

酮咯酸氨丁三醇的药理作用及临床应用进展

刘 闯, 李炬颖, 赵 集, 杨 敏, 郑 军

延安大学附属医院, 陕西 延安

Email: 2507543690@qq.com

收稿日期: 2020年9月7日; 录用日期: 2020年9月21日; 发布日期: 2020年9月28日

摘 要

酮咯酸氨丁三醇为非甾体类抗炎药, 可抑制前列腺素的合成, 主要用于需要阿片水平镇痛药物的急性较严重疼痛的短期治疗, 通常用于手术后镇痛, 可用来替代或辅助阿片类药物。目前国内外已经对酮咯酸氨丁三醇用于镇痛方面开展了许多研究, 本文对酮咯酸氨丁三醇的药理机制、临床应用进行综述。

关键词

酮咯酸氨丁三醇, 药理作用, 临床应用

Progress in Pharmacological Action and Clinical Application of Ketorolac Tromethamine

Min Liu, Juying Li, Ji Zhao, Min Yang, Ju Zhen

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Email: 2507543690@qq.com

Received: Sep. 7th, 2020; accepted: Sep. 21st, 2020; published: Sep. 28th, 2020

Abstract

Ketorolac Tromethamine is a non-steroidal anti-inflammatory drug that inhibits the synthesis of prostaglandins. It is mainly used for short-term treatment of acute and severe pain requiring opioid level analgesics. It is usually used for postoperative analgesia and can be used as a substitute or adjuvant for opioids. Many studies have been carried out on ketorolac for analgesia at home and abroad. This article reviews the pharmacological mechanism and clinical application of ketorolac for analgesia.

Keywords

Ketorolac Tromethamine, Pharmacological Action, Clinical Application

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

酮咯酸氨丁三醇(尼松)是由山东新时代药业有限公司生产的非甾体类抗炎药物(NSAIDs),亦是第一个可注射的非甾体抗炎药,也是目前镇痛效果最好的非甾体抗炎药,近年来在临床上得到广泛应用,其具有解热、镇痛、抗炎的作用[1],无耐受性,无停药反应和呼吸抑制。临床研究表明,酮咯酸氨丁三醇与阿片类药物联合用药,可大大减少阿片类药物的用量,且联合用药镇痛效果更明显。

2. 酮咯酸氨丁三醇的药理作用

酮咯酸氨丁三醇是前列腺素合成酶抑制剂,具有强力止痛作用和中等抗炎、解热作用,主要通过阻断花生四烯酸代谢的环氧化酶,减少前列腺素的合成,减少前列腺素的生成可以减低神经纤维对伤害性刺激的敏感性,从而起到镇痛、抗炎和退热的效果。在标准的镇痛动物模型中,酮咯酸氨丁三醇的镇痛活性是阿司匹林的800倍,比吲哚美辛和萘普生强,相当或优于保泰松[2]。多次实验中,其消炎活性相当于或强于吲哚美辛,强于萘普生,明显优于保泰松。对眼睛疾病的多次实验表明,酮咯酸氨丁三醇的消炎活性强,而不使眼睛潜在感染恶化。在大鼠模型,酮咯酸氨丁三醇的退热活性强于阿司匹林和保泰松,相当于吲哚美辛和萘普生。

3. 酮咯酸氨丁三醇的药代动力学[3]

酮咯酸氨丁三醇是由左旋、右旋异构体组成的消旋体,其右旋S(+)-异构体具有止痛作用。对于成人而言,其口服、肌注的生物利用度等同于静注。成人以推荐剂量按不同给药途径单剂量给药时,口服、肌注和静注的体内清除率不变。这表明成人单次或多次口服、肌注和静注给药,其药代动力学呈线性。加大给药剂量,体内血药浓度随之成线性递增。成人静注(65岁以下30 mg/次,65岁以上15 mg/次,静注时间不少于15 s)或肌注(65岁以下60 mg/次,65岁以上30 mg/次)后30 min后开始产生镇痛作用,1~2 h后达到最大止痛效果,止痛效果可以持续4~6 h。成人多次给药65岁以下,静注或肌注30 mg/6h,最大剂量不超过120 mg/日,65岁以上,静注或肌注15 mg/6h,最大剂量不超过60 mg。吸收:酮咯酸氨丁三醇口服吸收率可达100%。但高脂食物能影响本品的口服吸收,使血浆峰浓度降低,并使达峰时间推迟约1 h,制酸剂不影响本品的吸收。分布:酮咯酸氨丁三醇吸收后与血清蛋白结合率较高,在治疗浓度时可达99%。本品单剂量给药后,最大分布容积为13升。代谢:酮咯酸氨丁三醇主要经肝脏代谢。排泄:酮咯酸氨丁三醇主要经肾脏排泄,大约给药剂量92%的药物经肾随尿液排出,其中40%为代谢物,60%为酮咯酸原型物。还有大约给药剂量6%的药物自粪便中排泄。研究表明,正常成人(n=37)静注30 mg酮咯酸氨丁三醇的总清除率为0.030(0.017~0.051) L/h/kg。酮咯酸氨丁三醇左旋异构体的清除率比右旋异构体快2倍,且清除率与给药途径无关。这意味着左右旋异构体血浆浓度比值将随时间的推移而下降。在体内左右旋异构体之间,其构型几乎不能相互转换。酮咯酸氨丁三醇左旋异构体的半衰期约为2.5小时(SD

± 0.4), 右旋异构体的半衰期约为 5 小时($SD \pm 1.7$), 消旋体的半衰期在 5~6 小时范围内。积蓄: 酮咯酸氨丁三醇对健康人群($n = 13$)的实验表明, 按临床剂量每隔 6 h 静脉给药一次, 连续 5 天, 其在第 4 次给药后即可达到稳态血药浓度, C_{max} 在第 1 天和第 5 天无明显差异。

4. 酮咯酸氨丁三醇的临床应用

4.1. 超前镇痛

超前镇痛在临床研究中已有较完善的理论, 认为手术的疼痛由手术创伤直接引起和创伤所释放的化学物质及酶引起。超前镇痛即在疼痛刺激之前使用镇痛药物, 防止手术引起的损伤刺激向中枢传递及神经中枢过敏化, 从而达到减轻术后疼痛的目的。非甾体类药物对已产生的前列腺素样致痛物质无拮抗作用, 若在这些物质产生前应用, 则可达到良好的镇痛效果。此外, 还可在不能够达到足够抑制环氧合酶浓度时通过降低 PG 释放来发挥其膜稳定作用, 除了影响前列腺素合成, 酮咯酸氨丁三醇也能够影响其他神经活性物质, 如 5-HT 及多胺合成及活性, 而这些物质在伤害性刺激向背根传导过程中起到重要作用, 从而达到镇痛的目的。费秀渠[4]等研究将酮咯酸氨丁三醇应用于开胸患者的超前镇痛, 结果显示切皮前 15 min 静脉滴注酮咯酸氨丁三醇 5 ml ($0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), 可以减少术后 PCA 泵手动按压及有效按压次数, 表明酮咯酸氨丁三醇应用于开胸患者具有超前镇痛的作用。杨日辉[5]等研究在妇科腹腔镜手术患者切皮前 15 min 静脉推注酮咯酸氨丁三醇 30 mg (用生理盐水稀释至 5 mL, 推注时间 $> 20 \text{ s}$)可以起到良好镇痛作用, 且不良反应少, 值得临床推广。

4.2. 术后镇痛

已经有很多国内外关于酮咯酸氨丁三醇应用于术后镇痛的文献报道, 临床手术术后疼痛较为常见, 约占所有疼痛的 70% [6], 大多患者术后 24~48 h 痛感最强, 属急性疼痛。手术创伤是受损组织释放前列腺素及疼痛介质, 而非甾体类药物可降低局部、中枢、脊髓的敏感性进而降低痛觉冲动[7]。刘兆坤[8]研究表明静注酮咯酸氨丁三醇 30 mg 复合吗啡静脉镇痛用于妇科手术患者效果可靠, 能减少吗啡用量达 28%。朱牡丹[9]等研究将盐酸羟考酮注射液复合酮咯酸氨丁三醇用于剖宫产术后镇痛, 镇痛效果确切。目前临床上酮咯酸氨丁三醇已广泛应用于各临床科室的各类手术, 包括妇产科、骨科、外科、烧伤科常规手术术后疼痛管理, 对于连续使用少于 5 日的疼痛管理是安全有效的, 建议临床广泛应用于各类手术术后疼痛管理。

4.3. 癌性疼痛

癌症本身已给患者带来极大的精神压力, 如同时伴有剧痛可使恐惧感加重癌性疼痛患者, 一般的镇痛药难以起到很好的疗效, 如果不在初始阶段对疼痛进行有效的控制, 持续的疼痛往往会引起中枢神经系统发生病理性重构, 以及出现难以控制的反复性慢性疼痛, 严重者可引起疼痛性休克等。葛体池[10]等研究显示酮咯酸氨丁三醇注射液用于癌性疼痛具有超前镇痛, 联合阿片类药物不但镇痛效果增加, 而且阿片类药物副作用减少。孙绍伟[11]研究显示对结肠癌患者进行腹腔镜结肠癌根治术时, 用酮咯酸氨丁三醇对其进行超前镇痛能显著减轻其术后疼痛的程度, 缓解其术后的焦虑情绪和抑郁情绪, 且用药的安全性较高。

4.4. 小儿疼痛

术后疼痛会引起交感神经活性增加, 使机体应激性增高, 代谢及氧耗增加。相当数量的小儿患者存在术后镇痛不足的问题, 小儿术后疼痛可引起应激反应导致小儿生理心理发生变化, 会产生长期影响,

诸如术后恢复期后长期的行为学改变及对疼痛的耐受力降低, 这些对社会, 家庭及身心带来负面影响。小儿中枢神经系统发育不完善, 呼吸中枢对阿片类药物敏感, 病情变化快, 采用阿片类药物镇痛, 大剂量可能增加术后呼吸道梗阻及误吸等不良反应, 用量小又有镇痛不足的顾虑。理想的小儿镇痛应当尽量避免嗜睡、呼吸抑制、恶心呕吐等不良反应, 提高小儿围术期安全性和舒适度, NSAIDs 用于小儿时, 胃肠道症状较成人少见, 且安全剂量范围大, 故在儿童镇痛时应首先考虑。酮咯酸氨丁三醇对于 2~16 岁的儿科病人的单剂量(肌注 1 mg/kg, 最大不超过 30 mg, 静注 0.5 mg/kg, 最大不超过 15 mg)使用的安全性和有效性已经得到证实。金莲锦[12]等研究显示手术结束前 15 min 给予静脉注射酮咯酸氨丁三醇注射液 0.5 mg/kg, 可有效减少小儿扁桃体摘除术全麻苏醒期躁动的发生, 而且患儿未出现恶心、呕吐、呼吸抑制等不良反应及并发症, 有效地减少苏醒期不良反应。尹琪[13]等研究表明超声引导改良阴茎背神经阻滞联合酮咯酸氨丁三醇(肌注 1 mg/kg)预先镇痛用于患儿包皮环切术安全有效且具有良好的术后镇痛效果, 可减少静脉全麻药的应用, 且术后苏醒质量高。金昌玉[14]等研究表明超前注射酮咯酸氨丁三醇不仅能提供充分的镇痛, 并且能充分抑制应激反应, 使患儿血浆中的 ACTH、皮质醇应激反应激素得到有效控制。大量研究显示小儿的超前镇痛能有效的抑制创伤所致的伤害性刺激对垂体-肾上腺轴的激惹, 减少应激激素的释放, 有助于改善术后糖代谢, 目前广泛应用于小儿各种类型手术的术后镇痛, 如骨折手术, 腹腔镜手术, 腹部手术, 扁桃腺及腺样体切除手术, 包皮环切术等。因此酮咯酸氨丁三醇可作为小儿术后镇痛药物的新选择。

4.5. 局部用药

近年来有大量研究将酮咯酸氨丁三醇应用于局部, 酮咯酸氨丁三醇外周局部给药既可减少类似全身给药带来的不良反应, 还可提高用药部位的血药浓度以使药物迅速起效, 镇痛靶向性更强且作用时间延长, 酮咯酸氨丁三醇能阻断外周神经末梢附近的前列腺素的合成, 前列腺素合成受抑制导致降低伤害敏感性而减少术后疼痛。张江礼[15]的研究将酮咯酸氨丁三醇应用于“鸡尾酒”配方, 可以有效提高术后镇痛效果, 延长镇痛时间。王丹[16]等研究将酮咯酸氨丁三醇应用于腹股沟疝手术的局部切口浸润, 发现酮咯酸氨丁三醇联合左旋布比卡因与两药单用在术后 1 h 均有明显的镇痛效果, 但在术后 4 h 和 8 h, 只有联合用药镇痛效果明显, 且在术后 8 h 联合用药强于左旋布比卡因单药镇痛。张富运[17]等研究表明酮咯酸氨丁三醇局部用药相比于静脉用药, 可明显提高镇痛效果、降低不良反应发生率、起效时间短, 效果显著安全性高。

5. 药物的相互作用

尚无研究资料明确证实酮咯酸氨丁三醇和华法林、地高辛、水杨酸盐及肝素之间的相互作用, 但对使用抗凝剂的病人给药此药时需极其慎重。口服制剂与丙磺舒联合用药能降低酮咯酸的清除率, 并增加了酮咯酸的血浆浓度水平, 半衰期延长 2 倍, 从 6.6 小时延长到 15.1 小时, 因此酮咯酸氨丁三醇禁止与丙磺舒联合应用。酮咯酸氨丁三醇与吗啡联合用药治疗术后疼痛未见不良相互作用, 但不可与吗啡混合在同一注射器中。与神经系统药物联合用药时, 有使患者产生幻觉的可能。

6. 研究展望

术后疼痛应激不亚于手术刺激, 可显著影响神经、免疫、内分泌系统之间的双向调控, 抑制机体免疫功能, 影响疾病的转归。酮咯酸氨丁三醇是 NSAIDs 中作用较强、不良反应较小的一种药物, 起效快, 作用时间较长, 可用于缓解各种手术后引起的急性中等程度疼痛。酮咯酸氨丁三醇与其他非甾体抗炎药相比, 镇痛作用较强, 不良反应较小。超前镇痛和舒适镇痛的观念, 已经越来越受到医师的认可。酮咯

酸氨丁三醇在保证良好的镇痛效果和安全性同时, 具有不影响麻醉苏醒的优点。应该可以成为国内术前和术后多模式镇痛的新选择。

致 谢

感谢国家自然科学基金资助项目(项目编号: 50902110)。

参考文献

- [1] 于人江, 曲显俊, 崔淑香, 张强, 周玲, 李凤琴. 酮咯酸氨丁三醇的药效学研究[J]. 山东医药工业, 2001, 20(1): 54-56.
- [2] 刘丽, 田春, 彭明清. 酮咯酸氨丁三醇临床镇痛应用的研究进展[J]. 儿科药科学杂志, 2015, 21(3): 60-63.
- [3] 唐育民, 王志仪. 新型非甾体类抗炎药——酮咯酸[J]. 四川省卫生管理干部学院学报, 1997(3): 171-172.
- [4] 费秀渠, 牟旭日, 廖捷, 等. 酮咯酸氨丁三醇对开胸患者超前镇痛的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2008, 29(14): 1683-1684.
- [5] 杨日辉, 黄品, 赵红炜, 等. 酮咯酸氨丁三醇超前镇痛用于妇科腹腔镜手术中的效果观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(13):155-156.
- [6] 陈少好, 杨琳, 李雪兰, 等. 酮咯酸氨丁三醇复合舒芬太尼用于肺大泡切除术后镇痛的观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(8): 467-469.
- [7] 占学书. 酮咯酸氨丁三醇复合小剂量芬太尼在老年患者术后镇痛中的应用[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(27): 30.
- [8] 刘兆坤, 朱晓红, 贾有娟. 酮咯酸氨丁三醇对妇科手术患者术后吗啡静脉镇痛的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(1): 85-86.
- [9] 朱牡丹, 刘杨, 陈金保, 等. 盐酸羟考酮注射液复合酮咯酸氨丁三醇用于剖宫产术后镇痛的临床观察[J]. 东南国防医药, 2016, 18(2): 138-141.
- [10] 葛体池, 丁式敏, 丁香翠, 等. 酮咯酸氨丁三醇注射液用于癌性疼痛的临床研究[J]. 海峡药学, 2012, 24(8): 105-106.
- [11] 孙绍伟. 用酮咯酸氨丁三醇对接受腹腔镜结肠癌根治术的患者进行超前镇痛的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(5): 43-45.
- [12] 金莲锦, 李罡, 刘再英, 等. 酮咯酸氨丁三醇预防小儿扁桃体摘除术全麻苏醒期躁动的临床观察[J]. 儿科药科学杂志, 2013, 19(5): 11-14.
- [13] 尹琪, 张晶云, 汤定荣, 等. 超声引导改良阴茎背神经阻滞联合酮咯酸氨丁三醇预先镇痛用于患儿包皮环切术的效果[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(8): 776-779.
- [14] 金晶玉. 酮咯酸氨丁三醇注射液用于小儿扁桃体及腺样体手术术后镇痛[D]: [硕士学位论文]. 延吉: 延边大学, 2009.
- [15] 张江礼. 不同“鸡尾酒”配方在全膝关节置换中镇痛疗效对比研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [16] 王丹, 倪燕婷, 吴德俊, 等. 微创疝修补术后应用酮咯酸氨丁三醇与左旋布比卡因切口浸润镇痛的对比研究[J]. 外科理论与实践, 2020, 25(3): 259-262.
- [17] 张富运, 马伟涛. 酮咯酸氨丁三醇不同给药途径治疗四肢骨折疗效对比研究[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2018, 32(1): 8-11.