

指南与共识

解读《骨关节炎诊治指南(2007 年版)》

郝锋, 林剑浩

(北京大学人民医院 关节病诊疗研究中心, 北京 100044)

中图分类号: R684.3

文献标识码: C

文章编号: 1008-1089(2010)07-0069-03

doi:10.3969/j.issn.1008-1089.2010.07.030

随着我国逐步步入老龄化国家,各种老年病已经成为疾病构成中极其重要的组成部分。对于心血管疾病及糖尿病等内科疾病,由于其与全身各器官功能及生命的密切相关性,临床医学工作者对于这些疾病研究得较为透彻,并且根据国内外文献的报道及临床研究,各种心血管疾病及其他内科疾病的诊疗指南也在不断地推陈出新,诊疗指南也日臻成熟与完善。与内科疾病相比,由于常见的老年外科疾病常常仅主要表现在影响患者日常生活质量,而对于生命一般没有明显的威胁,因而受到关注的程度远远没有内科老年病那样高,相应的指南也就显得很少了。

1 概述

2000 年,世界卫生组织在全球范围内启动“骨与关节十年”活动,其中包括骨关节炎(osteoarthritis, OA)。骨关节炎是一种常见老年病,对人类的健康影响甚大,其所需的医疗费用亦不断增加。我国卫生部依据世界卫生组织的倡议,于 2001 年举办了“世界关节炎日”宣传活动,设立“卫生部关节炎防治教育计划基金”,以此基金为支持,于 2002 年组织国内风湿病学专家及骨科专家,根据我国具体情况及国际上的诊治水平,历时 1 年编写了《骨关节炎诊治指南(草案)》^[1],成为指导国内医师治疗骨关节炎的第 1 部诊疗指南,为其规范化治疗奠定了一定的基础。但是,经过几年的实践以及国际上对骨

关节炎认识的进一步发展,该指南(草案)的诸多方面需要更新及完善。因此,在首部骨关节炎诊疗指南公布 4 年之后,中华医学会骨科分会组织相关学科专家借鉴国外骨关节炎治疗指南及相关文献,对于上一版指南进行修订,在 2007 年 10 月的《中华骨科杂志》上正式发表《骨关节炎诊治指南(2007 年版)》^[2]。指南明确指出,该指南仅为学术性指导意见,实施时仍须根据患者以及具体的医疗情况而定,并且,采取各种预防和治疗措施前,应参阅相关产品说明。

2 新、旧版《骨关节炎诊治指南》的变化

新版的骨关节炎指南较前版指南有了哪些变化?为何有如此变化?这是所有临床医师最为关心的问题,也是最需要关注的方面。比较旧版与新版指南,新版指南在药物治疗方面更明确强调用药原则中对患者用药风险的评估,主要是非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs),增加了在此类药物用药期间对心血管系统不良反应的关注^[3]。

NSAIDs 通过抑制环氧合酶(cyclooxygenase, COX)、阻断花生四烯酸(Aa)转化为前列腺素(PGs),从而发挥抗炎、镇痛和解热作用。COX 有两种异构体,即 COX-1 和 COX-2。COX-1 为要素性蛋白,是维持人体生理需要的要素酶,该酶促进生理需要的 PGs 合成,具有调节外周血管阻力、维持肾血

嗽痰白粘,不易咳出,大便稀溏,日 5~6 次,舌红,苔黄厚,脉弦滑。重新辨证为肺脾气虚,痰热阻滞,脾胃虚寒,属于本虚标实、寒热错杂之证。治疗选用六君子汤、千金苇茎汤、理中汤加减以健脾益肺、清热化痰、温阳止泻,经中西医结合治疗肺部感染,继之又根据病情变化随证应用六君子汤、理中汤、乌梅丸

加减,寒热并用,健脾温阳,祛寒止泻,终使腹泻痊愈,一般情况明显好转,疗效满意。通过本例中医治疗,提示要针对患者的具体病情和变化,随证灵活运用中医的治则治法,这是辨证论治的重要环节,也是取得疗效的关键。

收稿日期:2010-03-28

流量、保护胃黏膜及调节血小板聚集等功能。COX-2 为诱导性蛋白,其最显著特性是无异常刺激极少在细胞中出现,但当单核细胞、巨噬细胞、滑膜细胞、软骨细胞、成纤维细胞、血管平滑肌或内皮细胞等细胞接触了内毒素、脂多糖、TNF、IL-1 等致炎因子或细胞因子后,这些细胞经诱导可产生大量的 COX-2,进而促进组织大量合成致炎性 PGs,引起组织的炎症反应。常认为 NSAIDs 对炎症的有效治疗作用源于其对 COX-2 的抑制,而胃肠道穿孔、溃疡、出血等不良反应则归因于对 COX-1 的抑制。对 COX-1 抑制作用越强,导致消化道、肾等不良反应就越大,而对 COX-2 的抑制作用越强,其抗炎、镇痛效果就越显著^[4]。人们常根据 $IC_{50} \text{ COX-2}/IC_{50} \text{ COX-1}$ 的比值来反映 NSAIDs 对于 COX-1 和 COX-2 的抑制作用,及该值越大,说明药物对 COX-1 的抑制作用越强,反之则说明药物对 COX-2 的抑制作用越强。因此,对 COX-2 有选择性抑制的药物被认为抗炎、镇痛效果更好且不良反应更小。根据 NSAIDs 对 COX-1 和 COX-2 的选择性不同可将其分为四类:选择性 COX-1 抑制剂($IC_{50} \text{ COX-2}/IC_{50} \text{ COX-1} > 1$),其代表药物有低剂量阿司匹林、吲哚美辛等;非选择性 COX 抑制剂($IC_{50} \text{ COX-2}/IC_{50} \text{ COX-1} > 1$),其代表药物有吡罗昔康、双氯芬酸、美洛昔康等;选择性 COX-2 抑制剂($IC_{50} \text{ COX-2}/IC_{50} \text{ COX-1}$ 为 $0.1 \sim 0.01$),其代表药物有萘丁美酮、塞来昔布等;特异性 COX-2 抑制剂($IC_{50} \text{ COX-2}/IC_{50} \text{ COX-1}$ 为 $0.01 \sim 0.001$),其代表药物为罗非昔布。

选择性 COX-2 类 NSAIDs 药物的出现明显减少了传统 NSAIDs 药物的胃肠道不良反应的发生且镇痛效果无明显变化,这一结果令临床医师受到了极大的鼓舞^[4]。罗非昔布(rofecoxib),商品名万络(Vioxx),属于昔布类药物,为选择性 COX-2 抑制剂,其能够有效地选择性抑制 COX-2,具有良好的抗炎、镇痛作用和胃肠道安全性,因此在推出之初受到极大地推崇,一度被誉为王牌药物。罗非昔布于 1999 年 5 月被美国 FDA 批准,原安全试验结果并未显示心脏病发作或中风的风险。在万络胃肠转归研究(VIOXX GI Outcomes Research, VIGOR)中,美国 FDA 于 2000 年 6 月收到的试验结果表明,服用万络的患者胃溃疡及胃出血比对照组服用萘普生的患者少,但心脏病发作的人数较多。随后,美国 FDA 对于 VIGOR 研究进行了讨论,并将万络的说明书补充了有关心血管事件风险的新信息。但是,这并未引起

人们足够的重视。于 2000 年启动的罗非昔布预防腺瘤性息肉研究(Adenomatous Polyps Prevention on VIOXX, APPROV)原定为 156 周的试验,因严重心血管事件风险增加,试验只进行了 18 个月便提前结束,该结果显示,罗非昔布组的心血管事件风险倍增:心脏不良事件几乎是正常人的 3 倍,脑血管不良事件是正常人的 2 倍,与安慰剂组相比,罗非昔布治疗组的高血压、水肿发生更为频繁。因此,默克公司于 2004 年 9 月 30 日主动从全球市场撤出万络。

万络撤出市场事件发生后,人们对于选择性 COX-2 抑制剂的安全性提出了疑问并进行了一系列的研究。这些研究表明选择性 COX-2 类 NSAIDs 药物有导致心血管事件的发生增加的风险,尤其是在老年人及既往有心血管疾病史的人群中更为明显^[5]。2005 年 2 月美国 FDA 召开了《关节炎咨询委员会和药品安全及风险管理咨询委员会联席会议》,会议认为罗非昔布的严重心血管事件风险很可能是这类药物的“类效应”,但风险的大小因药物品种和剂量而异。但是,也有人对其评定为“类效应”持反对意见。最后,美国 FDA 公布了审查结果,要求辉瑞公司撤销伐地昔布以及在塞来昔布说明书中增加黑框警告,并要求所有 NSAIDs 处方药生产厂在说明书中补充与其相关的心血管及胃肠道风险资料同时增加黑框警告并收入患者用药指南,要求所有 NSAIDs 非处方药生产厂在说明书中补充心血管及胃肠道潜在风险的具体信息、帮助消费者安全使用的信息,以及潜在的皮肤反应警告。欧洲药物评审组织在 2005 年也对所有选择性 COX-2 抑制剂进行审查,审查内容包括心血管事件风险及心肾事件风险,得出结论是 COX-2 选择性抑制剂作为一类药都有心血管事件增加的风险,且数据表明疗程及服用剂量和心血管事件的几率相关,并且对这类药采取了紧急安全措施,包括缺血性心脏病或中风患者禁用所有 COX-2 选择性抑制剂、血压未能控制的高血压患者禁用依托昔布、有心脏病风险因素(高血压、高血脂、糖尿病、吸烟等)以及有外周动脉病变者应慎用、建议医生使用最短疗程和最低有效剂量^[6-8]。除美国和欧洲以外,澳大利亚、英国、新西兰、德国、土耳其、芬兰等国家的药品管理部门亦相继发布了关于选择性 COX-2 抑制剂的使用建议。

因此,对于骨关节炎的药物治疗方面,人们开始对药物安全性较药物有效性有了更多的重视,尤其要在使用前评估患者年龄及风险等,使患者得到更

大的收益。鉴于此,2007 年版《骨关节炎诊治指南》较旧版做了必要的修改,这是十分及时的。

3 《骨关节炎诊治指南(2007 年版)》的解读重点

3.1 明确强调了药物治疗安全性的用药原则 2007 年版指南中指出:用药前进行风险评估,关注潜在内科疾病风险;根据患者个体情况,剂量个体化;尽量使用最低有效剂量,避免过量用药及同类药物重复或叠加使用;用药 3 个月后,根据病情选择检查血、大便常规、大便潜血及肝肾功能。此外,还明确提出了 NSAIDs 治疗危险因素的评估,上消化道不良反应高危因素包括高龄(>65 岁)、长期应用、口服糖皮质激素、上消化道溃疡及出血病史、使用抗凝药、酗酒史等,心脑血管不良反应高危因素包括高龄(>65 岁)、脑血管病史、心血管病史、肾脏病史、同时使用血管紧张素转换酶抑制剂及利尿剂、冠脉搭桥术围术期(禁用 NSAIDs)。这些高危因素评估内容是完全新增的内容,为临床医师安全应用 NSAIDs 类药物提供了明确的指导^[9]。

3.2 对药物的选择及使用有了调整 旧版指南中首先推荐 NSAIDs 类药物,并指出对于患者发生 NSAIDs 相关胃肠道反应者使用罗非昔布、塞来昔布及美洛昔康等选择性 COX-2 抑制剂,其次推荐对乙酰氨基酚(每日最高剂量不超过 2000mg)、曲马朵等。2007 年版指南中首先推荐骨关节炎患者使用对乙酰氨基酚(每日最高剂量不超过 4000mg),其治疗效果不佳者在评估患者胃肠道、肝、肾、心血管疾病风险后,根据具体情况选择 NSAIDs 类药物,包括非选择性 NSAIDs 及选择性 COX-2 抑制剂,并且,新版指南中已经删除罗非昔布的相关内容,同时提出了对于患者胃肠道不良反应危险性较高患者可选用非选择性 NSAIDs 加用 H₂ 受体拮抗剂、PPI 及米索前列醇等保护胃黏膜,或选用选择性 COX-2 抑制剂,此外还提出了对于 NSAIDs 治疗无效或不能耐受的患者应用曲马朵、阿片类镇痛剂及对乙酰氨基酚与阿片类的复方制剂。

3.3 重视骨关节炎的综合治疗 新版指南中明确提出:OA 的治疗目的是减轻或消除疼痛,矫正畸形,改善或恢复关节功能,改善生活质量;OA 的总体治疗原则是非药物与药物治疗相结合,必要时手术治疗;治疗应个体化,结合患者自身情况(年龄、性别、体重、自身危险因素、病变部位及程度等)选择合适的治疗方案。骨关节炎是一种退行性疾病,目前还没有明确的方法可使病程停止,仅可达到延缓该疾

病过程。骨关节炎的治疗是一个复杂而综合的过程:非药物与药物、局部与整体、外用药物与内服药物、保守治疗与手术治疗。在非药物治疗中,新版指南明确指出了非药物治疗是药物治疗及手术治疗等的基础,将对于患者的教育、物理治疗、行动支持、改变负重线治疗提升到了一个新的高度,凸显了非药物治疗的重要性。并且,在外科治疗方面,指出了外科治疗的目的和方法,更便于临床工作者对病人进行宣传和教育,也让患者切实明白外科治疗在整个 OA 综合治疗中的重要性。

科学依旧在发展中,医学不会停下前进的脚步。任何一部医疗指南都会随着新发现、新观点、新主张的出现而进一步完善。同时,作为临床医务工作者,不应该只是抱着一本指南不放,更要结合临床实际情况、结合当前世界先进医疗技术,对骨关节炎的治疗有一个整体而综合的认识,对于患者个体的差异有一个明确的把握,对于即将施行的治疗有一个充分而全面的认识,这样,才能使指南的精髓得以体现,才能为患者带来福音。

参考文献:

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 11(7): 702-704.
- [2] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793-796.
- [3] McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase: A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase[J]. JAMA, 2006, 296(13): 1633-1644.
- [4] Weng-Foung Huang, Fei-Yuan Hsiao, Yu-Wen Wen, et al. Cardiovascular Events Associated with the Use of Four Nonselective NSAIDs (Etodolac, Nabumetone, Ibuprofen, or Naproxen) Versus a Cyclooxygenase-2 Inhibitor (Celecoxib): A Population-Based Analysis in Taiwanese Adults[J]. Clinical Therapeutics, 2006, 28(11): 1827-1836.
- [5] David J Graham, David Campen, Rita Hui, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study[J]. Lancet, 2005, 365: 475-481.
- [6] Christianne LR, Neesha NC, Kaltenbach MS, et al. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events-stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease[J]. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2009, 18: 1053-1063.
- [7] Marianne C, David W, Nawab Q, et al. Risk of ischaemic cardiovascular events from selective cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis[J]. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2008, 17: 601-608.
- [8] Loren L, William BW, Alaa R, et al. COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2008, 38: 165-187.
- [9] 杨庆铭. 解读“骨关节炎诊治指南(2007 年版)”[J]. 老年医学与保健, 2007, 13(6): 321-324.

收稿日期: 2010-03-20