

О. Є. Ядловський, С. М. Тишкін, З. С. Суворова, М. В. Науменко

Неопіодні аналгетики. Проблеми та перспективи

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: біль, знеболення,
неопіодні аналгетики

Біль є основною клінічною, соціальною та економічною проблемою для всіх вікових категорій населення та за оцінками щомісячної поширеності коливається від 1,0 % до понад 60,0 %. Показано, що больові стани мають найбільший негативний вплив на якість життя порівняно з іншими проблемами зі здоров'ям, найбільше сприяють інвалідності в усьому світі. Вплив болю на економіку величезний, загальна вартість лікування болю, за оцінками, становить до 3,0 % ВВП, річна вартість більша, ніж вартість лікування хвороб серця чи раку [1].

Больові відчуття сприймаються ноцицепторами, що є закінченнями деревовидно-розгалужених аферентних волокон, у різних тканинах організму. Їхніми подразниками можуть бути механічні, хімічні та термічні впливи. Причиною болю, як правило, є патологічний процес (запалення, пухлина тощо). Відома значна кількість ендогенних речовин, що впливають на ноцицептивні рецептори. Це простагландини, брадикінін, серотонін, гістамін, іони калію та інші речовини. Імпульси, що викликані больовим подразненням, поширюються С- і Аδ-волокнами, надходячи в задні роги головного мозку. Там відбувається перше перемикання аферентних волокон на вставні нейрони, де збудження передається кількома

шляхами. Одним з них є висхідні аферентні тракти, що ведуть збудження до відділів, які розташовані вище ретикулярної формації – таламусу, гіпоталамусу, лімбічної системи, кори головного мозку. Поєднана взаємодія цих структур призводить до сприйняття та оцінки болю з відповідними поведінковими та вегетативними реакціями. Інший – передача імпульсів на мотонейрони спинного мозку, що супроводжується руховим рефлексом. Третій шлях здійснюється за рахунок збудження нейронів бокових рогів, внаслідок чого активується адренергічна іннервація. Функціонування нейронів задніх рогів спинного мозку регулюється супраспінальною антиноцицептивною системою. Вона представлена комплексом структур, що мають низхідний гальмівний вплив на передачу больових стимулів з первинних аферентних нейронів на вставні нейрони головного мозку. Здійснюється низхідне гальмування за рахунок серотонінергічних, норадренергічних і пептидергічних нейронів. Варто зазначити наявність значного числа різних ендогенних пептидів, зокрема з аналгетичною активністю (енкефаліни, β-ендорфіни та ін.), а також з ноцицептивними властивостями (субстанція Р). У тканинах мозку може утворюватися значна кількість як модуляторів, так і медіаторів передачі ноцицептивного стимулу, зокрема до медіаторів належать деякі нейрогормони. Іншими словами, є складна нейрогуморальна антиноцицептивна

система. У разі її недостатності (за умов надмірно вираженого або тривалого впливу, що пошкоджує) больові відчуття пригнічують за допомогою аналгетиків. Залежно від генезу, характеру, інтенсивності, тривалості болю використовують різні знеболювальні засоби, які спричиняють утворення специфічних ендогенних речовин, що впливають на ноцицептивний рецептор, на проведення ноцицептивного стимулу або активують гальмівні системи організму [2].

Розрізняють три види болю: ноцицептивний, нейропатичний та психогенний, які можуть поєднуватись (таблиця). Сьогодні низка больових синдромів, особливо хронічні, не завжди достатньо контролюються, що пов'язано з важливими негативними біологічними наслідками, включаючи, але не обмежуючись, серцево-судинною патологією (гіпертонія, ішемія міокарда), пригніченням моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ), спонтанної рухової активності, що призводить до погіршення стану суглобів і м'язів, а також фізіологічними та психологічними наслідками стресу, викликаного аверсивним станом [3]. Наслідки болю негативно впливають на якість життя та економічні показники [4–6].

Мета дослідження – аналіз та узагальнення даних наукової літератури щодо сучасних поглядів на механізми дії неопіїдних аналгетиків та їхній фармакотерапевтичний потенціал.

Сьогодні існує кілька груп знеболюючих препаратів, які мають відповідну доказову базу (рисунок). Вони виявляють різну ефективність відносно різних видів болю та супутні профілі небажаних реакцій, які часто обмежують їхню користь. Терапія патологічних станів, що пов'язані з запаленням, зазвичай включає нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), наприклад, інгібітори циклооксигеназ (ЦОГ-1 та/або ЦОГ-2) [7]. Усі НПЗП інгібують ЦОГ, тим самим пригнічуючи синтез простагландинів [8].

Крім периферичних ефектів, НПЗП здійснюють центральну дію на рівні головного або спинного мозку, що може бути важливим для їхнього знеболюючого ефекту [9]. ЦОГ-1 міститься в тромбоцитах, ШКТ, нирках і більшості інших тканин людини. ЦОГ-2 виявляється переважно в нирках і центральній нервовій системі (ЦНС) й індукується в периферичних тканинах подразниками, які викликають запалення і біль. Тому інгібітори переважно ЦОГ-1 (мофезолак та ін.) практично не знайшли

Таблиця

Типи болю та їхні характеристики

Тип болю	Характеристика болю
Ноцицептивний	Викликаний активацією больових рецепторів (ноцицепторів) у відповідь на пошкодження
Нейропатичний	Виникає не внаслідок фізичного пошкодження, а в результаті патологічного збудження нейронів у периферичній або центральній нервовій системі, що відповідають за реакцію на фізичне пошкодження організму
Психогенний	Має емоційне чи психологічне походження; може виникати чи посилюватися у відповідь на стрес, тривожність, депресію чи інші психологічні чинники. Зазвичай не пов'язаний з фізичним ушкодженням чи патологією тканин організму

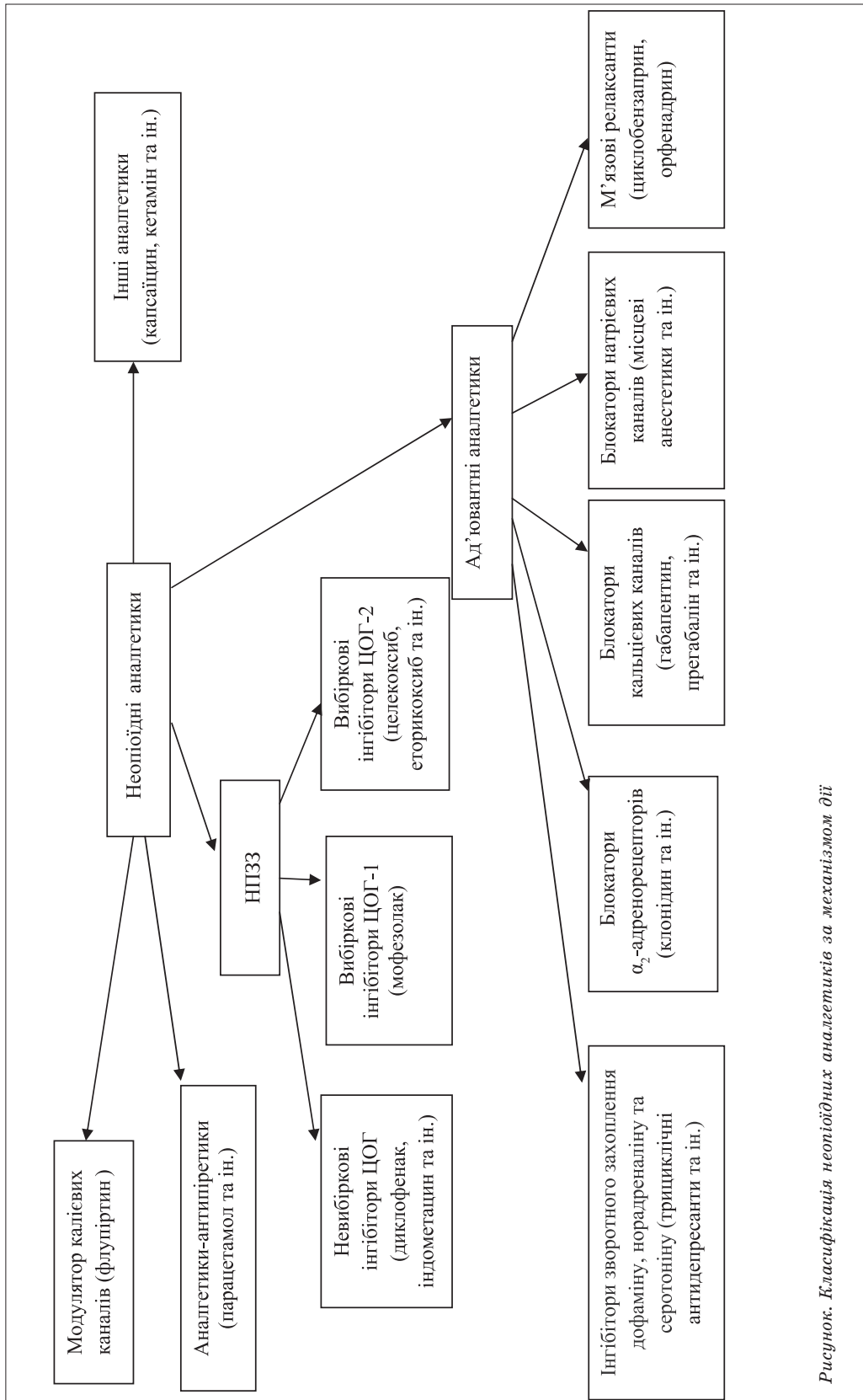


Рисунок. Класифікація неопіюїдних анальгетиків за механізмом дії

клінічного застосування, оскільки інгібування ЦОГ-1 пов'язане з добре відомими шлунково-кишковими кровотечами та побічними ефектами з боку нирок, які можуть виникнути при застосуванні НПЗП [10, 11]. Більшість НПЗП інгібують як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2 з невеликою селективністю, хоча деякі з них, які зазвичай вважаються неселективними НПЗП (диклофенак, кетопрофен, ацетилсаліцилова кислота тощо), ефективні, як правило, при слабкому та помірному болю, включаючи ревматоїдні захворювання, головний біль, зубний біль та ін. [7]. Вибіркові інгібітори ЦОГ-2 (ті, що переважно інгібують ЦОГ-2), відносно невелика група препаратів – цецекоксиб, мелоксикам, німесулід, еторикоксиб, парекоксиб), які мають близькі показання до невибіркових інгібіторів ЦОГ. Дана група препаратів вважається більш безпечною внаслідок меншого негативного впливу на ШКТ. Однак препарати цієї групи характеризуються небажаними ефектами з боку серцево-судинної системи [12].

У 1990–2000 роках активно проводились дослідження щодо створення протизапальних та анальгезуючих засобів серед інгібіторів 5-ліпоксигенази, адже арахідонат-5-ліпоксигеназа є ключовим ферментом біосинтезу лейкотрієнів і каталізує початкові етапи перетворення арахідонової кислоти в біологічно активні лейкотрієни, які є потужними медіаторами запальних та алергічних реакцій і реалізують свою дію через зв'язування зі специфічними мембранними рецепторами [13]. Клінічні дослідження підтвердили терапевтичну цінність антилейкотрієнової терапії при астмі, але результати з інгібіторами біосинтезу лейкотрієнів при псоріазі, артриті та інших патологіях були невтішними, у першу чергу,

через незадовільний профіль переносимості [13, 14].

Серед НПЗП як знеболюючих засобів слід виділити ряд препаратів. Одним з найпотужніших неопіоїдних анальгетиків є кеторолак (ефективний при болю високої інтенсивності, включаючи післяопераційний біль), який відноситься до похідних оцтової кислоти та структурно близький до індометацину. Клінічні дослідження вказують, що за певних видів болю препарат не поступається морфіну гідрохлориду [15]. Знеболюючу дію кеторолаку пов'язують з блокуванням ЦОГ-1 і ЦОГ-2, і, як наслідок, зі зменшенням утворення простагландинів [16]. Механізм центрального компонента дії препарату є дискусійним, але його пов'язують з пригніченням простагландинів у гіпоталамусі, а також з впливом препарату на активність NMDA-рецепторів нейронів спинного мозку та синтез оксиду азоту [16, 17]. Тривале застосування препарату було пов'язано з серйозними небажаними реакціями, включаючи серію смертей через шлунково-кишкові кровотечі та ниркову недостатність, що призвело до тимчасового вилучення кеторолаку з фармацевтичного ринку деяких країн Європи, зокрема Німеччину в 1990-х роках [15, 18]. Тому сьогодні застосування препарату обмежується тривалістю до 5 днів.

Серед НПЗП як анальгетик слід виділити метамізол натрію, що належить до групи ампірону сульфонату та був запатентований у 1922 році [19]. Препарат було вилучено в деяких країнах через серйозні побічні ефекти, які пов'язували з його застосуванням, включаючи агранулоцитоз [20]. Водночас інші дослідження спростовують це і стверджують, що метамізол натрію більш безпечний препарат, ніж інші знеболюючі [21].

Точний механізм дії метамізолу натрію не відомий, хоча вважається, що препарат інгібує синтез простагландинів у головному та спинного мозку [22]. У 2000-х роках було виявлено інший механізм, згідно з яким метамізол належить до проліків. В організмі метамізол біотрансформується з утворенням активних метаболітів арахідоноїл-4-метиламіноантипірину (ARA-4-MAA) та арахідоноїл-4-аміноантипірину (ARA-4-AA), дія яких пов'язана з впливом на канабіноїдні рецептори типу 1 (CB1) [23]. Цей механізм анальгезуючої дії порівнюють з парацетамолом і його активним метаболітом арахідонової кислоти AM404 (див. нижче).

Одним з найвживаніших та ефективних неопіїдних анальгетиків є анальгетик-антипіретик парацетамол (ацетамінофен). Розробка анальгетиків структурно близьких до парацетамолу проводилась починаючи з XIX сторіччя (ацетанілід, буцетин, фенацетин та ін.), однак більшість з них не знайшли застосування в клініці в зв'язку з незадовільним рівнем безпеки [24, 25]. Механізм дії парацетамолу дискусійний, але вважають, що парацетамол діє через два механізми: інгібування ЦОГ та дію його метаболіту N-арахідоноїлфеноламіну (AM404) [26]. Парацетамол пригнічує синтез простагландинів шляхом зниження активної форми ферментів ЦОГ-1 і ЦОГ-2, що відбувається лише тоді, коли концентрація арахідонової кислоти та пероксидів є низькою. За цих умов ЦОГ-2 є переважною формою ЦОГ, що пояснює явну селективність парацетамолу щодо ЦОГ-2. В умовах запалення концентрація пероксидів висока, що нейтралізує відновну дію парацетамолу. Відповідно протизапальна дія парацетамолу є незначною [26]. Другий механізм пов'язаний з метаболітом парацетамолу AM404,

який виявлений у мозку тварин і спинномозковій рідині людини в разі застосування парацетамолу. AM404 є слабким агоністом канабіноїдних рецепторів CB1 і CB2, інгібітором ендоканабіноїдного транспортера та потужним активатором рецептора TRPV1, що може відігравати важливу роль у знеболювальному ефекті парацетамолу. Парацетамол використовується для зменшення легкого та помірного болю (головний біль, біль у м'язах, незначний біль при артриті, зубний біль, біль, що спричинений застудою, грипом, розтягненнями та дисменореєю), а також стоматологічного та іншого післяопераційного болю [27]. Для препарату не є характерною ульцерогенна дія, що притаманна НПЗП. Однією з серйозніших небажаних реакцій препарату є гепатотоксичність, яка пов'язана з утворенням токсичного метаболіту N-ацетил-п-бензохіноніміну.

Достатньо велику групу неопіїдних анальгетиків, що використовуються для фармакологічної корекції болю, відносять до модуляторів іонних каналів, а саме: блокатори кальцієвих каналів, модулятори калієвих каналів і блокатори натрієвих каналів [28]. Дану групу препаратів також відносять до ад'ювантних анальгетиків, які зазвичай безпосередньо не є анальгетиками, але ефективні при певних видах болю [29].

До блокаторів кальцієвих каналів відносять прегабалін, габапентин, зіконотид і низку інших. Прегабалін і габапентин відносяться до протисудомних препаратів, які застосовуються виключно перорально. Препарати використовуються з 1990-х років і як знеболювальні засоби використовуються для терапії нейропатичного болю, фіброміалгії [30, 31]. Ряд клінічних досліджень вказують на ефективність препаратів у разі болю, що

асоційований зі злоякісними пухлинами, нейропатичного болю центрального генезу (постінсультний біль, біль на тлі розсіяного склерозу та біль на фоні пошкодження спинного мозку). Механізм дії даних препаратів остаточно не встановлено. Показано, що габапентин і прегабалін зв'язуються з потенційно-чутливими кальцієвими каналами, зокрема з $\alpha 2\delta$ -1-субодиницею кальцієвих каналів, яка викликає пряме ослаблення збуджуючої нейротрансмісії в спинному мозку та знеболення [31, 32]. Непрямі механізми включають низхідне гальмування та блокування синаптогенезу, що спричинений травмою [30]. Водночас препарати не взаємодіють з ГАМК_A- і ГАМК_B-рецепторами, а також з бензодіазепіновими, глутаматними, гліциновими та N-метил-d-аспартатними рецепторами. За умов застосування габапентину і прегабаліну, як й інших протисудомних засобів, досить часто виявляються небажані ефекти, зокрема серйозні, що суттєво обмежує їхнє застосування. Так, за неконтрольованого застосування збільшується ризик самогубств, у разі одночасного застосування з опіоїдами можливо потенційно смертельне пригнічення дихання, синдром відміни, хоча самі препарати не викликають залежність [33, 34].

Зіконотид, що присутній на фармацевтичному ринку під назвою Prialt, є нетиповим аналгетиком для корекції сильного та хронічного болю. Він походить від токсину конусного равлика (*Conus magus*), є синтетичною формою пептиду ω -конокотоксину та потужніший за морфін [35]. Зіконотид діє як селективний блокатор потенціалозалежних кальцієвих каналів N-типу, що викликає вивільнення проноцицептивних нейрохімічних речовин, таких як глутамат,

пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (CGRP), і речовина P у головному та спинному мозку, що призводить до полегшення болю [35, 36]. Через серйозні побічні ефекти або недостатню ефективність за перорального, внутрішньовенного введення, зіконотид вводять інтратекально, що суттєво обмежує його застосування. Тому терапія зіконотидом зазвичай вважається доцільною лише для лікування сильного хронічного болю в пацієнтів з необхідністю інтратекальної терапії та тих, хто не переносить або не піддається іншим методам лікування [36].

Флупіртин сьогодні є єдиним модулятором калієвих каналів, що використовувався як аналгетик з 1984 року [37]. Препарат спочатку використовували як аналгетик для терапії гострого та хронічного болю, але в 2013 році в зв'язку з гепатотоксичністю, Європейське агентство з лікарських засобів обмежило двома тижнями його застосування за гострого болю [37, 38]. Міорелаксантні властивості дозволяють використовувати флупіртин при болю, пов'язаному з опорно-руховим апаратом, у спині та інших захворюваннях. Також препарат ефективний при мігрені, онкологічних захворюваннях, післяопераційному догляді та в гінекології. Знеболювальна дія флупіртину пов'язана з селективною взаємодією з калієвими каналами в нейронах (SNEPCO), що призводить до їхнього відкриття. Компонентом аналгезуючої дії препарату є антагонізм до рецепторів NMDA і модулюючі властивості щодо ГАМК [39]. Найсерйознішим побічним ефектом препарату є часта гепатотоксичність, що спонукало регуляторні органи видати кілька попереджень й обмежень [37].

До блокаторів натрієвих каналів відносять місцеві анестетики (бензо-

каїн, прокаїн, хлоропрокаїн, лідокаїн, тетракаїн та ін.) [40]. Усі місцеві анестетики є мембраностабілізуючими препаратами, які зворотно зменшують швидкість деполяризації та реполяризації збудливих мембран (як ноцицептори) [40]. На відміну від традиційних аналгетиків препарати викликають анестезію, що супроводжується втратою чутливості. Вони діють головним чином шляхом інгібування току натрію через специфічні для натрію іонні канали в клітинній мембрані нейронів, зокрема потенціалозалежні натрієві канали (при перериванні надходження натрію потенціал дії не виникає та гальмується провідність сигналу). Місцеві анестетики легше зв'язуються з натрієвими каналами в активованому стані, тому блокада нейронів настає швидше в нейронах, які швидко активуються [41]. Місцеві анестетики використовують для запобігання та/або фармакокорекції гострого або хронічного болю та як доповнення до загальної анестезії в разі хірургічних втручань, лікування гострого болю при травмах і діагностичних процедурах, післяопераційного болю, окремих видах хронічного болю [42]. Застосування місцевих анестетиків потребує залучення медичного персоналу, що обмежує їхнє застосування в рутинній медичній практиці. Препарати даної групи не призначені для повторних введень, що пов'язано з токсичним впливом на організм. Даній групи препаратів притаманні серйозні небажані ефекти, зокрема з боку серцево-судинної системи, а також алергічні реакції [40, 42].

Значна група знеболювальних засобів відноситься до тих, що модулюють рівень катехоламінів у ЦНС. Одним з типових представників даної групи аналгезуючих засобів є нефопам. Нефопам є знеболювальним засобом центральної дії, який в основ-

ному використовується для лікування помірному та сильного болю, причому в низці випадків він не поступається морфіну [43, 44]. Нефопам виявляє менше побічних ефектів, не викликає пригнічення дихання та має набагато менший потенціал зловживання. Вважається, що аналгезуюча дія нефопаму пов'язана з інгібуванням зворотного захоплення серотоніну, норадреналіну та, меншою мірою, дофаміну [45, 46]. Він також зменшує передачу сигналів глутамату через модулюючі натрієві та кальцієві канали [43]. Слід зазначити, що профіль лікарської залежності від препарату близький до такого психостимуляторів. Тому нефопам показаний переважно для лікування гострих хворобливих станів [47].

Значну аналгетичну активність серед препаратів цієї групи виявляють агоністи центральних α_2 -адренорецепторів (клонідин, тизанідин), які застосовуються з 1960-х років. Вони використовуються для лікування артеріальної гіпертензії, високого кров'яного тиску, абстиненції, спастичності, також використовується за деяких больових станів (невропатичний біль, низка неонкогенних больових синдромів) [48, 49]. Механізм аналгетичної дії цієї групи препаратів повною мірою не вивчений. Водночас відомо про існування норадренергічної системи модуляції болю, а також показано важливу роль α_2 -адренорецепторів у ній. Активація даних рецепторів пригнічує вивільнення норадреналіну (зворотний негативний зв'язок). Вважається, що в основі аналгетичної дії α_2 -адреноміметиків можуть лежати центральні адренергічні механізми. В експерименті показано, що α_2 -адреноміметик центральної дії клонідин впливає на натрієвий струм у ноцицептивних нейронах спинного мозку [50, 51].

Препарату притаманний ряд серйозних небажаних реакцій, включаючи синдром відміни, порушення зі сторони серцево-судинної системи, вади зі сторони ЦНС та ін.

Використання антидепресантів як допоміжної терапії для контролю постійного болю натепер практикується в разі фіброміалгії, нейропатичного болю, ревматоїдних захворювань, болю в попереку та головному болю [6]. Механізм їхньої знеболюючої дії пов'язаний з блокуванням зворотного захоплення моноамінергічних нейромедіаторів (серотоніну, норадреналіну) у ЦНС. Серотонін і норадреналін відіграють важливу роль у передачі низхідних больових імпульсів і зміні провідних шляхів, що, мабуть, є основою їхньої аналгетичної активності. Крім того, трициклічні антидепресанти взаємодіють з низкою інших рецепторів, що входять до складу різних систем модуляції болю. Так, трициклічні антидепресанти (амітриптилін, нортриптилін, дезипрамін) є ефективними в терапії нейропатичного болю, фіброміалгії, болю в попереку та головного болю. Проводяться дослідження селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (дулоксетин, венлафаксин) при певних хронічних больових синдромах, їх можна рекомендувати при нейропатичному болю, мігрені та фіброміалгії [52]. Ряд клінічних і доклінічних випробувань вказують, що знеболювальний ефект селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (циталопрам, флуоксетин) є обмеженим і суперечливим, однак вони мають кращий профіль переносимості порівняно з трициклічними антидепресантами [53, 54].

Міорелаксанти (карізопродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, мефе-

ноксалон, метокарбамол, орфенадрин) відносяться до лікарських засобів, що впливають на роботу скелетних м'язів і зменшують м'язовий тонус. Їх можна використовувати для полегшення м'язових спазмів, болю та гіперрефлексії. Дані препарати часто використовують під час хірургічних процедур в інтенсивній терапії та невідкладній медицині, щоб викликати тимчасовий параліч. Серед цих препаратів знеболюючі властивості найвираженіші в орфенадрину, який має антихолінергічну активність і структурно пов'язаний з нефопамом [55, 56]. Знеболюючий ефект препарату пов'язують з антигістамінною активністю (вплив на гістамінові- H_1 рецептори), антагоністичною дією на NMDA-рецептори, блокуючою дією на вивільнення норадреналіну, а також блокуючою дією на підтипи потенціалозалежних натрієвих каналів Nav1. та Nav1.9, які розташовуються на ноцицептивних нейронах [55, 57, 58]. Комбінація зазначених властивостей уможливорює використання даного препарату для терапії болю різної етіології: радикулопатії, ішіалгії, м'язового болю, головного болю напруги, невропатичного болю, фіброміалгії, мігрені, а також болю, що пов'язаний з виділенням гістаміну [59]. Препарату притаманний широкий спектр небажаних ефектів, особливо зі сторони серцево-судинної системи та ЦНС, включаючи галюцинації, відчуття ейфорії та ін.

Виразений знеболювальний ефект притаманний кетаміну, NMDA-антагоністу, що застосовується як засіб для наркозу. Блокування рецептора NMDA відповідає за анестезуючу, знеболюючу дію кетаміну та призводить до аналгезії шляхом запобігання центральної сенсibilізації в нейронах спинного рогу; іншими словами, він перешкоджає передачі болю в

спинному мозку [60]. Кетамін ефективний для терапії болю у важко поранених осіб, враховуючи седативний компонент препарату, під час фізично болючих процедур та ін. [61, 62]. Препарат має широкий спектр небажаних ефектів, які притаманні засобам для наркозу, включаючи психічні реакції, галюцинації, маячню, гепатотоксичність, відомі випадки толерантності та залежності в разі повторних застосувань [61, 62].

Останніми десятиріччями проводився активний пошук нових аналгетиків, оскільки сьогодні не має безвгямовуючих засобів, які б задовільнили вимоги клініки за ефективністю, фармакокінетичними властивостями та безпекою. Так, проводився пошук знеболювальних засобів серед агоністів й антагоністів ванілоїдного рецептора, який являє собою вибіркового катіонний канал, що розташований на ноцицептивних нейронах. Механізм дії аналгетичних ванілоїдних агоністів заснований на тривалому періоді десенсибілізації, наприклад, для активації чутливих нейронів. Знеболюючий ефект антагоністів пояснюється тим, що вони порушують збудження ноцицепторів [63, 64]. Розробка нових аналгетиків (GRC-6211, NEO-6860, SAR-115740 та ін.) стикнулася на стадії клінічних випробувань з низкою складнощів: блокада TRPV1 пов'язана з суттєвою гіпертермією; стимуляція TRPV1 – з тривалим відчуттям болю в пацієнта, перед стадією аналгезії [65]. Тому натеper практичне застосування як аналгетик знайшов тільки капсаїцин. Він є активним інгредієнтом пекучого перцю. Діючи на ванілоїдний рецептор капсаїцин здатний зменшити вміст малих пептидів у первинних аферентних нейронах, що беруть участь у проведенні больових імпульсів. Зокрема, він впливає на

запаси речовини P, яка є медіатором передачі болю в перший центральний синапс заднього рога спинного мозку. Капсаїцин є ефективним за фіброміалгії, постгерпетичної невралгії, суглобових захворюваннях та ін. [66].

Широко ведеться пошук нових знеболювальних засобів серед блокаторів натрієвих каналів. Так, розробляється селективний низькомолекулярний блокатор натрієвих каналів Nav1.7 DSP-2230 (Dainippon Sumitomo Pharma). Під час клінічних випробувань сполука виявила значну ефективність у терапії нейропатичного болю [67]. Фунапід (TV-45070 або XEN402) – аналгетик, який розробляється Xenon Pharmaceutical, діє як низькомолекулярний блокатор натрієвих каналів Nav1.7 і Nav1.8.s. Сполука на стадії доклінічних випробувань виявила виражений антиноцицептивний ефект за хронічного болю (остеоартрит, нейропатичний біль, постгерпетична невралгія). Плацебо контрольовані дослідження показали, що застосування сполуки в дозі 400 мг двічі на день у пацієнтів з нейропатичним болем характеризувалось достовірним знеболювальним ефектом та покращанням якості життя. Серед побічних ефектів домінували запаморочення та сонливість [68]. Позитивні результати виявлено й у разі застосування сполуки у вигляді мазі. GDC-0276 (Genentech) є арилсульфонамідним інгібітором Nav1.7, який продемонстрував > 25-разову селективність щодо Nav1.7 порівняно з іншими Nav-каналами. Повідомлялося, що GDC-0276 пригнічує біль у трансгенних мишей з мутацією посилення функції Nav1.7. Сполука виявила достатній рівень безпеки й ефективність за лікування болю при пероральному введенні в добових дозах 15–540 мг на день [68]. RG6029 (GDC-0310, Roche/Genentech,

ліцензія Xenon) описується як інгібітор болю $NaV1.7$, який пройшов фазу I клінічного дослідження для визначення його безпеки, переносимості та фармакокінетики в 95 учасників. Дослідження було завершено в 2017 році, і натепер не було повідомлено про результати. У 2018 році компанія припинила розробку цього препарату [68].

Серед потенційних аналгетиків, блокаторів кальцієвих каналів, слід виділити сполуку HSK16149, яка є селективним лігандом $\alpha 2\delta$ -субодиниці потенціалозалежного кальцієвого каналу. Сполука в експерименті виявила значну ефективність при нейропатичному та інших болях. Сьогодні сполука знаходиться на стадії клінічних випробувань [69].

Ведеться пошук аналгетиків серед сполук, які впливають на імідазолінові рецептори. CR-4056 є потенційним аналгетиком з новим механізмом, діючи як ліганд імідазолінового рецептора I2. Сполука продемонструвала багатообіцяючі результати в дослідженнях на тваринах проти різних типів невропатичного болю та болю з запальним компонентом і проходить II фазу клінічних випробувань як потенційний засіб лікування болю, пов'язаного з остеоартритом [70].

Перспективним вважають пошук аналгетиків і серед холінолітиків. Сполуці КСР-506, антагоністу нікотинових холінорецепторів, також притаманна знеболююча активність. КСР-506 потенційно може бути ефективним засобом для лікування багатьох типів хронічного невропатичного болю, включаючи радикулопатію, периферичну нейропатію, діабетичну нейропатію, а також для лікування болю, викликаного хіміотерапією. Вважають, що КСР-506 пропонує потенціал для хворобо-модифікуючої

терапії, що може уповільнити або зупинити прогресування хронічного болю [71].

Значний інтерес для знеболювання становлять речовини, що впливають на холецистокінінові рецептори. Експериментальні дані показали, що нейропептид холецистокінін нейтралізує дію ендогенних опіоїдів, а введення антагоніста холецистокінінових рецепторів значно посилює її [72]. Наслідком цього стало створення проглуміду (спочатку створювався як засіб для лікування виразкової хвороби) [73]. Цей аналгетик є антагоністом холецистокінінових рецепторів, що блокує їхні субтипи ССКА і ССКВ. Проглумід потенціює дію опіоїдів при сумісному застосуванні та може запобігти розвитку толерантності або модифікувати цей процес, що важливо під час тривалого застосування при сильному болю (наприклад, в онкології) [72–74].

Останніми роками ведеться розробка нових аналгезуючих засобів на основі моноклональних антитіл. Так, бединветмаб є моноклональним антитілом собаки, яке використовується для контролю болю, пов'язаного з остеоартритом [75]. Відомо, що фактор росту нервів (NGF), критично важливий медіатор ноцицепції, є новою терапевтичною мішенню знеболювання. Бединветмаб зв'язує NGF і пригнічує його взаємодію з рецепторами кінази А (trkA) і нейротрофіну p75 (p75NTR) [75, 76]. Найпоширеніші побічні ефекти аналгетика включають підвищення рівня азоту сечовини в крові, інфекцію сечовивідних шляхів, бактеріальну інфекцію шкіри, подразнення шкіри, висипання або біль у місці ін'єкції, блювоту, анорексію [76]. Танезумаб або RN624, інше моноклональне антитіло проти фактору росту нервів, розглядають як засіб для лікування болю за допо-

могою нових механізмів, відмінних від звичайних знеболюючих препаратів [77]. Натепер відомо про дослідження II–III фази танезумабу для терапії болю в колінному та тазостегновому суглобі через остеоартроз, для лікування інших видів болю, включаючи хронічний біль у попереку, біль при раку кісток та інтерстиціальному циститі [78, 79].

Проблема фармакологічного контролю болю ще далека від вирішення, не дивлячись на великий обсяг досліджень і певний прогрес у розумінні механізмів дії ненаркотичних аналгетиків. Виконання постульованих у науковій літературі вимог до «ідеального аналгетика» (швидкий початок дії, пролонгована тривалість дії, мінімізація переривання болю, ефективність у різних груп пацієнтів, хороший профіль переносимості) дозволяє забезпечити терапію, головним чином, короточасного або гострого болю та підібрати прийнятний аналгетик для конкретного пацієнта та/або типу болю.

Сьогодні до аналгетиків, які дійсно мають сприятливий профіль користі/ризиків, включають ацетамінофен і НПЗП; з'являється все більше доказів на підтримку їхнього використання при гострому болю як основних аналгетиків, а також з додаванням опіоїду за необхідності додаткової аналгезії або для першого прийому, коли очікується сильний гострий біль.

Фармакологічний контроль тривалого/хронічного болю ускладнюється багатьма факторами, серед яких слід виділити різноманітність типів болю, специфічність і безпеку препарату, фармакокінетику, індивідуальні особливості пацієнта. Тому актуальною залишається розробка потужних ненаркотичних аналгетиків, що діють на нові мішені в різних відділах ЦНС, зокрема на серотонінергічні, адренергічні, NMDA-рецептори, глутамат, а також на специфічні рецептори, що знаходяться на ноцицептивних нейронах, а саме на натрієві канали (Nav1.7, і Nav1.8.s.), кальцієві канали, ($\alpha 2\delta$ -субодиниці потенціалозалежного кальцієвого каналу), імідазолінові рецептори та ін., враховуючи особливості фармакокінетики та безпеки нових молекул.

Висновок

Аналіз наукової літератури свідчить про широкий спектр засобів, що вже використовуються або мають перспективу клінічного застосування для контролю больових синдромів різного генезу, інтенсивності та тривалості. Ненаркотичні аналгетики, які сьогодні використовуються в клінічній практиці, відповідають лише деяким з вимог клініки до знеболювальних засобів за ефективністю та безпекою. Тому подальші дослідження в цьому напрямі є актуальними.

1. Henschke N., Kamper S. J., Maher C. G. The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015. V. 90 (1). P. 139–147.
2. Михайлович Ю. Д., Игнатов В. А. Болевой синдром. Л.: Медицина, 1990. 336 с.
3. Assessment, physiological monitoring, and consequences of inadequately treated acute pain. C. J. Dunwoody, D. A. Krenzischek, C. Pasero et al. *J. Perianesth Nurs*. 2008. V. 23 (Suppl 1). P. 15–27.
4. Goldberg D. S., McGee S. J. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011. V. 11. P. 770.
5. Katz N. The impact of pain management on quality of life. *J. Pain Symptom Manage*. 2002. V. 24 (Suppl 1). P. 38–47.
6. Dharmshaktu P., Tayal V., Kalra B. S. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J. Clin. Pharmacol*. 2012. V. 52 (1). P. 6–17.
7. Green G. A. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin. Cornerstone*. 2001. V. 3 (5). P. 50–60.

8. Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*. 1971. V. 234. P. 231–238.
9. Malmberg A., Yaksh T. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science*. 1992. V. 257. P. 1276–1279.
10. Novel selective COX-1 inhibitors suppress neuroinflammatory mediators in LPS-stimulated N13 microglial cells. R. Calvello, M. A. Panaro, M. L. Carbone et al. *Pharm. Research*. 2012. V. 65 (1). P. 137–148.
11. Munir M. A., Enany N., Zhang J. M. Nonopioid analgesics. *Med.Clin. North. Am.* 2007. V. 91. P. 97–111.
12. Каннер П. М. Секреты лечения боли. М.: Бином, 2006. 400 с.
13. Steinhilber D. 5-Lipoxygenase: a target for antiinflammatory drugs revisited. *Curr. Med. Chem.* 1999. V. 6 (1). P. 71–85.
14. Lipoxygenase inhibitors. Drug bank online. URL: <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT000422>.
15. Anthony D., Jasinski D. M. Postoperative pain management: morphine versus ketorolac. *J. Peri-anesth. Nurs.* 2002. V. 17 (1). P. 30–42.
16. Ketorolac tromethamine – routes and clinical implications. N. Vadivelu, A. M. Gowda, R. D. Urman et al. *Pain Pract.* 2015. V. 15 (2). P. 175–193.
17. Central effect of ketorolac involving NMDA receptors activity. M. L. Sotgiu, G. Biella, F. Formaglio, P. Marchettini. *Brain Res.* 1998. V. 813 (1). P. 223–226.
18. Abverkauf von Ketorolac (TORATEX) gestoppt [Sale of Ketorolac (TORATEX) stopped]. 1993. URL: https://www.arznei-telegramm.de/html/1993_08/9308084_02.html.
19. Fischer J., Ganellin C. R. Analogue-based drug discovery. John Wiley & Sons, 2006. 530 p.
20. Lampl C., Likar R. Metamizole (dipyrone): mode of action, drug-drug interactions, and risk of agranulocytosis. *Schmerz*. 2014. V. 28 (6). P. 584–590.
21. Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the liver: a review of the literature. *J. Clin. Pharmacol.* 2019. V. 59 (11). P. 1433–1442.
22. Brack A., Rittner H. L., Schäfer M. Nichtopioid analgetika zur perioperativen schmerz therapie risiken und rationale grundlagen für den einsatz bei erwachsenen [Non-opioid analgesics for perioperative pain therapy. Risks and rational basis for use]. *Anaesthesist*. 2004. V. 53 (3). P. 263–280.
23. Jasiocka A., Maślanka T., Jaroszewski J. J. Pharmacological characteristics of metamizol. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2014. V. 17 (1). P. 207–214.
24. Józwiak-Bebenista M., Nowak J. Z. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol. Pharm.* 2014. V. 71(1). P. 11–23.
25. Meredith T. J., Goulding R. Paracetamol. *Postgrad. Med. J.* 1980. V. 56. (657). P. 459–473.
26. Acetaminophen from liver to brain: new insights into drug pharmacological action and toxicity. C. I. Ghanem, M. J. Pérez, J. E. Manautou, A. D. Mottino. *Pharmacol. Res.* 2016. V. 109. P. 119–131.
27. Paracetamol: new vistas of an old drug. A. Bertolini, A. Ferrari, A. Ottani et al. *CNS Drug Rev.* 2006. V. 12 (3–4). P. 250–275.
28. Skerratt S. E., West C. W. Ion channel therapeutics for pain. *Channels (Austin)*. 2015. V. 9 (6). P. 344–351.
29. Knotkova H., Pappagallo M. Adjuvant analgesics. *Med. Clin. North Am.* 2007. V. 91 (1). P. 113–124.
30. Russo M., Graham B., Santarelli D. M. Gabapentin – friend or foe? *Pain Pract.* 2023. V. 23 (1). P. 63–69.
31. Pregabalin and gabapentin for pain. S. Mathieson, C. C. Lin, M. Underwood, S. Eldabe. *BMJ*. 2020. V. 369. P. m1315.
32. Calandre E. P., Rico-Villademoros F., Slim M. Alpha₂delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother.* 2016. V. 16 (11). P. 1263–1277.
33. Morrison E. E., Sandilands E. A., Webb D. J. Gabapentin and pregabalin: do the benefits outweigh the harms? *J. R. Coll. Physicians Edinb.* 2017. V. 47 (4). P. 310–313.
34. Pregabalin and gabapentin in neuropathic pain management after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis. M. Davari, B. Amani, B. Amani et al. *Korean J. Pain.* 2020. V. 33 (1). P. 3–12.
35. Strigenz T. Ziconotide. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2014. V. 28 (1). P. 73–74.
36. Greenberg E. N. Ziconotide. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2011. V. 25 (4). P. 380–381.
37. Flupirtine: Clinical pharmacology. S. Harish, K. Bhuvana, G. M. Bengalorkar, T. Kumar. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2012. V. 28 (2). P. 172–177.
38. Flupirtine-containing medicines. European Medicines Agency. 21.11.2013. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/flupirtine-containing-medicines>.

39. *Devulder J.* Flupirtine in pain management: pharmacological properties and clinical use. *CNS Drugs*. 2010. V. 24 (10). P. 867–881.
40. *Heavner J. E.* Local anesthetics. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2007. V. 20 (4). P. 336–342.
41. *Moore P. A., Hersh E. V.* Local anesthetics: pharmacology and toxicity. *Dent. Clin. North Am.* 2010. V. 54 (4). P. 587–599.
42. *Becker D. E., Reed K. L.* Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth. Prog.* 2012. V. 59 (2). P. 90–101; quiz 102–103.
43. *Kim K. H., Abdi S.* Rediscovery of nefopam for the treatment of neuropathic pain. *Korean J. of Pain.* 2014. V. 27 (2). P. 103–111.
44. *Sunshine A., Laska E.* Nefopam and morphine in man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1975. V. 18 (5 part 1). P. 530–534.
45. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. R. C. Heel, R. N. Brogden, G. E. Pakes et al. *Drugs*. 1980. V. 19 (4). P. 249–267.
46. *Girard P., Chauvin M., Verleye M.* Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: a review of preclinical and clinical studies. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*. 2016. V. 43 (1). P. 3–12.
47. Le réseau français des Centres d'addictovigilance. [Thirty years of nefopam abuse in France]. B. Revol, J. Delorme, É. Jouanjus et al. *Thérapie*. 2021. V. 76 (6). P. 527–537.
48. Clonidine monograph for professionals. Drugs.com. American Society of Health-System Pharmacists. Archived from the original on 3 February 2019. Retrieved 2 February 2019. URL: <https://www.drugs.com/monograph/clonidine.html>.
49. *Yasaei R., Saadabadi A.* Clonidine. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. 17.06.2023. URL: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk459124>.
50. Epinephrine and clonidine do not improve intrathecal sufentanil analgesia after total hip replacement. R. Fournier, E. Van Gessel, A. Weber et al. *British J. of Anaesthesia*. 2012. V. 89 (4) P. 562–566.
51. *Patel S. S., Dunn C. J., Bryson H. M.* Epidural clonidine: a review of its pharmacology and efficacy in the management of pain during labour and postoperative and intractable pain. *CNS Drugs*. 1996. V. 6 (6). P. 474–497.
52. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. M. B. Max, S. A. Lynch, J. Muir et al. *N. Engl. J. Med.* 1992. V. 326. P. 1250–1256.
53. Repeated administration of mirtazapine inhibits development of hyperalgesia/allodynia and activation of NF-kappa B in a rat model of neuropathic pain. J. Zhu, X. Wei, X. Feng et al. *Neurosci Lett*. 2008. V. 433. P. 33–37.
54. The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression. R. Freynhagen, U. Muth-Selbach, P. Lipfert et al. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. V. 22. P. 257–264.
55. *Slørdal L., Gjerden P.* Orphenadrine. *Br. J. Psychiatry*. 1999. V. 174. P. 275–276.
56. Myorelaxants in ARDS patients. S. Hraiech, T. Yoshida, D. Annane et al. *Intensive Care Med*. 2020. V. 46. P. 2357–2372.
57. Involvement of voltage-gated sodium channels blockade in the analgesic effects of orphenadrine. J. F. Desaphy, A. Dipalma, M. De Bellis et al. *Pain*. 2009. V. 142 (3). P. 225–235.
58. *Rumore M. M., Schlichting D. A.* Analgesic effects of antihistaminics. *Life Sciences*. 1985. V. 36 (5). P. 403–416.
59. *Hunnskaar S., Donnell D.* Clinical and pharmacological review of the efficacy of orphenadrine and its combination with paracetamol in painful conditions. *J. Int. Med. Re.* 1991. V. 19 (2). P. 71–87.
60. Ketamine. R. Quibell, E. E. Prommer, M. Mihalyo et al. *J. of Pain and Symptom Management (Therapeutic Review)*. 2011. V. 41 (3). P. 640–649.
61. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. P. Zanos, R. Moaddel, P. J. Morris et al. *Pharmacol. Rev.* 2018. V. 70 (3). P. 621–660.
62. *Gao M., Rejai D., Liu H.* Ketamine use in current clinical practice. *Acta. Pharmacol. Sin.* 2016. V. 37 (7). P. 865–872.
63. *Frias B., Merighi A.* Capsaicin, nociception and pain. *Molecules*. 2016. V. 21 (6). P. 797.
64. Regulation of Pain and Itch by TRP Channels. C. Moore, R. Gupta, S. E. Jordt et al. *Neurosci. Bull.* 2018. V. 34 (1). P. 120–142.
65. *Kym P. R., Kort M. E., Hutchins C. W.* Analgesic potential of TRPV1 antagonists. *Biochem. Pharmacol.* 2009. V. 78 (3). P. 211–216.
66. *Sharma S. K., Vij A. S., Sharma M.* Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *Eur. J. Pharmacol.* 2013. V. 720 (1–3). P. 55–62.
67. Neuropathic pain: preclinical and early clinical progress with voltage gated sodium channel blockers. M. Kushnarev, I. P. Pirvulescu, K. D. Candido, N. N. Knezevic. *Expert. Opinion on Investigational Drugs*. 2020. V. 3. P. 259–271.

68. Status of peripheral sodium channel blockers for non-addictive pain treatment. M. Alsaloum, G. P. Higerd, P. R. Effraim et al. *Nat. Rev. Neurol.* 2020. V. 16. P. 689–705.
69. Potential novel therapeutic strategies for neuropathic pain. Z. Du, J. Zhang, X. Han et al. *Front. Mol. Neurosci.* 2023. V. 16. P. 1138798.
70. A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase II clinical trial of the first-in-class imidazoline-2 receptor ligand CR4056 in pain from knee osteoarthritis and disease phenotypes. L. C. Rovati, N. Brambilla, T. Blicharski et al. *Arthritis Rheumatol.* 2017 ACR/ARHP Annual Meeting, 2017 Abstract 1193. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/a-randomized-placebo-controlled-double-blind-phase-ii-clinical-trial-of-the-first-in-class-imidazoline-2-receptor-ligand-cr4056-in-pain-from-knee-osteoarthritis-and-disease-phenotype/>.
71. Peptides from marine-derived fungi: chemistry and biological activities. S. Hafez Ghoran, F. Taktaz, E. Sousa et al. *Mar. Drugs.* 2023. V. 21. P. 510.
72. *McRoberts J. W.* Cholecystokinin and pain: a review. *Anesth. Prog.* 1986. V. 33 (2). P. 87–90.
73. *Benedetti F., Amanzio M., Maggi G.* Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *Lancet.* 1995. V. 346 (8984). P. 1231.
74. *McCleane G. J.* The cholecystokinin antagonist proglumide enhances the analgesic efficacy of morphine in humans with chronic benign pain. *Anesth. Analg.* 1998. V. 87 (5). P. 1117–1120.
75. A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multisite clinical study of bedinvetmab, a canine monoclonal antibody targeting nerve growth factor, in dogs with osteoarthritis. M. J. Corral, H. Moyaert, T. Fernandes, M. Escalada. *Vet. Anaesth. Analg.* 2021. V. 48 (6). P. 943–955.
76. Laboratory safety evaluation of bedinvetmab, a canine anti-nerve growth factor monoclonal antibody, in dogs. M. Krautmann, R. Walters, P. Cole et al. *Vet. J.* 2021. V. 276. P. 105733.
77. *Oo W. M., Hunter D. J.* Nerve growth factor (NGF) inhibitors and related agents for chronic musculoskeletal pain: a comprehensive review. *BioDrugs.* 2021. V. 35 (6). P. 611–641.
78. *Gondal F. R., Bilal J., Kent Kwoh C.* Tanezumab for the treatment of osteoarthritis pain. *Drugs Today (Barc).* 2022. V. 58 (4). P. 187–200.
79. A randomized placebo-controlled trial of the anti-nerve growth factor antibody tanezumab in subjects with cancer pain due to bone metastasis. M. Fallon, M. Sopata, E. Dragon et al. *Oncologist.* 2023. V. 21. P. oyad188.

О. Є. Ядловський, С. М. Тишкін, З. С. Суворова, М. В. Науменко
Неопіодні анагетіки. Проблеми та перспективи

Больові синдроми є одними з найпоширеніших у клінічній практиці патологічних станів. Вони часто призводять до тяжких страждань, інвалідизації і, як наслідок, до зниження якості життя пацієнтів і значних економічних втрат. Тому проблема лікування болю є однією з найактуальніших для сучасної медицини.

Мета дослідження – аналіз та узагальнення даних наукової літератури щодо сучасних поглядів на механізми дії неопіодних анагетиків та їхній фармакотерапевтичний потенціал. Також у дослідженні розглянуто питання щодо сильних і слабких сторін сучасних стратегій створення та подальшої розробки ненаркотичних анагетиків.

Індивідуальна реакція пацієнтів на біль і знеболювання є варіабельною, тому важливо визначити, що є прийнятним анагетиком для конкретного пацієнта або типу болю. Розуміння складної біології механізмів, що лежать в основі обробки ноцицептивної інформації, відкриває важливий шлях для розробки нових, більш ефективних і безпечних засобів фармакотерапії больових синдромів різного генезу.

Не дивлячись на великий обсяг досліджень і певний прогрес у розумінні механізмів дії ненаркотичних анагетиків, проблема фармакологічного контролю болю ще є далекою від вирішення. Особливо це стосується фармакотерапії тривалого/хронічного болю. Тому актуальною залишається розробка потужних неопіодних анагетиків, що діють на нові мішені в різних відділах ЦНС, зокрема на серотонінергічні, адренергічні, NMDA-рецептори, глутамат, а також на специфічні рецептори, що знаходяться на ноцицептивних нейронах та ін., враховуючи особливості фармакокінетики та безпеки нових молекул.

Ключові слова: біль, знеболення, неопіодні анагетіки

O. E. Yadlovsky, S. M. Tishkin, Z. S. Suvorova, M. V. Naumenko
Non-opioid analgesics. Problems and perspectives

Pain syndromes are among the most widespread of pathological states in clinical practice. They often lead to severe suffering, disability and thus lead to significant economic losses and decrease in quality of life. This is why the problem of treatment and pain management is one of the most relevant in modern medicine.

The aim of the study is presentation of modern viewpoints on non-opioid analgesics action mechanisms and pharmacotherapeutic potential of their use. Question of advantages and disadvantages of modern strategies in development of analgesics was also reviewed.

Among the modern methods of pain relieving, one of the central places belongs to pharmacotherapy with non-narcotic analgesics. Non-narcotic analgesics, currently used in clinical practice, satisfy only certain safety and efficiency requirements for analgesics. Individual reaction of patients to pain and pain relief is variable, which is why it's important to determine what analgesic is acceptable for each specific patient or type of pain. Understanding of complex biologic mechanisms that lay in processing of nociceptive information reveal an important path to development of new, more effective and safe drugs for pain syndromes pharmacotherapy.

Despite a large number of studies and certain progress in understanding the mechanism of non-opioid analgesics action, the problem of treatment and pain management is still far from being solved. This is especially true for pharmacotherapy of long-term chronic pain. Therefore, the development of powerful non-opioid analgesics that act on new targets in different parts of the central nervous system remains relevant.

Key words: pain, pain relief, non-opioid analgesics

Надійшла: 7 листопада 2023 р.

Прийнята до друку: 21 грудня 2023 р.

Контактна особа: Суворова Зінаїда Сергіївна, молодший науковий співробітник, відділ медичної хімії, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03157. Електронна пошта: suvorovazina@gmail.com