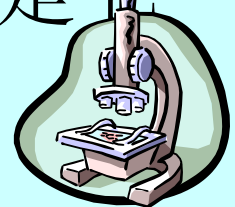


## 第二十章 解热镇痛抗炎药

- **定义**: 解热镇痛抗炎药 (antipyretic-analgesic and antiinflammatory agents) 是一类具有解热、镇痛, 多数还有抗炎、抗风湿作用的药物。本类药由于其化学结构和抗炎机制与甾体类抗炎药糖皮质激素不同, 故又称为非甾体类抗炎药。

抑制 COX 减少体内前列腺素 (prostaglandin, PG) 的生物合成, 是它们作用的共同基础。



# 基本药理作用

- 1. **解热作用** 解热镇痛抗炎药能降低发热者的体温，而对正常体温无影响。
- **发热**: 病原体及其毒素（外热原）刺激中性粒细胞系统产生和释放内热原（白介素），进入中枢神经系统，使中枢合成和释放PG增多，PG再作用于体温调节中枢，使体温调定点提高到 $37^{\circ}\text{C}$ 以上，致使产热增加，散热减少，引起体温升高。解热镇痛药可抑制PG合成，使异常升高的体温调定点恢复至正常水平，使散热增加，因而退热。还有其他机制。

## • 2. 镇痛作用

- 解热镇痛抗炎药有中等程度的镇痛作用，对炎症引起的慢性钝痛，如牙痛、头痛、神经痛、肌肉痛、关节痛及月经痛等均有较好的镇痛效果。而对创伤性剧痛和内脏平滑肌绞痛无效。长期应用不产生耐受性和成瘾性，也不抑制呼吸。镇痛部位主要在外周抑制PG、进入脂质双层阻断信号转导；亦有中枢机制
- **疼痛**:PG能提高感受器对缓激肽等致痛物质敏感性，对炎性疼痛起到放大作用，且PG本身也有致痛作用。解热镇痛抗炎药能抑制炎症部位PG合成，因此对炎症引起的慢性钝痛有较好的止痛效果。

•

### • 3. 抗炎抗风湿作用

- 解热镇痛抗炎药对炎症渗出期效果较好，可使炎症引起的红、肿、热、痛减轻，明显地控制风湿及类风湿的症状。但不能根除病因。
- **炎症**: PG是参与炎症反应的主要活性物质，还可增强缓激肽等致炎物质的致炎作用。同时粘附分子是炎症反应的关键因素。解热镇痛药能抑制炎症反应时局部PG的合成和粘附分子表达而缓解炎症。
- 4. 抑制血小板聚集；抑制肿瘤的发生发展

# 作用机制

- 抑制合成前列腺素所必须的**环加氧酶**（**cyclo-oxygenase, COX**）和**粘附分子的活性表达**
- COX有两种同工酶COX-1和COX-2。前者为结构型，主要存在于血管、胃、肾等组织中，具有多种生理功能，如参与胃黏膜血流，胃粘液分泌的调节，保护胃肠功能，参与血管舒缩，血小板聚集及肾功能等的调节。后者为诱导型，由各种损伤性化学、物理和生物因子诱导其产生，进而增加PG合成。
- 解热镇痛药分为**非选择性环加氧酶抑制药**和**选择性诱导型环加氧酶抑制药**。

# 常见不良反应

- 1、胃肠道反应
- 2、皮肤反应
- 3、肾损害
- 4、肝损伤
- 5、心血管系统不良反应
- 6、血液系统
- 7、其他

# 第一节.非选择性环加氧酶抑制药

## 一.水杨酸类

### 阿司匹林 (aspirin, 乙酰水杨酸)

【体内过程】口服在胃和小肠上部吸收；被存在于胃肠黏膜、血浆、红细胞及肝中的酯酶迅速分解为水杨酸，分布到全身各组织器官。也能透入关节腔和脑脊液起作用，并能进入乳汁和胎盘。

白结合率高达80%~90%。

经肾排出量与尿pH值有很大关系，尿呈碱性时排出量可达85%以上，而尿呈酸性时排出仅5%左右。

# 【药理作用和临床应用】

- 1. 解热镇痛抗炎抗风湿
  - 阿司匹林有较强的解热镇痛作用，常用于感冒发热及头痛、牙痛、神经痛、月经痛等慢性钝痛。
  - 抗炎抗风湿作用较强，应用较大剂量（3~5g/d），可使急性风湿热患者在用药后24~28h即可退热，关节红肿疼痛症状明显缓解，红细胞沉降速度减慢。
- 2. 抑制血小板聚集
  - 小剂量（40~80mg / d），通过抑制血小板聚集，用于预防血栓形成。
- 3. 川崎病



## 【不良反应】

- **1. 胃肠反应** 最为常见，口服对胃黏膜和延髓CTZ有直接刺激作用，引起上腹部不适、恶心、呕吐。较大剂量或长期应用阿司匹林可诱发胃溃疡甚至不易察觉的胃出血，这可能与其抑制PG合成有关。
- **2. 凝血障碍**
- **3. 过敏反应** 偶见皮疹、荨麻疹、血管神经性水肿和过敏性休克。有些哮喘患者服用解热镇痛药后可诱发支气管哮喘，称为“阿司匹林”哮喘。

- **4. 水杨酸反应** 大剂量可出现头痛、眩晕、恶心、呕吐、耳鸣、视力和听力减退等中毒症状，称为水杨酸反应，严重者可出现谵妄、高热、大量出汗、脱水、过度呼吸、酸碱平衡失调，甚至精神错乱。出现后应立即停药，静脉滴入碳酸氢钠碱化尿液，加速排泄。
- **5. 瑞夷 (Reye) 综合征** 极少数病毒感染伴发热的儿童或青年应用阿斯匹林后出现严重肝功能损害合并脑病，严重者可致死。其表现为短暂发热、惊厥、频繁呕吐、颅内压增高、昏迷、一过性肝功能异常等。故10岁以下患病毒感染的儿童忌用本药。

## • 二.苯胺类

- 对乙酰氨基酚（acetaminophen，扑热息痛）
- 【药理作用和临床应用】
- 对乙酰氨基酚的解热镇痛作用强度及持续时间与阿司匹林相似，但抗炎、抗风湿作用很弱，无实际疗效。与阿司匹林相比不良反应少，不会引起凝血障碍。因此本品是常用的解热镇痛药。常用于感冒发热、神经痛、肌肉痛及阿司匹林不能耐受或过敏的患者。

- **【不良反应】**
- **治疗量**不良反应较小，偶见皮肤黏膜过敏反应。
- **过量**可致急性中毒性肝坏死，严重者致昏迷甚至死亡。
- **长期**使用极少数可致肾损害，如肾乳头坏死和慢性间质性肾炎等。

### 三. 吡唑酮类

- **保泰松**（phenylbutazone，布他酮）、**羟基保泰松**（oxyphenbutazone）
- 本类药物抗炎抗风湿作用强，而解热镇痛作用弱。其中保泰松代谢产物中的 $\gamma$ -羟基保泰松可促进尿酸排泄，能用于治疗痛风。
- 常见不良反应有胃肠反应、肝损害、水钠潴留，过敏反应、再生障碍性贫血、干扰甲状腺功能等。由于不良反应较多，发生率高，临床已少用。

## 四. 其它有机酸类

- **吲哚美辛** (indomethacin, 消炎痛)
- 吲哚美辛具有强大的抗炎镇痛和解热作用，其作用强度为阿司匹林的20~30倍，主要用于风湿性关节炎、类风湿性关节炎、关节强直性脊椎炎、骨关节炎等。由于不良反应发生率高且重，故不作为首选药。
- 常见不良反应为胃肠反应，有恶心、呕吐、食欲减退、腹痛腹泻、诱发和加重溃疡。宜餐后服药。中枢反应可见头痛、眩晕、精神失常等。偶见有造血功能抑制、肝损害、皮疹、哮喘等过敏反应，

- **布洛芬 (ibuprofen)**
- 布洛芬具有抗炎、解热及镇痛作用。口服吸收迅速，可缓慢地进入骨膜腔，并在此保持高浓度。  $t_{1/2}$  为2h。
- 本药主要用于风湿性关节炎及类风湿性关节炎。药效并不比阿司匹林强，但胃肠反应轻。
- 同类药**萘普生 (naproxen)** 和**酮洛芬 (ketoprofen)**的作用用途与布洛芬相似，萘普生血浆 $t_{1/2}$ 分别为12~15h
-

- **双氯芬酸 (diclofenac)**
- 抗炎,解热及镇痛作用比阿斯匹林强26~50倍,这类药物主要用于风湿性及类风湿性关节炎的治疗;亦可用于术后痛.痛经.
- **吡罗昔康 (piroxicam, 炎痛喜康), 美洛昔康 (meloxicam)**
- 吡罗昔康为强效、长效抗炎镇痛药。疗效与阿司匹林相当,不良反应少。
- 美洛昔康是一种长效的选择性的COX-2抑制药,对COX-2抑制作用比COX-1强10倍以上,因此,在产生抗炎作用的同时,对胃肠和肾的不良反反应较少。



## 二、选择性环加氧酶抑制药

- 近年报道有严重的心血管不良反应
- **塞来昔布(celecoxib)**具有抗炎,解热及镇痛作用.对COX-2抑制作用比COX-1强300多倍.不抑制TXA<sub>2</sub>合成,但抑制PGI<sub>2</sub>合成
- 主要用于风湿性关节炎及类风湿性关节炎,骨关节炎等,亦可用于术后痛.牙痛,痛经.要注意血栓形成.有血栓倾向的病人慎用
- **罗非昔布(rofecoxib)**具有抗炎,解热及镇痛作用  
主要用于骨关节炎
- 增加心肌梗死和心脏猝死的危险

- 尼美舒利 (nimesulide)
- 本药对COX-2具有较高的选择性，故抗炎作用强而副作用较小。
- 常用于风湿性关节炎、骨关节炎、呼吸道、软组织和口腔的炎症。偶有消化系统的不良反应，轻微而短暂。



