

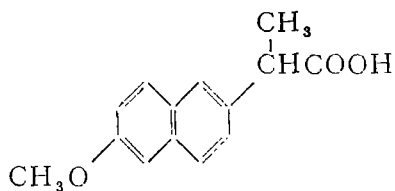
非甾体抗炎药——萘普生应用进展

福州军医学校	苏开仲
解放军118医院	韩保民
吉林空军医院	张振家

萘普生于1969年国外就已创制，国内1975年合成试制。经药理和临床研究发现，本品具有解热、消炎、镇痛作用，其消炎作用比保泰松强10倍，解热镇痛为阿司匹林的8~22倍。近年来对本品的研究较为广泛，现综述如下：

一、理化特性

化学结构：



分子式： $C_{14}H_{14}O_3$

分子量：230.16

化学名：d-2-(6-甲氧基-2-萘)丙酸；或(+)-6-甲氧基-2-甲基-萘乙酸。

国内名称：萘普生，甲氧萘丙酸。

国外名称：Naproxen, Methoxypropionicin, RS-3540。

本品为白色结晶性粉末，易溶于稀氢氧化钠溶液、甲醇、乙醇、异丙醇、氯仿、苯、丙酮，难溶于水和乙醚，不溶于己烷。熔点为151~154℃； $[\alpha] +62\sim65$ 。

二、药理作用

萘普生的抗炎作用并非通过垂体-肾上腺素轴所发挥，因为本品对肾上腺全切除的动物亦具有抗炎活性；故认为是作用于外周，即疼痛和炎症部位。尽管本品抗炎止痛作用的确切机理尚未完全清楚，但多数实验表明，本品能抑制前列腺素的合成和释放，其抑制前列腺素合成酶的活性比阿司匹林强45倍。此外，本品能通过抑制中性蛋白酶、组织蛋白β酶，或通过某些膜蛋白产生稳定作用而抑制溶酶体系的水解酶。

萘普生适用于各种炎症和疼痛，如风湿性关节炎、骨关节炎、术后疼痛、头痛、神经痛等。本品能减少月经期PGE和PGF在子宫中的分泌，因而可治疗月经痛。

本品能通过抑制中性蛋白酶、组织蛋白β酶，或通过某些膜蛋白产生稳定作用而抑制溶酶体系的水解酶。

三、不良反应

1. 常见的不良反应 主要是胃肠道反应如消化不良、腹部不适及疼痛、恶心、呕吐和神经系统方面的反应如头痛、眩晕、轻度头晕、嗜睡等。

2. 不常见的不良反应 ①心血管：出现水肿、心悸、呼吸困难；②皮肤：皮疹、荨麻疹、瘙痒、盗汗、血管神经性水肿；③胃肠道：导致消化性溃疡、胃肠道出血；④血液系统：极少见的可逆性血管炎、血小板减少症、嗜中性和粒性白细胞减少；⑤呼吸系统：对阿司匹林过敏者可能对本品也产生过敏；⑥肾脏：血清中尿素浓度升高、间质性

时，酵母中通常所含的一部分硫，即被其紧密有关的硒所取代。因此酵母菌能够把无机硒转变成有机硒，即天然的硒，硒里纳就通过长期研究用酵母培养而制成的产品。一片硒里纳含32微克的硒，并不含其它微量元素。

因为硒里纳是专门用来补充食物中硒的

缺乏，所以不含其它微量元素。这就有可能按每个人计划所需的补充的微量元素的给予方案，这样才能按确实需要的微量元素，加入营养品中。

〔芬兰 Leiras 药厂资料，1985〕

郭建平译 张紫洞校

肾炎、肾病综合征，本品对患有系统性红斑狼疮的病人可能引起短暂性的肾功能减退；
⑦其他：出现阻滞性黄疸、干扰肝功能检查及听觉障碍等。

四、药物动力学

吸收 本品口服吸收完全，静注100mg与口服250mg或900mg后粪便中出现的比例相接近。口服剂量为125mg~4000mg范围时，其血浓度成比例升高，基本符合一级动力学过程。一次分别口服125mg，250mg、500mg之后，达峰时的血浓度分别为20、27、78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。每天2次，每次500mg，连用五天，其血浆曲线下面积呈线性增加。然而大剂量时，血浓度并非呈线性增加；其原因可能与蛋白结合达到饱和现象有关。

本品无重要的首过效应，故在相同剂量时，口服给药与静注给药的血浓度无重大差异。

分布 本品以每天二次，每次250mg给药3~4小时后，滑膜液中的平均浓度占血清浓度的50%。15小时后，滑液和滑膜中的平均浓度分别为血清浓度的74%和30%。

本品口服后20~30分钟即可透过胎盘；哺乳母体乳汁中的浓度约为血浆浓度的1%。本品的表现分布容积为0.09L/kg。

本品与血浆蛋白结合率高；由于该药为一弱酸（ $\text{pka} \approx 4$ ），故在血浆的pH下能够离子化而透过细胞膜。当浓度增加使结合部位呈饱和状态时，游离浓度亦相应增加；但其消除率也增加，故总血清浓度几乎呈平稳状态。

代谢与排泄 本品主要在肝脏去甲基化而大量失活。约29~40%经去甲基化以无活性的代谢产物——6-0-去甲基甲氧萘丙酸在尿中排泄。口服后尿中排泄率约占79~88%，其中47~60%与尿苷酸化物结合，5~12%以原形排泄；粪便中排泄约占1~3%。

口服本品的血浆半衰期为12~15小时。

五、药物相互作用

1. 抗凝剂 本品可能导致华法令的血清游离浓度增加，因为萘普生可能影响血小板凝集作用，故两药并用时应严密观察血药浓度的改变。

2. 阿司匹林 本品与阿司匹林并用时有可能使各自的血浆浓度降低，但这种相互作用的临床意义尚未得到证实。

3. 丙磺舒 萘普生与丙磺舒并用可导致萘普生的代谢明显改变，半衰期显著延长，稳态血浓度增加。这种相互作用可能与代谢产物6-0-去甲基甲氧萘丙酸的浓度有关，确切的机理有待研究。

4. 锂 本品可能使锂的稳态血浓度增加，两药并用时应监测血药浓度。

5. 其他 本品与磺酰脲类、氨甲喋呤、苯妥因可能产生血浆蛋白部位的竞争作用。

六、剂量与用法

1. 成人 ①关节炎：通常开始剂量为250mg/次，一日二次。长期疗法一日剂量为375~750mg，分二次给药。栓剂的剂量为500mg/日，于睡前使用。无论片、栓剂，其日总量不得超过750mg。②痛经：原发性痛经的最次剂量为50mg。当有痛经和行经出血先兆时即服用250mg，每间隔6~8小时重复给药，但日总量不宜超过1250mg。

2. 儿童 16岁以下儿童最好不使用本品，因本品对儿童患者的安全性和疗效均未确立。

3. 老年人 因老年患者的代谢机能降低，故有必要调整成人使用的日剂量。

4. 肾功能损害者 一般情况下，本品对肾功能低下的病人也无蓄积作用；但在肾功能严重受损时，因药物与血清蛋白结合率降低，可能导致本品的肾清除率和表现分布容积改变。然而多数研究者认为，即使是在这种情况下也无需调整剂量。

5. 肝功损害者 由于本品能在肝脏中代谢失活，其剂量应视肝功能损害的程度相应调整。

七、用药须知

1. 本品易透过胎盘屏障, 孕妇或可能怀孕的妇女应避免使用。虽然本品对孕妇的安全性尚未确立, 但动物实验表明, 本品能增加鼠和兔的流产率, 减少存活率。

2. 多数研究者提示, 本品不宜在哺乳期给药, 因为可分布至乳汁中(占1~3%)。在尚未搞清药物对新生儿是否有影响之前, 哺乳期期间尽量避免使用。

3. 有消化性溃疡和消化不良病史者应谨慎使用。

4. 本品对过敏性哮喘患者可潜在交叉过敏反应, 故应禁忌。

5. 心功能受损者不宜使用本品, 因可出现水肿。

6. 本品有可能影响肾功能试验, 故应停用本品72小时后才能进行。

7. 本品可能导致肝功能试验异常, 用药期间若出现肝功异常就应停药。

8. 蔡普生能加重轻度低血压或干扰高血压的治疗; 本品还能影响噻嗪类利尿剂和 β -阻滞剂的抗高血压作用。

9. 出血性疾病或手术期间不宜应用本品, 因蔡普生能抑制血小板凝集和延长出血时间。

(参考文献14篇略)

阿司匹林在心肌梗塞后早期对肾功能及前列腺素—血管舒缓素系统的影响

P. Lijnen 等(比利时, 勒芬大学病理生理系高血压及心脏病康复组)

摘要: 用双盲法把29名近期心肌梗塞患者随机分成安慰剂组($n=14$)及阿司匹林组, 每日三次, 300mg/次($n=15$), 连续7天。两组均未发现有肾功能改变。与安慰剂组相比, 阿司匹林组24小时尿中前列腺素 E_2 ($PG E_2$)的排泄明显被抑制, 但尿血管舒缓素活性不变。这些结果与我们以前对类似病人研究的结果相反, 那些病人服了苯磺唑酮后, 不仅肾功能下降, 而且尿中 $PG E_2$ 及血管舒缓素的排泄也减少了。阿司匹林与苯磺唑酮对尿血管舒缓素活性的这些不同效应可能说明心肌梗塞后早期所观察到的肾功能的不同倾向。

我们以前的研究证明了在心肌梗塞(MI)后的早期用苯磺唑酮治疗可引起暂时性肾功能降低。我们提出这种肾功能失调可能是肾血管扩张作用的 $PG E_2$ 和/或血管舒缓素—激肽被抑制所引起的。阿司匹林是另一种前列腺素抑制药物, 曾广泛用于MI后的第二期预防。为了分析在MI后早期服用阿司匹林对肾功能及尿前列腺素 E_2 (U- $PG E_2$)和血管舒缓素排泄的影响, 我们进行了有安慰剂组作对照的前瞻性随机双盲法研究。

方 法

本研究挑选了29名近期MI病人(不包

括那些血流动力学存在主要问题的人)住进冠心病监护室。基于病史、连续心电图及血清酶测定, 证明这些病人都患有确定的急性MI。在进入冠心病治疗室的前一天早晨, 测量了他们的血清肌酐、尿素、尿酸盐及肌酐磷酸激酶(CPK)的基线水平。在随机双盲试验中, 15个病人接受阿司匹林(300mg/次, 3次/日); 14个病人接受相应的安慰剂, 每日三次。治疗从第一天早上开始, 共延续7天。从开始前一天至第7天, 每天测量血清肌肝、尿素、尿酸盐及CPK。在第0、2、4、7日测量24小时的尿肌肝、钠以及U- $PG E_2$ 和尿中血管舒缓素的