

文章编号: 1005-2224(2000)12-0763-03

布洛芬临床药理学及在儿科临床的疗效和安全性评价

施文

中图分类号: R72 文献标识码: A

布洛芬为非甾体类抗炎药(NSAIDs),化学名为 2-(4-异丁基苯基)丙酸。布洛芬有明显的解热镇痛作用。作为处方药和非处方药(OTC 药品),布洛芬早已用于成人,1989 年美国食品与药品监督管理局(FDA)批准布洛芬作为处方药用于儿童。1995 年商品名为 Motrin(美林)的布洛芬混悬液被 FDA 批准作为解热镇痛的 OTC 药品用于 2~11 岁的儿童,1999 年其滴剂被 FDA 批准为 OTC 药品用于 6 个月以上儿童的解热。推荐剂量均为每 6~8h 1 次,每次 5~10mg/kg,每天服用次数不超过 4 次。

1 药效学和药代动力学

布洛芬抗炎解热作用的机制可能与抑制前列腺素的合成有关。前列腺素是一种内源性的致热原和炎症介质^[1],布洛芬通过抑制环氧酶(COX)进而抑制前列腺素合成,缓解因前列腺素聚集引起的炎症反应、发热和疼痛。充血肿胀是炎症的主要表现,前列腺素能够引起明显的血浆渗出,并在其他炎症介质协同作用下加重这一过程,而布洛芬能明显抑制前列腺素 E₂(PGE₂)、肿瘤坏死因子(TNF)、白介素-1(IL-1)、巨噬细胞炎性蛋白(MIP)等炎症介质的释放,从而减轻炎症的充血肿胀^[2]。此外,在大鼠模型中发现,布洛芬能使白介素-2(IL-2)生成增加,自然杀伤细胞(NK)活性增加,淋巴细胞内 cAMP 浓度升高,改善免疫功能,从而提高试验动物抗炎能力。疼痛是炎症的另一个主要表现,前列腺素能使炎症局部的外周神经末梢致敏,同时还能作用于脊髓背角神经元,

加快和放大疼痛的传导,布洛芬通过抑制外周炎症局部和中枢神经元中的前列腺素的合成,起到镇痛的作用^[3]。布洛芬的退热作用是通过调节下丘脑体温调节中枢完成的。事实上,布洛芬及其他 NSAIDs 的疗效及不良反应大部分都可通过前列腺素合成受抑制这一点来解释,因为前列腺素除了是疼痛、炎症、血小板聚集的介质,同时也是胃的保护剂和肾脏血流灌注的调节物质^[4]。最新研究表明^[5],COX 存在两种亚型,即 COX-1 和 COX-2。虽然两种亚型的基因不同,但是它们在氨基酸顺序上有 60% 的同源性,且其底物结合区的氨基酸构象和催化区域几乎是相同的,因此两种亚型都能催化花生四烯酸转化为前列腺素 H₂(PGH₂),并最终生成 PGE₂ 等。

但是 COX 两种亚型在人体的分布却不同,COX-1 在机体内广泛分布,而 COX-2 则在机体受到炎症损害时表达,因此多分布在局部炎症组织中。NSAIDs 在炎症局部通过抑制 COX-2 而产生治疗作用,而在全身,尤其是在胃肠道和肾脏抑制了 COX-1 而产生不良反应。不同的 NSAIDs 对两种 COX 亚型的选择性不尽相同,因此造成了它们在疗效和不良反应方面的差异,临床上根据它们引起胃肠道不良反应程度的不同,将传统的 NSAIDs 大致分成三类:第一类如酮洛芬、吲哚美辛、炎痛喜康;第二类如阿斯匹林、萘普生;第三类如布洛芬、双氯酚酸、双氟尼酸。其中第一类不良反应最严重,第二类次之,第三类相对最安全。

尽管 COX 抑制学说已经被多数人接受,仍有很多现象表明 NSAIDs 还能通过其他非 COX 抑制途径来发挥其抗炎解热作用^[4],比如:一些患者对某些 NSAIDs 的抗炎作用几乎没有反应,或者

应用不同的 NSAIDs 得到的疗效不同,如果仅以 COX 抑制来解释,疗效应该没有很大差别。氟比洛芬是 NSAIDs 的一种,其对映体 R(-) 氟比洛芬对 COX 无抑制作用,在人和大鼠体内也不会转变成对 COX 有抑制作用的 S(-) 对映体,但两者都有镇痛作用。有些情况下,虽然 NSAIDs 对 COX 抑制的量效关系非常确切,但其剂量和血药浓度与镇痛和抗炎效果的相关性不强,如果仅用 COX 抑制来解释,这两种现象有所矛盾。

以上这些现象使越来越多的药理学家开始重新探究与 COX 抑制无关的作用,其中包括抑制中性粒细胞趋化和活化,阻断氧化磷酸化以及抑制脂肪酸的核糖体氧化等^[5,6]。实际上,由于 NSAIDs 可以分离细胞膜和破坏 G 蛋白介导的细胞生物学活动,所以就能够干扰正常细胞的信号传递过程^[7]。值得注意的是,许多 NSAIDs 的与 COX 抑制无关的药理作用没有对映体选择性^[5],也就是说,S(-) 和 R(-) 两种对映体都有这种药理作用。

临床上应用的布洛芬是既有 S(-) 又有 R(-) 对映体的消旋体,而且约平均 63% 的 R(-) 对映体在人体内可转变成 S(-) 对映体^[5],因此其作用机制可能更为复杂,是否 COX 抑制和非 COX 抑制的两种作用机制都存在还难以确定。

布洛芬的吸收迅速完全,口服生物利用度为 80%。峰值浓度出现在服药后 1~2h,99% 的药物与血浆蛋白结合,半衰期为 1~2h^[8,9]。布洛芬的血清蓄积率为 1.2,这与它的短半衰期是吻合的。在儿童身上布洛芬的药代动力学与成人相似。3~10 岁儿童布洛芬的最大血清浓度范围在 17~42 mg/L^[10],最大

作者通讯地址:上海市新华路 660 号
(200052)

血清浓度出现的平均时间为服药后 54min。药代动力学与儿童年龄没有明显关系,5~10mg/kg 剂量范围内对布洛芬的药代动力学影响不大^[10]。单剂量服用 200~800mg 后,曲线下面积(AUC)与给药量呈线性关系。当剂量达到 800mg 以上时,曲线下面积增长比例相对低于剂量的增长比例。80% 以上的布洛芬以羟基和羧基代谢产物的形式由尿液排泄。

2 疗效

用布洛芬(每次 7.5mg/kg)糖浆或对乙酰氨基酚(每次 10mg/kg)糖浆治疗 6 个月至 5 岁的发热儿童^[11],4h 后降温幅度布洛芬组明显高于对乙酰氨基酚组。对于 3 个月至 12 岁,腋温 37.5 的儿童,每天 20mg/kg 布洛芬或 50mg/kg 对乙酰氨基酚 4h 后分别可降温 1.8 和 1.6^[12],受试者对布洛芬与对乙酰氨基酚同样耐受。相同剂量时(每次 10mg/kg),布洛芬解热的作用时间比对乙酰氨基酚长^[8]。早期的研究^[13]显示:给发热儿童分别服用布洛芬和对乙酰氨基酚,测量体温直至服药后 8h。在第 6h 和第 8h 布洛芬的效果更明显,作用持续时间也较长。另有分别对服用布洛芬和对乙酰氨基酚的发热儿童的观察显示,服药后至最大降温出现的时间布洛芬(6mg/kg)为 183min,而对乙酰氨基酚(10mg/kg)为 133min^[10]。其布洛芬药效曲线达到顶峰后趋于平坦,维持时间比对乙酰氨基酚长。

此外,小剂量布洛芬(每次 5mg/kg)也取得满意的疗效,其解热效果与剂量有相关性,其中 5mg/kg 剂量组 93 例患儿平均降温幅度在服药后 3h 可达到 2^[14],仅有剂量最小的一组(每次 0.625mg/kg)疗效不佳。每次 5mg/kg 剂量的布洛芬对有高热惊厥史的儿童,解热效果在服药后 4h 比普通剂量的对乙酰氨基酚(每次 10mg/kg)更好^[15],布洛芬组从平均初始体温 39.1 降至平均 37.7,对乙酰氨基酚组从平均初始体温 39.2 降至 38.0,首次服药后 4h 布洛芬组比对乙酰氨基酚组多降 0.5。

国内儿科正考虑用口服布洛芬来代

替注射退热剂为高热患儿降温。对商品名为美林的布洛芬混悬液与安乃近注射液临床疗效的随机研究表明^[16],在第 1h 内布洛芬混悬液和安乃近注射液的解热效果及解热速度相同,在第 2h 布洛芬混悬液使患儿体温降至接近正常,并能维持 8h,而安乃近注射液用药 4h 后体温呈回升趋势,疗效不如布洛芬混悬液显著及持久。布洛芬降温持续时间为什么较长,其原因尚不明确,可能与下面几点有关:布洛芬的蛋白结合率。由于与蛋白结合率高^[17],大部分布洛芬与蛋白结合后进入中枢神经系统及其他靶组织和靶器官的速度减缓,从而使其降温等药理作用延长。脂肪组织对布洛芬对映体的摄取。脂肪组织对布洛芬的摄取具有明显的旋光选择性,即脂肪组织与 S-布洛芬无亲和力,但可以与 R-布洛芬高度结合,因而 R-布洛芬大量储存于脂肪组织中,而且清除非常缓慢^[18],从而延长了布洛芬的降温持续时间。布洛芬扩散至起效部位及发挥作用的时间。布洛芬吸收后需从血浆扩散至中枢神经系统,在下丘脑体温调节部位抑制 PGE₂ 的合成,使得下丘脑体温“调定点”降低,然后启动一系列生理病理反应,包括减少产热,增加皮肤血流,通过皮肤辐射、传导、对流增加热量散发,最终达到体温下降的效果。这段时间可能相对较长,因此达到最大体温下降的时刻远远晚于达到最大血药浓度的时刻^[7]。血药浓度持续高于最小有效浓度的时间。Brown 等^[8]的药代动力学研究显示布洛芬(10mg/kg)经口服后,布洛芬在 4.5mg/L(服药后 8h)~39.7mg/L(服药后 1.5h)的血浓度范围内发挥解热作用。尽管布洛芬的半衰期只有 1~2h,但在半衰期后,其血药浓度仍远高于最低起效浓度(4.5mg/L),要降至该浓度以下可能仍需相当长的时间。

3 安全性

小儿对布洛芬的耐受性良好。不良反应轻微,主要是胃肠道(GI)症状或皮肤反应,以及与对乙酰氨基酚类似的不良反应。1995 年 Lesko 和 Mitchell 报道了一个随机、双盲的评价布洛芬解热安

全性的临床试验^[19]。该试验入选了 83915 例 6 个月至 12 岁的发热儿童,每 4~6h 分别服用 12mg/kg 对乙酰氨基酚,5mg/kg 布洛芬,10mg/kg 布洛芬,用于评估儿童用美林布洛芬混悬液的临床安全性,观察包括肾功能衰竭、胃肠道出血、过敏反应或 Reye's 综合征等不良反应的发生率。仅 4 例患儿服用布洛芬后有急性胃肠道出血,但临床表现并不严重。与对乙酰氨基酚组比较无显著差异($P=0.31$)。所有患儿均未出现急性肾衰、过敏反应和 Reye's 综合征。

3.1 胃肠道作用 近来的研究提示,NSAIDs 所致的胃肠道损害是由前列腺素抑制和阻断氧化磷酸化后的一系列变化引起的^[20]。R-对映体可能在 NSAIDs 消旋体中起到阻断氧化磷酸化的作用。但由于粘膜能够在前列腺素介入下修复损伤,单是阻断氧化磷酸化还不足以产生不良反应,S-对映体的加入使前列腺素也明显受抑,从而使粘膜修复无法进行。由于 NSAIDs 能使中性粒细胞粘附在毛细血管内皮,粘附过程中白细胞粘附分子、CD11/CD18 及内皮粘附分子 ICAM-1 表达增加。当消旋体、R-和 S-对映体分别给大鼠服用时^[21],胃肠道表达的 CD11/CD18 均有增加,这就提示了两种对映体都能增强毛细血管的中性粒细胞粘附,从而造成胃肠道损伤。

尽管已有很多关于成人 NSAIDs 的胃肠道不良反应的报道,但有关儿童不良反应方面的报道却非常少,这与 NSAIDs 对儿童胃肠道作用没有对成人那么明显有关。一些对患青年型类风湿性关节炎儿童长期服用布洛芬的评估研究显示,只有约 2% 的儿童在每天服药量达到 40mg/kg,持续达 24 周的情况下,才发生胃炎(46 例中有 1 例^[22])或胃肠道出血(84 例中有 2 例^[23])。通过内窥镜对由 NSAIDs 引起的腹部症状的 13 例儿童检查,发现只有很少的糜烂性损害^[24],而没有出现溃疡。一些评估短期应用布洛芬安全性的临床研究没有显示明显的胃肠道副反应发生^[11,16,19]。儿童与成人用药的不同在于:大多数儿童只是短期服用布洛芬治疗急症,如发热或疼痛,而且因为儿童没有其他慢性疾

病,也不涉及其他对胃肠道有害的活动如吸烟和饮酒,他们的正常粘膜防御功能可能比成人好。

3.2 肾脏作用 NSAIDs 对肾脏的作用包括减少前列腺素 I_2 和 PGE_2 , 这两者的减少会导致肾脏血流减少和肾小球滤过率下降^[23]。最常见的 NSAIDs 相关的肾脏不良反应是水肿和电解质紊乱。如患者既往有肾脏疾病时,应避免使用布洛芬。最近的研究表明作为 OTC 药物的布洛芬引起的严重肾不良反应的发生率很低^[25]。

对于儿童中由 NSAIDs 所致的肾毒性,只有很少的报道。短期服用布洛芬用于解热和缓解咽喉疼痛时没有发现有明显的肾脏不良反应^[11,12,24]。Lesco 等未发现因肾衰引起的住院治疗增多。只有一个患链球菌感染后肾小球肾炎的病人出现水肿、高血压、血尿^[19]。因此,几乎没有证据表明短期应用布洛芬会对健康儿童产生肾毒性。

3.3 儿童哮喘 在上述布洛芬安全性研究中^[19],对乙酰氨基酚组 28130 例患者中有 24 例发生哮喘,布洛芬组 55785 例患者中有 44 例发生哮喘,统计显示两者没有显著差异。

3.4 过量服用 儿童服药过量的主要原因是服用了成人布洛芬剂量。在 322 例 12 岁以下过量服用的儿童中,有 16 例显示其症状与过量服药有关。症状包括中枢神经系统抑制、呼吸暂停、惊厥、代谢性酸中毒、肾功能减退等^[26],大部分患儿只有轻度胃肠道症状,经治疗后全部恢复。

总之,布洛芬的解热消炎镇痛作用较强,持续时间长,口服吸收迅速,不良反应少。作为处方和 OTC 药物,随着它的广泛应用,其临床药理、作用机制及其相应的临床应用都将得到更深入的研究。

参 考 文 献

- 1 Davis NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen: the first 30 years. *Clin Pharmacokinet*, 1998;34(2):101
- 2 杜冬萍,孙国勤,徐恩芳. 布洛芬对创伤小鼠细胞免疫功能的影响. *中华麻醉学杂志*, 1999;19(8):477

- 3 Bley KR. The role of IP prostanoid receptors in inflammatory pain. *TIPS*. 1998;19:141
- 4 Walker JS. NSAID: an update on their analgesic effects. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1995;22:855
- 5 Jane A, Mitchell, Timothy D. Warner Cyclo-oxygenase - 2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *British Journal of Pharmacology*, 1999;128:1121
- 6 Zhao B, Geisslinger G, Hall I. The effect of the enantiomers of ibuprofen and flurbiprofen on the (- oxidation of palmitate in the rat. *Chirality*, 1992;4:137
- 7 Abramson SB, Leszczynska - Pizak J, Haines K. Non - steroidal anti - inflammatory drugs: effects on a GTP binding protein within the neutrophil plasma membrane. *Biochem Pharmacol*, 1991;41:1567
- 8 Brown RD, Wilson JT, Kearns CL. Single - dose pharmacokinetics of ibuprofen and acetaminophen in febrile children. *J Clin Pharmacol*, 1992;32(3):231
- 9 Kauffman RE, Nelson MV. Effect of age on ibuprofen pharmacokinetics and antipyretic response. *J Pediatr*, 1992;121(6):969
- 10 Nahata MC, Durrell DE, Powell DA. Pharmacokinetics of ibuprofen in febrile children. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991;40(4):427
- 11 Autret E, Breart G, Jonville AP. Comparative efficacy and tolerance of ibuprofen syrup and acetaminophen syrup in children with pyrexia associated with infectious diseases and treated with antibiotics. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994;46(3):197
- 12 McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch Dis Child*, 1996;74(2):164
- 13 Autret E, Reboul - Marty J, Henry - Launois B, et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997;51(5):367
- 14 Marriott SC, Stephenson TJ, Hull D, et al. A dose ranging study of ibuprofen suspension as an antipyretic. *Arch Dis Child*, 1991;66(9):1037
- 15 Van Esch A, Van Steensel - Moll HA, Steyerbery EW, et al. Antipyretic efficacy

of ibuprofen and acetaminophen in children with febrile seizures. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1995;149(6):632

16 朱建幸,朱晓东,邱定众,等. 美林混悬液与安乃近注射液临床疗效的对照观察. *中国实用儿科杂志*, 1999;14(9):557

17 Evans AM. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the profens: enantioselectivity, clinical implications and special reference to S (+) - ibuprofen. *J Clin Pharmacol*, 1996;36:7S-15S

18 Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner based randomized clinical trial. *JAMA*, 1995;273:929

19 Williams K, Day R, Knihinicki R. The stereoselective uptake of ibuprofen enantiomers into adipose tissue. *Biochem Pharmacol*, 1986;35:3403

20 Somasundaram S, Hayllar H, Rafi S. The biochemical basis of non - steroidal anti - inflammatory drug - induced damage to the gastrointestinal tract: a review and a hypothesis. *Scand J Gastroenterol*, 1995;30:289

21 Wechter WJ, Mccracken JD, Bigornia AE. On the mechanism of enhancement of the GI toxicity of S - flurbiprofen by its enantiomer. *J Clin Pharmacol*, 1996;36:489

22 Steans A, Manners PJ, Robinson IG. A multicenter, long - term evaluation of the safety and efficacy of ibuprofen syrup in children with juvenile chronic arthritis. *Br J Clin Pharmacol*, 1990;44:172

23 Gannini EH, Brewer EJ, Brune K. Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*, 1990;117:645

24 Hermaszewski R, Hayllar J, Woo P. Gastroduodenal damage due to nonsteroidal anti - inflammatory drugs in children. *Br J Rheumatol*, 1993;32:69

25 Whelton A. Renal effects of over - the - counter analgesics. *J Clin Pharmacol*, 1995;35:454

26 McElwee NE, Veltri JC, Bradford DC. A prospective, population - based study of acute ibuprofen overdose: complications are rare and routine serum levels not warranted. *Ann Emerg Med*, 1990;19:657

(2000 - 08 - 12 收稿 2000 - 10 - 28 修回)
(本文编辑:张崇凡)