

尼美舒利的临床应用及其不良反应 *

金星¹ 崔红花² 陶曙红² 尹永芹^{2△}

(1 黑龙江省食品药品检验检测所 黑龙江 哈尔滨 150001 2 广东药学院中药化学与分析系 广东 广州 510006)

摘要 尼美舒利具有强大的抗炎、镇痛和解热作用。临床主要用于急慢性疼痛、关节炎、月经痛、癌症疼痛和解热。其作用机理主要是通过选择性抑制 COX-2 而抑制前列腺素的合成。尼美舒利的不良反应与其他 NSAIDs 相似,但对胃肠道副作用较少。本文总结了尼美舒利的主要临床应用及不良反应。

关键词 尼美舒利 非类固醇抗感染药物 临床应用 不良反应

中图分类号 R917 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)25-4995-03

Clinical Applications of Nimesulide and its Adverse Reactions*

JIN Xing¹, CUI Hong-hua², TAO Shu-hong², YIN Yong-qin^{2△}

(1 Heilongjiang Institute for Food and Drug Control, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Department of Chemistry and Analysis of Traditional Chinese Medicine, Guangdong College of Pharmacy, Guangzhou, Guangdong, 510006, China)

ABSTRACT: Nimesulide has strong anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects. Clinically, it is the principal treatment in various acute and chronic pain conditions, joint inflammation in osteoarthritis, dysmenorrhoea, cancer pain, and anti-pyretic. Its mode of action in these states is related to the preferential inhibition of the production of cyclo-oxygenase-2 (COX-2). The adverse reaction profile of nimesulide is like that of other NSAIDs. However, Nimesulide has a relatively low incidence of gastrointestinal (GI) side effects. This review summarized the principal clinical applications and adverse reaction of nimesulide.

Key words: Nimesulide; NSAIDs; Clinical applications; Adverse side reaction

Chinese Library Classification (CLC): R917 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012)25-4995-03

前言

非甾体类抗炎药(NSAIDs)已有非常明确的抗炎和镇痛作用^[1,2],其作用机制主要是抑制前列腺素的合成,但由于对环氧化酶(COX)的抑制缺乏选择性,在发挥治疗作用的同时,可引起胃肠道的不良反应^[3]。尼美舒利(Nimesulide)化学名为 4-硝基-2-苯氧基甲磺酰苯胺,是磺酰苯胺的衍生物,具有高度选择性抑制 COX-2 活性,而对 COX-1 抑制作用不明显,其在发挥有效作用的同时,减少了其它 NSAIDs 常见的消化性溃疡和出血的不良反应^[4]。尼美舒利胃肠道副作用少,肝、肾耐受性较好,是抗炎、镇痛和解热常用的 COX-2 NSAIDs。本文就尼美舒利的主要临床应用及不良反应作一概述。

1 临床应用

尼美舒利具有显著的抗炎、镇痛作用,能迅速缓解各种疼痛,临床上主要用于治疗急慢性疼痛、炎症和解热等。

1.1 急性疼痛

尼美舒利镇痛作用强、起效迅速。尼美舒利治疗口腔疼痛较甲芬那酸和安慰剂在可比剂量下更快、且疗效更好,对急性疼痛比常用 NSAIDs(如萘普生、布洛芬、双氯芬酸、甲芬那酸、

塞来考昔和罗非昔布等)更有效,且胃肠道耐受性更好,在软组织损伤、关节外创伤、各种耳鼻喉炎症和牙科手术等方面,与常用 NSAIDs 相比,疗效相当或更好^[4]。

1.2 癌症疼痛

世界卫生组织的癌症镇痛分级疗法指南中,NSAIDs 治疗是第一阶梯,尼美舒利是首选药物之一,并在各种癌症中均有镇痛作用;与其他 NSAIDs 如双氯芬酸和萘普生疗效相当,其栓剂镇痛不仅起效快,且作用持久。尼美舒利还能预防癌症,对大肠癌、肺癌、头颈部癌、口腔癌、乳腺癌等均有预防作用^[5]。

1.3 解热

尼美舒利能消除各种病因引起的发热。在中国、印度和俄罗斯等国,尼美舒利广泛用于儿童退热。儿童上呼吸道感染发热常口服尼美舒利,与对乙酰氨基酚、阿司匹林等相比,尼美舒利退热幅度大、起效快、维持时间长,是较理想的退热药物。徐金梅等^[6]对尼美舒利、布洛芬和对乙酰氨基酚在儿童呼吸道感染伴高热的退热疗效观察中发现,尼美舒利在治疗后 1 h 及 6 h 的体温下降和总有效率均优于后者,尼美舒利退热高效、安全、口感好、不良反应小,值得在儿童呼吸道感染伴高热时推广应用。口服尼美舒利在短期内(10 天)的安全性及使用其他止痛退热药类似,但应避免肝疾病患者使用及与肝毒性药物合

* 基金项目:广东省建设中医药强省科研课题(2009248)

作者简介:金星(1978-)女,硕士研究生,主管药师,主要研究方向:药物质量标准研究,电话:0451-53638792

△通讯作者:尹永芹,副教授, E-mail: yongqinyin@126.com

(收稿日期:2012-03-06 接受日期:2012-03-30)

用。就目前掌握的数据来看,6个月以下的婴儿还不能做出具体的推断^[7]。尼美舒利对外科手术、牙科及局部手术、耳鼻喉科及痔切除等引起的中、重度疼痛有良好的止痛效果,且能消除术后充血、水肿及促使术后升高的体温下降^[8]。

1.4 其他疾病

尼美舒利能缓解偏头痛和非偏头痛症状。大多数 NSAID (如阿司匹林、吲哚美辛等)在抑制支气管前列腺素合成的同时也促使白三烯等炎症介质释放而致哮喘,使哮喘患者不宜用,而尼美舒利具有抗过敏和抗组胺作用,因此可用于阿司匹林等过敏的哮喘患者,且耐受良好。尼美舒利还用于治疗脑血栓及其他抗血小板聚集治疗,与阿司匹林相比,尼美舒利抗凝作用更为持久^[9]。

2 不良反应

尼美舒利与其他 NSAIDs 相比,不良反应的发生率较低,但也有类似的脏器反应。从流行病学研究、药品不良反应监测、临床对照调查、体内外实验等途径对尼美舒利不良反应和安全性进行汇总,其不良反应和毒性主要发生在皮肤和免疫系统,胃肠、肝、肾系统较少,而经典的 NSAIDs 不良反应在胃肠系统通常占主导地位^[10]。

2.1 胃肠道

尼美舒利胃肠道反应比其他 NSAIDs 少。意大利国家卫生研究所研究表明,尼美舒利具轻到中度的胃肠道风险,而其它的 NSAIDs 如酮咯酸、吡罗昔康等胃毒性更大。尼美舒利与美洛昔康、双氯芬酸、布洛芬相比,具有相对较好的胃肠道安全性,尤其是短期治疗^[11]。张莉等^[12]报道因口服尼美舒利片后上消化道出血的不良反应病例。尼美舒利严重的胃肠事件罕见,也可能不是由于药物本身引起^[13]。

2.2 肝

尼美舒利肝不良反应发生率与其它 NSAIDs 相似,肝损害发生率非常罕见(约 1/100 万),尽管可能引起严重肝损害、肝坏死等。意大利国家卫生研究所研究表明,尼美舒利服用者肝不良反应症状轻微,因肝损伤而入院的大多数患者肝功能迅速恢复正常,主要危险因素是年龄^[11]。还有研究表明,尼美舒利高浓度(100 $\mu\text{mol/L}$ 以上)时,其代谢物没有造成直接损害肝细胞的细胞毒性,而对乙酰氨基酚或其他肝毒性药物则明显增加细胞损伤。因此,这不是药物或其代谢物直接作用于肝细胞,可能是由于尼美舒利对肝脏的特异性反应。有证据显示,大部分肝脏不良反应是在已经服用肝毒性药物或在肝疾病患者中产生的^[14],有些影响也可能与免疫及个体代谢差异有关。

尼美舒利肝不良反应在欧盟等国家和地区均有报告,包括肝衰竭,甚至有导致死亡病例。欧洲药品管理局考虑到使用尼美舒利利大于弊,未中止该药在欧洲所有的上市授权,但禁用于解热及 12 岁以下儿童,并建议连续使用最长不能超过 15 天。于荣华^[15]对国内 1998~2007 年有关尼美舒利不良反应进行回顾性分析:尼美舒利致肝损害 5 例、肝衰竭导致死亡 1 例、药物性肝炎 2 例、占总不良反应的 53.33%。朱锦秀等^[16]对尼美舒利口服制剂国内文献不良反应进行分析,20 例不良反应中肝脏损伤有 11 例,其中死亡 2 例:儿童 1 例、老人 1 例,这可能与儿童肝、肾功能尚未发育完全,老年人肝、肾功能减退有关。

尼美舒利致肝严重不良反应引起高度关注和警惕。

2.3 肾

欧洲药物评价机构关于尼美舒利肝不良反应的评价中显示,尼美舒利肾不良反应罕见。何平等^[17]报道 5 例 9-25 天足月晚期新生儿,因发热后服用尼美舒利颗粒后出现少尿、电解质紊乱、代谢性酸中毒、氮质血症、水潴留等肾脏不良反应,其中 2 例为合用其他非甾体类抗炎药、3 例为合用头孢类抗生素,停药治疗后肾功能均恢复正常。老人出现肾功能受损与药物的肾清除有关。

2.4 过敏反应

尼美舒利往往伴随着轻微的皮肤过敏反应(如红斑皮疹等),但发生率低。尼美舒利在其它 NSAIDs 假变态反应和阿司匹林敏感的哮喘患者中耐受性好。朱锦秀^[16]等报道的 3 例红斑型药疹中,患者均具特异体质及多种药物过敏史。

2.5 心血管系统

尼美舒利的严重心血管反应(心肌梗死、充血性心力衰竭)较少见,有轻度血压变化,这也与大多数 NSAIDs 一样和可能与 COX-2 的抑制作用有关^[18]。

2.6 药物相互作用

尼美舒利和其他药物之间较少的药物相互作用^[19]。尼美舒利的药代动力学表明,在无肝肾疾病的老年患者经反复用药后药物可能蓄积是罕见的,尼美舒利的分布不受年龄的影响,但药代动力学参数在性别中存在差异。朱锦秀等^[16]报道 20 例尼美舒利不良反应中有 3 例存在联合用药情况。药物的相互作用往往会影响到药代动力学,如尼美舒利与速尿合用,降低速尿的生物利用度、减少尿钠排泄、尿钾的排泄甚至更少。在慢性阻塞性肺疾病患者中,茶碱与尼美舒利合用,茶碱血药浓度减少。有些药物也可能影响尼美舒利蛋白结合,但还没有充分的临床依据。

3 小结

尼美舒利临床主要用于急慢性疼痛、关节疼痛、月经痛、癌症疼痛以及解热等,与其他 NSAIDs 相比,具有相当甚至更好的临床疗效,且起效快。在安全性方面,尼美舒利和其他常用的解热镇痛药如布洛芬和对乙酰氨基酚相似,也有副作用如胃肠道、皮肤、肾、肝脏反应,过敏反应较突出,但上消化道穿孔、出血和溃疡的发生率很低,严重过敏、肾和肝脏反应的发病率较低。

一般情况下,药物不良反应的发生,多与超量使用药物、用药疗程过长、以及与其他禁忌药物合用有关。尼美舒利选择性抑制 COX-2 的活性,而人的肾脏存在环氧化酶并且需要它,这就有可能对肝肾造成不利影响。尼美舒利导致严重不良反应的机制还需进一步的探讨。

尼美舒利在我国常用于解热,特别是儿童退热,无论是成人还是儿童剂型,一直是处方药,必须经医生处方并参照说明书服用。在实际应用中,不少医生或者家长经常提高给药剂量,以求获得更好的疗效。而非甾体类药物由于药名不同,临床上针对同一患者出现叠加使用导致剂量过大的情况也时有发生。使用尼美舒利时,要充分掌握其作用和特点,应对患者进行总体风险的评估,特别是儿童及肝、肾功能不全者用药必须慎重,

要密切监测肝、肾功能,根据病情及时调整剂量,把肝损害的危险程度降至最低;尽量不要与其他药物合用,避免药物相互作用。由于儿童用药不能进行临床试验,所以对儿童用药一定需要特别谨慎。

参考文献(References)

- [1] Koval'chuk VV, Efimov MA. Efficacy and tolerability of short courses of nonsteroid anti-inflammatory drugs in the treatment of dorsalgia: results of the comparative study [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2010,110(1): 55-58
- [2] Kean W.F, Buchanan W.W. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective [J]. Inflammopharmacology, 2005, 13: 343-370
- [3] Chopra S, Saini RK, Sanyal SN. Intestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with differential cyclooxygenase inhibition selectivity [J]. Nutr Hosp, 2007, 22(5): 528-537
- [4] Ilic KV, Sefik-Bukilica M, Jankovic S. Efficacy and safety of two generic copies of nimesulide in patients with low back pain or knee osteoarthritis [J]. Reumatismo, 2009, 61(1): 27-33
- [5] Su B, Cai X, Hong Y. COX-2 inhibitor nimesulide analogs are aromatase suppressors in breast cancer cells [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010, 122(4):232-238
- [6] Xu JM. Therapeutic effect and adverse reaction observation of Nimesulide to hyperpyrexia child [J]. Public Medical Forum Magazine, 2009, 13: 31-32
- [7] Piyush Gupta, HPS. Sachdev. Safety of oral use of Nimesulide in children: systematic review of randomized controlled trials [J]. Indian Pediatrics, 2003, 40:518-531
- [8] Wang YL. Pharmacologic actions and pharmacologic actions of Nimesulide [J]. China contemporary Medicine, 2006, 3(5):52-53
- [9] Candelario-Jalil E. Nimesulide as a promising neuroprotectant in brain ischemia: new experimental evidences [J]. Pharmacol Res, 2008, 57(4):266-273
- [10] Laporte JR., Ibanez I, Vidal X. Upper gastro-intestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer vs. older agents [J]. Drug Safety, 2004, 27: 411-420
- [11] Bjarnason I, Thjodleifsson B. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the effect of nimesulide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract [J]. Rheumatology, 1999, 38: 24-32
- [12] Zhang L, Fan CH. Nimesulide induced one liver functional lesion and upper gastrointestinal hemorrhage [J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2007, (2): 63-64
- [13] Venegoni M., Da Cas R, Menniti-Ippolito F. Effects of the European restrictive actions concerning nimesulide prescription: a simulation study on hepatopathies and gastrointestinal bleedings in Italy [J]. Ann Ist Super Sanita, 2010, 46(2):153-157
- [14] Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16 (45): 5651-5661
- [15] Yu RH. Retrospective analysis of Nimesulide cause liver severity adverse reaction [J]. China Medical Herald, 2008, 5(9): 175-175
- [16] Zhu JX, Shi QP, Xing R, et al. Literature analysis on the preparations for oral of nimesulide induced adverse reactions [J]. China Medical Herald, 2008, 5(36): 104-105
- [17] He P, Zhang SR., Qiang DM., et al. Analysis of nimesulide induced five neonatus kidney adverse reaction [J]. Shaanxi Medical Journal, 2009, 38(10): 1410-1410
- [18] Khanna D, Khanna PP, Furst DE. COX-2 controversy: where do we go from here [J]. Inflammopharmacology, 2005, 13: 395-402
- [19] Carrasco-Portugal Mdel C, Flores-Murrieta FJ. Comparison of suspension composition on the pharmacokinetics of nimesulide in rats [J]. Proc West Pharmacol Soc, 2008, 51: 58-59
- (上接第 4949 页)
- [14] Coventry BJ, Austyn JM, Chrysosidis S, et al. Identification and isolation of CD1a positive putative tumour infiltrating dendritic cells in human breast cancer [J]. Adv Exp Med Biol, 1997, 417(1):571-577
- [15] Anjana R, Joseph L, Suresh R. Immunohistochemical localization of CD1a and S100 in gingival tissues of healthy and chronic periodontitis subjects [J]. Oral Dis, 2012, 4(3):160-164
- [16] Oztürk A, Yildiz L. Expression of transient receptor potential vanilloid receptor 1 and toll-like receptor 4 in aggressive periodontitis and in chronic periodontitis [J]. J Periodontal Res, 2011, 46(4):475-482
- [17] Winning T, Gemmell E, Polak B, et al. Expression of CD1a monocytes cultured with supernatants from periodontally diseased gingival epithelial cells [J]. Oral Dis, 1996, 2(4):247-252
- [18] Athanasas-Platsis S, Savage NW, et al. Induction of the CD1a Langerhans cell marker on human monocytes [J]. Arch Oral Biol, 1995, 40(2): 157-160