

布洛芬的发现、作用机制和安全性

布洛芬是抗炎解热止痛类 OTC 产品,是临床使用最普遍的 NSAID 类药物之一,被广大医师广泛地用于治疗风湿或类风湿疾病,以及关节肌肉痛、头痛、痛经等多种疼痛。现在,我们回顾布洛芬的研发历史,对正确合理使用布洛芬有着非常积极的作用。

摘要:布洛芬是 20 世纪 50 年代和 60 年代,在开发治疗类风湿关节炎的“超级阿司匹林”过程中长期研究的产物。将布洛芬誉为“超级阿司匹林”,意味着与当时的其他药物相比,疗效相同,但更具安全性。1964 年,当人们发现几个有前途的化合物的临床试验结果令人失望后,选择性地开发了布洛芬,布洛芬的半衰期比较短,并且胃肠道耐受性良好。布洛芬 1966 年在英国上市,1974 年在美国上市。1983 年布洛芬在英国成为第一个可以通过非处方药方式销售的非类固醇类抗炎药(NSAID),第二年(1984 年),布洛芬在美国也成为非处方药。布洛芬是一种非选择性环氧合酶(COX)抑制剂,最近的证据表明,其抗炎特性是通过调节白细胞活性、减少细胞因子产生、抑制自由基和信号转导等途径达成的。布洛芬可能也通过背角发挥中枢镇痛作用,其应用前景还可能包括在某些癌症和阿尔茨海默病 老年痴呆症 中具有的保护作用。

布洛芬是由 Stewart Adams 博士(后来成为教授并荣获英帝国勋章)和其领导的团队——科研专家 Colin Burrows、化学家 John Nicholson 博士共同发现的。最初,研究的目的是发明一种“超级阿司匹林”,从而获得一种与阿司匹林疗效相当但严重不良反应更少的治疗类风湿关节炎的替代药物。而其他药物,如保泰松,发生粒细胞缺乏症的危险性很高;皮质类

固醇类药物,在使用剂量比普通处方剂量稍高时,则带来肾上腺抑制以及其它不良反应如胃肠道溃疡等的高危险性。Adams 决定寻找一种具有良好胃肠道耐受性的药物,这一特性对目前所有的 NSAID 来说都特别重要。

在 20 世纪 50 年代,许多研究都在寻找治疗类风湿关节炎的新药。令人失望的是,200 多种化合物中没有优于阿司匹林的药物。当时,Merch 正在研究吲哚乙酸衍生物,并从中提取出了吲哚美辛。Adams 意识到一种成功的药物应该有三种药理学特性——抗炎、止痛和退热。Adams 开始研究乙酸苯酯类化合物。

新的药物——乙酸苯酯类引起了人们的兴趣。虽然在狗的试验中发现,某些此类药物有致溃疡的危险性,但是 Adams 意识到,这种现象可能是由于药物清除的半衰期比较长造成的。在这类药物中有一种化合物——布洛芬的半衰期比较短,仅 2 小时。在筛检出来的替代药中,布洛芬虽然不是最有效的,却是最安全的。1964 年,布洛芬成为最有发展前途的候选药物。

布洛芬的第一个随机临床试验是由 Tom Chalmers 博士在英国进行的,试验选择了 6 个类风湿关节炎病人。1966 年 2 月,他报告说,在一星期的治疗中,每天 300~600 毫克的布洛芬和每天 3.6 克的阿司匹林效果相同。在英国,随着临床经验的积累,治疗类风湿关节炎的推荐剂量也由最初的剂量增加到每天 1200 毫克,直至最后的每天 2.4 克。在 1974 年布洛芬引入美国时,其治疗类风湿关节炎的推荐剂量已是每天 3.2 克。经过多年关节炎治疗的成功应用和广泛的、给人深刻印象的安全记录积累之后,1983 年在英国和 1984 年在美国,布洛芬成为了非处方药 OTC,每天的推荐剂量是

1200 毫克。

在前列腺素的作用还没有被发现而且抗炎类药物的作用机制还没有弄清楚之前,布洛芬的成功开发是对 Adams 和其同事坚定不移精神和艰苦工作的巨大鼓励。随后的实验室和临床研究证实,就治疗效果与靶器官毒性相比而言,布洛芬的性能比非常好。布洛芬治疗作用的发展还是非常幸运的,它首先是在低剂量情况下应用,仅在广泛的经验积累之后才提高了剂量。这种知识和经验的逐渐积累,避免了某些问题的出现,如一些预料不到的不良反应,这些不良反应可能打击临床应用的信心。

布洛芬的药理学和药物代谢动力学

布洛芬是一种疗效适中的 NSAID,具有可预测的药代动力学,而且没有因代谢物而产生的潜在毒性。

布洛芬是外消旋的混合物,非活性形式是 R - 结构体,大约 30% ~ 60% 的非活性形式经生物转化成活性的 S(+) 结构。在健康志愿者中,S(+) 异构体的消除半衰期是 1.9 ~ 3.4 小时,而 R(-) 异构体的消除半衰期是 1.6 ~ 4.2 小时。布洛芬在骨关节炎病人中的半衰期与健康人相似,但在一些类风湿关节炎病人和肾脏功能不全的病人中可能有轻微增加,在某些老年病人中可能显著延长。在 70 岁以上并有肾脏损害的病人或有高血压的病人中,S(+) 结构体的血浆浓度 - 时间曲线下面积(AUC)是升高的。有肝脏疾病的病人,消除半衰期轻微增加,但是代谢物的血浆浓度仅有轻微降低。尽管在减轻疼痛方面男女之间有显著差异,但在药代动力学方面男女之间没有区别。

作用机制

直到现在人们才清楚 NSAID 的作用机制,既包括直接影响前列腺素的合成,也包括其它重要作用。显示了布洛芬的药代动力学与作用机制之间的整体关系。人们最初认为,布洛芬的 S(+) 结构抑制 COX - 2。R(-) 异构体可以转化成 S(+) 结构,但也可以直接抑制白细胞的活化和聚集并减少白三烯 B₄(白细胞趋化因子和激活因子)的生成。经水解作用形成羟

基和羧基,两个异构体代谢成乙酰葡萄糖醛酸甙。R(-) 异构体的活性形式,布洛芬 S(+) 辅酶 A 也能够抑制前列腺素的产生,这种代谢路线可能导致混合甘油三酸酯的形成。除了抑制前列腺素的合成外,布洛芬的其它作用也可能有助于它的抗炎特性,包括减少炎症前细胞因子的产生,如白细胞介素 1、肿瘤坏死因子、氮氧化物和白细胞来源的白三烯 B₄,还可能对氧自由基的产生及通过核因子通道(NF) B 的信号转导有抑制作用。

止痛

与扑热息痛一样,毫无疑问布洛芬最初是用作骨关节炎疼痛的治疗药物。在初期治疗阶段,布洛芬也是关节炎病人止痛的首选药物。作为止痛药,布洛芬是安全有效的。同时与特异性 COX - 2 抑制剂相比,其优点是所需要的总花费较少。

与其它 NSAID 如可待因和扑热息痛相比,在动物模型中布洛芬镇痛和抗炎效果更好。临床上,镇痛(1200 毫克/天)和抗炎作用(2.4 克/天)所需的剂量明显不同。在高剂量时,其主要的作用是抑制 COX - 2 并在一定程度上抑制 COX - 1,表现为使炎症前细胞因子产物、氧自由基、氮氧化物、过氧化亚硝酸盐及白细胞粘附因子表达降低。

在更低剂量时,特别是用于非处方药或 OTC 时,布洛芬通过影响神经系统的 COX - 2 或 COX - 1、氮氧化物和介导疼痛感觉的受体作用而发挥外周与中枢的止痛作用。与其它 NSAID 一样,布洛芬也抑制大鼠背角的 C - 神经纤维的作用,并且影响其到更高级中枢神经系统的投射。布洛芬的止痛作用可能主要是由于 S(+) 异构体抑制了背角和脊髓丘脑中心的 COX - 2,并抑制了氮氧化物合成酶。一些止痛药包括布洛芬和扑热息痛,通过对血清素激活通路和肾上腺素通路的刺激作用,在背角水平调节疼痛反应。

安全性

布洛芬的耐受性良好,作为 OTC 药物用于止痛剂量时,对于大部分病人来说其不良反应

很低。另外,在毒性方面与其它的 NSAID 相比,布洛芬在抗炎剂量时,有相对较低的胃肠道不良反应。虽然在有肾功能缺损的老年人中可能引起血压升高,但在肾功能正常的病人,布洛芬的肾脏不良反应较低。急性间质性肾炎非常罕见(1/5000~1/10000),肾乳头坏死的报道也非常少,肝脏不良反应罕见。

布洛芬已知的胃肠道耐受性和它对前列腺素抑制的影响之间的矛盾使研究者一直很困惑,但最近对人类重组 COX 同工酶的研究可以使问题变得清晰。在体外,S(+)布洛芬在 300 μM 域值以上对前列腺素 E2 产物的抑制呈浓度依赖关系,此作用在 R(-)布洛芬存在时得到改善,这可能是由于同时竞争一个酶结合位点所致。在体内,外消旋混合物应用后,两个异构体之间可逆的相互作用可能减少对胃 COX - 1 的抑制。

布洛芬的应用前景

布洛芬与其它 NSAID 一样,可减少认知功

能损害及降低随后的阿尔茨海默病的发生率,其作用机制还不清楚,但可能与抑制血小板功能继而抑制 COX - 1 或影响 α -淀粉样物引起的炎症有关。虽然与同时服用干扰素治疗有关的退热很难区分开来,但布洛芬对治疗多发性硬化症可能有效。在治疗囊性纤维化肺炎症状时,布洛芬的抗炎作用可能非常有用。长期应用布洛芬和其它 NSAID 可以使发生结肠癌的危险性降低,但是布洛芬是目前唯一一个可以使乳腺癌危险性降低的药物。在这些情况下,布洛芬的治疗效果如何及何时可以应用需要进一步的研究。

总结

布洛芬是在寻找有效镇痛和抗炎药物研究过程中发现的不良反应非常低的药物。试验和临床证据表明:它既有效又安全,其安全记录是其成为非处方止痛药的主要原因。布洛芬的良好耐受性是布洛芬开发新适应证的重要因素。