

尼美舒利致不良反应247例分析

刘毅清*, 陆敏[#](第二军医大学训练部图书馆, 上海 200433)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)04-0363-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.04.25

摘要 目的:探讨尼美舒利致不良反应(ADR)的特点及规律,促进临床合理用药。方法:收集通过上海市药品不良反应监测中心2004—2011年自发呈报系统上报的247例尼美舒利致ADR报告,对ADR所涉及的相关情况进行统计、分析。结果:247例ADR中,男性86例,女性161例,女性明显多于男性,且≥50岁患者最多(占61.95%);ADR发生时间以用药1周内最多,占82.19%;报告人以医师最多,占73.28%;临床表现以皮肤及其附件损害为主,占32.48%,其次为消化系统损害,占31.53%;发生严重不良反应10例,其中死亡2例。结论:尼美舒利具有较高的致严重不良反应的风险,应在医师的指导下慎用,严格把握适应证,并依据临床实际情况采用最小的有效剂量、最短的疗程。

关键词 尼美舒利;不良反应;分析;合理用药

Analysis of 247 Cases of Adverse Drug Reaction of Nimesulide

LIU Yi-qing, LU Min (Department of Trainers Library, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the characteristics and laws of adverse drug reactions (ADR) caused by Nimesulide, promote the rational drug use of Nimesulide. METHODS: 247 reports of adverse reactions caused by Nimesulide were collected from January 2004 to December 2011 and statistically analyzed and statistically analyzed in the respect Of patients' sex and age, involved type, result, clinical manifestation etc. RESULTS: Of the 247 cases, 86 were male cases, 161 were female cases, and female was significantly more than male; 61.95% were the adult over the age of 50; ADR mainly occurred within 1 week after medication, accounting for 82.19%; 73.28% ADR cases were reported by physicians; lesion of skin and appendant was the main ADR (32.48%), followed by digestive system (31.53%); there were 10 cases of severe ADR, 2 person died. CONCLUSIONS: Nimesulide has a very high risk of adverse reactions, should be under the guidance of doctors and carefully use. Strictly grasp the indications, and based on the clinical actual conditions, using the minimum effective dose, the shortest period of treatment.

KEYWORDS Nimesulide; Adverse drug reaction; Analysis; Rational drug use

尼美舒利(Nimesulide)化学名为4-硝基-2-苯氧基甲磺酰苯胺,是一个强选择性环加氧酶2(COX- II)抑制剂,对具有保护性的COX- I抑制作用很弱,临床主要用于治疗慢性关节炎(如类风湿性关节炎和骨关节炎等)、手术和急性创伤后的疼痛、耳鼻咽喉部炎症引起的疼痛、痛经、上呼吸道感染引起的发热等,且较少有其他非甾体抗炎药(NSAIDs)常见的消化性溃疡和胃肠道出血等副作用^[1],曾被认为是一种安全性好、有良好发展前景的药物。该药1985年由Roche公司首先在意大利上市,目前已在全球50个国家使用。该药在我国现已有片剂、胶囊剂、颗粒剂等多种剂型共50多个品种上市,在国内NSAIDs市场所占的份额位列前三并仍具有较强的上升势头^[2-4]。然而,随着该药临床的广泛应用,相关的严重不良反应(ADR)报告日益增多,尤其是肝毒性。鉴于此,葡萄牙于1999年3月停售尼美舒利儿科制剂,芬兰、西班牙、土耳其等国于2002年停止销售含有尼美舒利的产品^[5]。爱尔兰药监局于2007年5月15日宣布中止尼美舒利口服制剂在市场销售。该药自2001年起在我国上市销售后已有因肝损害、肝衰竭引

起死亡的病例报告^[2]。本研究收集了近年上海市药品不良反应监测中心收到的尼美舒利致ADR报告,对其进行整理和分析,旨在促进临床合理用药,减少其ADR的发生。

1 资料与方法

收集2004—2011年间上海市药品不良反应监测中心自发呈报系统上报的尼美舒利致ADR报告247例。利用Excel电子表格统计和手工筛选方法,按患者原患疾病、性别及年龄、用法用量、剂型、联合用药、报告人职业、ADR发生时间及转归、ADR累及器官/系统及临床表现、ADR严重程度等方面进行统计、分析。

2 结果

2.1 原患疾病、性别及年龄分布

247例ADR报告中,患者的原患疾病基本与尼美舒利的适应证相符,其中原患疾病为各类关节炎的共158例,62例为手术或急性创伤后的疼痛,14例为上呼吸道感染引起的发热,7例为耳鼻咽喉部炎症引起的疼痛,其他疾病6例;男性86例(占34.82%),女性161例(占65.18%),男女比例接近1:2;年龄最小9 d,最大86岁。患者的性别及年龄分布详见表1。

2.2 用法用量、剂型及联合用药情况

247例ADR报告中,22例儿童用药每次0.025~0.050 g, bid;成人2例每次0.2 g, qd, 2例每次0.1 g, qd, 2例每次0.05 g,

* 讲师, 硕士。研究方向:药品不良反应。电话:021-81870297。E-mail: liuj1329@163.com

[#] 通信作者:副教授, 硕士研究生导师, 博士。研究方向:药品不良反应。电话:021-81870297。E-mail: lumin@smmu.edu.cn

bid,其余均为每次0.1 g,bid。247例报告中有17例存在联合用药情况,联用药物分别为吠塞米、地高辛、氨酚伪麻黄片、鱼腥草注射液、叶酸等。发生ADR的药物剂型分布见表2。

表1 患者的性别及年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's gender and age in ADR cases

年龄,岁	男性例数	女性例数	小计	构成比,%
0~9	14	8	22	8.90
10~19	2	1	3	1.21
20~29	5	7	12	4.86
30~39	8	17	25	10.12
40~49	9	22	31	12.55
50~59	14	49	63	25.51
≥60	34	56	90	36.44
合计	86	161	247	100.00

表2 发生ADR的药物剂型分布

Tab 2 Distribution of dosage form in ADR cases

剂型	例数	构成比,%
片剂	117	47.37
分散片	102	41.30
颗粒剂	25	10.12
胶囊	3	1.21
合计	247	100.00

2.3 报告人职业

ADR的上报依照《药品不良反应报告和监测管理办法》,填报的内容应当真实、完整、准确,一般要求上报人员应当具备医学、药学、流行病学、统计学等相关专业知识,本研究涉及的ADR的报告人职业见表3。

表3 ADR的报告人职业

Tab 3 Occupation of reporters in ADR cases

报告人	例数	构成比,%
医师	181	73.28
药师	49	19.84
护士	10	5.67
其他	7	2.83
合计	247	100.00

2.4 ADR发生时间及转归

247例ADR报告中,62例(占25.10%)用药后当天出现ADR,第2天起至1周内出现ADR的为141例(占57.09%),1周以后出现ADR的为44例(占17.81%)。发生ADR最快为首次应用尼美舒利4 h后,最迟为首次用药97 d后。ADR的转归方面,好转187例,痊愈58例,死亡2例。

2.5 ADR累及器官/系统及临床表现

247例ADR报告中,以皮肤及其附件损害最多(102例次,占32.48%),临床表现为皮疹、瘙痒、荨麻疹等;其次为呼吸系统损害(99例次,占31.53%),临床表现为恶心、呕吐、腹痛等,详见表4(1例患者可能出现1个以上的器官/系统损害,故ADR统计例次多于总的ADR例数)。

2.6 ADR严重程度

ADR报告类型分为一般的、新的一般、严重的、新的严重的几类,本研究247例ADR报告中一般的212例、新的一般的25例、严重的7例、新的严重的3例。严重的和新的严重的ADR的情况见表5。

10例严重ADR报告中,4例为泌尿系统损害,分别为1例

表4 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 4 Organs and systems involved in ADR and its clinical manifestations

累及器官/系统	例次	构成比,%	临床表现(例次)
皮肤及其附件	102	32.48	皮疹(68)、瘙痒(15)、荨麻疹(10)、斑丘疹(3)、红斑型药疹(3)、面部水肿(3)
消化系统	99	31.53	恶心(45)、呕吐(18)、胃痛(9)、腹痛(9)、腹胀(7)、胃溃疡(4)、胃肠道出血(4)、胃灼热(2)、便秘(1)
神经系统	27	8.60	头晕(15)、头痛(5)、嗜睡(5)、麻木(2)
泌尿系统	26	8.28	少尿(17)、血尿(5)、无尿(2)、肾功能损害(2)
肝胆系统	25	7.96	肝酶升高(18)、药物性肝炎(5)、急性重型肝损伤(1)、肝坏死(1)
心血管系统	16	5.10	心悸(5)、胸闷(3)、心慌(3)、不适(3)、面色苍白(2)
全身性	12	3.82	过敏性休克(4)、无力(3)、全身水肿(3)、寒战(2)
血液系统	4	1.27	白细胞减少(3)、粒细胞缺乏症(1)
其他	3	0.96	浅下肢静脉曲张(1)、视力下降(1)、月经异常(1)
合计	314	100.00	

表5 严重的和新的严重的ADR的情况

Tab 5 Serious and new serious ADRs

严重程度	性别	年龄,岁	ADR发生时间,d	ADR临床表现	预后
新的严重的	男性	58	4	血尿	好转
新的严重的	女性	1	3	肾功能损害	好转
新的严重的	男性	0.5	7	肾功能损害	好转
严重的	女性	43	7	少尿	好转
严重的	男性	5	60	急性重型肝损伤	死亡
严重的	女性	66	10	肝坏死	死亡
严重的	女性	51	30	药物性肝炎	好转
严重的	女性	32	7	全身水肿	好转
严重的	男性	79	2	红斑型药疹	好转
严重的	女性	32	15	胃肠道出血	治愈

少尿、1例血尿、2例肾功能损害,经治疗均好转。其中,1例58岁男性患者,因患类风湿性关节炎口服尼美舒利(100 mg, bid),患者于第4天出现下腹胀痛、尿频、尿痛、尿呈深红色,镜检有大量红细胞和少量白细胞,诊断为血尿,停药后第2天症状消失,尿常规检查正常;1例43岁女性,做完手术后口服尼美舒利(100 mg, bid)止痛,治疗过程中发现尿量逐渐减少,对吠塞米形成依赖,不用时,尿量仅约200 ml,复查肾功能无明显变化,考虑尼美舒利致少尿的原因可能与其抑制前列腺素(PG)的合成引起肾血流灌注减少以及抑制吠塞米的利尿作用有关^[6];2例出现肾功能损害,均为婴幼儿,口服尼美舒利(50 mg, bid)后,出现电解质紊乱、代谢性酸中毒、水肿等,立即停药,对症治疗,症状得到好转。

3例为严重的肝胆系统损害,其中1例为51岁女性,因致密性骨炎口服尼美舒利分散片(100 mg, bid),餐后服用,用药30 d后出现恶心、不适,血液检查发现天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,考虑为药物性肝炎,停用尼美舒利,经卧床休息,高蛋白饮食和药物治疗,患者情况好转;1例为5岁儿童,因类风湿疾病口服尼美舒利(50 mg, bid),治疗2个月后出现虚弱、恶心、黄疸,经检查为急性重型肝损伤,患儿入院后接受对症治疗无效,于入院第5天死于肝衰竭;1例66岁女性,入院10 d

前因膝关节疼痛口服尼美舒利(100 mg, bid), 出现乏力、肝区不适、厌食等, 查体为肝功能异常导致肝坏死, 1周后死亡。

1例为全身水肿, 患者为32岁女性, 因腰疼口服尼美舒利(100 mg, bid), 服药1周后出现眼睑、颊面、下肢水肿, 因未停药症状逐渐加重, 用药期间未服用其他药物, 停药2 d后, 症状自行消退。1例为胃肠道出血, 为32岁女性患者, 因关节炎口服尼美舒利片, 15 d后出现腹胀、呕吐, 继而出现黑便, 查大便隐血阳性, 考虑为消化道出血, 给予补液、抑酸处理后, 症状基本消失。另有1例79岁男性, 因患关节炎口服尼美舒利(100 mg, bid), 2 d后出现小腿不规则红斑型药疹伴瘙痒, 停药后药疹逐渐减轻至消退。

3 讨论

3.1 ADR的人群特征

由表1可知, 尼美舒利致ADR的男女比例为1:2, 女性明显多于男性。这可能与女性患者的机体敏感性和女性生理特点有关。其中50岁以上的老年患者占61.95%, 这可能是由于老年患者多存在不同程度的脏器功能减退, 对药物反应的个体差异大, 药效阈值变窄, 对药物的敏感性和耐受性有别于青壮年患者。故老年人应当慎用该药。

3.2 ADR与剂型

本研究发现, 片剂引起的ADR最多, 达116例, 占46.96%; 分散片位居第2。同一药物通常有不同剂型, 而不同剂型药物在制剂过程中使用的添加剂不完全相同, 如增溶剂、防腐剂、抗氧剂、调味剂等, 加之各种内包装材料有所不同, 这些都有可能成为诱发ADR的因素。当然, ADR发生率与各剂型药物的市场份额也有一定关系。

3.3 ADR与上报人员职业

本研究中, 上报尼美舒利ADR的主要是医师和药师, 分别为73.28%和19.84%, 报告质量较高, 严重病例较多。护士、医药企业和其他身份人员上报仅占8.5%。这可能与不同身份工作者的工作重点不同有关, 医药企业人员报表数量少, 可能与其很少与药物消费者直接接触有关, 也说明该项工作尚未开展到位。

3.4 ADR的发生时间

从ADR的发生时间分析, 247例ADR中发生时间最短的是因发热口服尼美舒利(100 mg, bid), 4 h后即发生猩红热样皮疹, 时间最长是因关节炎服药97 d后发生肝损害; ADR的发生时间以第2天起至1周内最多, 占57.09%。因此, 建议使用尼美舒利后1周内密切观察患者发生ADR的情况, 并且连续使用1周时要监测患者肝、肾功能。

3.5 ADR的临床表现

本研究提示, 尼美舒利致ADR以皮肤及其附件损害最多, 共102例(占32.48%), 这可能是因为此类损害的临床表现易于发现和诊断, 而且不易与其他疾病相混淆。临床表现轻微也较常见的是皮疹、瘙痒、荨麻疹等, 一般不需要停药。3例红斑型药疹患者均具有特异体质及多种药物过敏史, 因此临床医师应当注意, 对于有多药过敏史的患者要谨慎使用尼美舒利。

消化系统损害共99例(占31.52%), 主要为恶心、呕吐、腹胀、腹痛等, 一般患者可耐受; 较严重的表现为胃肠道出血、胃溃疡, 一般发现此类ADR, 医师给予停药处理, 对于伴有消化道溃疡史、消化道出血史等消化道疾病患者, 应谨慎使

用该药。

肝胆系统损害25例、泌尿系统损害26例, 均属严重的不良反应, 这也是限制该药广泛使用的主要因素。肝胆系统损害临床表现为肝酶升高、药物性肝炎、急性重型肝损伤、肝坏死等, 后果较为严重。尼美舒利致肝损害的机制目前尚不明确, 可能是非特异性反应, 也可能是药动学特点及分子结构方面的原因^[7-8], 人们正在探索尼美舒利引起肝损害的分子作用机制^[9]。泌尿系统损害临床表现为少尿、无尿、血尿等, 可能与该药通过干扰线粒体的呼吸链及几乎全部通过肾脏排泄有关。故应避免尼美舒利与其他肾毒性药物联用(如氨基糖苷类、速尿等)。

另外, 还有下肢浅静脉炎、视力下降、月经异常各1例, 一旦出现上述ADR必须立即停药, 且提醒患者以后不得再使用该药。

4 结语

我国国家食品药品监督管理局(SFDA)在分析尼美舒利相关ADR监测报告、国内外研究和监管情况并听取专家意见的基础上, 决定采取进一步措施加强尼美舒利(口服制剂)的使用管理, 包括:(1)禁止用于12岁以下儿童;(2)作为抗炎镇痛的二线用药, 只能在至少一种其他非甾体抗炎药治疗失败的情况下使用;(3)适应证限于慢性关节炎(如骨关节炎等)的疼痛、手术和急性创伤后的疼痛、原发性痛经等;(4)最大单次剂量不超过100 mg, 疗程不能超过15 d, 并应依据临床实际情况采用最小的有效剂量、最短的疗程, 以减少ADR的发生^[10]。综上所述, 尼美舒利作为非甾体抗炎药的作用肯定, 但其ADR值得高度关注, 临床使用时, 应加强尼美舒利的ADR监测, 以降低用药风险。

参考文献

- [1] Taniguchi Y. Selective inhibited by nimesulide novel non-steroidal anti-inflammatory drug with prostaglandin endoperoxide synthase-activity in vitro[J]. *Pharma Sci*, 1995, 1(4):173.
- [2] 穆殿平, 呼自顺, 刘新. 我院2003—2006年非甾体抗炎药动态分析与评价[J]. *中国药房*, 2007, 18(17):1 300.
- [3] 许慧健, 梁燕. 北海市医院2004年至2006年非甾体抗炎药的用药分析[J]. *实用医技杂志*, 2007, 14(17):2 277.
- [4] 黄伟. 2004—2006年雅安市9家医院非甾体类解热镇痛抗炎药应用分析[J]. *中国医药导报*, 2007, 4(27):112.
- [5] 药物不良反应杂志编辑部. 尼美舒利在3个欧洲国家停止销售[J]. *药物不良反应杂志*, 2002(4):230.
- [6] 于荣华. 尼美舒利致肝严重不良反应回顾性分析[J]. *中国医药导报*, 2008, 5(9):175.
- [7] 关英, 徐峰, 洛美沙星、尼美舒利和三七总苷合用引起肝脏损害[J]. *药物不良反应杂志*, 2002(2):129.
- [8] Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Fatal hepatitis associated with nimesulide[J]. *Hepatol*, 2000, 32(1):174.
- [9] 田耕, 于皆平, 罗和生, 等. 环氧合酶-2在急性肝损害中的作用机制[J]. *世界华人消化杂志*, 2002, 10(1):24.
- [10] 严炎中, 徐雯宇. 药品不良反应报告中存在的问题和分析[J]. *药学实践杂志*, 2005, 23(4):249.

(收稿日期:2013-01-23 修回日期:2013-11-28)