinal、prevention 为关键词进行检

索,获得了 8 篇系统综述全文,其中一篇文章与回答上述的临床问题密切相关^[5]。接着又进入了 PUBMED,点击“clinical queries”,在查询的分类和重点选项上选择“therapy”,在系统综述搜索条框中输入“old aged AND NSAID”,即得到 23 篇随机对照临床试验文献资料,从中选择与解决上述问题可能有关的文献 4 篇。阅读和分析所获得的文献资料和部分参考文献。

四、文献评阅

1. 老年骨关节炎患者止痛药物的选择:一项 Meta 分析(包含 12 项临床试验)^[7]是关于布洛芬与其他非选择性 NSAID 比较严重胃肠道不良事件的相对危险度,其结果出人意料,双氯芬酸、舒林酸、吲哚美辛、萘普生、酮洛芬、吡咯昔康、阿司匹林等非布洛芬 NSAID 发生严重胃肠道不良事件的危险性均大于布洛芬。在对乙酰氨基酚和非选择性 NSAID 消化道出血的危险性与剂量关系的比较研究中^[3],显示对乙酰氨基酚随用药剂量的增加(2 000~4 000 mg/d),消化道出血的比数比(odds ratio, OR)值未增加(OR 1.0~1.2, 95% CI: 0.5~1.9);布洛芬服用剂量小于 1 200 mg/d,消化道出血的 OR 值为 1.1(95% CI: 0.6~2.0),若剂量增加至 1 800 mg/d,其相应的 OR 值升至 4.9(95% CI: 0.9~23);同样的,双氯芬酸服用剂量小于 75 mg/d,消化道出血的 OR 值为 2.2(95% CI: 0.8~5.8),剂量增加至 150 mg/d,OR 值则明显升至 12.2(95% CI: 5.6~26.7);吡咯昔康服用剂量 10 mg/d,OR 值为 9.0(95% CI: 2.1~39.2),剂量加大至 21 mg/d,OR 值则显著地上升至 79(95% CI: 9.9~931.2)。该项研究结果说明,对乙酰氨基酚和小剂量的布洛芬在胃肠道方面是相对安全的,且列出的数据还说明非选择性的 NSAID 在小剂量下在胃肠道安全性方面不比选择性 NSAID 差。该文献还引用其他研究者结果:对乙酰氨基酚虽然对前列腺素的抑制作用是弱的,但上述提及的剂量足以抑制致炎症的前列腺素。

传统的非选择性 NSAID 如吲哚美辛、双氯芬酸、吡咯昔康、萘普生等同时抑制了环氧酶同种异构体(COX-2 和 COX-1),因此,在缓解关节肿痛的同时,可引起胃肠道、肾脏等脏器不良反应。新近推广使用的选择性或特异性 COX-2 抑制剂如罗非昔布、塞来昔布对 COX-1 较少抑制或不抑制,从而减少了胃肠道不良反应。有研究指出,与标准剂量的传统的 NSAID 相比,标准剂量或大剂量的罗非昔布和塞来昔布能减少内镜下溃疡 4 倍,建议出现下述情况者首选服用特异性抑制 COX-2 的 NSAID:年龄大于 65 岁、以往有溃疡并发症或同时服用糖皮质激素者^[3,6]。

2. 长期服用止痛药的老年患者,针对消化道溃疡及其并发症的预防性措施:一项大规模的米索前列醇预防 NSAID

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院内科 循证医学中心

引起的消化性溃疡的对照临床试验 (Misoprostol Ulcer Complication Outcome Safety, MUCOSA)^[8], 共包括 8 843 例患者, 其中绝大部分为老年患者 (最小年龄 52 岁, 平均年龄 67.6 岁)。以消化道溃疡并发症为终点, 米索前列醇组 (800 μg/d) 较对照组明显减少消化道溃疡并发症的发生 [相对危险度减少 (relative risk reduction, RRR) 40%, 95% CI: 2% ~ 63%]; 预防一例溃疡的发生需要治疗人数 (number needed to treat, NNT) 265, 95% CI: 135 ~ 5727。但是, 服用米索前列醇易引起腹痛、腹泻、恶心等不良反应, 因此, 在米索前列醇组因胃肠道不适需撤药的危险性较对照组明显增加 [RR 增加 36%, 95% CI: 26% ~ 47%, NNT 14, 95% CI: 12 ~ 19]。

一篇预防 NSAID 引起的消化性溃疡的系统综述^[5]共纳入了 33 项随机对照临床试验, 其中有关米索前列醇临床试验 18 项, 标准 H₂ 受体拮抗剂 9 项, 双倍剂量的 H₂ 受体拮抗剂 3 项, 质子泵抑制剂 4 项。该项研究所纳入资料最新更新时间是 2002 年 8 月。9 项研究汇总资料显示, 米索前列醇较安慰剂组减少内镜下胃溃疡危险性 74% (RR 0.26, 95% CI: 0.17 ~ 0.39), 减少内镜下十二指肠球部溃疡 53% (RR 0.47, 95% CI: 0.33 ~ 0.69)。米索前列醇与标准剂量的雷尼替丁比较, 前者预防胃溃疡方面明显优于后者 (RR 0.12, 95% CI: 0.03 ~ 0.51)。奥美拉唑与米索前列醇比较, 前者在预防十二指肠球部溃疡方面优于后者 (RR 0.29, 95% CI: 0.15 ~ 0.56)。质子泵抑制剂与安慰剂组相比较, 能降低内镜下球部溃疡危险性 (RR 0.19, 95% CI: 0.09 ~ 0.37) 和内镜下胃溃疡危险性 (RR 0.40, 95% CI: 0.32 ~ 0.51)。应用制酸剂预防长期应用 NSAID 者溃疡复发的安慰剂对照研究总结, 显示雷尼替丁预防复发的疗效是不确定的 (RRR 63%, 95% CI: -2% ~ 86%); 而奥美拉唑 (RRR 76%, 95% CI: 32% ~ 92%; NNT 9, 95% CI: 7 ~ 14) 和法莫替丁 (RRR 52%, 95% CI: 13% ~ 74%; NNT 4, 95% CI: 3 ~ 14) 均能预防溃疡的复发。奥美拉唑与米索前列醇比较研究进一步发现, 前者在减少溃疡复发上优于后者 [相对效益增加 (relative benefit increase, RBI) 27%, 95% CI: 9% ~ 48%; NNT 8, 95% CI: 5 ~ 21]; 同样, 奥美拉唑在预防溃疡复发上也优于雷尼替丁 (RBI 22%, 95% CI: 6% ~ 40%; NNT 8, 95% CI: 5 ~ 26)。

3. 从经济学角度选择适合病人的治疗: MUCOSA 临床试验结果进一步行成本效果分析^[9], 研究者根据患者发生消化

道不良事件的危险度不同, 分为基线危险组、中等危险组和高危险组。高危险组定义为年龄大于 75 岁且以往有消化道溃疡者, 该组发生胃肠道出血的机率 < 6%。从分析结果发现, 对高危险度组患者实施米索前列醇预防性治疗是最经济的 (每预防 1 例胃肠道不良事件需 4 101 加拿大元, 而基线危险组为 94 766 加拿大元, 中等危险组为 14 943 加拿大元)。

由于米索前列醇在胃肠道方面不良反应, 有很少患者能耐受。随着质子泵抑制剂类药物价格的下调, 采用此类药物作为预防用药逐渐被患者接受。

特异性抑制 COX-2 NSAID 在胃肠道安全性方面优于非选择性抑制 COX-2 NSAID, 适合于 NSAID 引起的胃肠道溃疡和溃疡并发症的高危人群应用。但是前者 (如塞来昔布和罗非昔布) 的价格 [6.0 ~ 7.0 元人民币/ 每片塞来昔布 (200 mg) 或罗非昔布 (25 mg)] 比非选择性 NSAID 高很多, 因而限制了该类药物在临床的应用。

4. 可推荐 NSAID 治疗临床应用指南及其证据的强度 (表 1)^[10]

五、结果应用

通过对文献资料的学习和本病例病情的分析, 风湿科医生提出了他的治疗策略: 该老年骨关节炎患者首选止痛药物为对乙酰氨基酚或剂量小于 1 200 mg/d 的布洛芬; 若患者对对乙酰氨基酚或布洛芬无效, 可改服其它 NSAID, 并同时服用奥美拉唑以预防消化道溃疡的复发; 若患者的经济条件许可, 可建议患者首选胃肠道安全性较好的特异性抑制 COX-2 NSAID。

风湿科医生依据文献资料的数据和强有力的证据, 详细地向患者及家人介绍了每项治疗措施的利和弊, 以及为患者制订的治疗策略细节, 该治疗措施在减轻患者疼痛的同时, 能很好地预防可能发生的消化道溃疡和溃疡并发症。患者及其家人对医生提出的治疗策略及其解释十分满意, 并愉快地接受了医生提出的治疗措施。

参 考 文 献

- 1 Wolfe M. M, Lichtenstein D R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med, 1999, 341: 1888-1899.
- 2 Richard W, Stephen C. Update in rheumatology. Ann Intern Med, 2003, 132: 125-133.
- 3 Hawkey. C J, Langman M J S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs:

表 1 NSAID 临床应用指南及证据的强度水平

NSAID 治疗指南	证据水平
1. 在患者需要 NSAID 治疗时, 首选的药物是布洛芬。布洛芬在小剂量下被证实仍然是有效的。	2A
2. NSAID 诱发的消化性溃疡高危人群包括年龄大于 75 岁者, 服用糖皮质激素者, 大量饮酒者。高危患者服用 NSAID 可考虑给予预防消化道溃疡措施。	2B
3. 建议首选预防措施是米索前列醇, 应该警惕米索前列醇的胃肠道不良反应。如果患者不能耐受胃肠道不良反应或不能服用, 可给予奥美拉唑。如果可能, 在 NSAID 治疗前, 建议行幽门螺杆菌感染的根治治疗。	1A
4. NSAID 诱发的消化道溃疡服用奥美拉唑可以治愈。米索前列醇显示相似的效果, 但有很少患者能耐受。在奥美拉唑治疗消化性溃疡时, 行幽门螺杆菌感染的根治治疗不会带来好处。	1A
5. 既往有消化性溃疡的所有患者存在溃疡复发的高危险性, 如果需长期 NSAID 治疗, 建议联合应用奥美拉唑。米索前列醇和雷尼替丁具有相似的疗效, 但明显比奥美拉唑差。为预防溃疡的复发行幽门螺杆菌感染的根治治疗是无效的。	1A

overall risks and management. complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut*, 2003, 52:600-608.

4 Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*, 2002, 325: 624.

5 Rostom A, Dube C, Well G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *The Cochrane library*, 2003.

6 Juni P, Sterchi R, Dieppe P, et al. Systematic review of celecoxib for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *BMJ*, 2003, 326: 324-334.

7 Henry D, Lim L LY, Rodriguez LAG, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis *BMJ*, 1996, 312:1563-1566.

8 Sliverstein FE, Graham DY, Senior JR. Misoprostol reduces serious

gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med*, 1995, 123:241-249.

9 Maetzel A, Ferraz MB, Bombardier C. The cost-effectiveness of Misoprostol in preventing serious gastrointestinal events associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*, 1998, 41:16-25.

10 Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93: 2037-2046.

(收稿日期:2003-06-16)
(本文编辑:徐弘道)

糖尿病下肢溃疡的治疗

胡予 王吉耀

一、临床情景

患者为老年女性,住院号 407559。有糖尿病史 20 年,本次因为血糖水平控制不佳伴有严重的右下肢溃疡而入院。患者的右下肢溃疡起源于 2 个月前一次取暖时的皮肤烫伤,以后伤口一直不能愈合,并有加深、加大的趋势。入院时体检:血压 120/60 mm Hg,体态肥胖,心肺(-),右下肢红肿,右足背可见 3 cm × 4 cm 溃疡,有白色分泌物。足背动脉搏动弱。实验室检查:空腹血糖为 13.6 mmol/L,餐后 2 h 血糖为 17.7 mmol/L,糖化血红蛋白为 9.0%。血管彩色多普勒超声显示左颈总动脉有斑块,右胫后动脉闭塞。

采取综合措施对糖尿病足部溃疡进行预防和治疗是治疗的关键,常用的治疗措施包括在足够营养支持的同时,进行严格的血糖、血压控制,足部减压,局部清创以及应用敏感的抗生素治疗。然而,在采取了这些常见的综合措施后,患者的溃疡并没有明显的好转趋势。是否还可以采取其他的治疗方法呢?我们决定利用循证医学的方法对相关文献进行检索,希望能有更有效的方法来治愈该糖尿病患者的下肢溃疡。

二、文献检索

如果将上述病例转化为一个临床问题,即:除了综合性的治疗措施外,是否有有效的干预措施,如高压氧、生长因子等方法,可以改善糖尿病足部溃疡的预后,提高其溃疡愈合率?

针对上述临床问题,我们在 Medline、Cochrane 中心、OVID 等大型可靠的医学文献库中查找了相关的文献。所用的关键词有:diabetic foot, hyperbaric oxygen, growth factor 等。对于系统综述以及随机对照的临床研究(randomized controlled

trial, RCT) 给予特别关注,因为这些类型的文献往往能提供具有较高质量和参考价值的证据。

三、证据

1. 是否应该采用高压氧的治疗方法?有关高压氧的治疗仅有数项小型的 RCT。这些小型的 RCT 比较了高压氧治疗和一般治疗对那些糖尿病感染性足部溃疡的疗效^[1-3]。

一项 RCT^[1]有 70 例患严重感染性足部溃疡的糖尿病患者参加,患者足部均有坏疽或脓肿,或者有较大的溃疡,已至少 30 d 不能愈合。一组接受一般治疗,包括良好的血糖控制、积极地清创、广谱抗生素的应用。另一组则在一般治疗的基础上,每天接受 90 min 2.2~2.5 大气压的高压氧治疗。在治疗 10 周以后,高压氧治疗组的大部截肢率较低[治疗组 8.6% vs 对照组 33%;相对危险度减少(RRR)0.74;绝对危险度减少(ARR)0.75;需要治疗的人数(NNT)为 4]。

另一项 RCT^[2]仅有 30 例患者参加,均为患有慢性感染性足部溃疡的患者。一组为一般治疗组,另一组在一般治疗的基础上加上 2 周内 4 次高压氧的治疗。结果发现,高压氧治疗组大部截肢的危险性较低(ARR 33%,但其 95%的可信区间在 -1.6%到 +68%之间,包含了 0。无统计学上的显著意义,有其一定的不确定性)。

其它的小型 RCT 也都有样本量小、治疗的疗效显示出有益的倾向但不够明显的结果。2003 年 Wang 等^[4]发表了一篇系统综述,对一些小型 RCT 以及一些非随机研究和病例系列研究进行了系统综述。发现这些研究虽然提示高压氧治疗可能对糖尿病溃疡的长期治疗有益处,可以提高其愈合率,减少愈合时间和截肢率。但是,这些研究存在入选标准不够统一、样本量小、没有对照组或对照组的选择不当等问题。这些研究总的质量较差。

高压氧治疗的害处:在这些研究中有些患者出现了压力

作者单位:200032 上海,复旦大学附属中山医院循证医学中心