

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2005)09-0834-03

# 双氯芬酸钠利多卡因注射液治疗膝关节骨性关节炎的有效性和安全性

李明全<sup>1</sup> 赵磊<sup>2</sup> 王哲<sup>1</sup> 张春礼<sup>1</sup> 施宇翔<sup>3</sup> 文爱东<sup>2</sup>(第四军医大学西京医院<sup>1</sup> 全军骨科研究所<sup>2</sup> 药剂科<sup>3</sup> 麻醉科 陕西 西安 710033)

## Clinical study of efficacy and safety of diclofenac sodium/lidocaine hydrochloride injection in treatment of knee osteoarthritis

Li Ming-Quan<sup>1</sup>, ZHAO Lei<sup>2</sup>, WANG Zhe<sup>1</sup>, ZHANG Chun-Li<sup>1</sup>, SHI Yu-Xiang<sup>3</sup>, WEN Ai-Dong<sup>2</sup><sup>1</sup>PLA Institute of Orthopedics, <sup>2</sup>Department of Pharmacy, <sup>3</sup>Department of Anesthesiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China

**【Abstract】** AIM: To evaluate the efficacy and safety of diclofenac sodium/lidocaine hydrochloride injection in treating knee osteoarthritis. **METHODS:** A double blind, randomized, paralleled and controlled multi-center study was conducted. Sixty-four subjects were included in the experimental group, who received intramuscular injection of 2 mL diclofenac sodium/lidocaine hydrochloride injection every day. In the control group, 63 subjects were given intramuscular injection of 2 mL ofen-75 every day. The course of treatment in both groups was 7 d. **RESULTS:** The overall clinical efficacy rates in the two groups were 89.85% and 92.54%, respectively. The adverse drug reaction rate in the control group was 1.49%. No adverse drug reaction was found in the experimental group. There was no statistical difference in clinical efficacy and adverse drug reaction rate between the two groups. **CONCLUSION:** Diclofenac sodium/lidocaine hydrochloride injection is effective and safe for the treatment of knee osteoarthritis.

**【Keywords】** diclofenac sodium; lidocaine hydrochloride; ofen-75; knee osteoarthritis

**【摘要】** 目的: 观察和评价双氯芬酸钠利多卡因注射液治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效和安全性。方法: 以奥芬-75为对照药, 采用随机双盲、平行对照、多中心的研究方法, 试验组64例, 对照组63例。两组给药剂量均为每次一支, 2 mL/支, 肌肉注射, 每日1次, 疗程7 d。结果: 两组总有效率分别为89.85%和92.54%, 对照组的药物不良反应发生率为

1.49%, 试验组未出现不良反应。两组总有效率和不良反应发生率均无统计学差异( $P > 0.05$ )。结论: 双氯芬酸钠利多卡因注射液治疗膝关节骨性关节炎安全、有效。

**【关键词】** 双氯芬酸钠 利多卡因 奥芬-75 骨关节炎 膝

**【中图分类号】** R969.4 R684.3 **【文献标识码】** A

## 0 引言

双氯芬酸钠利多卡因注射液为邻氨基苯甲酸类强效非甾体消炎镇痛药, 它能抑制前列腺素的合成, 并具有阻止血小板凝集的作用, 解除关节疼痛, 消肿, 改善其活动, 从而达到治疗风湿、类风湿关节炎和疼痛的作用<sup>[1]</sup>。

目前临床上多用其口服和外用剂型。对这些剂型药效受身体对药物吸收程度的影响很大, 另外给药和吸收的时间差使药物有效成分延迟一定时间才能发挥作用, 同时由于肝首过效应, 以及口服对胃肠道的直接刺激而使疗效减小, 副作用增大。因此注射制剂的研制十分必要。为保证药品质量, 确保临床患者用药安全有效经济, 达到合理用药的目的<sup>[2-4]</sup>, 我们拟通过随机双盲、平行对照、多中心临床试验, 用以评价国产双氯芬酸钠利多卡因注射液治疗膝关节骨性关节炎的有效性和安全性。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 一般资料 本研究共入选136份病例, 其中试验组69(男22, 女47)例, 年龄(56.9 ± 6.2)岁, 既往接受药物治疗20例, 未经治疗49例, 既往采取其他治疗手段11例, 未治疗58例, 目前患病用药的3例, 未用药66例, 病程(17.6 ± 17.7) mo; 对照组67(男23, 女44)例, 年龄(56.2 ± 7.0)岁, 既往接受药物治疗19例, 未经治疗48例, 既往采取其他治疗手段14例, 未治疗53例, 目前患病用药的6例, 未用药61例, 病程(21.6 ± 23.1) mo。两组病例包括性别、年龄、既往治疗药物及手段、病程等方面, 经统计学处理, 均无显著性差异( $P > 0.05$ ), 表明两组资料具有较好的可比性。

1.1.2 药品 试验药品: 双氯芬酸钠利多卡因注射

收稿日期 2004-10-09; 修回日期 2005-01-30

作者简介: 李明全(1950-), 男(汉族), 重庆市人, 主任医师。Tel.

(029) 83375275 Email: limingquan@fmmu.edu.cn

液由陕西开元制药有限公司生产,规格为每支 2 mL,内含双氯芬酸钠 75 mg、盐酸利多卡因 20 mg,批号为 20030609;对照药品奥芬芬-75(Olfen-75)由瑞士美化药厂生产,规格为每支 2 mL,内含双氯芬酸钠 75 mg、盐酸利多卡因 20 mg,批号为 D170019。所有药物均由陕西开元制药有限公司提供。

## 1.2 方法

1.2.1 试验设计 采用随机双盲、平行对照、多中心的临床试验设计。入选标准:膝关节骨性关节炎患者,年龄 18~65 岁,男女不限;能保证进行短期或长期治疗及随访者;愿意受试,并签署知情同意书。排除标准:经常服用其他止痛药、试验前 3 wk 内已接受免疫抑制剂、D-青霉胺、氯喹、肾上腺皮质激素局部或全身治疗的患者;嗜酒、嗜烟者;1~3 mo 内参加过其他药物试验或使用过对脏器有损害的药物;肝肾功及造血系统严重损害者或患有其他严重疾病者(如消化性溃疡等);有非甾体类药物过敏史者;妊娠及哺乳期的妇女;患有神经器质性疾病、精神异常者。

1.2.2 给药方案 试验药双氯芬酸钠利多卡因注射液,每次一支 2 mL/支,臀部外上限肌肉注射,1 次/d,疗程 7 d。对照药奥芬芬-75,每次一支 2 mL/支,臀部外上限肌肉注射,1 次/d,疗程 7 d。第 3 日、第 5 日访视,第 5 日访视时征状未见改善的严重疼痛患者,每日需加用一支,间隔几小时(根据药品起效时间,建议间隔 8 h)。合并用药情况:在受试期间患者所用的其他药物应详细记录合并用药的名称、剂量、给药途径、开始日期、终止日期、适应证等。

1.2.3 观察项目 临床症状与体征:观察测量并记录患者体质量、体温、血压、心率、关节的疼痛和灵活性等症状。安全性指标:记录用药前后患者实验室检查(血常规、大便潜血、肝肾功能、X 线正侧位检查等变化)以及治疗期间出现的不良反应。

1.2.4 临床疗效评价标准 ①症状和体征评分改善率、起效率与起效时间 临床症状和体征评分改善率包括休息痛、运动性疼痛、关节肿胀、关节压痛、膝骨关节屈伸功能、患者全面评价、医生全面评价等 7 项指标的平均改善率。改善率 = [(治疗前值 - 治疗后值) / 治疗前值] × 100%。②临床疗效评价 试验结束时对疗效进行全面评价,无效为临床症状和体征改善 < 30%;有效为 30% ≤ 临床症状与体征改善 < 75%;显效为临床症状与体征改善 ≥ 75%。有效与显效两者合计计算总有效率。

1.2.5 药物不良反应评价 根据肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关评定标准判断临床反应及化验异常与药物之间的关系,前三者计为不良反

应,统计药物不良反应发生率。

统计学处理:采用 SAS 统计分析软件进行统计处理。 $P \leq 0.05$  将被认为所检验的判别有统计学意义。试验组和对照组比较时,计数资料用  $\chi^2$  检验,计量资料用  $t$  检验,起效率采用 LogRank 检验,两组临床症状和体征改善率的比较采用方差分析方法,采用最小二乘估计其差数 95% 可信区间。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效评价

2.1.1 临床症状和体征评分改善率 对两组临床症状和体征评分改善率进行方差分析,试验组临床症状和体征评分改善率为 65.53%,对照组 62.49%,两组相差 3.04%,相差 95% 可信区间为 -9.64% 和 3.56%,表明试验组与对照组间无明显差异( $F = 0.83$ ,  $P = 0.36$ )。相应的 95% 可信区间显示双氯芬酸钠利多卡因注射液与奥芬芬-75 均有明显疗效( $P < 0.05$ )。

2.1.2 两组起效率与起效时间比较 治疗第 3 日试验组与对照组起效率分别为 57.97% 和 62.69%;治疗第 5 日为 93.87% 和 95.76%;治疗第 7 日为 96.94% 和 97.88%,表明治疗第 3 日半数以上患者临床症状即出现了改善。起效时间为 3 d。起效率经 Log-Rank 检验,两组之间无统计学差异( $\chi^2 = 0.57$ ,  $P = 0.4503$ )。

2.1.3 临床疗效比较 两组临床疗效见 Tab 1。试验组和对照组总有效率分别为 89.85% 和 92.54%,经单向有序  $\chi^2$  检验,无显著性差异( $\chi^2 = 0.259$ ,  $P = 0.88$ ),表明两组疗效差异无显著性。

表 1 两组经治疗后临床疗效分析

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups after treatment

Group	n	Failure	Effective	Marked improved
Test	69	7	38	24
Control	67	5	38	24

2.2 安全性分析 本研究对照组发生不良反应 1 例,不良事件发生率为 1.49%,表现为头昏微恶心,疗程结束后自行缓解;试验组未发现不良事件。两组均未发生严重不良反应。两组间比较无显著性差异。治疗前后两组实验室检查(血常规、肝肾功能及心电图等)均未发现有异常且有临床意义的病例出现。

### 3 讨论

双氯芬酸钠是一种非甾体消炎镇痛药,其作用机制为抑制环氧酶活性,从而阻断花生四烯酸向前列腺素的转化。它对环氧酶的2个异构体COX-1和COX-2的作用相近。此外,它也能促进花生四烯酸与三酰甘油结合,降低细胞内游离的花生四烯酸浓度,而间接抑制白三烯的合成<sup>[5-7]</sup>。有文献报道它能干预色氨酸的代谢,进而作用于中枢或外周神经的NMDA受体,从而产生镇痛效应<sup>[8]</sup>。因此,是目前常用的非甾体抗炎药中抗炎镇痛作用较强的药物之一,具有显著的抗风湿、消炎、止痛和解热作用。与许多传统的非甾体抗炎药(抑制COX-1的作用明显高于COX-2)比较,在等效抗炎剂量下,其胃肠道反应相对较轻。其抗炎镇痛作用比氟芬那酸、甲芬那酸强,比阿司匹林强26~50倍,能很好的解除关节疼,能消肿,改善其活动,同时具有良好的耐受性<sup>[9]</sup>。盐酸利多卡因局部麻醉作用较强,维持时间也较长。利多卡因局部麻醉作用和穿透力比普鲁卡因强,在组织内弥散快而广,作用强度较普鲁卡因约大一倍,持续时间约长半倍到一倍。利多卡因无积蓄性,不抑制心肌收缩力。将双氯芬酸钠与盐酸利多卡因有机地结合,不仅能提高双氯芬酸钠在溶液中的溶解性和稳定性,充分达到治疗效果,还可有效地减少注射点疼痛,减少注射部位组织损伤,增强镇痛效果,具有良好的应用前景<sup>[10]</sup>。

为评价双氯芬酸钠利多卡因注射液的有效性和安全性,我们进行了随机双盲、平行对照、多中心的临床研究。选用同类进口疗效肯定的奥尔芬-75作为对照药,比较观察国产双氯芬酸钠利多卡因注射液在治疗膝关节骨性关节炎的疗效和不良反应。临床疗效研究显示,对临床症状和体征的改善,试验组改善率为65.53%,对照组改善率为62.49%,两组间无统计学差异。治疗第7日两组起效率分别为96.94%和97.88%。试验组和对照组总有效率分别为89.85%和92.54%,两组间无统计学差异( $P > 0.05$ )。不良反应观察显示,对照组不良反应发生率为1.49%,表现为头昏微恶心,试验组尚未发现不良反应。两组比较差异也无显著性( $P > 0.05$ )。

综上所述,双氯芬酸钠利多卡因注射液临床疗效好,不良反应轻微,对于治疗膝关节骨性关节炎是一种安全、有效的消炎镇痛药。

### 【参考文献】

- [1] Blaicher AM, Landsteiner HT, Al-Falaki O, et al. Acetylsalicylic acid, diclofenac, and lornoxicam, but not rofecoxib, affect platelet CD 62 expression [J]. *Anesth Analg*, 2004 98(4):1082-1085.
- [2] 赵磊,文爱东,蒋永培,等. 吉非罗齐胶囊的人体相对生物等效性[J]. 第四军医大学学报, 2001 22(18):1689-1691. Zhao L, Wen AD, Jiang YP, et al. Relative bioeffects of gemfibrozil capsule in healthy volunteers [J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2001; 22(18):1689-1691.
- [3] 文爱东,赵磊,张三奇,等. 阿莫西林·克拉维酸钾片在健康志愿者体内的相对生物等效性[J]. 第四军医大学学报, 2001; 22(19):1805-1808. Wen AD, Zhao L, Zhang SQ, et al. Relative bioequivalence and pharmacokinetics of amoxicillin·clavulanic acid in healthy volunteers [J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2001 22(19):1805-1808.
- [4] 赵磊,文爱东,张三奇,等. 头孢克肟胶囊在健康人体内的相对生物等效性[J]. 第四军医大学学报, 2003 24(7):661-664. Zhao L, Wen AD, Zhang SQ, et al. Relative bioequivalence and pharmacokinetics of cefixime capsules in healthy volunteers [J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2003 24(7):661-664.
- [5] 张浩,陈学明,王士礼,等. 双氯芬酸乳胶剂颈部涂抹辅助治疗急性咽部炎症[J]. 中国新药与临床杂志, 2001; 20(6):484-486. Zhang H, Chen XM, Wang SL, et al. Topical application of diclofenac emulgel in treating acute pharyngeal inflammation [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2001 20(6):484-486.
- [6] 赵宪孟,冯英策,丁彦利,等. 无环鸟苷联合干扰素、双氯芬酸钠治疗单纯疱疹病毒性角膜炎[J]. 临床眼科杂志, 2001 9(5):400-401. Zhao XM, Feng YC, Ding YL, et al. Clinical observation of the effect of acyclovir with interferon and diclofenac on treatment of herpes simplex keratitis [J]. *Clin Ophthalmol*, 2001 9(5):400-401.
- [7] 宋平,易东生,杨兴平,等. 双氯芬酸钠注射剂对家兔上尿路尿流动力学的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2003; 20(5):456-457. Song P, Yi DS, Yang XP, et al. Effect of diclofenac sodium on upper-urodynamics of rabbits [J]. *Chin J Exp Surg*, 2003; 20(5):456-457.
- [8] Edwards SR, Mather LE. Diclofenac increases the accumulation of kynurenate following tryptophan pretreatment in the rat: A possible factor contributing to its antihyperalgesic effect [J]. *Inflammopharmacology*, 2003 11(3):277-292.
- [9] 刘国强,刘保良. 双氯芬酸钠新制剂研究进展[J]. 中国药业, 2003 12(9):71-73. Liu GQ, Liu BL. Research progress of new preparation of diclofenac sodium [J]. *Chin Pharm*, 2003; 12(9):71-73.
- [10] 刁雨辉,裴云萍,周建平,等. HPLC同时测定复方双氯芬酸钠注射液中两组分的含量[J]. 广东药学院学报, 2003; 19(2):120-121. Diao YH, Pei YP, Zhou JP, et al. Simultaneous determination of two components in compound diclofenac sodium injection by HPLC [J]. *Acad J Guangdong Coll Pharm*, 2003; 19(2):120-121.

编辑 黄良田