

[文章编号] 1007-7669(2013)03-0167-10

非甾体抗炎药物注射制剂的开发与临床应用

李健和¹, 胡 焰², 曹俊华³, 易利丹¹, 彭六保¹

(1. 中南大学湘雅二医院 药学部, 湖南 长沙 410011; 2. 中南大学药学院, 湖南 长沙 410013; 3. 湖南省马王堆医院, 湖南 长沙 410016)

[关键词] 消炎药, 非甾类; 注射剂; 制剂开发; 临床试验

[摘要] 非甾体抗炎药物注射制剂的临床试验结果表明其镇痛、解热、抗炎作用良好, 不良反应少, 为不能服用口服制剂的患者提供了选择空间。但目前有些研究涉及的患者数量相对较少, 治疗时间也相对较短, 使其不良反应难以察觉, 故上市后的监测将至关重要。本文综述了非甾体抗炎药物注射制剂的研究进展, 供临床和新药研发参考, 以促进临床安全合理用药。

[中图分类号] R971.1

[文献标志码] A

Preparation development and clinical application of non-steroidal anti-inflammatory injections

LI Jian-he¹, HU Yan², CAO Jun-hua³, YI Li-dan¹, PENG Liu-bao¹

(1. Department of Pharmacy, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha HU-NAN 410011, China; 2. Pharmacy of Central South University, Changsha HU-NAN 410013, China; 3. Hunan Province Mawangdui Hospital, Changsha HU-NAN 410016, China)

[KEY WORDS] anti-inflammatory agents, non-steroidal; injection; preparation development; clinical trials

[ABSTRACT] The results of clinical trials showed that intravenous non-steroidal anti-inflammatory agents had good analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects and less adverse reactions. They can provide a space of selection for patients who can not take oral agents. However, some studies involved relatively small patient numbers and relatively short treatment time, making it difficult to detect adverse reactions. So the post-marketing surveillance will be vital. This paper reviewed the research advance to offer reference for clinical applications and development of new drug, in order to promote rational drug use.

非甾体抗炎药物具有抗炎、镇痛和解热作用, 临床应用极为广泛, 是仅次于抗感染药的第二大类药, 目前已有百多个品种上市, 且剂型各异。考虑到药物本身的特性及患者的特殊用药需求,

非甾体抗炎药的各种适宜剂型的研究开发正成为国内外的研究热点。各类非甾体抗炎药物注射制剂已相继开发上市, 检索 2011 年 12 月之前有关非甾体抗炎药物注射制剂的相关文献, 综述其研

[收稿日期] 2012-01-21 [接受日期] 2012-09-17

[作者简介] 李健和, 男, 副主任药师, 硕士生导师, 从事新药开发研究, Phn: 86-731-8529-2093, E-mail: lijianhexy@126.com

[责任作者] 易利丹

究开发及临床应用进展, 供临床和新药研发参考, 以促进临床安全合理用药。

水杨酸类 注射用对乙酰氨基酚 (paracetamol) 已被除美国之外的 80 多个国家批准用于短期治疗急性疼痛和发热, 2001 年欧洲也首次批准上市。2011 年 Cadence 制药有限公司宣布 FDA 批准其对乙酰氨基酚注射液的上市申请, 这是美国首次批准该药静脉注射制剂^[1]。对乙酰氨基酚注射液处方组成为: 对乙酰氨基酚 150 g、亚硫酸氢钠 2 g、依地酸二钠 0.2 g、针用活性炭 0.2 g、乙醇 150 mL、聚乙二醇 400 450 mL, pH 值为 4.5 ~ 6.5。有 1 mL: 0.075 g、1 mL: 0.15 g、2 mL: 0.15 g 和 2 mL: 0.25 g 四种规格, 肌内注射 (肌注), 一次 0.15 g ~ 0.25 g。本品不宜长期应用, 退热疗程一般不超过 3 d, 镇痛不宜超过 10 d, 可用于治疗轻中度疼痛或作为中重度疼痛阿片类镇痛药的辅助用药, 并可作为住院成人和儿童患者的退热药, 但对各种剧痛及内脏平滑肌绞痛无效, 且无明显抗炎作用。

一项针对 101 例行髋关节或膝关节置换术患者的研究中^[2], 采用对乙酰氨基酚注射液治疗 ($1\text{ g}\cdot 6\text{ h}^{-1}$, 持续 24 h), 镇痛效果显著优于安慰剂对照 ($P < 0.01$), 并可显著减少吗啡的用药量 (24 h 内减少 33%, $P < 0.01$)。在另一项针对 244 例行腹腔镜手术患者的研究中^[3], 接受该注射液 ($1\text{ g}\cdot 6\text{ h}^{-1}$ 或 $650\text{ mg}\cdot 4\text{ h}^{-1}$, 持续 24 h) 治疗的患者疼痛程度较安慰剂对照组显著减轻 ($P < 0.02$)。

PEACOCK 等^[4]采用随机、双盲、双模拟、单剂量、单中心的试验方法评价了内毒素诱导发热的美国健康成年男性志愿者静脉注射或口服 1 g 对乙酰氨基酚 6 h 以上的退热效果和安全性。受试者服用试验量的内毒素后, 分为两组, 一组给予对乙酰氨基酚注射液和口服安慰剂 (I 组, $n = 54$), 另一组给予安慰剂注射液和口服对乙酰氨基酚 (PO 组, $n = 51$)。结果用药 2 h 后 24 例出现了呕吐, 其中 PO 组 15 例、I 组 9 例; 虽然两组间温差的最高平均值只相差 $0.3\text{ }^{\circ}\text{C}$, 但 I 组在 30 ~ 90 min 内及 120 min 时间点的温差与 PO 组有显著差异 ($P = 0.0039$); 两组不良反应发生率无差异。该试验表明单剂量静注对乙酰氨基酚注射液对内毒素诱导发热的治疗是有效和安全的, 且耐受性良好。在另一项针对诱导性发热的成人志愿者的研究中^[5], 对乙酰氨基酚注射液 1 g 单剂量治疗在 6 h 内体温相对于安慰剂对照组显著降低 ($P < 0.01$), 并在用药后 15 min 内即可起效。该注射液

治疗急性疼痛和发热的疗效尚未在 2 岁以下的儿科患者中进行探讨。

羧酸类

1 布洛芬 (ibuprofen) 布洛芬静脉注射液由坎伯兰 (Cumberland) 公司研制, 2009 年美国 FDA 批准上市, 为首个治疗疼痛和发热的静脉注射新制剂^[6,7], 临床主要用于治疗轻度至中度疼痛和发热, 也可作为阿片类镇痛药的辅助药物治疗中度至重度疼痛, 但适用人群主要为需要住院治疗, 且无法采用口服药物医治的患者。其有 4 mL: 400 mg 和 8 mL: 800 mg 两种规格。其注射剂中含有 $100\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 布洛芬和 $78\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 精氨酸, 精氨酸起增加稳定性作用, 溶液 pH 值约为 7.4。为了防止给药期间严重的静脉炎, 应用前必须稀释到最终浓度为 $4\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 或更低; 合适的稀释液包括氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液或乳酸林格注射液; 稀释后, 在室温标准灯下放置 7 d, 仍保持稳定。

目前有文献评价和综述了布洛芬静脉注射液在术后疼痛中的有效性和安全性^[8,9]。第一项试验是评价每 6 h 静脉给药 400 mg 和 800 mg 布洛芬在术后疼痛治疗中的有效性, 406 例行整形外科或腹部外科手术的患者给予布洛芬 400 mg、800 mg 或安慰剂, 再加用吗啡达到术后痛的缓解。最终疗效的统计分析在意向治疗 (ITT) 人群和疗效评估 (EE) 人群进行。所有患者都包括在 ITT 人群内, 包括在 EE 人群内的 342 例患者接受了药物研究的首次四个剂量。在 ITT 人群中, 给药的首个 24 h 内, 每 6 h 接受布洛芬静脉注射液 800 mg 的患者, 吗啡的平均使用量明显下降, 比安慰剂降低了 22% ($P = 0.030$); 400 mg 组和安慰剂组吗啡的使用量无明显差异。在第二项试验中, 319 例行子宫切除术的妇女随机给予布洛芬静脉注射液 800 mg 或安慰剂, q6 h, 根据需要受试者也可使用吗啡。结果显示 24 h 内布洛芬组使用的吗啡消耗量 (43.7 mg) 比安慰剂组 (56 mg) 显著减少 ($P < 0.001$), 根据休息和运动时的视觉模拟评分 (VSA), 布洛芬组受试者的疼痛强度分别下降了 21% 和 14%, 说明布洛芬在使用吗啡的基础上仍发挥强大的镇痛作用。在第三项试验中, 185 例进行了膝盖或臀部整形外科手术的患者按 1:1 的比例随机分配, 分别给予 800 mg 布洛芬静脉注射液或安慰剂, q6 h; 所有的患者都使用吗啡, 且手术前给予吗啡的首个剂量。结果在研究的 6 ~ 28 h 内

布洛芬静脉注射液 800 mg 组较安慰剂组疼痛降低显著 ($P < 0.001$)。接受布洛芬静脉注射液的患者吗啡用量、平均视觉模拟评分曲线下面积 (VAS-AUC) 及口头答复模式 (VRS) 分别降低了 30.9% ($P < 0.001$)、25.8% (运动时) ($P < 0.001$)、31.8% (休息时) 及 20.2%。且治疗组间不良反应无显著差异。

MORRIS 等^[10]将 120 例 (男性 88 例, 女性 32 例) 体温 ≥ 38.3 °C 的住院患者随机纳入布洛芬注射液 400、200、100 mg 或安慰剂组, q4 h, 共给药 24 h。4 h 后上述 3 个布洛芬剂量组体温下降 (< 38.3 °C) 比例 (分别为 77%、73%、65%) 较安慰剂组 (32%) 显著增高。在用药过程中, 未出现严重不良反应。解热效果也在危重烧伤患者中得以证实^[9]。在一项随机、双盲、安慰剂对照的试验中, 61 名二度或三度烧伤的成人患者接受安慰剂或布洛芬注射液 800 mg, q6 h, 连续给药 5 d, 在给药后的 24 h 内可观察到发热曲线显著下降。

电风暴发作时, 静脉给药布洛芬后, 缓解了恶性心律失常的发作^[11]。在收治的 4 例被诊断为继发于急性缺血性损伤的心肌和房室传导阻滞的患者, 单剂量给予布洛芬注射液 400 mg 治疗危及生命的室性心动过速有效, 在同一情况下, 用胺碘酮治疗无效。这是首次报道通过抗炎药物来控制心律不齐。虽然这里提供了一些布洛芬治疗心律不齐的证据, 但在广泛应用前, 还需要进一步研究证实。

2 萘普生 (naproxen) 萘普生开发上市的注射剂有: 注射液、粉针及输液, 其中注射液有 2 mL: 100 mg 和 2 mL: 200 mg 两种规格, 肌注 100 mg ~ 200 mg, qd。用于治疗各种轻度至中度疼痛。

吴亚中等^[12]将 136 例肾绞痛患者随机分成两组, 评价了观察组 (萘普生) 与对照组 (哌替啶, pethidine) 对肾绞痛的疗效。两组患者均肌注阿托品 0.5 mg, 观察组静滴 100 mL 氯化钠注射液配萘普生 0.275 g, 30 滴·min⁻¹; 对照组肌注哌替啶 75 mg。结果观察组对肾绞痛缓解有效率及缓解时间均明显优于对照组 ($P < 0.05$), 且显效快, 毒性低, 不良反应少, 不受麻醉药品限制, 用药方便, 值得临床推广应用。

兀效儒等^[13]观察了注射用萘普生配伍芬太尼 (fentanyl) 应用于术后自控静脉镇痛 (PCIA) 的镇痛效果及不良反应。观察组: 芬太尼 12.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、萘普生 0.825 g、格拉斯琼 (granisetron) 3 mg。对

照组: 芬太尼 25 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、氟哌利多 (droperidol) 5 mg。两组均用氯化钠注射液稀释至 100 mL 行静脉镇痛, 背景剂量为 2 mL·h⁻¹, PCA 为每次 0.5 mL, 锁定时间为 15 min。术毕前 30 min 开始进行镇痛, 结果两组患者在手术后 4、8、12、24、48 h 的 VAS 评分差异无统计学意义; 术后 4、8、12、24、48 h 观察组的 Ramsay 镇静评分均明显低于对照组 ($P < 0.01$); 观察组不良反应显著少于对照组 ($P < 0.01$)。

3 氟比洛芬酯 (flurbiprofen axetil) 氟比洛芬酯注射液于 1992 年 7 月在日本上市, 由脂微球和其所包裹的氟比洛芬酯组成。每 5 mL 乳剂中含 50 mg 氟比洛芬酯, 是全球第一个靶向镇痛药, 用于风湿性关节炎、骨关节炎、术后及癌症的镇痛^[14], 可减少由口服引起的消化道并发症, 具有起效快、持续时间长、镇痛强度中等等特点, 静脉给药后以活性体氟比洛芬起作用, 其作用机制为阻断前列腺素的生物合成^[15]。

OHMUKAI^[14]对氟比洛芬酯注射液进行了随机双盲双模拟试验, 以肌注酮洛芬 (ketoprofen) 为对照。结果显示: 在开腹手术后疼痛的 234 例患者中有 167 例 (71.4%) 疼痛得到了改善或显著改善, 236 例癌症引起的中重度持续疼痛患者中有 165 例 (69.9%) 症状改善或显著改善, 效果与酮洛芬相当。术后镇痛起效时间约为用药 15 min 后, 持续时间超过 3 h; 癌症止痛起效时间多在用药后 30 min 内, 持续时间可达 9 h 以上。在所有使用氟比洛芬酯的 1 089 例患者中, 只有 2.9% 出现不良反应, 主要为胃肠道反应如恶心、呕吐、腹泻和神经精神症状如发热、嗜睡、畏寒, 个别患者出现注射局部的反应如皮下出血和注射部位疼痛。徐国柱等^[16]采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验观察了氟比洛芬酯对 197 例中重度疼痛患者的止痛效果及其安全性, 结果其疗效、不良反应、起效时间及作用持续时间等与上述试验结果类似。

ESME 等^[17]将 40 例进行后外侧开胸术的患者随机分为两组, 每组 20 例, 对照组静注曲马多 (100 mg \times 4 d), 氟比洛芬组静注曲马多 (100 mg \times 4 d) 和氟比洛芬 (100 mg \times 2 d)。手术前和手术 3 h 后及测量血清 CRP、IL-6 和 TNF- α 。术后 4 d 对疼痛进行 VAS 测量, 且测量术前和术后 4 d 的一秒钟用力呼气容积 (FEV₁)。开胸术 3 h 后两组患者的血清 CRP、IL-6 和 TNF- α 水平显著增高。术后第 4 日两组间血清 TNF- α 水平并无显著差异。

然而, 同一日中氟比洛芬组的 IL-6 和 CRP 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), 且氟比洛芬组中术后 6、12、48、72、96 h 的 VAS 测量值显著较低 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 在术后第 4 日氟比洛芬组的 FEV₁ 值更高。结果表明氟比洛芬具有术后镇痛以及抗炎作用。

KIMURA 等^[18]对脊髓硬膜外麻醉后并行剖宫产患者中有重度恶心和呕吐者 361 例随机分三组, 分别静脉给予 50 mg 氟比洛芬 (氟比洛芬组)、10 mg 甲氧氯普胺 (metoclopramide, 甲氧氯普胺组) 和 1.25 mg 氟哌利多 (氟哌利多组), 观察给药后对重度恶心和呕吐的疗效, 结果氟比洛芬组的改善情况在用药后 5、10、15 min 比甲氧氯普胺组好 ($P < 0.05$), 在用药后 15 min 比氟哌利多组好 ($P < 0.05$)。

ZHANG 等^[19]通过一项随机、双盲、安慰剂对照试验表明甲状腺手术前使用氟比洛芬酯注射液能减少镇痛药的用量, 但不会减少术后的疼痛程度。为减轻丙泊酚的注射疼痛, 人们尝试了各种办法, 研究发现, 静注氟比洛芬酯能减少丙泊酚注射液注射痛^[20, 21]。

4 双氯芬酸 (diclofenac) 双氯芬酸钠盐酸利多卡因注射液由瑞士美化 (Mepha) 药厂、德国麦克乐 (Merckle GmbH) 药厂生产, 规格为 2 mL: 双氯芬酸钠 75 mg + 利多卡因 20 mg。国内也开发上市了规格相同的注射液和冻干粉针剂。注射液处方为: 双氯芬酸钠 3.75%、盐酸利多卡因 1%、聚乙二醇 4 000 30%、1, 2-丙二醇 10%、抗氧化剂 0.2%, 加注射用水至 1 000 mL, 调节 pH 值在 7.4 ~ 8.5, 在配制过程中宜控制水温在 60 °C 左右, 充氮气灌封^[22]。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。适用于治疗严重炎症或退行性风湿病: 类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、关节炎、脊椎关节病、疼痛性脊椎综合征、关节外的风湿病; 急性痛风发作; 肾绞痛和胆绞痛; 损伤或术后的疼痛、炎症和肿胀。深部肌注, 每次 1 支, 每日 1 次, 必要时每日 2 次, 于两侧臀部分别注射。

邵洁莹等^[23]观察了瑞士美化药厂出品的双氯芬酸钠盐酸利多卡因注射液 (商品名: 奥尔芬-75 注射液) 治疗肾绞痛的疗效并与哌替啶比较, 将肾

绞痛患者 103 例, 随机分成两组: 奥尔芬组 ($n = 52$), 肌注含双氯芬酸钠 75 mg 和利多卡因 25 mg 的双氯芬酸钠盐酸利多卡因注射液; 哌替啶组 ($n = 51$), 肌注哌替啶 75 mg。用药后 60 min 奥尔芬组的疗效显著高于哌替啶组, 用药后起效时间奥尔芬组约快于哌替啶组一倍, 均 $P < 0.01$ 。表明双氯芬酸钠盐酸利多卡因注射液安全有效, 起效快, 是治疗肾绞痛的首选药物。

黄建林等^[24]采用多中心、随机、双盲、阳性药物平行对照研究方法评价了国产和进口双氯芬酸钠盐酸利多卡因注射液治疗强直性脊柱炎的有效性和安全性。国产试验组 67 例, 进口对照组 67 例, 两组药物均为 2 mL 肌注, qd, 疗程 5 d。结果试验组显效率和有效率分别为 2% 和 39%, 对照组分别为 6% 和 49%。试验组和对照组不良反应发生率分别为 16% 和 18%。两组疗效和不良反应发生率差异均无显著意义 ($P > 0.05$)。说明国产双氯芬酸钠盐酸利多卡因注射液治疗强直性脊柱炎的疗效和安全性与进口同类产品相当。李明全等^[25]应用国产与进口双氯芬酸钠盐酸利多卡因注射液治疗膝关节骨性关节炎也得出了类似结论。

5 吲哚美辛 (indometacin) 吲哚美辛是最强的前列腺素合成酶抑制剂之一, 对多种肿瘤生长、转移有抑制作用, 制成脂质体后, 静脉给予荷 3LL 瘤小鼠, 其抑瘤效果显著强于游离吲哚美辛^[26]。邓意辉等^[27]采用薄膜分散法制备了吲哚美辛脂质体注射液, 并考察了不同 pH 值对其化学稳定性的影响, 结果表明在 pH 5.5 最稳定。

庄庆平等^[28]应用国产吲哚美辛注射液对各类发热或疼痛疾病 347 例作退热镇痛即时疗效观察。退热病例 1 次肌注本剂 10 ~ 40 mg, 对照组 1 次口服吲哚美辛片剂 12.5 ~ 25 mg, 镇痛病例 1 次肌注 20 ~ 40 mg。结果显示: 吲哚美辛注射液退热有效率 98.2%, 显效率 91.1%, 片剂退热有效率 91.3%, 显效率 70.2%, 显著低于注射液 ($P < 0.01$)。吲哚美辛注射液镇痛有效率 88.4%, 显效率 71.5%, 对缓解输尿管及胆道平滑肌绞痛的疗效尤为突出。注射不良反应发生率仅 7.7%, 以轻度胃肠反应为主, 多于 1 h 内消失。

ANDRIEU 等^[29]以吲哚美辛注射液作对照评价了大鼠静注吲哚美辛毫微囊后的药动学。吲哚美辛毫微囊的中央是一个微小的亲脂性小滴, 外面包有一层聚合材料薄膜, 通常是由烷基腈丙烯酸酯单体在油相与水相的界面聚合而成, 平均大小

为 200 ~ 300 mm。用 HPLC 法测定大鼠给吲哚美辛不同时间的血药浓度, 结果如下: 静注吲哚美辛溶液或毫微囊后, ρ_{\max} 分别为 (25.8 ± 6.0)、(19.2 ± 1.2) mg·L⁻¹, t_{\max} 均为 1.0 h, $t_{1/2}$ 分别为 (7.3 ± 1.8)、(11.4 ± 4.9) h, AUC 分别为 (211.0 ± 4.8)、(176 ± 1.40) mg·h·L⁻¹, CL 分别为 (24.9 ± 6.3)、(29.9 ± 8.10) mg·kg·h⁻¹, V_d 分别为 (255.0 ± 64)、(459.0 ± 128) mL·kg⁻¹。与溶液剂相比, 静注吲哚美辛毫微囊后, 血管外分布增加, 表现为 V_d 值提高 100%, 而且半衰期也延长 50%。其部分原因是胶质载体有利于肝脏等网状内皮系统的摄取, 然后药物再从这些器官中缓慢释放。毫微囊不仅对于改善难吸收药物的口服吸收度, 而且对于增加胃肠道刺激药物口服吸收的安全性都是有价值的。

烯醇酸类

1 美洛昔康 (meloxicam) 美洛昔康由德国 Boehringer Ingelheim 公司创制, 其注射液于 1995 年在瑞典上市, 有 1.5 mL: 15 mg 和 1.5 mL: 7.5 mg 两种规格, 肌注, 每日 7.5 mg, 但不能超过 15 mg, 肾功能不全患者每日不能超过 7.5 mg。1 mL 美洛昔康注射液中含有葡甲氨 6.3 mg、醇糠醛 100 mg、泊洛沙姆 50 mg、氯化钠 3 mg、甘氨酸 5 mg、氢氧化钠 0.15 mg、注射用水 853 mg。适用于类风湿性关节炎、疼痛性骨关节炎、强直性脊柱炎的初始与短期症状性治疗。

临床研究对 113 例急性胃神经痛患者口服 ($n = 59$) 或肌注 ($n = 54$) 15 mg 美洛昔康, 60 min 后疼痛得到显著缓解。根据临床评价和肌酐水平的推断, 肌注耐受性更好^[30]。在治疗急性腰部风湿病中, 静注美洛昔康与双氯芬酸肌注相比, 止痛作用显著较长, 静注美洛昔康 15 mg 后, 再予口服, 既有效, 耐受性又好。对 423 例患有类风湿性关节炎的多中心、双盲法、随机研究表明美洛昔康 7.5 mg·d⁻¹ 和 15 mg·d⁻¹ 对关节的早晨和晚上疼痛均可明显的改善。肌注美洛昔康 15 mg 在治疗急性关节痛中优于吡罗昔康 (piroxicam)^[31]。

王碧菠等^[32]从 4 家不同医院骨科各随机选取 40 例手术患者共 160 例, 进行美洛昔康针剂术后镇痛的效果和安全性研究, 通过观察比较用药前和用药后各时间点视觉模拟评分法所得的疼痛程度, 结果提示美洛昔康针剂术后镇痛总体疗效满意, 对于不同类型骨科手术均有较好的镇痛疗效, 且临床安全性良好, 但对大、中型骨科手术还需

加用中枢性阿片类镇痛药物加强镇痛效果。

2 氯诺昔康 (lomoxican) 氯诺昔康由澳大利亚 Nycomed 子公司 Hafslund 开发, 1997 年 10 月首次在丹麦上市, 国内已将一种氯诺昔康冻干粉针剂及其制备方法申请为专利^[33]。

氯诺昔康肌注主要用于各种术后疼痛治疗, 推荐剂量为 8 ~ 10 mg, 首次剂量为 8 mg, 效果不佳时可追加 8 mg, 但一日不超过 24 mg。STAUNSTRUP 等^[34]对 76 例行关节重建术后的中度至重度疼痛患者进行随机对照试验, 试验组用单次剂量氯诺昔康 16 mg 肌注, 对照组用曲马多 (tramadol) 100 mg 肌注, 比较术后 8 h 疼痛状况, 结果显示: 患者的总体反应氯诺昔康组比曲马多组优越, 两组都有显著减轻疼痛的作用, 需要补救治疗疼痛的患者氯诺昔康组 (58%) 少于曲马多组 (77%)。NORHOLT 等^[35]对 252 例第 3 磨牙拔出术后的中度至重度疼痛患者进行了随机对照及双盲试验, 研究单次肌注氯诺昔康 4、8、16 和 20 mg, 与吗啡 10、20 mg 以及安慰剂组的治疗效果, 结果显示吗啡组和氯诺昔康组在术后 4 h 获得了显著的疼痛减轻, 氯诺昔康镇痛作用具有剂量依赖性, 氯诺昔康 4 mg 和吗啡 10 mg 组术后 4 h 疼痛减轻评分显著低于其他组。吗啡 20 mg 组和氯诺昔康 8 mg 组、16 mg 组和 20 mg 组的镇痛作用无显著差异, 但氯诺昔康组有良好耐受性和较低的不良反应发生率。氯诺昔康大于 4 mg 组比安慰剂组效果好, 而大于 8 mg 组与吗啡 20 mg 组相当, 且不良反应更小。NORHOLT 等^[36]在另一类似研究也表明, 8 ~ 16 mg 氯诺昔康与酮咯酸 (ketorolac) 90 mg 等效, 而且剂量增加不伴有不良反应的增加。

MENTES 等^[37]比较了氯诺昔康和曲马多对腹腔镜疝修复术患者的镇痛作用, 160 名患者随机分为两组, 1 组在术后和术后 12 h 分别静注氯诺昔康 8 mg, 另 1 组在术后和术后每 6 h 直至 24 h 分别静注曲马多 1 mg·kg⁻¹, 在术后 0、2、4、8、12、24 h 进行 VAS 测量, 结果氯诺昔康组和曲马多组的平均 VAS 值分别为 21.66 ± 14.64、19.75 ± 11.82, 无显著差异 ($P > 0.05$), 两组的镇痛作用均快速、有效, 且耐受性好。楼红英等^[38]用氯诺昔康和咪达唑仑 (midazolam) 联合静脉用药, 用于人流术, 取得了良好效果, 且不良反应很小。龚志毅等^[39]将氯诺昔康用于妇科开腹术后患者自控镇痛的研究显示其镇痛效果与吗啡相当, 但不良反应少, 患者有更高的满意度, 更容易接受。

3 替诺昔康 (tenoxican) 替诺昔康 1976 年由罗氏公司研制开发, 1987 年 3 月首次在瑞士上市。注射液规格为 2 mL: 20 mg, 可肌注或静注。用于慢性腰痛、骨关节炎、类风湿关节炎和强直性脊椎炎的治疗, 亦可用于妇产科、口腔拔牙、矫形手术及外科术后急性疼痛、外伤引起的中度至重度疼痛、急性坐骨神经痛和腰痛、晚期癌痛等的治疗。

ELHAKIM 等^[40]应用替诺昔康关节内注射并与静注对照比较了关节镜检查后的镇痛效果。60 例膝关节镜检查患者, 随机分为两组, 每组 30 例。

组关节内注入氯化钠注射液 18 mL, 加替诺昔康 2 mL (20 mg), 并静注氯化钠注射液 2 mL。组关节内注入氯化钠注射液 20 mL, 静注替诺昔康 2 mL (20 mg)。结果在术后 1、2、4 h 患者静息状态下以及静息和屈膝活动时, 组的平均 VAS 疼痛评分明显低于组 ($P < 0.05$)。在术后 4 h 内

组患者要求用镇痛药较多, 而关节内注替诺昔康的组无 1 例需用镇痛药 ($P < 0.05$)。在术后 6 h 行走时关节内注药的组疼痛得分平均值也低 ($P < 0.05$)。可见在膝关节镜检查术后, 关节内注用替诺昔康比静注用药能更有效地减轻术后疼痛。

COLBERT 等^[41]观察了膝关节镜窥视后腔内注替诺昔康镇痛的疗效, 研究显示: 替诺昔康镇痛有效, 镇痛时间长, 优于全身用药, 又无任何不良反应和并发症, 笔者认为并非所有非甾体抗炎药物都可以关节内注用, 建议凡不需住院的在门诊作膝关节镜检查者可以在关节内常规注射替诺昔康 20 mg 镇痛。临床上也有用于治疗纤维肌痛, JESUS 等^[42]对本品与溴西泮 (bromazepam) 进行了随机、双盲、安慰剂对照试验, 结果显示两者对治疗纤维肌痛均有一定的效果。

HUANG 等^[43]选择体质良好的 120 例择期剖宫产产妇 (ASA I-II 级) 随机分成两组进行对比, 对照组单静滴林格氏液, 用药组予静滴林格氏液中加替诺昔康 40 mg。术后用 VAS 判定两组剖宫产产妇术创的疼痛程度和宫缩痛情况。术创疼痛可按需每 4 h 肌注哌替啶 50 mg, 如果出现呕吐、恶心或瘙痒则肌注苯海拉明 (diphenhydramine) 30 mg。结果两组产妇产创痛在术后 2、4、8、16、24 h 的 VAS 计分无明显差异 (均 > 3 分), 但是替诺昔康组产妇的宫缩痛 VAS 的平均分均低于对照组。24 h 观察期替诺昔康组仅 8.5% 产妇需用哌替啶, 而对照组有 41.4% 需注哌替啶 ($P < 0.05$)。

两组恶心、呕吐、瘙痒的严重程度无明显区别, 术中、术后失血量以及产科手术医师判定宫缩情况也无差别。可见剖宫产术中开始静滴替诺昔康 40 mg 可以防止或减轻术后宫缩痛, 效果好, 该剂量也不致引起明显不良反应。ELHAKIM 等^[44]选择 50 例体质良好择期剖宫产产妇, 按随机双盲法进行观察注射用替诺昔康对剖宫产产妇血小板活性的影响, 结果显示: 与等体积氯化钠注射液比较, 术前静注替诺昔康虽有些出血时间延长, 但对血小板标记的变化并无明显影响。

昔布类 注射用帕瑞昔布 (parecoxib) 是由美国法玛西亚普强 (Pharmacia and Upjohn) 公司研制开发的第一个可静脉和肌注给药的特异性的环氧化酶-2 (COX-2) 抑制剂, 规格: 20 mg、40 mg, 辅料: 磷酸氢二钠七水合物、磷酸和 (或) 氢氧化钠 (用于调节 pH 值)。可用于配制注射用帕瑞昔布的溶剂包括: 氯化钠注射液、5% 葡萄糖以及葡萄糖 (5%) 氯化钠 (0.45%) 注射液。2002 年初在欧洲获准上市, 2008 年 3 月在我国获准上市^[45]。帕瑞昔布为水溶性前体药物, 在体内可迅速完全转化为戊地昔布, 在治疗浓度时, 能选择性的抑制 COX-2, 抑制前列腺素的合成, 从而发挥镇痛和抗炎作用; 而对 COX-1 抑制作用并不明显, 因而在发挥镇痛及抗炎作用的同时, 不影响胃黏膜、血小板及肾脏的功能^[46]。临床上用于手术后疼痛的短期治疗, 可减少手术患者对阿片类麻醉剂的需要, 在治疗手术后疼痛中, 比吗啡更有效, 与酮咯酸相当, 不良反应较少。

在一项多中心、随机、双盲试验中^[47], 202 名进行子宫或子宫肌瘤切除并经历着中度或重度疼痛的患者, 在术后的第 1 日分别静注安慰剂、吗啡 4 mg、酮咯酸 30 mg、帕瑞昔布 20 mg 和 40 mg 进行缓解疼痛的治疗, 结果上述五组中分别有 16%、44%、61%、73% 和 78% 的患者主诉疗效良好或非常好, 疼痛强度差别 (PID) 的估算值分别为 0.8、1.1、1.4、1.25、1.4, 以 PID 和疼痛缓解 (PR) 值评价, 给予帕瑞昔布 20 mg 或 40 mg, 镇痛作用明显优于安慰剂, 并且与酮咯酸 30 mg 效果相当。两种剂量的帕瑞昔布镇痛作用的强度或持久性相当, 并且明显优于吗啡 4 mg ($P \leq 0.05$)。四种阳性对照的镇痛作用时间平均为 10 ~ 23 min, 给予酮咯酸 30 mg、帕瑞昔布 20 mg 和 40 mg, 需要重新给药的平均时间分别为 6 h、6.2 h 和 6.5 h, 明显优于吗啡 4 mg (2.6 h) 和安慰剂 (1.8 h)。

TANG 等^[48]也得出了类似结果, 并且静注帕瑞昔布 20 mg 和 40 mg 可有效地降低妇科手术后患者吗啡的用量。

在一项随机、双盲、多中心和平行试验中^[49], 208 名进行了关节置换矫形手术的患者被分别静注安慰剂、吗啡 4 mg、酮咯酸 30 mg、帕瑞昔布 20 mg 和 40 mg。以 PID 和 PR 值评价, 帕瑞昔布 40 mg 与酮咯酸 30 mg 镇痛作用起效平均时间分别为 11 min 和 12 min, 需要重新给药的平均时间分别为 5.17 h 和 4.58 h, 均基本相同。帕瑞昔布 40 mg 镇痛作用的起效平均时间明显比吗啡 4 mg (15 min) 和安慰剂 (31 min) 短, 需要重新给药的平均时间则明显比吗啡 4 mg (2.12 h) 和安慰剂 (1.8 h) 长。在 12 h、24 h, 帕瑞昔布 20 mg、40 mg 与安慰剂相比, 吗啡的用量明显减少, 帕瑞昔布 20 mg、40 mg 治疗的患者综合评价指数明显高于安慰剂。在另一项多中心随机对照试验中^[50], 髋关节成形术后的三组患者第一次要求镇痛治疗时给予负荷量吗啡 4 mg 后, 分别静注安慰剂、帕瑞昔布 20 mg 和 40 mg, 予 PCA 吗啡 1 ~ 2 mg, 36 h 观察吗啡的用量, 分别为 72.5 mg、56.5 mg 和 43.1 mg ($P < 0.01$)。同时, 帕瑞昔布 20 mg 和 40 mg 治疗的患者疼痛减轻的程度优于安慰剂 ($P < 0.05$), 发热和恶心发生率明显更低, PCA 撤退时间短于安慰剂, 综合评价指数明显高于安慰剂。这和 HUBBARD 等^[51]的研究结果一致。

DANIELS 等^[52]对 304 名术后口腔疼痛的患者分别肌注帕瑞昔布 20 mg 和 40 mg, 静注帕瑞昔布 20 mg 和 40 mg, 肌注酮咯酸 60 mg 和安慰剂。以 PID 值和 PR 值评价, 帕瑞昔布、酮咯酸的镇痛作用明显比安慰剂强。试验中所有的阳性对照镇痛起效平均时间为 12 min 或 13 min, 明显比安慰剂短 ($P < 0.05$)。肌注或静注帕瑞昔布 20 mg 后需要重新给药的平均时间与酮咯酸 60 mg 相当, 但比肌注或静注帕瑞昔布 40 mg 短 ($P < 0.05$)。安慰剂、酮咯酸 60 mg、静注或肌注帕瑞昔布 20 mg 和 40 mg 后, 分别有 8%、75%、65% 和 90% 的患者综合评价良好或非常好。试验结果表明, 静注或肌注帕瑞昔布均能有效的缓解疼痛。353 名口腔手术后疼痛患者的试验表明^[53], 以疼痛强度差异之和 (SPID) 和疼痛完全缓解 (TOTPAR) 值评价, 肌注帕瑞昔布 20 mg 比给予安慰剂或帕瑞昔布 1 mg、2.5 mg 或 10 mg 低剂量的效果更好。给予帕瑞昔布 20 mg, 1 ~ 10 mg 和安慰剂后 24 h,

SPID 和 TOTPAR 估算值分别为 21 和 47, 3.5 ~ 8 和 19 ~ 21, -1 ~ 13。给药 12 h 后, 帕瑞昔布 20 mg PR 值与肌注酮咯酸 30 mg 相当, 12 ~ 24 h 帕瑞昔布 PR 值则明显高于酮咯酸。两者镇痛作用起效平均时间为 14 min, 需要重新给药平均时间分别为 7.7 h 和 8 h。MEHLISCH 等^[54]研究将第 3 臼齿拔除术后 6 h 内经历着中度或重度疼痛的患者, 分别给予帕瑞昔布 1、2、5、10、20、50 和 100 mg、酮咯酸 30 mg 和安慰剂。结果表明帕瑞昔布 50 mg 和 100 mg 的起效时间很快 (11 min), 镇痛持续时间优于酮咯酸 30 mg, 帕瑞昔布 20 mg ~ 100 mg 的镇痛效果与酮咯酸 30 mg 相当, 低于 20 mg 的镇痛效果次于酮咯酸和安慰剂。

ELSEIFY 等^[55]将 60 例美国麻醉医师协会 ~ 级择期前交叉韧带重建术患者分为三组, 探究扑热息痛和帕瑞昔布单独使用和联合应用时的镇痛效果。A 组: 1 g 扑热息痛静脉注射液且 4 h 后重复给药; B 组: 40 mg 帕瑞昔布; C 组: 1 g 扑热息痛静脉注射液 + 40 mg 帕瑞昔布。记录术毕时、2 h、8 h 时间点休息和运动时的 VAS、患者对于镇痛治疗的满意程度以及吗啡给予量。结果与 A 组 (12.6 ± 2.7) mg 和 B 组 (9.8 ± 2.8) mg 相比, C 组的吗啡用量最少 (6.9 ± 2.7) mg; C 组在膝盖运动时 VAS 评分最低为 3.8 ± 1.1 , 而此时 A 组和 B 组分别为 6.0 ± 1.8 、 4.8 ± 1.9 ; 且 C 组患者的满意程度评分最高。该试验表明帕瑞昔布和扑热息痛注射液联合应用比分别单独应用具有更好的镇痛效果。

AKARAVIPUTH 等^[56]从 2006 年 1 月至 2007 年 12 月, 对 70 位行胆囊切除术后的患者按照双盲、随机、安慰剂对照的原则进行研究。试验组 40 例麻醉前 30 min 随机给予帕瑞昔布 20 mg, 12 h 后给予相同剂量, 而对照组 30 例在相同条件下给予氯化钠注射液作为安慰剂。术后 24 h 每 3 h 用目测类比评分法测量术后疼痛等级, 之后是每 12 h 测量一次。对照组比试验组有更多的患者在术后 24 h 要求使用阿片类药物 (60% vs. 37%, $P = 0.053$)。结果表明术前给予帕瑞昔布 20 mg 能显著减少术后阿片类药物的用量。

蔡明雪等^[57]将全麻下行后路脊柱手术患者 80 例, 随机分为帕瑞昔布组和安慰剂组, 双盲对照观察。手术结束所有患者给予背景镇痛剂吗啡 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 单次给药剂量 2 mL 后, 帕瑞昔布组 40 例静注帕瑞昔布 40 mg, 安慰剂组 40 例静

注氯化钠注射液 2 mL, 术后 24、48 h 以相同剂量重复给药。观察 VAS 疼痛评分、患者满意度和不良反应。结果显示: 与安慰剂组相比, 帕瑞昔布术后 6、12、24、48 h VAS 评分明显小于安慰剂组 ($P < 0.05$), 两组满意率和不良反应发生率差异无统计学意义。结果表明脊柱后路术后短期应用帕瑞昔布镇痛, 可为患者提供良好的镇痛效果。

KHALIL 等^[58]将 40 例胸骨切除术的患者随机分为两组, 术后分别给予单剂量帕瑞昔布 40 mg ($n = 21$) 和相等剂量的安慰剂 ($n = 19$), 双盲对照观察。术后 24 h 给予吗啡镇痛。用 VAS (1-10) 评定疼痛等级, 术前术后 24 h 从收集的尿液中测定肌苷酸含量。与安慰剂组相比, 帕瑞昔布组显著降低了拔管后药物治疗的风险 ($P = 0.004$), 且拔管时测得的呼吸 (动脉的 CO_2 张力) 比较平稳 ($P = 0.045$)。但帕瑞昔布组有更多的人服用了呋塞米 (furosemide) ($P = 0.036$), 并且帕瑞昔布组患者的血浆肌苷酸含量明显较高 ($P = 0.041$)。该试验表明单剂量的帕瑞昔布能有效改善冠状动脉分流术患者的呼吸状况。

结论 非甾体抗炎药物目前临床主要应用的是口服制剂, 但在口服药物困难的患者中存在局限性, 其注射制剂的开发成为一种急需的、有前景的研究热点, 也为一些不能服用口服制剂的特殊人群提供了选择的空间, 为临床提供更多药物剂型的选择。鉴于目前有些研究涉及到患者的数量相对较少, 治疗时间也相对较短, 使其不良反应难以察觉, 而其毒性则可能在长期治疗后才会出现, 故随着非甾体抗炎药物注射制剂的广泛使用, 上市后的监测将至关重要。

[参考文献]

- [1] 黄世杰. FDA 批准对乙酰氨基酚注射液[J]. 国际药学研究杂志, 2011, 38(2): 160-160.
- [2] SINATRA RS, JAHR JS, REYNOLDS L, *et al.* Intravenous acetaminophen for pain after major orthopedic surgery: an expanded analysis[J]. Pain Pract, 2012, 12(5): 357-365.
- [3] WININGER ST, MILLER H, MINKOWITZ HS, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, repeat-dose study of two intravenous acetaminophen dosing regimens for the treatment of pain after abdominal laparoscopic surgery[J]. Clin Ther, 2010, 32(14): 2348-2369.
- [4] PEACOCK WF, BREITMEYER JB, PAN C, *et al.* A randomized study of the efficacy and safety of intravenous acetaminophen compared to oral acetaminophen for the treatment of fever[J]. Acad Emerg Med, 2011, 18(4): 360-366.
- [5] BOYLE M, NICHOLSON L, O'BRIEN M, *et al.* Paracetamol induced skin blood flow and blood pressure changes in febrile intensive care patients: an observational study[J]. Aust Crit Care, 2010, 23(4): 208-214.
- [6] ANON. Intravenous ibuprofen (Caldolor)[J]. Med Lett Drugs Ther, 2010, 52(1329): 3-4.
- [7] 李健和, 曹俊华, 易利丹, 等. 布洛芬静脉注射制剂的开发与临床应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 584-587.
- [8] SOUTHWORTH S, PETERS J, ROCK A, *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800 mg every 6 hours in the management of postoperative pain[J]. Clin Ther, 2009, 31(9): 1922-1935.
- [9] BOOKSTAVAR PB, MILLER AD, RUDISILL CN, *et al.* Intravenous ibuprofen: the first injectable product for the treatment of pain and fever[J]. J Pain Res, 2010, 3: 67-79.
- [10] MORRIS PE, PROMES JT, GUNTUPALLI KK, *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults[J]. Crit Care, 2010, 14(3): R125.
- [11] GURFINKEL EP, GUERLLOY FP, MAUTNER B. Suppression of life-threatening tachyarrhythmias, and atrio-ventricular ischemic block following the administration of anti-inflammatory intravenous drug[J]. Int J Cardiol, 2007, 114(2): E56-E57.
- [12] 吴亚中, 钟秀丹, 张蕾蕾. 注射用萘普生钠治疗肾绞痛临床观察[J]. 临床急诊杂志, 2007, 8(3): 180-181.
- [13] 兀效儒, 左文君, 路晓东. 注射用萘普生配伍芬太尼术后镇痛的临床观察[J]. 临床麻醉学杂志, 2010, 26(4): 357-368.
- [14] OHMUKAI O. Lipo-NSAID preparation[J]. Adv Drug Deliv Rev, 1996, 20(2-3): 203-207.
- [15] 鄞 锋. 消炎、镇痛药—氟比洛芬[J]. 山东医药工业, 1998, 17(1): 35-36.
- [16] 徐国柱, 李晓玲, 段砺瑕, 等. 氟比洛芬酯微球载体注射液治疗中重度术后疼痛的 I 期临床试验[J]. 中国新药杂志, 2004, 13(9): 846-848.
- [17] ESME H, KESLI R, APILIOGULLARI B, *et al.* Effects of flurbiprofen on CRP, TNF- α , IL-6, and postoperative pain of thoracotomy[J]. Int J Med Sci, 2011, 8(3): 216-221.
- [18] KIMURA M, OKAMOTO T, TSUKAGOSHI H, *et al.* Effect of flurbiprofen, metoclopramide and droperidol for nausea and emesis during cesarean section under spinal anesthesia [J]. J Anesth, 2011, 25(5): 692-697.
- [19] ZHANG Z, ZHAO H, WANG C, *et al.* Lack of preemptive analgesia by intravenous flurbiprofen in thyroid gland surgery: a randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial [J]. Int J Med Sci, 2011, 8(5): 433-438.
- [20] FUJII Y, SHIGA Y. Flurbiprofen axetil preceded by venous occlusion in the prevention of pain on propofol injection in the hand: a prospective, randomized, double-blind, vehicle-controlled, dose-finding study in Japanese adult surgical patients

- [J]. Clin Ther, 2005, 27(5): 588-593.
- [21] FUJII Y. Pretreatment with flurbiprofen axetil and venous occlusion to reduce pain during injection of propofol[J]. Can J Anaesth, 2004, 51(10): 1047-1048.
- [22] 谢俊, 周建平, 黄春玉. 复方双氯芬酸钠注射液的研制[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(12): 1018-1021.
- [23] 邵洁莹, 陈带. 奥芬芬-75与度冷丁两种针剂治疗肾绞痛的疗效比较[J]. 广东医学院学报, 2005, 23(3): 300-301.
- [24] 黄建林, 古浩若, 毋静, 等. 双氯芬酸钠利多卡因注射液治疗强直性脊柱炎的多中心随机双盲试验[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(7): 519-522.
- [25] 李明全, 赵磊, 王哲, 等. 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[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(9): 834-836.
- [26] ALINO SF, IRUARIZAGA A, ALFARO J, *et al.* Antimetastatic effects of liposome entrapped indomethacin[J]. Life Sciences, 1991, 48(2): 149-154.
- [27] 邓意辉, 李焕秋, 张瑞香, 等. 吲哚美辛脂质体注射液的制备, 含量测定及稳定性[J]. 沈阳药科大学学报, 1996, 13(2): 79-81.
- [28] 庄庆平, 殷乐平, 张瀛杰, 等. 国产消炎痛注射液退热镇痛疗效[J]. 新药与临床, 1985, 4(6): 329-330.
- [29] ANDRIEU V, FESSI H, DUBRASQUET M, *et al.* Pharmacokinetic evaluation of indomethacin nanocapsules[J]. Drug Des Deliv, 1989, 4(4): 295-302.
- [30] GHOZLAN PR, BERNHARDT M, VELICITAT P, *et al.* Tolerability of multiple administration of intramuscular meloxicam; A comparison with intramuscular piroxicam in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis[J]. Br J Rheumatol, 1996, 35 Suppl 1: 51-55.
- [31] REGINSTER JY, DISTEL M, BLUHMKI B. A double-blind, three-week study to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and meloxicam 15 mg in patients with rheumatoid arthritis[J]. Br J Rheumatol, 1996, 35 Suppl 1: 17-21.
- [32] 王碧菠, 张伟滨. 美洛昔康针剂用于骨科术后镇痛效果及安全性研究[J]. 国际骨科学杂志, 2011, 32(1): 57-59.
- [33] 王小树. 一种氯诺昔康冻干粉剂及其制备方法. 中国. 200810126749[P], 2009-11-18.
- [34] STAUNSTRUP H, OVESEN J, LARSEN UT, *et al.* Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain[J]. J Clin Pharmacol, 1999, 39(8): 834-841.
- [35] NORHOLT SE, SINDET-PEDERSEN S, LARSEN U, *et al.* Pain control after dental surgery: a double-blind, randomised trial of lornoxicam versus morphine[J]. Pain, 1996, 67(2-3): 335-343.
- [36] NORHOLT SE, SINDET-PEDERSEN S, BUGGE C, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars[J]. J Clin Pharmacol, 1995, 35(6): 606-614.
- [37] MENTES O, BAGCI M. Postoperative pain management after inguinal hernia repair:lornoxicam versus tramadol[J]. Hernia, 2009, 13(4): 427-430.
- [38] 楼红英. 氯诺昔康在人流术中的应用[J]. 南京部队医药, 2001, 20(3): 251-252.
- [39] 龚志毅, 叶铁虎, 于广祥, 等. 氯诺昔康用于妇科开腹手术后病人自控镇痛的临床研究[J]. 中华麻醉学杂志, 2001, 21(9): 531-533.
- [40] ELHAKIM M, FATHY A, ELKOTT M, *et al.* Intra-articular tenoxicam relieves post-arthroscopy pain[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1996, 40(10): 1223-1226.
- [41] COLBERT ST, CURRAN E, O'HANLON DM, *et al.* Intra-articular tenoxicam improves postoperative analgesia in knee arthroscopy[J]. Can J Anaesth. 1999, 46(7): 653-657.
- [42] QUIJADA - CARRERA J, VALENZUALA - CASTANO A, POVEDANO - GOMEZ J, *et al.* Comparison of tenoxicam and bromazepam in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Pain, 1996, 65(2-3): 221-225.
- [43] HUANG YC, TSAI SK, HUANG CH, *et al.* Intravenous tenoxicam reduces uterine cramps after cesarean delivery[J]. Can J Anaesth, 2002, 49(4): 384-387.
- [44] ELHAKIM H, FATHY A, AMINE H, *et al.* Effect of i.v. tenoxicam during caesarean delivery on platelet activity[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2000, 44(5): 555-559.
- [45] 封宇飞, 雷静, 吕俊玲, 等. 特异性环氧酶-2抑制剂-帕瑞昔布[J]. 中国临床药理学杂志, 2003, 19(3): 207-210.
- [46] 尹智, 刘慧. 一种新的非甾体抗炎药-帕瑞昔布[J]. 华西医学, 2005, 20(4): 814-815.
- [47] BARTON SF, LANGELAND FF, SNABES MC, *et al.* Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery[J]. Anesthesiology, 2002, 97(2): 306-314.
- [48] TANG J, LI S, WHITE PF, *et al.* Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control[J]. Anesthesiology, 2002, 96(6): 1305-1309.
- [49] RASMUSSEN GL, STECKNER K, HOGUE C, *et al.* Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery[J]. Am J Orthop, 2002, 31(6): 336-343.
- [50] MALAN TP Jr, MARSH G, HAKKI SI, *et al.* Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty[J]. Anesthesiology, 2003, 98(4): 950-956.
- [51] HUBBARD RC, NAUMANN TM, TRAYLOR L, *et al.* Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia[J]. Br J Anaesth, 2003, 90(2): 166-172.
- [52] DANIELS SE, GROSSMAN EH, KUSS ME, *et al.* A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model[J]. Clin Ther, 2001, 23(7): 1018-1031.

- [53] CHEER SM, GOA KL. Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs*, 2001, 61(8): 1133-1141.
- [54] MEHLISCH DR, DESJARDINS PJ, DANIELS S, *et al.* Single doses of parecoxib sodium intravenously are as effective as ketorolac in reducing pain after oral surgery[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 61(9): 1030-1037.
- [55] ELSEIFY ZA, EL - KHATTAB SO, KHATTAB AM, *et al.* Combined parecoxib and I.V. paracetamol provides additional analgesic effect with better postoperative satisfaction in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Saudi J Anaesth*, 2011, 5(1): 45-49.
- [56] AKARAVIPUTH T, LEELOUHAPONG C, LOHSIRIWAT V, *et al.* Efficacy of perioperative parecoxib injection on postoperative pain relief after laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized study[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(16): 2005-2008.
- [57] 蔡明雪, 李雅兰, 林宏生, 等. 帕瑞昔布钠在后路脊柱术后镇痛的疗效观察[J]. *南方医科大学学报*[J], 2010, 30(6): 1323-1325.
- [58] KHALIL MW, CHATERJEE A, MACBRYDE G, *et al.* Single dose parecoxib significantly improves ventilatory function in early extubation coronary artery bypass surgery: a prospective randomized double blind placebo controlled trial[J]. *Br J Anaesth*, 2006, 96(2): 171-178.

[文章编号] 1007-7669(2013)03-0176-05

西罗莫司在角膜移植术后的应用进展

王莎莎^a, 刘 焰^a, 胡道德^b

(上海交通大学医学院附属第一人民医院 a. 眼科, b. 药剂科, 上海 200080)

[关键词] 西罗莫司; 免疫抑制剂; 眼科; 角膜移植

[摘要] 西罗莫司是一种在角膜移植术后抗排斥反应中具有良好应用前景的新型免疫抑制药, 它具有与FK506结合蛋白亲和力高、诱导免疫耐受积极、抑制角膜新生血管增殖有效、不良反应轻微等眼部应用特点。西罗莫司在角膜移植术后的应用逐渐朝着局部、联合、缓释的方向发展, 提高西罗莫司眼部生物利用度及应用安全性等仍有待深入研究。

[中图分类号] R976 [文献标志码] A

Advances of sirolimus after conreal transplantation

WANG Sha-sha^a, LIU Yan^a, HU Dao-de^b

(*a. Department of Ophthalmology, b. Department of Pharmacy, the First People's Hospital, Medical College, Shanghai Jiaotong University, SHANGHAI 200080, China*)

[KEY WORDS] sirolimus; immunosuppressive agents; ophthalmology; corneal transplantation

[ABSTRACT] Sirolimus, as a new immunosuppressive agent, has been confirmed that good application prospects of inhibiting immunological rejection of implants following corneal transplantation. There are many ocular application features of sirolimus including that high affinity with FK506 binding proteins, active induction of immune tolerance, effective inhibition of corneal neovascularization, mild adverse reaction, and so on. The development direction of sirolimus after corneal transplantation is topical use, joint use, stained release drug

[收稿日期] 2011-08-17 [接受日期] 2012-06-27

[作者简介] 王莎莎, 女, 硕士, 主要从事眼表疾病研究, E-mail: wangshasha110@126.com