

الفصل الثاني  
أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير  
الستيرويدية

**ANALGESIC – ANTIPYRETICS AND NON-  
STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY  
DRUGS (NSAIDs)**

2019-2020

أ . د عادل نوفل

© حقوق الطبع محفوظة

أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
ANALGESIC – ANTIPIRETICS AND NON-STEROIDAL ANTI-  
INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDs)

## مقدمة

- ❑ تشمل زمرة مسكنات الألم وخافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية مجموعة متنوعة من الأدوية كالأسبيرين والباراسيتامول (الأسيتامينوفين) والبروفينازون والمشتقات الحمضية الألكيلية الآريلية (العطرية) وبعض المركبات الأخرى ذات القرابة البنوية **structural kinship**.
- ❑ التأثير المخفف أو المضاد للألم لأفراد هذه الزمرة هو أقل شدة من تأثير المورفين ومشتقاته، ومن أجل ذلك فقد أطلق عليها اسم "مسكنات الألم الصغرى". **minors analgesics**. ويجب مع ذلك ألا يُقلل من شأن التأثير الدوائي لهذه الزمرة من المركبات فهي من الزمر المستهلكة بالأطنان.
- ❑ وإن مسكنات الألم الصغرى فعالة ضد مظاهر الألم ذي الأصل الالتهابي **Inflammatory** أو العصبي، كما أن لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية (تميزاً لها عن الكورتيزون ومشتقاته) مقدرة على خفض الحرارة بالإضافة إلى كونها مضادة للالتهاب. **Anti-inflammation**.
- ❑ يُعد الأسبيرين، حمض أسيتيل ساليسيليك، هو الدواء الأنموذج لهذه الزمرة الدوائية، فهو مسكن للألم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب (له خاصية أخرى مضادة لتكدس الصفائح)؛ هناك أيضاً مركبات تملك خاصية واحدة أو اثنتين من هذه الخواص.
- ❑ ومن جهة أخرى، يُعدّ الأسبيرين، بعد الكافئين والكحول، الدواء الأكثر استعمالاً في العالم. ولهذا جرت العادة أن تُدرس مسكنات الألم وخافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية تحت زمرة واحدة.

أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
ANALGESIC – ANTIPIRETTICS AND NON-STEROIDAL ANTI-  
INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDs)

لمحة تاريخية عن مسكنات الألم وخافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية وتصنيفها

- ارتبط التطور المبكر للأدوية المسكنة للألم والمضادة للالتهاب على نحو وثيق بالاعتقاد السائد آنذاك أن تخفيض الحرارة أو "شفاء" الحمى هو بحد ذاته نهاية المرض. فالأدوية التي تحرض انخفاض درجة حرارة الجسم المصاب بالحمى كانت تُعد ذات قيمة بالغة في المداواة.
- تم اقترن إهمال هذا الاعتقاد على نحو متزايد مع الإدراك أن الحمى هي العرض الظاهر من بين أعراض سريرية أخرى أكثر ارتباطاً بالمرض.
- ومع ذلك وخلال استعمال العديد من الأدوية الخافضة للحرارة لوحظ أن بعضها يملك فعالية مسكنة للألم كبيرة بتفريج الصداع والآلام. ولهذا فقد بقيت هذه الأدوية قيد الاستعمال حتى الآن بعد تصنيفها في عداد الأدوية المسكنة للألم بدلاً من الأدوية الخافضة للحرارة.
- ورغم أن هذه الأدوية لم تنزل تستعمل على نحو واسع لتخفيف شدة الصداع والآلام المتوسطة، فإنها تستعمل على نحو واسع أيضاً في المعالجة المنهجية لحمى الروماتيزم rheumatic fever والتهاب المفاصل الروماتويدي (RA) rheumatoid arthritis والفصال العظمي (OA) osteoarthritis.
- كان ولم يزل لتأثير الساليسيلات في تخفيف شدة الأعراض الالتهابية لحمى الروماتيزم الأثر العظيم في المداواة حتى بعد قدوم وتطور القشرانيات الستيرويدية (الكورتيكوستيرويدات) corticosteroids، علماً بأن الستيرويدات ليست أكثر فاعلية من الساليسيلات في منع المضاعفات القلبية لحمى الروماتيزم.

أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

## ANALGESIC – ANTIPIRETTICS AND NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDs)

لمحة تاريخية عن مسكنات الألم وخافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية وتصنيفها

■ يطلق على هذه الأدوية، مثل الأسبيرين، مصطلح مُسْتَبَعِدات الألم **antalgics** لتمييزها عن تلك التي يصطلح عليها المسكنات التخديرية (المخدّرة) **narcotic analgesics** التي يطلق عليها فعلاً المسكنات الحقيقية **True analgesics**، مثل المورفين.

■ ازدادت البحوث على نحو كبير جراء ملاحظة دور البروستاغلاندينات **Prostaglandins (PGs)** الهام في العمليات الالتهابية، فالأدوية مثل الأسبيرين والاندومييتاسين تُثبّط تخليق البروستاغلاندينات في العديد من النّسج. ثم تبين لاحقاً أن جميع أصناف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية تثبّط على نحو قوي انقلاب (تحوّل) حمض الأراكيدونيك **arachidonic acid** إلى البروستاغلاندين **PGE2**.

■ إذ يحدث هذا التثبيط في مرحلة انقلاب حمض الأراكيدونيك، الذي يتحرر تحت تأثير إنزيم الفُسفوليباز A في النّسج المصابة بالالتهاب، بفعل إنزيم **synthetase** (مُخلّقة) البروستاغلاندين (**H2**) **Prostaglandin H2 Synthetase**، الذي يدعى الآن سيكوأوكسيجيناز **cyclooxygenase (COX)**، إلى بيروكسيدين اثنين حلقيين داخليين **cyclic (PGG2)** **endoperoxid** و(**PGH2**).

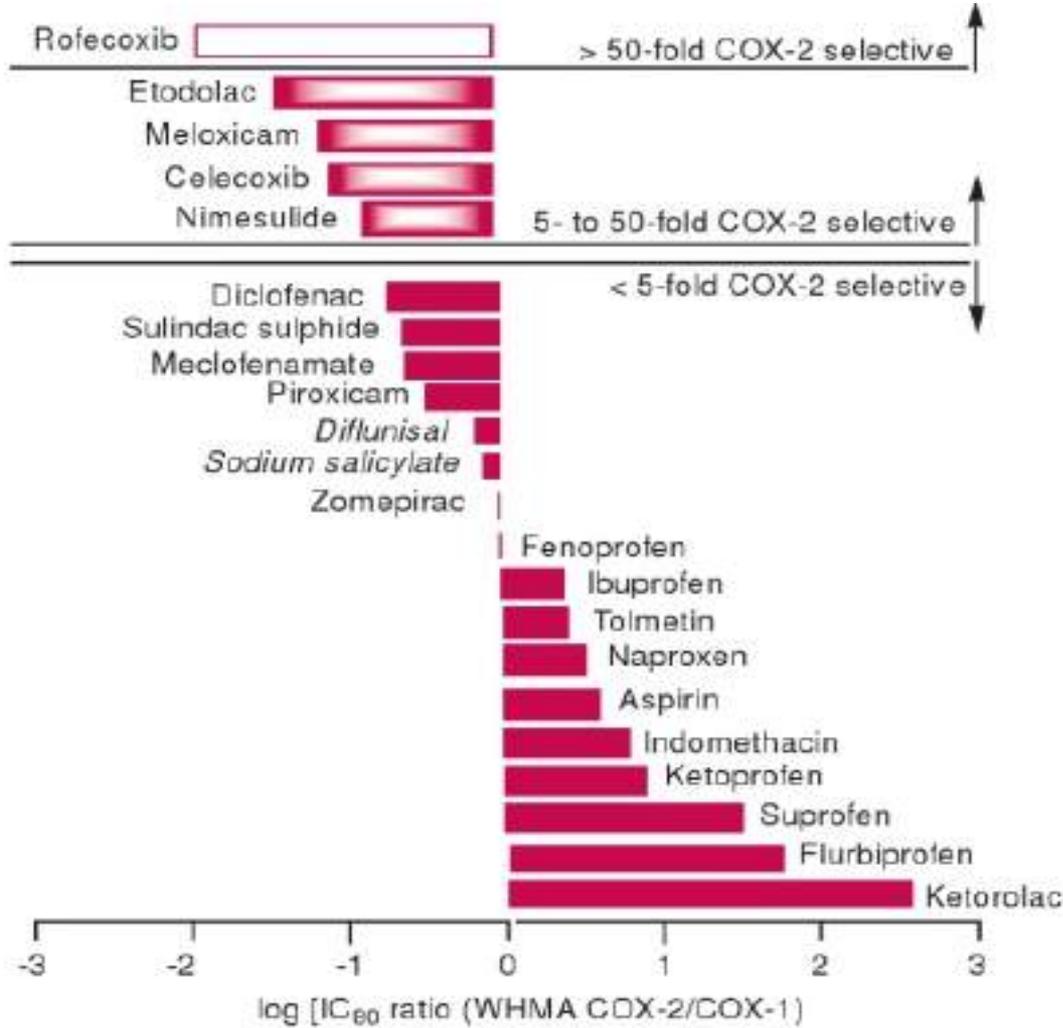
أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
ANALGESIC – ANTIPIRETTICS AND NON-STEROIDAL ANTI-  
INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDs)

لمحة تاريخية عن مسكنات الألم وخافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية وتصنيفها

- ويُعرف حالياً أن البروستاغلاندين  $PGG_2$  و  $PGH_2$  يسببان تقبُّض الأوعية **vasoconstriction** والألم. وهذان البروستاغلاندينان ينقلبان بدورهما إلى  $PGE_2$  و  $PGF_2d$ ، اللذين يمكن أن يُسببا الألم وتوسيع الأوعية **vasodilatation**. يختلف هذا التأثير لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية باختلاف كل نوع منها ويُعدُّ مُنوعاً فراغياً **stereospecific**.
- ثم فتح البحث عن مثبِّطات نوعية للسيكلوأوكسيجيناز باحة جديدة للبحث عن مضادات التهاب جديدة تمنع التخليق البيولوجي للبروستاغلاندينات. فهذا الإنزيم يوجد بحسب مُتصاوغين **enantiomers** اثنين متقاربين بنيوياً: السيكلوأوكسيجيناز 1 ( $COX-1$ ) والسيكلوأوكسيجيناز 2 ( $COX-2$ ).
- ولهذا فهناك مضادات التهاب غير ستيرويدية مثبِّطة للسيكلوأوكسيجيناز 1 ( $COX-1$  inhibitors) ومضادات التهاب غير ستيرويدية مثبِّطة للسيكلوأوكسيجيناز 2 ( $COX-2$  inhibitors).
- وفي الحقيقة أن معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية تثبِّط  $COX-1$  و  $COX-2$  لكن مع اختلاف في الانتقائية.
- ويمكن لمثبِّطات الـ  $COX-2$  أن تلغي التأثيرات الثانوية التي تسببها NSAIDs التي تثبِّط  $COX-1$ ، مثل التأثيرات على المعدة والكلية.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

## ANALGESIC – ANTIPIYRETICS AND NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDs)



يشير الجدول (2-2) إلى تصنيف فعالية (NSAIDs) حسب الانتقائية النسبية لتثبيط COX-2 إلى COX-1 حسب اربع مجموعات:

الأولى، تشمل NSAIDs التي تثبط كلا الإنزيمين COX-1 و COX-2 مع قليل من الانتقائية.

الثانية، تشمل NSAIDs التي تثبط بانتقائية لل COX-2 من 5 - 50 ضعف،

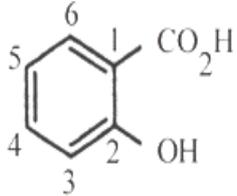
الثالثة، تشمل NSAIDs التي تثبط بانتقائية لل COX-2 أكبر من 50 ضعف.

الرابعة، تشمل NSAIDs التي تثبط بشكل ضعيف كلا الإنزيمين.

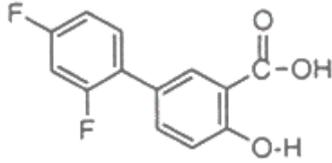
# أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

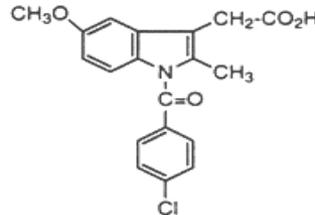
علاقة البنية - التأثير العامة لمسكنات الألم ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (SAR)



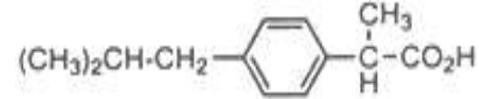
الساليسيلات Salicylate



Diflunisal



Indomethacin



Ibuprofen

1) يجب أن يحتوي الجزيء على مجموعة حمض مؤينة **ionizable acid** ونظام حلقي آريل (عطري) aromatic ring system (الأسبيرين , مثالا).

2) إن جود حلقة عطرية ثانية ليست على المستوى الفراغي **non coplanar aromatic ring** نفسه للحلقة الأولى **يزيد الفاعلية** الفارماكولوجية من خلال تقوية ارتباطات التأثير **interaction** مع المستقبلات **receptors**.

3) إن وجود ذرتا كربون بين الشحنة الأنيونية **anionic charge** والحلقة العطرية هو الأمثل **optimal** للفاعلية، بينما وجود 3 - 4 ذرات كربون **ينقص الفعالية**.

4) إن إدخال جذر ألكيل (ميثيل) على ذرة الكربون الأول (الألفا نسبة للكربوكسيل) **يزيد الفعالية** لكن يكتسب الجزيء مركز عدم تناظر مراتي **chiral center**، ويصبح له مصاوغان **R** و **S**.

5) إن المصاوغ **S-isomers** هو الأكثر فاعلية.

6) إن زيادة حجم **size** جذر الألكيل (إيثيل، بروبييل ...) **ينقص الفعالية**، لكن إدخال هذا الألكيل في حلقة متغايرة

**heterocyclic** يحافظ على الفعالية.

# أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

**التصنيف** الذي سنتبعه في دراسة أدوية مسكنات الألم، خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs وأدوية مُثبطات السيكلوأكسجيناز ( COX Inhibitors) هو **التصنيف حسب سلسلة البنية الكيميائية على نحو رئيسي وحسب آلية التأثير أحيانا على النحو التالي:**

- I. الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات
- II. مشتقات الأنيلين والبارا – أمينو فينول: الأسيتامينوفين (الباراسيتامول) والمُضاهئات.
- III. مشتقات البيرازول ومشتقات البيرازولون والبيرازوليدين دي اون.
- IV. مشتقات حمض الأنثرانيليك Anthranilic Acid Derivatives
- V. مشتقات كينولينية Quinolein Derivatives.
- VI. مشتقات إندولية Indol Derivatives.
- VII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض الأسيتيك.
- VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك.
- IX. مشتقات الأوكسيكام Oxicame.
- X. مثبّطات السيكلوأكسجيناز [2] الانتقائية.
- XI. أدوية الروماتيزم المُعدلة للمرض

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات

## ASPIRIN AND SALICYLIC ACID DERIVATIVES: SALICYLATE

لمحة تاريخية حول منشأ الأسبيرين الساليسيلات:

أدخلت ساليسيلات الصوديوم عام 1875 في المداواة من قبل بوس Buss، تبعها إدخال ساليسيلات الفينيل (1886) من قبل نينكي . Nencki .

أما الأسبيرين أو حمض أسيتيل ساليسيليك، فقد كان أول من حضره جيرهارد (Gerhardt 1853) لكن بقي غير معروف حتى أتى فيليكس هوفمان Felix Hoffman من شركة باير Bayer واكتشف فعاليته الفارماكولوجية عام 1899. وجرى اختباره وأدخل في الطب من قبل دريزر (Dreser 1899) الذي اطلق عليه اسم aspirin عبر اخذ الحرف a من كلمة أسيتيل acetyl وأضافته إلى كلمة spirin , اسم قديم لحمض الساليسيليك أو حمض السبيريك , spiric acid المشتق من مصدره الطبيعي نباتات السبيريا Spirea plants .

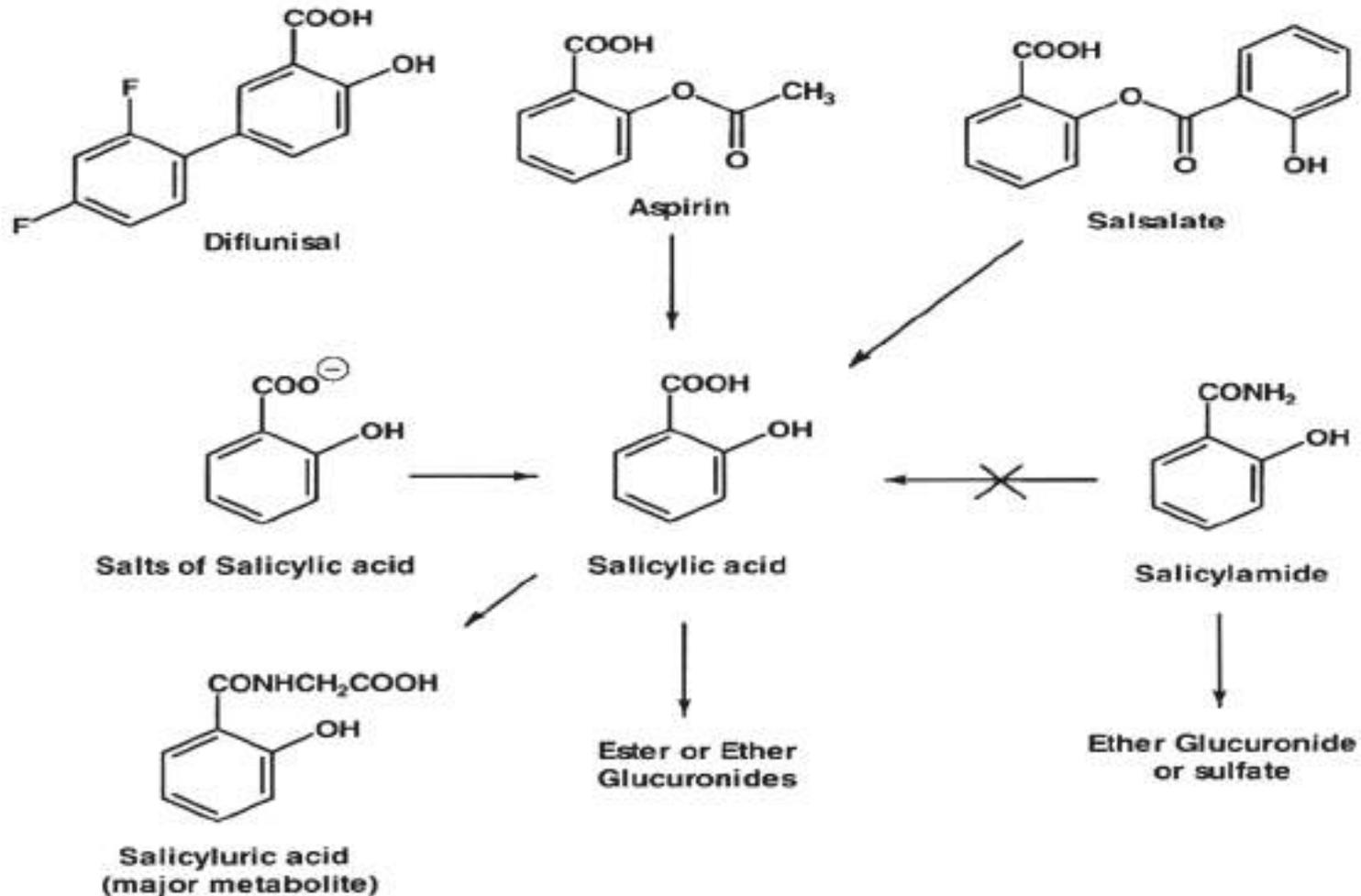
لقد سُوقت معظم أدوية حمض الساليسيليك (يُطلق عل معظمها الساليسيلات) إما كألاح لحمض الساليسيليك (صوديوم، مغنيزيوم، بزموت، كولين أو تري إيثانول أمين) أو كمشتقات إسترية ester أو أميديه amide (أسبيرين , سالسالات , ساليسياميد )

# أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

## I. الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات

### ASPIRIN AND SALICYLIC ACID DERIVATIVES: SALICYLATE

تبين اللوحة (2-6) الساليسيلات ومستقلباتها.

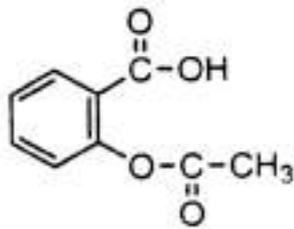


أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

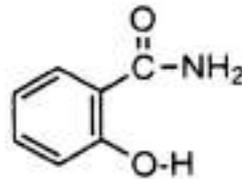
I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات

ASPIRIN AND SALICYLIC ACID DERIVATIVES: SALICYLATE

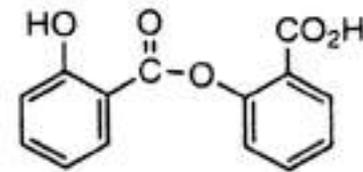
تبين (اللوحة 2-7) معظم مشتقات حمض الساليسيليك المستعملة في المداواة.



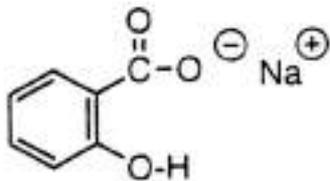
Acetylsalicylic acid



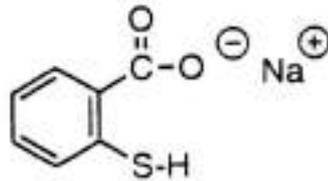
Salicylamide



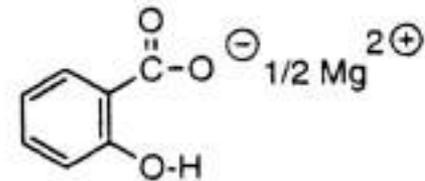
Salsalate



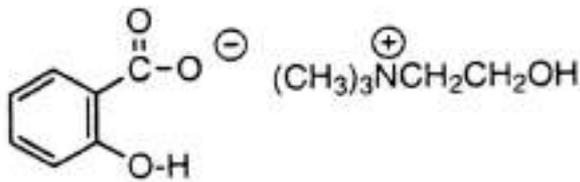
Sodium salicylate



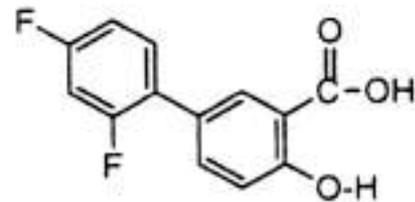
Sodium thiosalicylate



Magnesium salicylate



Choline salicylate



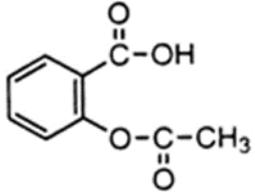
Diflunisal

# أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

## I. الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات

### ASPIRIN AND SALICYLIC ACID DERIVATIVES: SALICYLATE

#### (1) الأسبيرين: Aspirin



Acetylsalicylic acid

Aspirin

**الصفات Characteristics:** يوجد الأسبيرين بشكل بلورات أبرية دقيقة أو مسحوق ناعم، عديم الرائحة، ذو طعم حلو ثم حمضي واخز. ينصهر بدرجة 157م، يتصعد **sublimates** دون أن يتفكك بالحرارة الخفيفة، قليل الانحلال في الماء البارد، ينحل بزيادة في الماء الحار، ينحل في الكحول والأثير والزيوت. إذا سخن لدرجة عالية من الحرارة يتفكك إلى فينول وغاز ثنائي أكسيد الكربون.

**علاقة البنية - التأثير:** راجع علاقة البنية - التأثير العامة لمسكنات الألم وخافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (SAR) NSAIDs General Structure-activity relationship الواردة أعلاه.

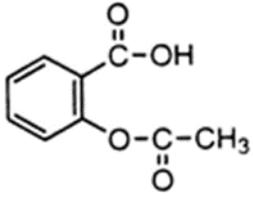
**التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:**

- يُعد الأسبيرين دواء الاختيار للساليسيلات في معالجة الروماتيزم **rheumatism** ويعد المركب النموذجي لزمرة الساليسيلات المسكنة والخافضة للحرارة والمضادة للتفاعل الالتهابي. يُعد الأسبيرين من المركبات عظيمة الأهمية في مداواة الألم، فقد استُعمل منذ عام 1899 ولم يزل يستعمل حتى الآن.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات



Acetylsalicylic acid

(1) الأسبيرين: Aspirin

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- يتمتع الأسبيرين بتأثير مُسكن للألم **Analgesic** ينتج من تأثيره المركزي **central** المثبِّط لبعض مراحل التخليق الحيوي للبروستاغلاندين **Prostaglandine** من خلال تثبيط إنزيم مُخلِّقة البروستاغلاندين **Prostaglandine-synthetase** أو السيكلوأوكسيجيناز (**COX**)، وكذلك من خلال تأثيره المحيطي **peripheral** المثبِّط للشعور بالألم.

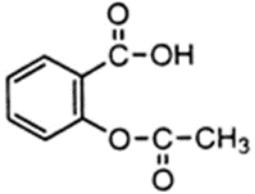
- ويتمتع الأسبيرين بتأثير **خافض للحرارة Antipyretic**، حيث يسبب انخفاضاً في الحرارة المرتفعة عند حيوانات التجربة ولكن ليس له تأثيراً على الحرارة عندما تكون طبيعية. ينتج هذا التأثير الخافض للحرارة من قدرة الأسبيرين على تنبيه مركز الوطاء **Hypothalamus** وتوسيع الأوعية الجلدية.

- ويتمتع الأسبيرين أيضاً بتأثير **مضاد للالتهاب Anti inflammatory** بمقدار دوائي أكبر من المقدار المسكن للألم، إذ يثبِّط تخليق البروستاغلانينات.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات



Acetylsalicylic acid

(1) الأسبيرين: Aspirin

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

■ وأخيراً يتمتع الأسبيرين بتأثير مضاد للتخثر (مُضاد تكّس الصفيحات **Antiplatelet aggregation**) حيث يثبط عملية تكّس الصفيحات الدموية **blood platelet** في الأوعية من خلال تثبيط تشكل الثرومبوكسان **TXA2**, عامل التخثر, (قد يؤدي ذلك إلى حدوث نزف معدي) ومن خلال أستلة **acetylation** ثمالة السيرين الموجود على سطح الصفيحة بشكل غير قلب **irreversibly** فانه يعطل فعلها الفيزيولوجي بشكل مستديم (عمر الصفيحة من 7-9 أيام).

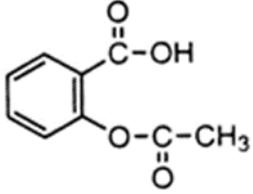
■ ويستعمل الأسبيرين لأجل هذه الغاية في الوقاية من تشكل الخثرة **Thrombus** في الأوعية الدموية وذلك بمقدار قرابة **81** ملغ يومياً (ما يعادل الجرعة المفضّلة للأطفال).

■ يُنصح بإيقاف استعماله قبل العمليات الجراحية بمدة معينة (عمر الصفيحات الدموية أي 8-10 يوم).

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات

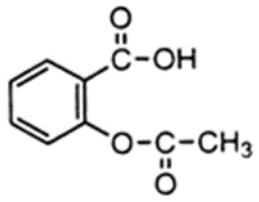


Acetylsalicylic acid

(1) الأسبيرين: Aspirin

التأثيرات الثانوية للأسبيرين

- يسبب استعمال الأسبيرين بمقادير كبيرة أحياناً حرقة معدية أو الغثيان أو القيء أو حدوث طنين في الأذن أو الصمم المؤقت، ويمكن أن يؤدي بالاستعمال المتكرر وبمقادير كبيرة إلى حدوث اختلالات عقلية.
- أما تأثيرات الأسبيرين الجانبية فتتجلى بظهور تفاعلات تحسسية وتشكل وذّمات Odema في المزمار glottis عند الأطفال.
- وقد نُصح في عام 2004 بعدم إعطاء الأسبيرين للأطفال أقل من عمر 16 سنة. أما عند البالغين المتحسسين من الأسبيرين فيسبب لدى المصابين منهم بالربو Asthme تضيقاً في القصبات ونزفاً أنفياً Rhinorrhea.
- إن تكرار استعمال الأسبيرين قد يؤدي إلى حدوث النزف المعدي.
- أما التأثيرات السامة للأسبيرين فتتجلى بخاصة عند الأطفال بحوادث القلاء Alcalosis والحماض الكيتوني Ketoacidosis.



Acetylsalicylic acid

## Aspirin

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

I. الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات

(1) الأسبيرين: Aspirin

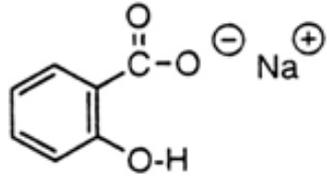
المقادير اليومية للأسبيرين

- يستعمل الأسبيرين بمقدار 0.3-5 غرام يومياً عن طريق الفم موزعة على عدة جرعات في معالجة النزلة الوافدة، آلام الشقيقة، وآلام التهاب المفاصل الروماتويدي. ويمكن أن يستعمل بالمشاركة مع الكودئين أو الإيفدرين أو الباربيتورات.
- يستعمل الأسبيرين أحياناً بشكل تحاميل أو بشكل اقراص فوارة **effervescent** أو بشكل كبسولات متمحظة بشكل دقيق **Microencapsulation** حيث يكون تأثيرها الموضعي المخرش في المعدة خفيفاً.
- يستعمل الأسبيرين أيضاً بمقدار يومي 81 ملغ (ما يعادل الجرعة المفضلة للأطفال) كمقدار وقائي عند بعض الأشخاص الذين لديهم اختطار الإصابة بمرض قلبي وعائي. حيث وجد العديد من البحوث أن المقدار الخفيف من الاسبيرين يخفف عدد نوبات القلب **heart attacks** والسكتات الخثرية **thrombotic stocks**, علماً بان الساليسيلات الأخرى وأدوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية **NSAIDs** لم تبد مثل هذه التأثيرات .

مضادات الاستطباب **Counter indications**: لا يعطى الأسبيرين في حالة القرحة المعدية أو

المعوية ولا يعطى الأسبيرين في حالة نزف الدم، وكذلك لا يعطى الأسبيرين الفوار للمحميين عن الملح. 16

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية



(NSAIDs)

I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات

(2) ساليسيلات الصوديوم: Sodium Salicylate

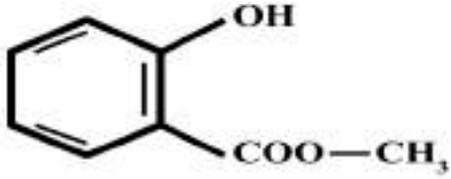
Sodium salicylate

- تستحصل بمعالجة حمض الساليسيليك مع كربونات الصوديوم (وليس مع هيدروكسيد الصوديوم لأنه يتفاعل أيضاً مع الوظيفة الفينولية).
- توجد ساليسيلات الصوديوم بشكل إبر حريرية أو صفيحات لماعة. طمعتها حلو ومالح معاً، تنحل بكثرة في الماء ومحاليلها المائية ذات تفاعل معتدل. تنحل في الكحول، ولا تنحل في الأثير. تتلون إذا تعرضت للهواء، وخاصة في محاليلها، باللون الوردي ثم الأسمر (تحفظ بعيداً عن الضوء والرطوبة).
- . يتظاهر تأثيرها الخافض للحرارة والمضاد للالتهاب بشكل نوعي في الروماتيزم المفصلي الحاد **acute arthrorheumatism** وكانت، حتى مجيء الكورتيزون، من أهم المركبات المستعملة للمعالجة.
- تعطى بمقدار (3-15) غراماً مجزأة على عدة دفعات باليوم عن طريق الفم ممزوجة مع بيكربونات الصوديوم. وتعطى حقناً بالوريد من محلول تركيزه (10%) مع مقدار مماثل من الغلوكوز.
- لا تعطى مطلقاً عن طريق الحقن بالعضل أو تحت الجلد. ليس لساليسيلات الصوديوم قوة الأسبيرين في تسكين الألم، إنما هي أقل تخريشا منه لجهاز الهضم ، فتستعمل بدلا منه في حالة المرضى الذين لديهم فرط تحسس للاسبيرين .

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

I. الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات



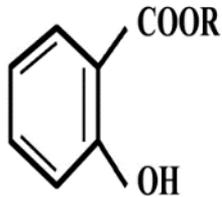
### (3) ساليسيلات الميثيل Methyl Salicylate

الصفات:

- سائل عديم اللون رجراج، ذو رائحة واخزة وصفية. قليل الانحلال في الماء، ينحل في الكحول والأثير والمذيبات العضوية.
- تعطي ساليسيلات الميثيل تفاعل الوظيفية الفينولية مع محلول بيركلوريد الحديد (لوناً بنفسجياً). وتعطي تفاعلات حمض الساليسيليك بعد التصيين **saponification** بقلوي وبالحرارة.

الاستعمال

- لا تستعمل داخلاً لأنها سامة جداً. تستعمل فقط خارجاً كمسكنة للألم الروماتيزم بشكل مرهم 3 – 5%.
- ونظراً لرائحتها الواخزة فيفضل عليها حالياً ايسترات أخرى مثل ساليسيلات الإيثيل – ساليسيلات الأميل – وساليسيلات الغليكول....:



R = CH<sub>3</sub>

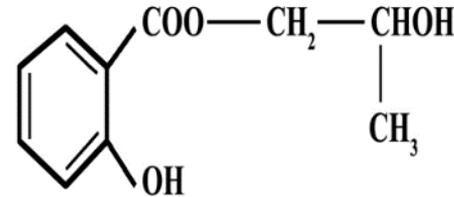
= C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>

= -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH

Salicylate de methyle

Salicylate d'amyle

Salicylate de glycol

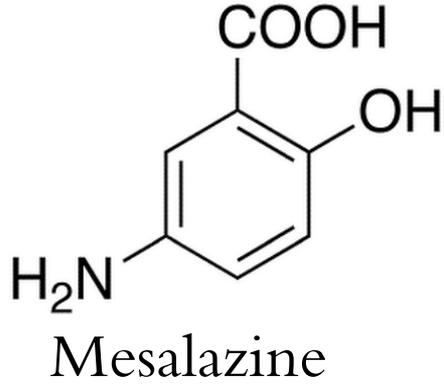


Salicylate de propylene-glycol

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات



(5) ميسالازين (Mesacol) Mesalazine

• البنية: 5-amino-2-hydroxybenzoic acid  
أو 5-aminosalicylic acid (5-ASA)

التأثير الدوائي والاستعمال : يعد ميسالازين مضادا للالتهاب , من مشتقات حمض الساليسيليك , وهو فعال في داء التهاب الأمعاء **inflammatory bowel disease**؛ إذ يعد الجزء الفعال من بنية السلفاسالازين sulphasalazine الذي يستقلب بتأثير جراثيم الأمعاء إلى ميسالازين وسلفابيريدين .

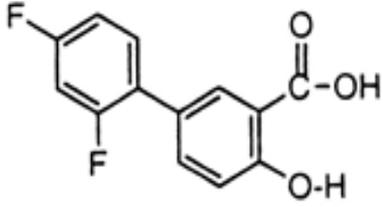
• يستعمل ميسالازين في معالجة التهاب المُسْتَقِيمِ التقرحي النشط **active ulcerative proctitis** مثل داء كرون (داء الورم الحبيبي الالتهابي الهضمي المزمن) و التهاب القولون التقرحي **ulcerative colitis**.

• يعطى بمقدار **800-400 ملغ يوميا فمويا** ( يجب ألا تشطر أو تمضغ الأقراص أو الكبسولات ). يسبب استعماله اضطرابات هضمية بطنية واحيانا نرف شرجي واضطرابات عصبية ( دوار واضطرابات عينية )

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

I. الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات



Diflunisal

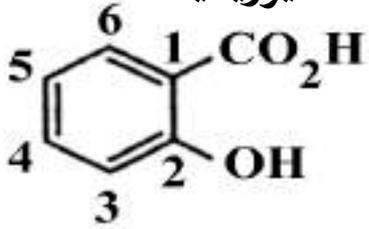
(4) ديفلونيزال (Dolobide) Diflunisal

- الديفلونيزال دواء ذو مفعول أطول وأكثر فعالية من الأسبيرين بسبب وجود المجموعة 2,4-دي فلوروفينيل الكارهة للماء hydrophobic المرتبطة في الموقع رقم 5 لحمض الساليسيليك , فالديفلونيزال أكثر فاعلية بمرتين من الأسبيرين ومدة تأثيره أطول بمرتين أيضاً.
- وفي دراسة مقارنة على نطاق واسع مع الأسبيرين, فتبين أنه أيضا الأفضل تحملاً وأقل أحداثاً للمضاعفات المعدية المعوية.
- أدخل الديفلونيزال في المداواة عام 1982 ويستعمل لمعالجة ألم ما بعد العمليات الجراحية الخفيف والمتوسط بشكل أقراص وكذلك ألم التهاب المفاصل الروماتويدي (rheumatoid arthritis (RA والفصال العظمي (OA) osteoarthritis.
- يعطى بقدرار يومي: 250 – 500 ملغ.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

I. الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات



الساليسيلات Salicylate

• ثيوساليسيلات الصوديوم Sodium Thiosalicylate

• ساليسيلات المغنيزيوم Magnesium Salicylate

• ساليسيلات الكولين Choline Salicylate

• سالوفين Salophene

• ساليسيلات الفينيل Phenyl Salicylate

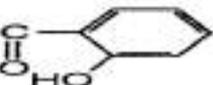
• الساليسلاميد ومشتقاته Salicylamide and derivatives

# أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

مشتقات الأنيلين والبارا - أمينو فينول: الأسيتامينوفين (الباراسيتامول) والمُضاهئات . II

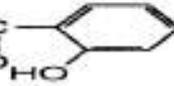
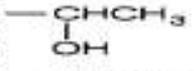
## ANILINE AND P-AMINOPHENOL DERIVATIVES: ACETAMINOPHEN (PARACETAMOL) AND RELATED ANALOGS



Compound	Structure			Name
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	
C-1	-H	-H	-H	Aniline
C-2	-H	-H	$\text{-C(=O)-CH}_3$	Acetanilid
C-3	-OH	-H	-H	<i>p</i> -Aminophenol
C-4	-H	-H	$\text{-C(=O)-H}$	Formanilid
C-5	-H	-H	$\text{-C(=O)-C}_6\text{H}_5$	Benzanilid
C-6	-H	-H		Salicylanilide (not an analgesic, but is an antifungal agent)
C-7	-H	-CH <sub>3</sub>	$\text{-C(=O)-CH}_3$	Exalgin
C-8	-OH	-H	$\text{-C(=O)-CH}_3$	Acetaminophen
C-9	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	Anisidine
C-10	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	Phenetidine
C-11	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	$\text{-C(=O)-CH}_3$	Phenacetin
C-12	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	$\text{-C(=O)-CH(OH)CH}_3$	Lactylphenetidin
C-13	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	$\text{-C(=O)-CH}_2\text{NH}_2$	Phenocoll
C-14	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	$\text{-C(=O)-CH}_2\text{OCH}_3$	Kryofine
C-15	$\text{-OC(=O)-CH}_3$	-H	$\text{-C(=O)-CH}_3$	<i>p</i> -Acetoxyacetanilid

# أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

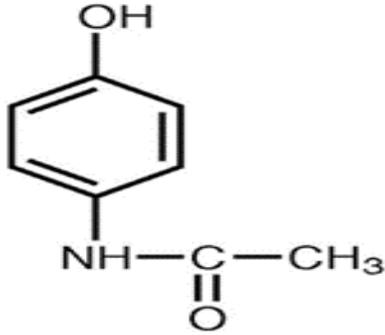


Compound	Structure			Name
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	
C-1	—H	—H	—H	Aniline
C-2	—H	—H	—C(=O)—CH <sub>3</sub>	Acetanilid
C-3	—OH	—H	—H	<i>p</i> -Aminophenol
C-4	—H	—H	—C(=O)—H	Formanilid
C-5	—H	—H	—C(=O)—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Benzanilid
C-6	—H	—H	—C(=O)— 	Salicylanilide (not an analgesic, but is an antifungal agent)
C-7	—H	—CH <sub>3</sub>	—C(=O)—CH <sub>3</sub>	Exalgin
C-8	—OH	—H	—C(=O)—CH <sub>3</sub>	Acetaminophen
C-9	—OCH <sub>3</sub>	—H	—H	Anisidine
C-10	—OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—H	—H	Phenetidine
C-11	—OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—H	—C(=O)—CH <sub>3</sub>	Phenacetin
C-12	—OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—H	—C(=O)— 	Lactylphenetidin
C-13	—OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—H	—C(=O)—CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Phenocoll
C-14	—OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	—H	—C(=O)—CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	Kryoline
C-15	—OC(=O)—CH <sub>3</sub>	—H	—C(=O)—CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -Acetoxyacetanilid
C-16	—OC(=O)— 	—H	—C(=O)—CH <sub>3</sub>	Phenetsal
C-17	—OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	—H	—C(=O)—CH <sub>3</sub>	Pertonal

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

II . مشتقات الأنيلين والبارا - أمينو فينول: الأسيتامينوفين (الباراسيتامول) والمُضاهئات

الأسيتامينوفين (الباراسيتامول) (*Acetaminophen (panadol, Tempra)*)  
(Paracetamol)



**Paracetamol**

البنية: N - أسيتيل بارا-أمينوفينول، 4-هيدروكسي أسيتانيليد، APAP.

الاستعمال:

□ يستعمل الأسيتامينوفين. خافضاً للحرارة ومسكناً للألم، خاصة للأشخاص  
المتحسسين من الأسبيرين

□ ومع أنه لا يملك خاصية مضادة للالتهاب فإنه يسكن الألم في العديد من  
الاضطرابات الروماتيزمية والعضلية الهيكلية **musculoskeletal**.

□ وبعكس الأسبيرين، فإنه ثابت في المحاليل المائية فيتوافر بأشكال  
صيدلانية جرعية سائلة وهذا مما يشكل ميزة له في الاستعمال عند  
الأطفال.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

II . مشتقات الأنيلين والبارا - أمينو فينول: الأسييتامينوفين (الباراسيتامول) والمُضاهئات

الأسييتامينوفين (الباراسيتامول) (*panadol, Tempra*) Acetaminophen (Paracetamol)

الاستعمال:

□ يستعمل بمفرده تحت أسماء تجارية عديدة (*Panadol, Tempera, Tylenol*) و ويستعمل بالمشاركة مع الكودئين (*Tylenol 3*) , أو مع الهيدروكودون (*Vicodin*) , أو مع اوكسي كودون (*Percocet*) لمعالجة الأم المتوسط والخفيف الشدة وتخفيض الحرارة .

□ وبالرغم من أنه دواء مأمون للألم، فيجب اتخاذ بعض الاحتياطات، بما في ذلك عدم تجاوز الجرعات اليومية العظمى 4 غرام. والمقدار اليومي الذي يُنصح به للمرضى الكحوليين المزمنين أو الذين لديهم مضاعفات كلوية هو 2 غرام يومياً عن طريق الفم .

□ ان تناول الكافئين والكحول معا , يمكن أن يزيد اختطار السمية الكبدية للأسييتامينوفين المتواسطة بالكحول, يعطى دواء *N-acetylcysteine* نمطياً كترياق *antidote* لمعالجة التسمم الأسييتامينوفين حتى قبل أن تقاس مستويات الأسييتامينوفين في الدم .

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

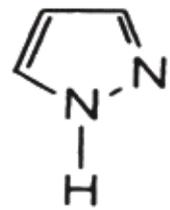
(NSAIDs)

### III . مشتقات البيرازول Pyrazole Derivatives

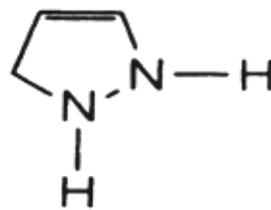
مشتقات البيرازولون والبيرازوليدين دي اون

### Pyrazolone and Pyrazolidinedione Derivatives

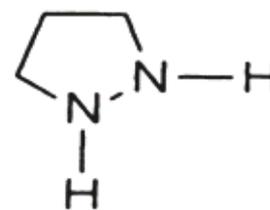
تسمى الحلقة التي تتضمن ذرتي نتروجين متجاورتين ورابطين مضاعفين وثلاث ذرات كربون بالبيرازول Pyrazole. تُسمى الحلقات الناتجة عن الإرجاع بالتسمية نفسها عند عن إرجاع (هدرجة) الحلقات الخماسية وهي البيرازولين والبيرازوليدين على التوالي. توجد حلقة البيرازولين المُتبادلة في العديد من الأدوية , منها ما هو مشتق من 5 - بيرازولون , وبعضها مشتق من 3و5 -بيرازليدين دي اون Pyrazolidinedione, كما هو مبين في اللوحة (2-11).



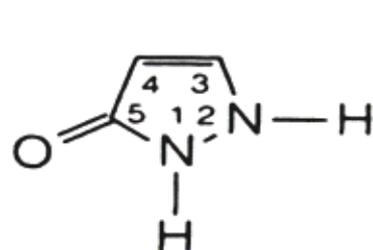
Pyrazole



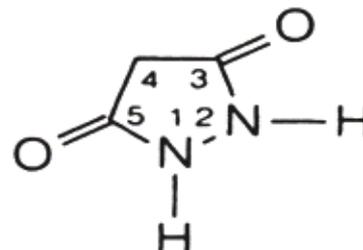
Pyrazoline



Pyrazolidine



5-Pyrazolone



3.5-Pyrazolidinedione

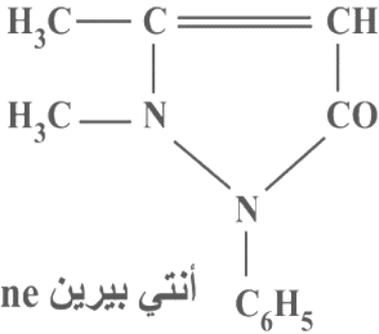
اللوحة (2-11) : تسمية بنى مشتقات حلقة البيرازول

# أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

## III . مشتقات البيرازولون والبيرازوليدين دي اون Pyrazole Derivatives

مشتقات البيرازولون والبيرازوليدين دي اون

### Pyrazolone and Pyrazolidinedione Derivatives



## (1) أنتي بيرين Antipyrine أو فينازون Phenazone

البنية: 2, 3 - دي ميثيل 1-فينيل 5-بيرازولون، يدعى أيضاً  
انالجزين Analgésin.

### الاستعمال:

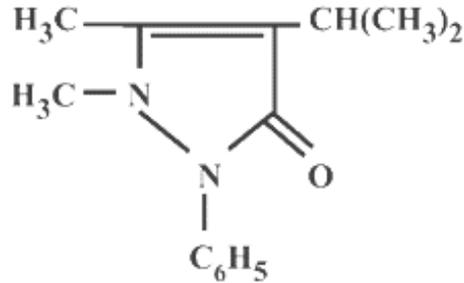
- مسكن للألم خافض للحرارة ومضاد للالتهاب بمقدار 1 - 4 غ باليوم (برشام أو جرعة).
- يتمتع الأنتي بيرين أيضاً بخواص مقبضة وقاطعة للنزف، ويستعمل محلوله 20% مرقتاً في الرعاف، يؤثر الأنتي بيرين موضعياً تأثيراً شالاً للأعصاب الحسيّة والحركية، مما يؤدي إلى حالة من التخدير وتضييق الأوعية.
- يحدث استعمال الأنتي بيرين أعراضاً عصبية وجلدية قد تكون خطيرة، ولهذا لم يعد يستعمل حالياً إلا بشكل توليفة مع البنزوكائين كقطرة للأذن.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

III . مشتقات البيرازول مشتقات البيرازوليدون

مشتقات البيرازوليدون والبيرازوليدون دي اون

Pyrazolone and Pyrazolidinedione Derivatives



Propyphenazone

(2) بروبيفينازون Propyphenazone

البنية: 4-ايزوبروبيل فينازون أو 4-ايزوبروبيل أنتي بيرين وهو من مشتقات الأنتي بيرين الألكيلية على الكربون-4.

يستعمل البروبيفينازون في مواضع استعمال الأنتي بيرين ويعطى بمقدار (0.3-0.5) غ يومياً.

يدخل البروبيفينازون في تركيب بعض الأشكال الصيدلانية (قطرات أذنية) التي لم تزل تستعمل داخلاً حتى الآن من بين مشتقات الأنتي بيرين.

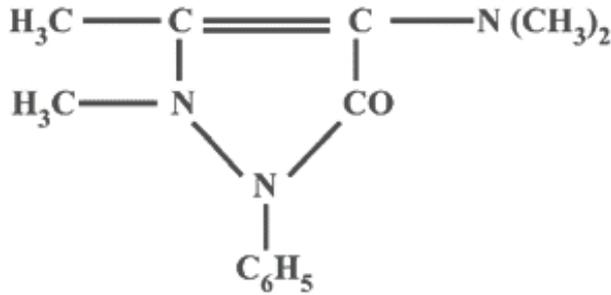
أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

### III . مشتقات البيرازول مشتقات البيرازولون و البيرازوليدون دي اون

مشتقات البيرازولون و البيرازوليدون دي اون

### Pyrazolone and Pyrazolidinedione Derivatives

(3) البييراميدون Pyramidon، أو الأمينوفينازون Aminophezone،



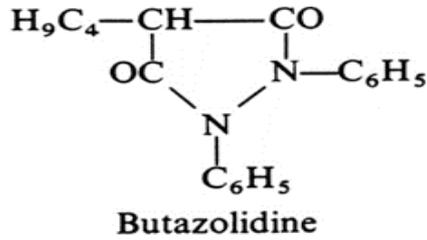
البييراميدون Pyramidon

سبب استعمال البييراميدون بعض أعراض عدم تحمل هضمية كما **أدي أحياناً إلى إنقاص عدد الكريات البيضاء Agranulocytosis** وهذا مما أدى إلى إلغاء استعماله.

وقد كشف حديثاً أنه يمكن أن يعطى البييراميدون في العضوية الحية مشتقات نتروزية تدعم التأثير المسرطن وبخاصة لدى المدخنين وهذا **مما أدى إلى إيقاف استعماله عالمياً.**

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

III . مشتقات البيرازولون والبيرازوليدين دي اون  
Pyrazole Derivatives



مشتقات البيرازولون والبيرازوليدين دي اون

(4) فينيل بوتازون Phenylbutazone، أو بوتازوليدن Butazolidine

البنية: 4-N-بوتيل 1 , 2-دي فينيل 3,5-بيرازوليدين دي اون.

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

الفينيل بوتازون مسكن للألم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب كما هي الحال في المركبات السابقة المشتقة من البيرازول. ولكنه يتمتع بفعالية مضادة للالتهاب قريبة من فعالية الكورتيزون وبخاصة في مرحلة الطور الأول من أطوار التفاعل الالتهابي.

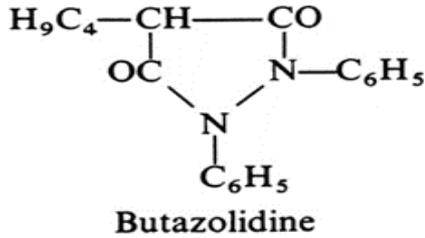
يؤثر الفينيل بوتازون وبمقدار خفيف في طرح حمض اليوريك uric acid , حيث ينقص إعادة الامتصاص الأنوبي (يزداد هذا التأثير في المشتق الكبريتي) Sulfipyrazone.

وأخيراً فإن للفينيل بوتازون تأثيراً على الدم فهو ينقص عدد الكريات قد يكون خطيراً في بعض الأحيان.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

III . مشتقات البيرازولون والبيرازوليدون  
Pyrazole Derivatives

مشتقات البيرازولون والبيرازوليدون دي أون



Pyrazolone and Pyrazolidinedione Derivatives

(4) فينيل بوتازون Phenylbutazone، أو بوتازوليدون Butazolidine

البنية: N-4-بوتيل 1 , 2-دي فينيل 3,5-بيرازوليدون دي أون.

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يؤدي استعمال الفينيل بوتازون إلى ظهور أعراض عدم تحمُّل تتجلى في:

- اضطرابات هضمية: قيء - غثيان - إسهال - آلام معدية بخاصة عند المقروحين.
- اضطرابات عصبية: إحساس بالدوار، أرق، شعور بالمرح أو بالكرب واضطرابات في الرؤيا.
- تفاعلات تحسسية: إما في مستوى الجلد (اندفاعات جلدية) أو في مستوى الأحشاء (الكبد الكلوية).
- اضطرابات في مكونات الدم: نقص عدد الكريات في الدم (نقص عدد الكريات البيضاء ونقص عدد الصفيحات، فقر دم...) قد تكون خطرة جداً.

تؤدي هذه الأعراض الثانوية إلى إيقاف الاستعمال عند (10 - 15%) من المرضى. في السنوات الأخيرة لم تعد الشركات الدوائية تسوّق هذا المركب.

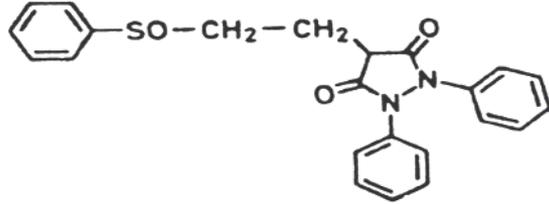
أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

III . مشتقات البيرازولون والبيرازوليدين دي اون  
Pyrazole Derivatives

مشتقات البيرازولون والبيرازوليدين دي اون

Pyrazolone and Pyrazolidinedione Derivatives

(5) سولفين بيرازون Sulfipyrazone



البنية: 2,1 -دي فينيل 4-(2- فينيل سلفونيل) ايثيل { 3,5-بيرازوليدين دي اون

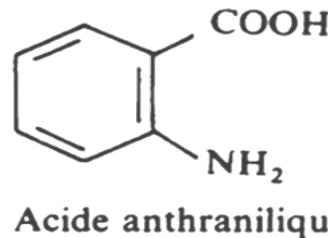
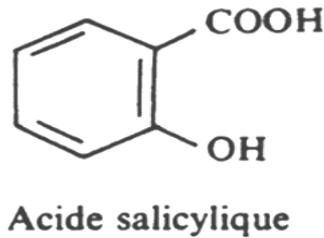
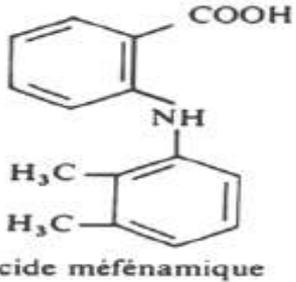
الاستعمال:

- يستعمل السولفين بيرازون في معالجة النقرس Gout فهو يسمح بتسكين الألم وبتقليل اضرار حمض اليوريك عن طريق تثبيط إعادة الامتصاص الأنوبي.
- ينصح باستعماله في بداية العلاج بالمشاركة مع مضادات الالتهاب الأخرى ويعطى بمقدار - 0.4 (0.3 غ يومياً).
- يسبب استعمال السولفين بيرازون الأعراض الثانوية نفسها التي تسببها مشتقات البيرازوليدين دي اون السابقة, وبشكل خاص الاضطرابات الكلوية والكبدية.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

## IV. مشتقات حمض الأنثرانيليك ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES



علاقة البنية - التأثير Structure  
:Activity relationship

■ القربا البنيوية الكيميائية **structural kinship** بين حمض الأنثرانيليك وحمض الساليسيليك واضحة كما هو مبين في الأعلى حيث استبدلت بالمجموعة الهيدروكسيلية مجموعة أمينية في موضع أورثو على الحلقة العطرية.

■ إن حمض الأنثرانيليك نفسه غير مستعمل في المداواة، ولكن مشتقاته العطرية على الوظيفة الأمينية قد أدخلت في المداواة كمركبات مضادة للالتهابات.

■ يطلق على مشتقات حمض الأنثرانيليك المضادة للالتهاب التي تحمل حلقة عطرية على أزوت المجموعة الأمينية (الحلقة الثانية) **الفينيمات Fenemate** وهي ايزوستيرات **isosters** الساليسيلات.

■ الأدوية الأكثر قوة من **الفينيمات** هي تلك المتبادلة بمتبادلين اثنين على الحلقة الثانية في الموقعين أورثو - أورثو 2 و 3 .

■ وهذا يعني أن الفعالية تكمن في المركبات المتبادلة على الحلقة العطرية الثانية التي تجعلها خارج الاشتراك في المستوى الفراغي **coplanarity** بتأثير المتبادل في الموقع أورثو.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

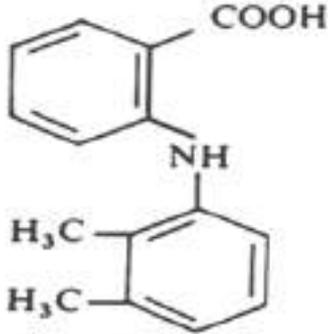
## IV. مشتقات حمض الأنثرانيليك ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES

(1) حمض ميفيناميك (Mefenamic Acid) (Mepstan)

البنية: N-2,3-xylylanthranilic acid ،

(N-3,2-كزيليل حمض أنثرانيليك).

الاستعمال



Acide méfénamique

❑ حمض ميفيناميك (ponstan) هو من أقدم مركبات أدوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs،

❑ أُدخل حمض الميفيناميك في المداواة عام 1967 كمسكن للألم الخفيف والمتوسط الشدة في المقام الأول ولتسكين ألم عُسر الطمث dysmenorrhea.

❑ يُمتص بسرعة وتحدث قمة التركيز في البلازما بعد 2-4 ساعة من الإعطاء الفموي ، ويُستقلب في الكبد وينطرح بشكل مشتق لحمض الغلوكورونيك في البول بشكل رئيسي .

❑ يستعمل حمض الميفيناميك مسكناً للألم ومضاداً للالتهاب في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي

Rheumatoid arthritis وفي تسكين الألم على نحو خاص ألم عسر الطمث

Dysmenorrhea , حيث يعتقد أن سبب ذلك وجود فرط تركيز للبروستاغلاندينات والايندوبيروكسيد

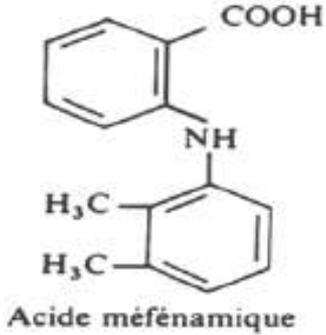
.endoperoxides

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

## IV. مشتقات حمض الأنثرانيليك ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES

### (1) حمض ميفيناميك (Mepstan) Mefenamic Acid



البنية: N-2,3-xylanthranilic acid ،

(N-2,3-xylanthranilic acid - كزيليل حمض أنثرانيليك).

### الاستعمال

□ يعطى حمض ميفيناميك بمقدار (0.5 – 1.5) غ يومياً عن طريق الفم للبالغين. يعطى للأطفال أيضاً بمقدار (25) ملغ/كلغ من الوزن موزعة على عدة دفعات ويجب ألا تستمر المعالجة مدة أكثر من أسبوع.

□ يبدي استعماله المتكرر أعراض عدم تحمل مشابهة لتلك التي يبديها الفينيل بوتازون ولاسيماً الاضطرابات الهضمية (بما فيها الإسهال) والعصبية (نُعاس، صُداع) والجلدية واضطرابات الكريات الدموية.

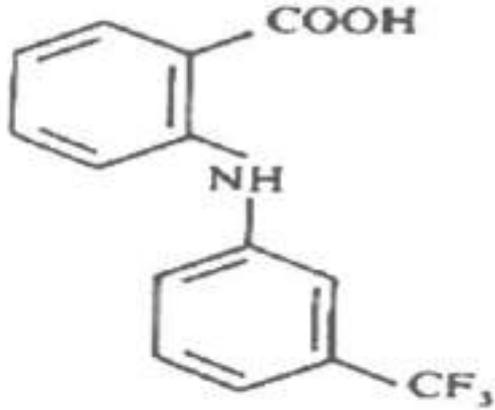
□ ولا يعطى حمض الميفيناميك للذين لديهم قرحة أو التهابات في مستوى المعدة أو الأمعاء.

□ لا يُنصح باستعماله للأطفال أو أثناء الحمل. ويستعمل بحذر في حالة قصور الكبد والكلية وينصح بعدم استعماله أيضاً في حالة مرض الصرع.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

## IV. مشتقات حمض الأنثرانيليك ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES

(2) حمض فلوفيناميك: Flufenamic acid



Acide flufenamique

يوجد حمض فلوفيناميك بشكل مسحوق بلوري أصفر شاحب، عديم الرائحة. لا ينحل في الماء، ينحل في الكحول والكلورفورم والايثير.

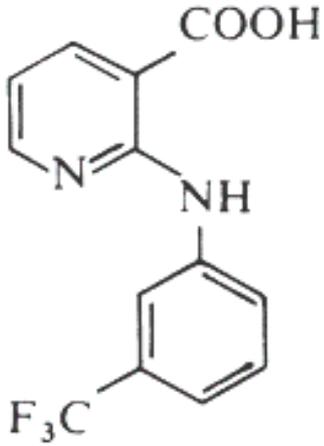
يستعمل مسكناً للألم ومضاداً للالتهاب كما هي الحال في استعمال حمض الميفيناميك ويعطى بمقدار (0.8-4 غ في اليوم).

يسبب استعماله الأعراض الثانوية نفسها التي يسببها المركب السابق. ويجب إنقاص المقدار أو إيقاف المعالجة عند حدوث الإسهال عند المريض.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

## IV. مشتقات حمض الأنثرانيليك ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES

### (3) حمض نيفلوميك Niflumic acid



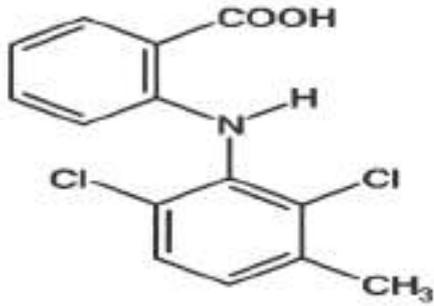
- يعد حمض نيفلوميك مشابهاً ايزوستيريا **Isostere** للمركب السابق (حمض فلوفيناميك)، حيث استبدلت بنواة البنزين في حمض الانثرانيليك نواة البيريدين وذلك حسب مجموعات جريم **Grimm** في علاقة البنية - التأثير.

- يستعمل مسكناً للألم ومضاداً للالتهابات في أمراض الروماتيزم في تسكين آلام التشنجات الحشوية. ويعطى بمقدار ( 1 - 0.5) غ يومياً.

- يسبب استعماله الأعراض الثانوية نفسها التي يسببها الفينيل بوتازون.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

## IV. مشتقات حمض الأنثرانيليك ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES



Meclofenamic acid

### ( 4 ) حمض ميكلوفيناميك Meclofenamic acid

يملك حمض ميكلوفيناميك ذرتي كلور على الحلقة العطرية الثانية (إضافة للميثيل) مما يجعله أكثر تهايؤًا للتأثر مع المستقبلة ويصبح أكثر قوة. فهو أقوى ب 10 مرات من الميفيناميك.

يتوافر حمض ميكلوفيناميك الصوديوم ( Meclomen )

للاستعمال لمعالجة التهاب المفاصل الروماتويدي

(rheumatoid arthritis (RA) والفصال العظمي

(OA) osteoarthritis , وعلى نحو خاص عُسرُ الطَّمث

,dysmenorrhea

ويعطى بمقدار يومي من 50 ملغ حتى 400 ملغ . تتجلى

التأثيرات الثانوية بمعظمها في اضطرابات هضمية , بما فيها

الإسهال.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

IV. مشتقات حمض الأنثرانيليك ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES

(5) ديكلوفيناك Diclofenac (Cataflam), (Voltaren)

البنية: [حمض أورثو (2، 6 دي كلورو أنيلينو) فينيل الأسيتيك]

علاقة البنية - التأثير Structure - Activity relationship:

يصنّف الديكلوفيناك [حمض أورثو (2، 6 دي كلورو أنيلينو) فينيل الأسيتيك]

في عداد مشتقات الحموض الألكيلية العطرية (الآريلية) Arylalkanoic

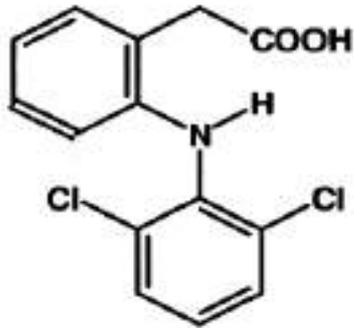
acids (حموض الآريل أسيتيك) الواردة لاحقاً في هذا الفصل.

ولكنه وُضع هنا إلى جانب مشتقات حمض الأنثرانيليك لإبراز القرابة البنوية مع هذا الأخير، وتنطبق عليه علاقة - البنية التأثير للفينيمات .

الصفات: يوجد هذا الحمض بشكل ديكلوفيناك الصوديوم (voltarin) أو البوتاسيوم (cataflam).

أُدخل الديكلوفيناك في المداواة عام 1974 في اليابان ويسوّق حالياً في 120 بلداً ويعتقد أنه الأكثر استعمالاً من بين مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في العالم.

يوجد الديكلوفيناك بشكل مسحوق بلوري أبيض ضارب إلى الأصفر أو الكريمي، عديم الرائحة، مُستترطب hygroscopic، قليل الذوبان في الماء.



Diclofenac

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

## IV. مشتقات حمض الأنثرانيليك ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES

(5) ديكلوفيناك Diclofenac (Cataflam), (Voltaren)

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:



- يملك الديكلوفيناك خواصاً مسكنة للألم ومضادة للالتهاب، ويُعد أقوى بمرتين من الأندوميتاسين وبـ 450 مرة من الأسبيرين كمضاد للالتهاب، وأقوى بـ 6 مرات من الأندوميتاسين وبـ 40 مرة من الأسبيرين كمسكن للألم، وأقوى بمرتين من الأندوميتاسين وبـ 350 مرة من الأسبيرين كخافض للحرارة.

- يُعد الديكلوفيناك الوحيد من بين أدوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الذي يملك ثلاث آليات تأثير ممكنة:

(1): يثبّط السيكلوأوكسيجيناز التي تحول حمض الأراكيدونيك إلى البروستاغلاندينات (أقوى بـ 3-1000 مرة من أدوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs الأخرى مما يؤدي إلى نقص إنتاج البروستاغلاندينات والترومبوكسانات Thromboxans).

(2): يثبّط مسلك الليبوأوكسيجيناز مما يؤدي إلى إنقاص إنتاج اللوكوترينات leukotrienes.

(3): يثبّط تحرر حمض الأراكيدونيك ويحرّض إعادة قبّطه reuptake مما يؤدي إلى إنقاص توافره في الدم. 40

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية



(NSAIDs)

IV. مشتقات حمض الأنثرائينيك ANILIC ACID DERIVATIVES

(5) ديكلوفيناك Diclofenac (Cataflam), (Voltaren)

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

■ وبعكس مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) الأخرى، يبدو أن الديكلوفيناك أكثر سمية للكبد ، وفي حالات نادرة ، يسبب أذية خطيرة للكبد .

■ تُعزى سُمية الكبد ذاتية التَّحساس idiosyncratic إلى تشكل مشتقات بنزوكينون إيمين التفاعلية **bezoquinone imines reactive** مشابهة لتلك التي يعطيها الأسيتامينوفين .

■ يستعمل ديكلوفيناك الصوديوم ( voltarin ) في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي ( RA ) والفصال العظمي ( OA ) والتهاب الفقار الروماتويدي ankylosing spondylitis ، ويعطى بمقدار 100-200 ملغ/يوم بحسب عدة جرعات ويتوافر بشكل كبسولات ومضغوطات وأمبولات حقن وبشكل مضغوطات مديدة التأثير.

■ يستعمل أيضاً ديكلوفيناك البوتاسيوم (cataflam). ويعطى بمقدار 150 ملغ/يوم.

■ لا ينصح بإعطاء الديكلوفيناك للأطفال بسبب إمكانية تداخله مع مقاومة العدوى (الإنتان) infection.

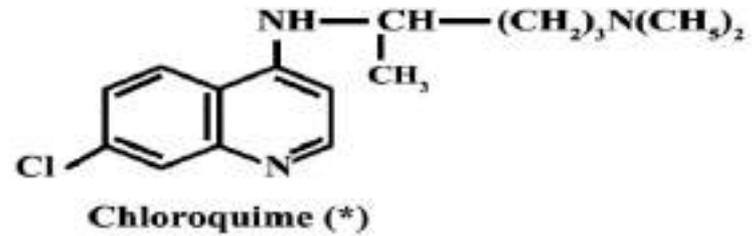
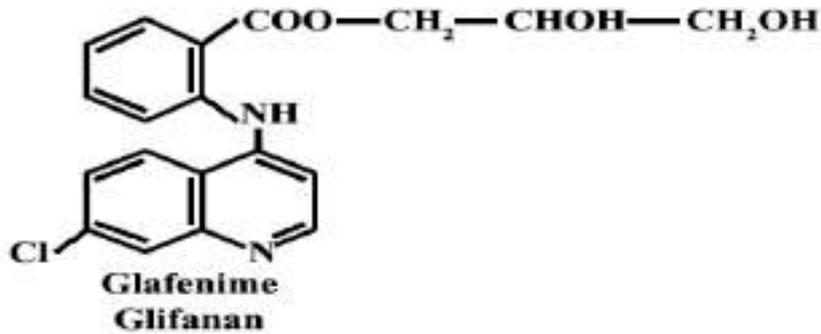
■ يسبب استعماله أعراضاً ثانوية مشابهة لتلك التي يسببها الايبوروفين (هضمية، جلدية، عصبية). ولا يعطى للمقروحين ولا للنساء الحوامل ولا للذين لديهم تحسس من الأسبيرين.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

## مشتقات كينولينية QUINOLEIN DERIVATIVES

مضادات الملاريا المستعملة كمضادات للالتهابات

Antipaludian (antimalarial) anti-inflammatory



(1) الكلوروكين **Chloroquine**: سيرد ذكر هذا المركب في بحث أدوية الملاريا لاحقاً.

يستعمل أيضاً في معالجة أمراض الروماتيزم ويعطى بمقدار (0.2) غ يومياً عن طريق الفم ثم يخفض هذا المقدار بالتدرج عند المعالجة طويلة الأمد.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

## V. مشتقات كينولينية QUINOLEIN DERIVATIVES

مضادات الملاريا المستعملة كمضادات للالتهابات

Antipaludian (antimalarial) anti-inflammatory

### (2) غلافينين Glafenine

علاقة البنية - التأثير:

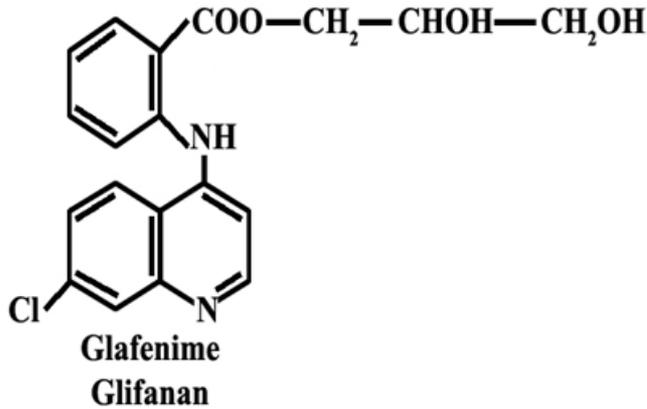
يمكن أيضاً عد هذا المركب من مشتقات حمض الأنثرانيليك، التي تتمتع مشتقاته العطرية على الوظيفة الأمينية بتأثير مضاد للالتهاب (انظر مشتقات حمض الأنثرانيليك)، من حيث أن نواة الكينولين هي الجزء العطري المتبادل مع الوظيفة الأمينية الأولية في بنية حمض الانثرانيليك.

يستعمل الغلافينين مسكناً للألم في أمراض التهابات المفاصل الروماتويدية المزمنة والعُصاب والآلام .

### Visceral

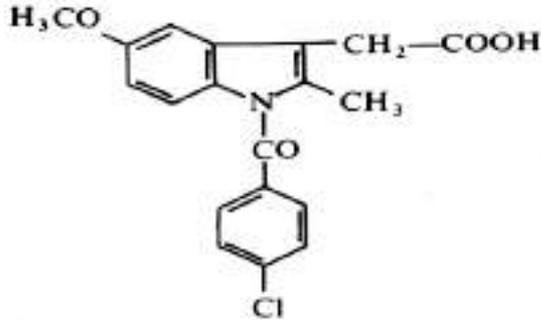
يعطى بمقدار (0.6) غ في اليوم عن طريق الفم موزعاً على عدة جرعات، ويمكن أيضاً إعطاؤه حقناً أو بشكل تحاميل.

يسبب استعماله أعراضاً ثانوية في مستوى الهضم وأعراضاً عصبية مثل الدوخة وألم الرأس واضطرابات كلوية وبعض التفاعلات التحسسية (الأرجية).



أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

VI. مشتقات الإندول INDOL DERIVATIVES



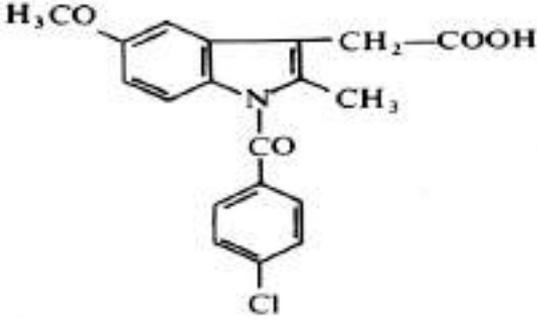
(1) الإندوميتاسين (Indomethacin (Indocin)

البنية: حمض [(كلورو-4 بنزويل) -1 ميثوكسي-5 ميثيل -2 إندويل-3] أسيتيك. أُدخل إندوميتاسين في المداواة عام 1965 باسم تجاري (Indocin)).  
إن حلقة الإندول مفصولة عن مجموعة الكربوكسيل الحمضية بذرة كربون واحدة (ذرتي كربون عن الشحنة السالبة) مما يقوي الفعالية.

الصفات: يوجد بشكل بلورات عديمة اللون أو مسحوق مصفر، ذو رائحة خفيفة. لا ينحل في الماء،  
ينحل في المحاليل القلوية أو في محاليل الكربونات القلوية. يتخرب في محاليله القلوية عند تعرضه للضوء.

علاقة البنية - التأثير والاكتشاف: راجع علاقة البنية - التأثير العامة لمسكنات الألم ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs Genral Structur-activity relationship (SAR))  
وعلى نحو عام، تعود التأثيرات الثانوية الجانبية العصبية للإندوميتاسين إلى نواة الإندول.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)



VI. مشتقات الإندول

(1) الإندوميتاسين (Indomethacin (Indocin)

الاستعمال:

الإندوميتاسين مضاد للالتهابات ومسكن للألم، من أقوى مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، فهو أقوى من الأسبيرين والفينيل بوتازون.

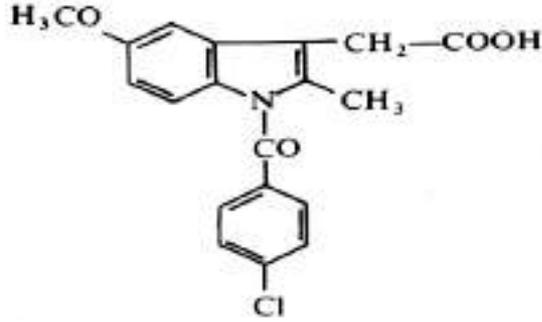
وتأثيره المضاد للالتهاب قوي جداً إذ ينقص النفوذية الشعرية ويشط السيكلواوكسيجيناز وبالتالي يمنع تخليق البروستاغلاندينات Prostaglandins ويعاكس تأثيراتها في الأوعية وفي العضلات الملساء. يُمتص الأندوميتاسين بسرعة ويرتبط مع البروتينات 90% في التركيز البلازمي العلاجي، وان نصف عمره 5 - 10 ساعة.

يستعمل في معالجة أمراض التهاب المفاصل الروماتويدي المزمن rheumatoid arthritis (RA)، التهاب الفقار الروماتويدي ankylosing spondylitis والفصال العظمي (OA) osteoarthritis وفي النقرس gout.

ويعطى بمقدار (250-50) ملغ يومياً عن طريق الفم أو بشكل تحاميل، أو عن طريق الحقن للملح ثلاثي الهيدرات الصودي.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)



VI. مشتقات الإندول  
NSAID DERIVATIVES

(1) الإندوميتاسين (Indomethacin (Indocin)

الاستعمال:

ونظراً لتأثيره المثبط لتقلص الرحم من خلال تثبيط الاصطناع الحيوي للبروستاغلاندينات فقد يعطى الأندوميتاسين لمنع الولادة المبكرة كاستعمال غير مُعلن بإشراف الطبيب المعالج.

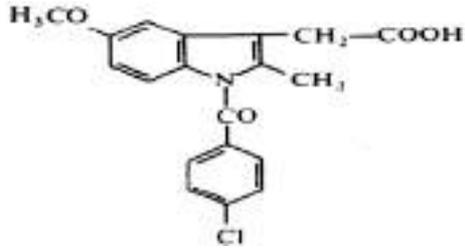
لا يعطى الإندوميتاسين للمقروحين ولا للحوامل عامةً، ولا للأطفال الذين لديهم تحسس خاص للأسبرين. ولا يعطى في حالة نزف الدم.

يسبب استعمال الإندوميتاسين أحياناً بعض أعراض عدم التحمل مثل ألم في الرأس، طنين في الأذن، نعاس، واضطرابات تحسسية جلدية، واضطرابات هضمية (قيء، قرحة معدية معوية، واحمرار في الشرج عند الاستعمال بشكل تحاميل). ويجب مراقبة حدوث نزف الدم بكل أنواعه عند الاستعمال.

اصبح استعمال الإندوميتاسين محدوداً بسبب الاضطرابات الهضمية وتأثيراته interactions الدوائية , خاصة مع الوافارين ( مضاد تخثر ) والفوروسيميد ( مُدر ) والليثيوم (حيث يرفع مستويات الليثيوم في الدم كنتيجة لتخفيض جريان الدم الكلوي وبالتالي زيادة سمية الليثيوم ) .

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)



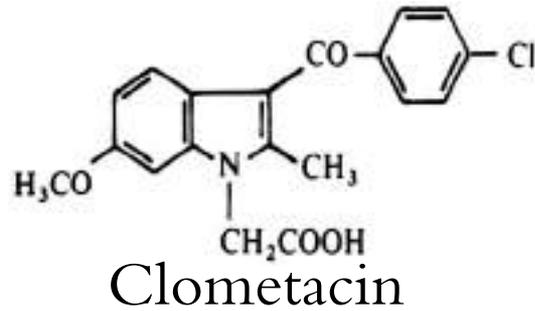
## VI. مشتقات الإندول NDOL DERIVATIVES

(1) الإندوميتاسين (Indomethacin (Indocin)

مُضَاهِئَات الإندوميتاسين البنيوية Structural indomethacin analogs:

بعد دراسة علاقة البنية -التأثير، نسبة إلى بنية الإندوميتاسين وتأثيره فقد تم الحصول على عدة مركبات مشابهة له في البنية، بحيث يمكن عدها من ايزوستيرات **Isosteres** الأندوميتاسين وتتمتع بالتأثير الدوائي نفسه تقريباً.

(2) كلوميتاسين Clometacin



يبدى كلوميتاسين بنية قريبة جداً من بنية الأندوميتاسين بحيث يمكن عدها بنية "مقلوبة" لبنية الإندوميتاسين أو مُصَاوِغِ **isomer** له. أي انه من مُضَاهِئَات الإندوميتاسين البنيوية.

يستعمل الكلوميتاسين مسكناً للألم وفي معالجة التهاب المفاصل

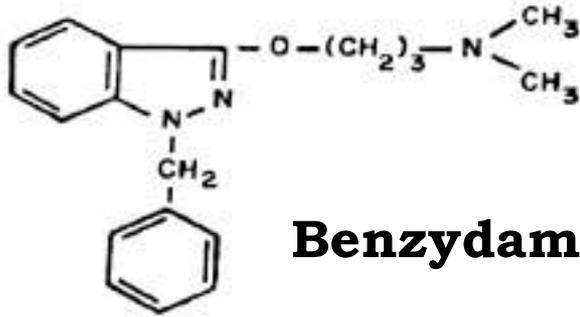
الروماتويدي وآلام الأسنان والآلام الرّضحية **Traumatism**.

يعطى بمقدار (0.6 □ 0.9) غ يومياً مجزأة إلى عدة جرعات.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

## VI. مشتقات الإندول INDOL DERIVATIVES

مُضاهِئات الإندوميثاسين البنيوية: Structural indomethacin analogs:



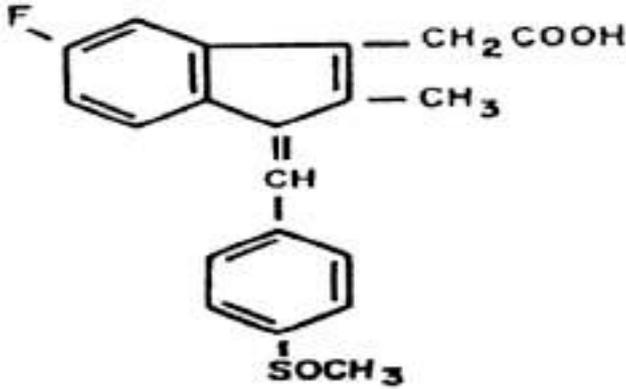
(3) هيدروكلوريد البنزيدامين Benzydamin hydrochloride

- يعد البنزيدامين من مشتقات الاندازول Indazol (نواة بنزين متحدة مع نواة ايمدازول)، وقد تم تخليقه تقليداً لبنية الإندوميثاسين باستبدال نواة الاندازول indazol بنواة الاندول indol .
- أي انه من مُضاهِئات الإندوميثاسين البنيوية.
- يتمتع البنزيدامين بتأثير مسكن للألم ومضاد للالتهاب،
- ويعطى بمقدار (50-150) ملغ في اليوم.
- يستعمل أيضاً في تسكين الألم الناجم عن الرضوح Traumatism في الأنسجة الملساء بشكل مرهم أو كريم أو تحاميل أو دهنون. lotion.

# أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

## VI. مشتقات الإندول INDOL DERIVATIVES

مُضاهِئات الإندوميثاسين البنيوية: Structural indomethacin analogs:



(4) سولينداك (Clinoril) Sulindac

الينية: حمض {5-Z-فلورو-2-ميثيل-1- [بارا ميثيل سلفونيل] فينيل} ميثي  
1-اندين-3-أسيتيك).

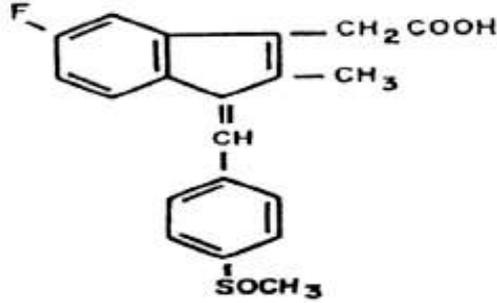
يتضح من البنية الكيميائية للسولينداك أنه من ايزوستيرات **Isosteres** الإندوميثاسين حيث تم استبدال نواة الاندين **Inden** (بنزوسيكلو بنتين) بنواة الاندول ( بسبب الاعتقاد أن التأثيرات الثانوية الجانبية العصبية للاندوميثاسين تعود إلى نواة الاندول) المتبادلة مع الفلور في الموضع رقم (5) ومع مجموعة ميثيل سلفونيل بنزيلدين في الموضع رقم (1)، وقد أُدخل في المداواة عام 1978. أي انه من مُضاهِئات **analog** الأندوميثاسين البنيوية.

علاقة البنية - التأثير **Structure - activity relationship** : راجع علاقة البنية - التأثير العامة  
لمسكنات الألم ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية **NSAIDs General Structure-activity relationship (SAR)** الواردة أعلاه.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

VI. مشتقات الإندول INDOL DERIVATIVES

مُضاهِئات الإندوميثاسين البنيوية: Structural indomethacin analogs:



(4) سولينداك (Clinoril) Sulindac

البنية: حمض {5-Z-فلورو-2-ميثيل-1- [بارا ميثيل سلفونيل] فينيل} ميثيلين  
1-اندين-3- {أستييك}.

الاستعمال:

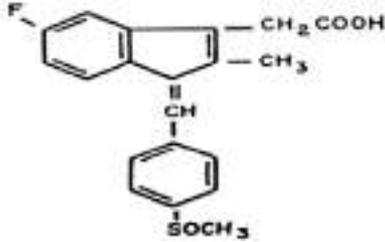
يُعد السولينداك **طليعة دواء Prodrug** من أدوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs التي تحتوي على الجزء سلفوكسيد **Sulfoxide** وهو عديم التناظر المرآتِيّ **chiral**, لكن جرى تسويقه كمركب راسيميّ **racemic** بسبب أنه يخضع في الأحياء **in vivo** لعملية إرجاع بإنزيمات الكبد إلى **المُستقلَب metabolite** **الفعال المتناظر (ميثيل سلفيد)** ,

حيث يُبدي ميثيل سلفيد فعالية قوية مُثبِطة غير انتقائية للسيكلوأكسيجيناز ( **Cox** ) مشابهة للتي يبدئها الإندوميثاسين بقوة تعادل 8 مرات قوة الأسبرين، أما قوته المضادة للالتهاب فتعادل نصف قوة الإندوميثاسين.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

VI. مشتقات الإندول INDOL DERIVATIVES

مُضاهئات الإندوميثاسين البنيوية: Structural indomethacin analogs:



(4) سولينداك (Clinoril) Sulindac

البنية: حمض {5-Z-فلورو-2-ميثيل-1- [بارا ميثيل سلفونيل] فينيل} ميثيلين  
-1-اندين-3- {أستييك}.

الاستعمال:

ان الإِعطاء المزامن مع الأسبيرين هو مُضاد استطباب بسبب أنه يخفض على نحو كبير مستويات السلفيد (لُمُسْتَقَلَب metabolite الفعال) في الدم.

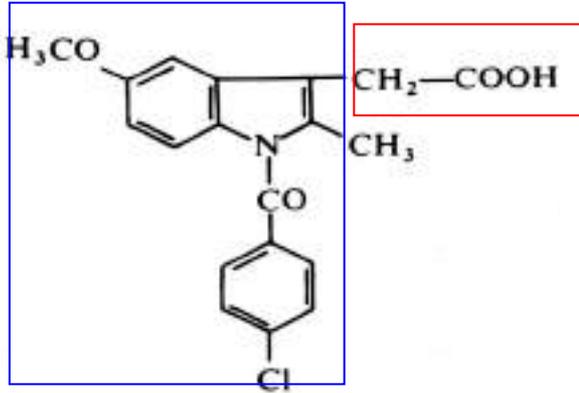
يجب الحذر من استعماله من قبل مرضى القرحة الهضمية , وان تأثيراته الثانوية تتجلى بنزف معدي , غثيان , إسهال , دوخة , وغيرها , لكن مع تواتر اقل من التي للأسبيرين وأنه أقل سمية من الإندوميثاسين.

يستعمل السولينداك في معالجة أمراض التهابات المفاصل الروماتويدية المزمنة (RA) والفصال العظمي (OA) والتهاب الفقار الروماتويدي ankylosing spondylitis وفي النقرس الروماتيزمي. ويعطى بمقدار (200-400) ملغ يومياً عن طريق الفم.

# أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

## VII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض الأسيتيك

### Aryl and heteroaryl acetic acids derivatives



### علاقة البنية - التأثير Structure - Activity Relationship

راجع علاقة البنية - التأثير العامة لمسكنات الألم ومضادات  
الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) General

Structure-activity relationship (SAR) الواردة  
أعلاه.

يمكن أن يندرج تحت هذه المجموعة كل من المركبات التالية:  
الأندوميثاسين ومشابهاه (كلوميتاسين، البنزيدامين، السولينداك)

والديكلوفيناك

وتولميتين الصوديوم

والإيثودولاك

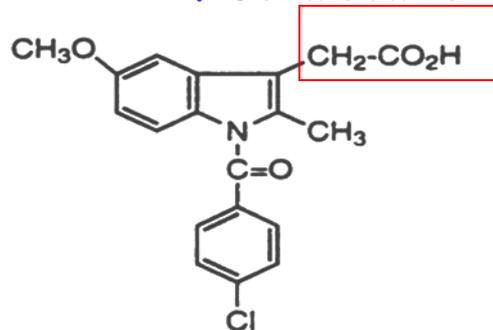
والنابوميتون (طليعة دواء prodrug)

# أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

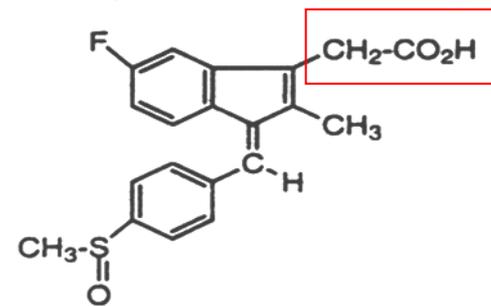
## VII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض الأسيتيك

### Aryl and heteroaryl acetic acids derivatives

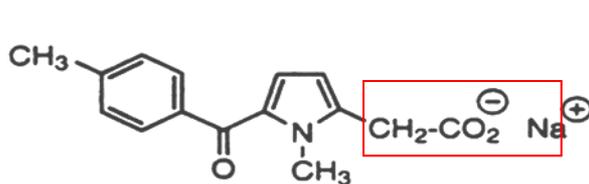
#### علاقة البنية -التأثير : Structure - Activity Relationship



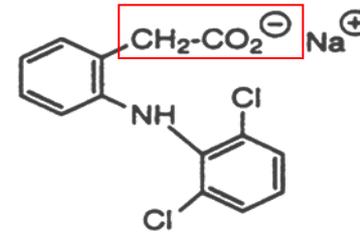
Indomethacin



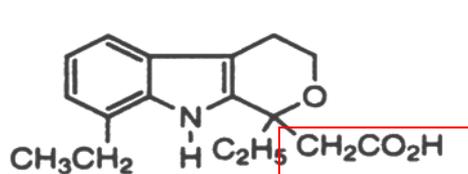
Sulindac



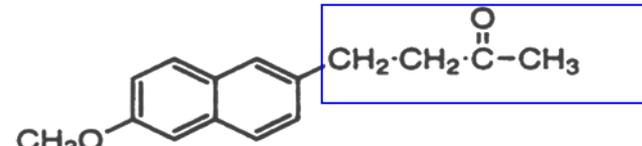
Tolmetin sodium



Diclofenac sodium



Etodolac



Nabumetone

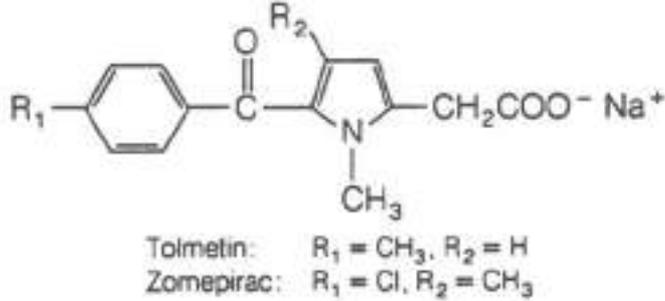
اللوحة (2-13): بنى مشتقات حمض آريل الأسيتيك

# أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

## VII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض الأسيتيك

### (1) تولميتين الصوديوم (Tolectin) Tolmetin sodium

علاقة البنية - التأثير :



البنية: 1-ميثيل-5- (بارا-تولوئيل) بيروول-2-أسيتات الصوديوم.

تبدو القرابة الكيميائية بين بنيتي الإندوميثاسين والتولميتين واضحة جداً إذ تُعد بنية كل منهما إيزوستيرا **isoster** للأخرى. فمجموعة بارا كلوروينزوييل (الإندوميثاسين) هي إيزوستير مجموعة بارا تولوئيل (التولميتين)، وكل من البنيتين تعدان من مشتقات حمض آريل الأسيتيك. إضافة لذلك، فإن الحلقة الآريلية في الإندوميثاسين هي الاندول **indole** بينما في التولميتين هي البيروول **pyrrole**.

**الاستعمال:** يستعمل التولميتين في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي **rheumatoid arthritis (RA)** المزمن والحاد، ولاسيما الذي يصيب الشباب، ونجاعته **efficacy** مشابهة لتلك التي للأسبيرين الإندوميثاسين، لكن مع تواتر أقل للتأثيرات الضائرة، **adverse effects** خاصة الطين التي يسببها الأسبيرين.

إضافة إلى ذلك ليس له فعل مُعزِّز لمضادات التخثر **anticoagulants** الكومارينية **coumarines** ولا يؤثر في مستويات أدوية السكري المشتقة من سلفونيل اليوريا **sulfunylurea** ولا على الأنسولين.

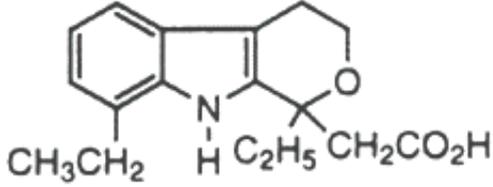
يعطى بمقدار  $0.4 \square 1.2$  غ يومياً، ويتوافر بشكل أقراص وكبسولات.

# أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

## VII.المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض الأسيتيك

### (2) إيتودولاك (Etodolac (Lodine ,Ultradol)

البنية: حمض-1, 8 دي إيثيل -1, 3, 4, 9 رباعي هيدروبيرانو أندول -1 أسيتيك.



Etodolac

يمكن اعتبار هذه البنية بانها متماثل تجسيمي (فراغي) بيولوجي غير تقليدي

**nonclassical bioisostere** لحموض الآريل بروبيونيك **arylpropionic**

### علاقة البنية – التأثير Structure – Activity Relationship :

رغم أن الإيتودولاك لا يُعدّ تماماً من مشتقات حمض آريل الأسيتيك (لأنه يوجد ذرتا كربون تفصلان مجموعة الكربوكسيل الحمضية عن الحلقة الآريلية المتغايرة **heteroaryl**) ، إلا أنه يملك مميّزات بنيوية مشابهة لمشتقات الحموض الألكيلية الآريلية (العطرية) ولهذا فقد صُنّف تحت هذه المجموعة.

إضافة إلى ذلك فهو يملك نواة الاندول كحلقة آريل (عطرية) في مضادات الالتهاب غير الستيرويدية المشتقة من الحموض الألكيلية الآريلية (العطرية).

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال: يستعمل الشكل الراسمي **racemic** للإيتودولاك، رغم أن المُصاوغ المرآتي **enantiomer** الميمن (**S**) يملك فعالية مضادة للالتهاب انتقائية في تثبيط جملة السيكلواوكسيجينار

فهو أقوى بـ 50 مرة من الأسبيرين كمضاد للالتهاب، ولكن فعاليته تعادل ثلث فعالية الإندوميثاسين المضادة للالتهاب. أما آثاره الجانبية على الجهاز الهضمي فهي أقل تواتراً من بين كافة **NSAIDs**. يستعمل مسكناً للألم ومضاداً للالتهاب في معالجة الفُصال العظمي (**OA**) **osteoarthritis** ويعطى بمقدار **800-1200** ملغ يومياً.

# أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

## VII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض الأسيتيك

### Aryl and heteroaryl acetic acids derivatives

#### (3) نابوميتون (Relafen) Nabumeton

البنية: 4- (6- ميثوكسي -2- نافثيل) -2 بوتانون.

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

أدرج هذا المركب هنا تحت مجموعة مشتقات حمض أريل الأسيتيك علماً بأنه ليس

حمضاً، إلا أنه يعد الوحيد من بين مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs) الذي يمثل طبيعة دواء غير حمضية -non acidic pro-

drug والذي يُستقلَّب القسم الأعظم منه إلى المركب الفعال 6MNA (حمض

6- ميثوكسي نافثيل -2 أسيتيك) القريب من بنية النابروكسين وذلك مباشرة

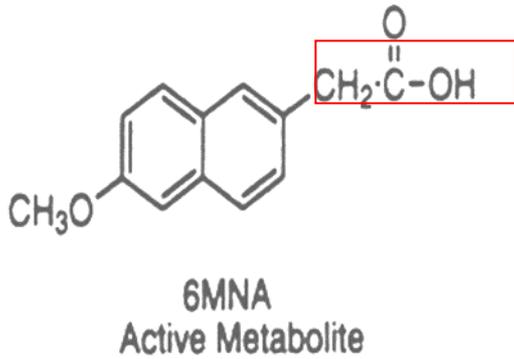
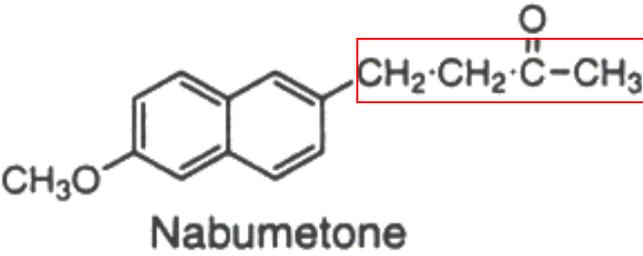
بعد امتصاصه فيتحول إلى مشتق أريل الأسيتيك: وهكذا يمثل النابوميتون المثال

النموذجي لأسلوب طبيعة الدواء في تصميم الدواء.

يستعمل النابوميتون في معالجة الفُصال العظمي (OA) والتهاب المفاصل الروماتويدي

(RA) rheumatoid arthritis الحاد والمزمن، ويعطى بمقدار 1000 ملغ كجرعة مفردة مع أو بدون

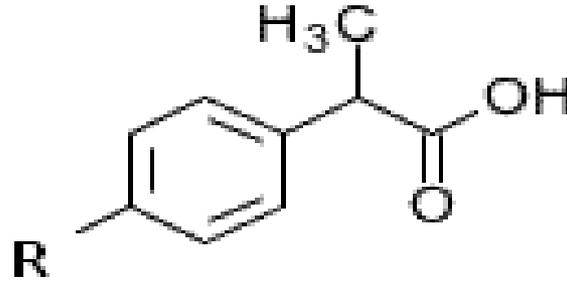
الطعام. ويمكن أن يعطى في الحالات المعنّدة بمقدار 1500-2000 ملغ في اليوم.



أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك

ARYL-AND HETEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES

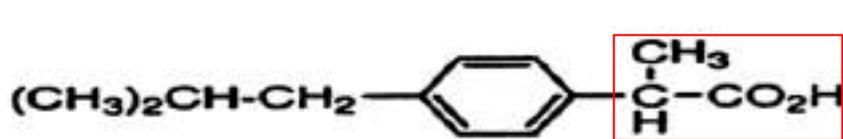


ربما تُعد أدوية هذه الزمرة من أوسع الأدوية استعمالاً في العالم بسبب ثلاثة من أفرادها , الايبوبروفين و النابروكسين والكييتوبروفين , متوافرة في الصيدليات للبيع دون وصفة طبية , وهذا يعود إلى أن سميتهم الكلوية اقل تواترا, خاصة لدى المراهقين .

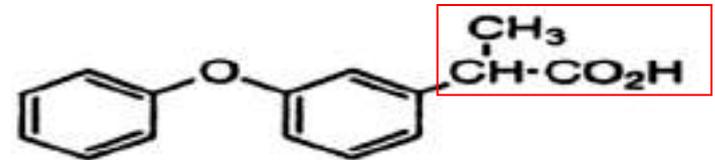
أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك

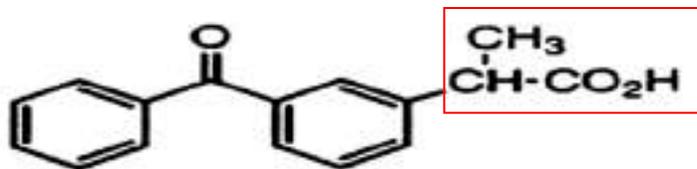
ARYL-AND HETEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES



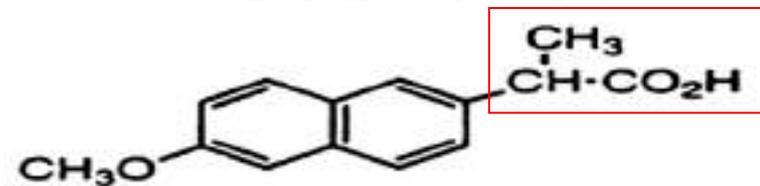
Ibuprofen



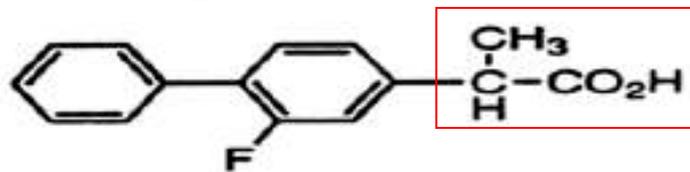
Fenopropfen calcium



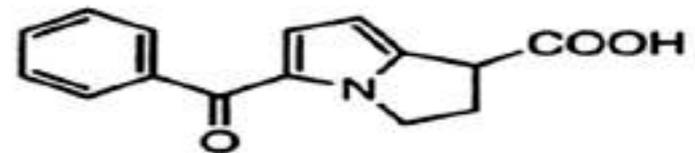
Ketoprofen



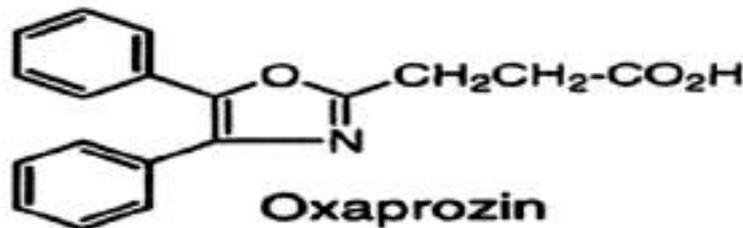
Naproxen



Flurbiprofen



Ketorolac



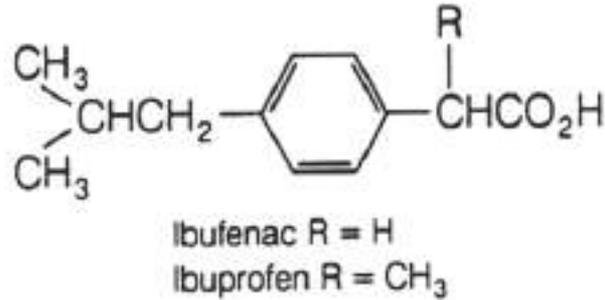
Oxaprozin

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك

## ARYL-AND HETEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES

(1) الإيبوبروفين (Prufen) Ibuprofen



البنية: حمض

- 4- (إيزوبوتيل)
- 2- (فينيل)
- بروبيونيك.

علاقة البنية - التأثير : Structure - Activity Relationship

ينطبق من مؤشرات علاقة البنية - التأثير العامة لمسكنات الألم ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) الواردة أعلاه ما يلي:

- إن وجود ذرتا كربون بين الشحنة الموجبة (كربوكسيلات) والحلقة العطرية يكسب المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك التأثير الفارماكولوجي الأمثل optimal .
- إن إدخال مجموعة ميثيل methyl group على ذرة الكربون الألفا (الأول) يزيد القوة، ويولد مركز عدم تناظر مراتي chiral center .

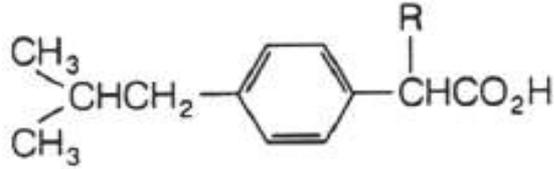
■ إن المصاوغات الأكثر قوة هي التي تملك التهاؤ . S-isomers .

■ والنسبة (S/R) لتثبيط تخليق البروستاغلاندين هي قرابة 160, لكن للمصاوغين فاعلية متعادلة في الأحياء.

# أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغيرة لحمض البروبيونيك

## ARYL-AND HETEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES



Ibuprofen R = H  
Ibuprofen R = CH<sub>3</sub>

### (1) الإيبوبروفين (Prufen) Ibuprofen

الاستعمال:

□ يُعدّ الإيبوبروفين الأول من مشتقات حمض آريل البروبيونيك، وهو الأول أيضاً الذي أصبح يباع كمسكن للألم دون وصفة طبية في أكثر من 30 بلداً، فهو أقوى من الأسبيرين وأقل قوة من الاندوميثاسين كمضاد للالتهاب.

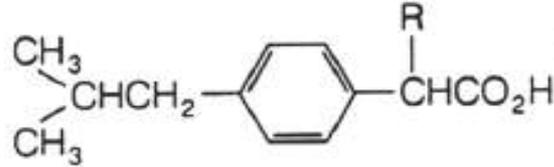
□ يتمتع الإيبوبروفين بتأثير مسكن للألم وخافض للحرارة في حالة حمى الروماتيزم **rheumatic fever** ومضاد للالتهاب، إذ أن نجاعة **efficacy** متقاربة مع نجاعة الاسبيرين في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي (**RA**) مع تأثيرات ثانوية أقل .

□ يستعمل الإيبوبروفين في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي (**RA**) **rheumatoid arthritis** والفصال العظمي (**OA**) **osteoarthritis** وفي تسكين الآلام القطنية **Lumbago** وآلام رضوح **traumata** الجهاز الحركي والألم القطني **lumbago** وخاصة آلام عسر الطمث **dysmenorrhea**، الذي يعتقد أن سببه فرط تركيز البروستاغلاندين **PGs** والاندوبيروكسيد **Endoperoxides**.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البرويونيك

TEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES



Ibuprofen R = H  
Ibuprofen R = CH<sub>3</sub>

(1) الإيبوبروفين (Prufen) Ibuprofen

الاستعمال:

□ مع ذلك، أظهرت دراسة حديثة أن الاستعمال المتزامن للإيبوبروفين والأسبيرين يمكن أن يتداخل سلباً بالتأثيرات الوقائية للقلب **cardioprotective** للأسبيرين ، على الأقل لدى الذين لديهم مرض قلبي وعائي .

□ وهذا بسبب أن الإيبوبروفين يمكن أن يرتبط على نحو قلوب مع إنزيم السيكلووكسيجيناز-1 (cox-1) في الصفائح ، وهذا مما يُحصر مقدرة الأسبيرين على تثبيط تخليق التروميكسان (Tromexann (TXA2 في الصفائح .

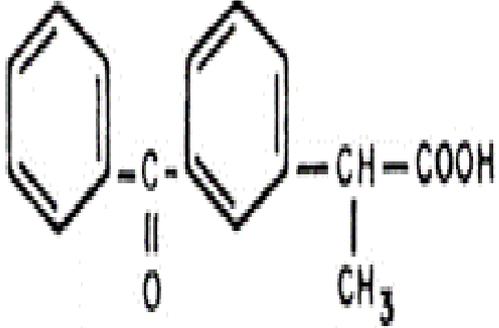
□ ويعطى بمقدار (1.2- 3.2) غ يومياً ثم ينقص المقدار بالتدرج .

□ يسبب استعماله أحياناً اضطرابات معدية -معوية معتدلة أقل تواتراً واضطرابات عصبية وجلدية . لا يعطى الإيبوبروفين للمقروحين ولا للحوامل . ولا يعطى للذين لديهم تحسس خاص للأسبيرين . ويجب مراقبة الكريات الدموية **blood profile** أثناء الاستعمال المديد .

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك

(2) كيتوبروفين (Ketoprofene) (Fastum, Kettese)



البنية: حمض (بنزويل-3 فينيل) -2 بروبيونيك، قريبة جدا من بنية فينوبروفين fenoprofen, نلاحظ في هذه البنية استبدال جذر بنزويل بجذر

الايروبوتيل في بنية الإيبوبروفين , مما أدى إلى تقوية التأثير الفارماكولوجي,

وقد جرى اكتشافه عام 1986 .

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- إضافة إلى تأثير الكيتوبروفين المشط للتخليق الحيوي للبروستاغلاندين، فهو يثبط أيضاً التخليق الحيوي للوكوترينينات leukotrienes وهجرة الكريات البيض إلى المفاصل الالتهابية، فهو مسكن للألم ومضاد للالتهاب.
- يستعمل في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) rheumatoid arthritis والفصال العظمي Osteoarthritis .
- يعطى بمقدار (150 - 300) ملغ في اليوم عن طريق الفم مع وجبات الطعام موزعة على عدة جرعات أو بشكل جيل gel . ويعطى أيضاً بشكل تحاميل.
- رغم أن فاعليته أقل من فاعلية الإندوميتاسين كمضاد للالتهاب وكمسكن، إلا أنه يسبب الأعراض الجانبية<sup>62</sup> نفسها التي يسببها الإندوميتاسين.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك

ETEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES

(3) كيتورولاك تروميثامين Ketorolac Tromethamine

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال

Ketorolac

□ هو أحد أدوية NSAIDs القوية المفعول المسكن للألم المتوسط والشديد والحاد. أُدخل الكيتورولاك في المداواة عام 1990 مسكناً للألم للاستعمال قصير المدة ولتسكين ألم الحكة العينية **ocular itching** الناتج عن التهاب الملتحمة التحسسي الفصلي. ويبيدي أيضاً فعالية مضادة للالتهاب ويثبط التخليق الحيوي للبروستاغلاندين.

□ استعمل في البداية بشكل أمبولات **ampules** حقن ثم لاحقاً بشكل فموي. وتشبه فعاليته المسكنة للألم تلك التي لمسكنات الألم المركزية إذ تعطي جرعة بمقدار 15-30 ملغ من الكيتورولاك تسكيناً للألم يعطيه 12 ملغ من المورفين (قرابة نصف الفعالية)، ولهذا فقد اعتُمد دواءً بديلاً للتسكين التخديري **narcotic analgesia**.

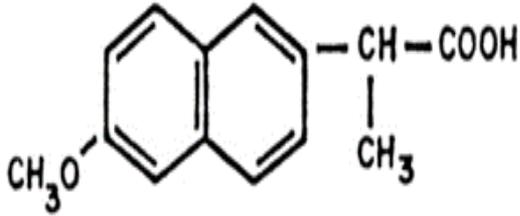
□ يستعمل بشكل كيتورولاك تروميثامين مسكناً للألم الحاد والمتوسط الشدة ويعطى بداية بمقدار 10-30 ملغ (حقناً عضلياً) حسب العمر أو 60 ملغ عن طريق الفم، ثم يخفض المقدار بالتدرج بحيث لا يزيد المقدار اليومي عن 40-120 ملغ حسب العمر.

□ يستعمل أيضاً بشكل قطرة عينية **eye-drop** وبسبب تأثيراته الجانبية المحتملة، فيجب ألا يستعمل لمدة أكثر من خمسة أيام.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك

ARYL-AND HETEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES



Naproxen

(4) نابروكسين (Naprosyn , Anaprox)

البنية: حمض (ميثوكسي -6 نافثيل -2) -2 بروبيونيك. يستعمل المصاوغ المرآتي اليمين (+) - (S), ولا تملك حلقة عطرية ثانية ليست على المستوى الفراغي non coplanar aromatic ring نفسه للحلقة الأولى. (انظر البند 2 في علاقة البنية - التأثير للمشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك الواردة أعلاه).

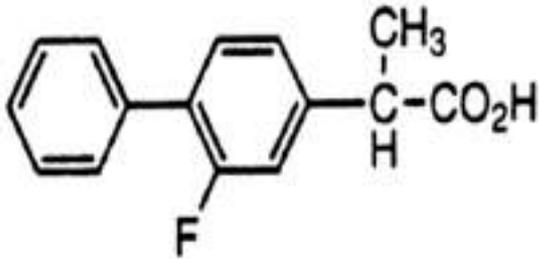
التأثير الفارماكولوجي والاستعمال

- يُعدّ نابروكسين أكثر مركبات NSAIDs شعبيةً، وأن المصاوغ المرآتي اليمين (+) - (S) أقوى من الميسر (-) - (R)
- يبدي فعالية مسكنة للألم قوية ولكنه أقل قوة من الأندوميتاسين (10%). أما تأثيره المولّد للقرحة المعدية فيقع في المرتبة الثانية حسب التسلسل بين المركبات التالية: سولينداك < نابروكسين < أسبيرين < إندوميتاسين < كيتوبروفين وتولميدين.
- يُستعمل نابروكسين مسكناً للألم ومضاداً للالتهاب. يستعمل في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) وفي معالجة الفُصَال العَظْمِيّ (OA) وفي تسكين آلام انقطاع الطمث (الضهي) Amenorrhia وفي النقرس الحاد.
- يعطى بمقدار (0.5-1) غ في اليوم عن طريق الفم أو بشكل تحاميل.
- يسبب استعمال نابروكسين الأعراض الجانبية نفسها التي يسببها الايبوبروفين.
- لا يعطى للحوامل pregnant أو المُرَضَّعات lactating women والأطفال أقل من عمر 16 سنة.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

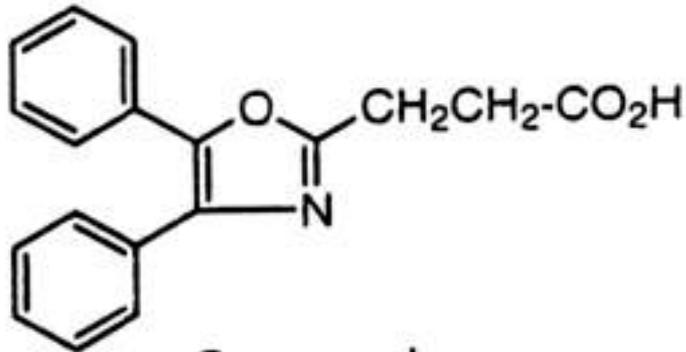
VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك

## ARYL-AND HETEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES



Flurbiprofen

• فلوربيروفين Flurbiprofen

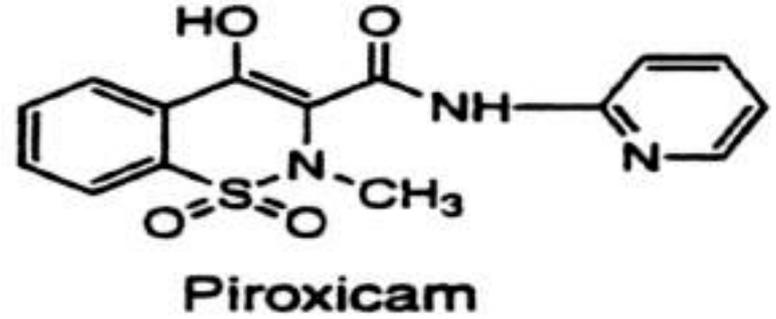
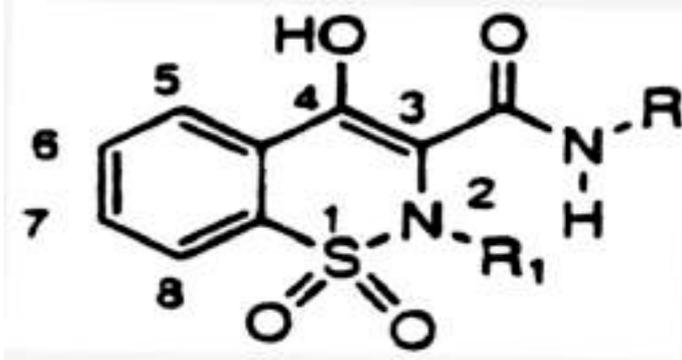


Oxaprozin

• أوكسابروزين Oxaprozin

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

## IX . مشتقات الأوكسيكام OXICAME



علاقة البنية - التأثير:

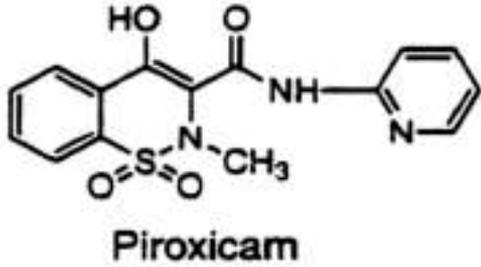
أُصطلح على تسمية هذا الصنف من مشتقات الحمض الإينولي من الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) بالأوكسيكام من قبل مجلس تسمية المركبات الكيميائية الأمريكي USAN Council ليصف سلسلة من مشتقات 4-هيدروكسيل -1, 2 بنزو ثيازين كربوكساميد 4-hydroxyl -1, 2 benzothiazine carboxamides التي تملك خواصاً مضادة للالتهاب ومسكنة للألم.

تتجلى الفعالية العظمى عندما يكون R1 جذراً ميثيلاً, و R جذراً عطرياً (aryl) أو عطرياً مغايراً (heteroaryl) إذ أن المتبادلات الألكيلية أقل فاعلية.

وقد تم تحضير العديد من هذه المركبات التي تختلف باختلاف الجذرين R و R1 (في البنية العامة أعلاه) وقد كان أول هذه المشتقات هو البيروكيسكام.

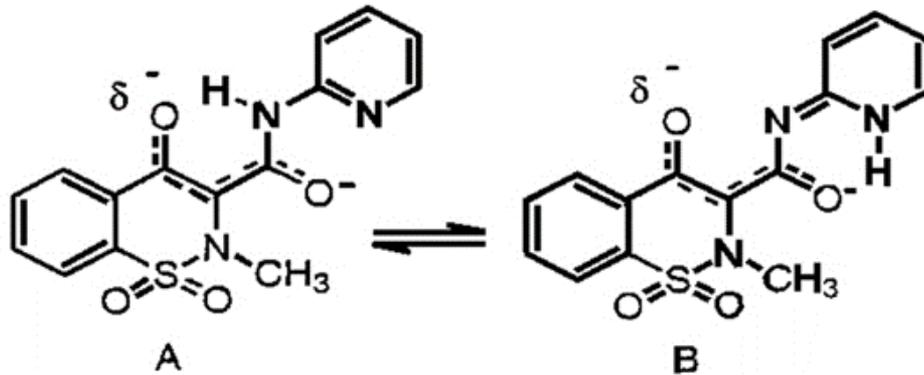
أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

IX . مشتقات الأوكسيكام OXICAME



(1) بيروكسيكام (Feldene)  
Piroxicam

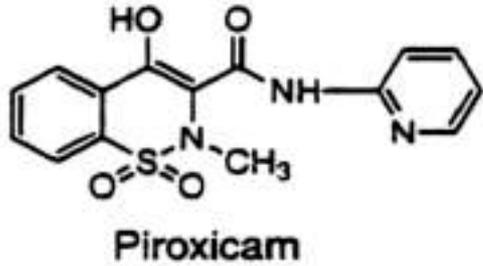
البنية: 4-هيدروكسي-2-ميثيل-2-N-بيريديل-1,2-1,2-بنزو ثيازين-3-كربوكساميد-1,1 دي أوكسيد. ويوجد على شكل مصاوغين صنويين A و tautomeral B والشكل B أكثرهما ثباتاً:



مصاوغان صنويان tautomeral

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)

IX . مشتقات الأوكسيكام OXICAME

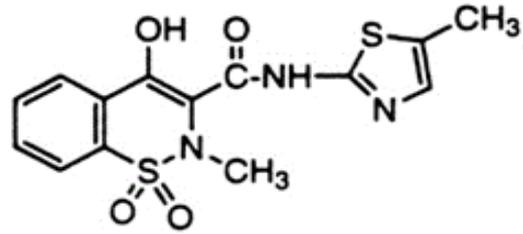


(1) بيروكسيكام Piroxicam (Feldene)

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- هو المركب الأوسع استعمالاً من مشتقات الأوكسيكام Oxicame بسبب انه يؤخذ مرة في اليوم. وهو يمثل صنفاً جديداً من المثبطات الحمضية للتخليق الحيوي للبروستاغلاندين. ويمتص بسرعة ويصل إلى مستواه الأعظمي في الدم خلال ساعتين من إعطائه فمويًا. لا يؤثر الطعام في توافره الحيوي، وأن عمره النصفى البلازمي قرابة 40 ساعة مما يسمح بإعطائه بجرعة مفردة يوميًا.
- يستعمل البيروكسيكام ( Feldene ) في المعالجة طويلة الأمد للالتهاب المفاصل الروماتويدي (RA) والفصال العظمي (OA) .
- يعطى بمقدار 20 -30ملغ يومياً كجرعة مفردة أو مقسمة على جرعتين.
- يسبب البيروكسيكام أعلى اختطار risk من التأثيرات الجانبية المعدية المعوية من بين مركبات NSAIDs، ولهذا فقد جرى تخليق عدة مشتقات من طلائع البيروكسيكام بطريق الهيدروكسيل الإينولي ( pivoxicam , droxicam , amipiroxicam ) بغية تخفيف تهيج الجهاز المعدي المعوي

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية  
(NSAIDs)



Meloxicam

IX . مشتقات الأوكسيكام OXICAME

(2) ميلوكسيكام (Mobic) Meloxicam

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

عندما أُدخل بداية في المملكة المتحدة جرى وصفه على أنه مشط للسكلواوكسيجيناز 2 (COX-2) ومع ذلك، فإن الميلوكسيكام أقل انتقائية من المشطين، السيليكوكسيب Celecoxib والروفيكوكسيب Rofecoxib، الانتقائيين لـ COX-2.

يُعد الميلوكسيكام من المُشَطات الانتقائية لـ COX-2 من بين مركبات الأوكسيكام Oxicame.

يُمتص الميلوكسيكام عندما يعطى فموياً ويرتبط بشدة مع بروتينات المصل، عمره النصفى البلازمي بين 15 - 20 ساعة ويسبب أقل التأثيرات الجانبية المعوية المعوية الخطيرة وهو أقل سمية على الكلية بالمقارنة مع مركبات NSAIDs .

يعطى الميلوكسيكام مرة واحدة بمقدار 7.5-15 ملغ يومياً حسب وصفة الطبيب.

# أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

X. مثبّطات السيكلوأوكسيجيناز-2 الانتقائية

## SELECTIVE CYCLOXYGENASE –2 INHIBITORS (COX-2 INHIBITORES)

يُعد الحصول على مثبّطات انتقائية للسيكلوأوكسيجيناز (**COX –2 inhibitors**) الانجاز الكبير في تطور الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) في السنوات الأخيرة.

أن تناقص حماية مخاطية المعدة (الذي يؤدي إلى اختطار تشكل القرحة) وتناقص الإرواء **perfusion** الكلوي المحرّض بأدوية NSAIDs ينتجان من تثبيط الـ **COX** غير الانتقائي.

وهكذا فتعد الأدوية مثل الأسبيرين والاندوميتاسين والديكلوفيناك والبيروكسيكام و**MNA-6** (المُسْتَقْلَب الفعال للنابوميتون) مثبّطات غير نوعية للـ **COX** , بينما تعدّ الأدوية مثل السيليكوكسيب والريفيكوكسيب والايثودولاك والميلوكسيكام والنوميسوليد مثبّطات نوعية للـ **COX –2**.

ويجب التذكير هنا أنه بعد تسويق هذه الأدوية تجارياً

تم سحب (نهاية عام 2004) الروفيكوكسيب من السوق التجاري من قبل الشركة الصانعة وألغي استعماله نظراً للتأثيرات الثانوية التي يسببها.

مع الاعتبار أن **COX 1** مفيد للمحافظة على العمليات الطبيعية التي تحمي الجهاز المعدي المعوي بتخفيف الإفراز الحمضي الكلي

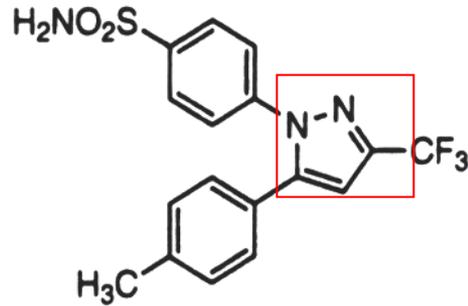
أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

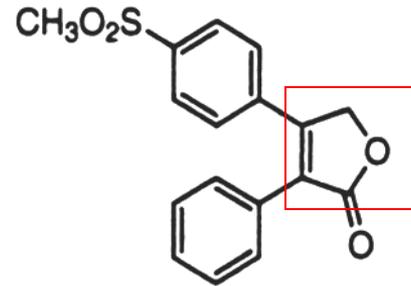
X. مثبّطات السيكلوأوكسيجيناز-2 الانتقائية

SELECTIVE CYCLOOXYGENASE -2 INHIBITORS

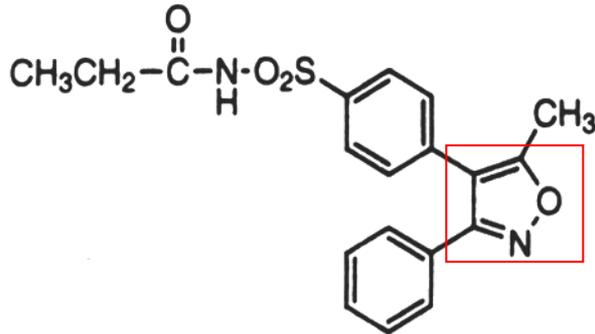
(COX-2 INHIBITORES)



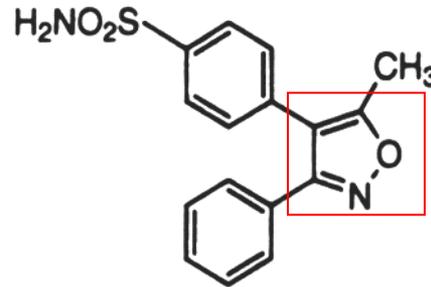
Celecoxib



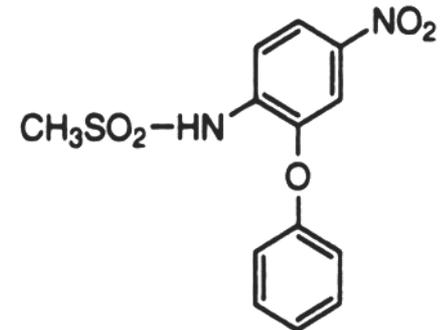
Rofecoxib



Parecoxib



Valdecoxib



Nimesulide

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

(NSAIDs)

X. مثبّطات السيكلوأوكسيجيناز-2 الانتقائية

COX-2 INHIBITORS

(COX-2 INHIBITORES)

(1) السيليكوكسيب (Celebra) (Celebex) Celecoxib

البنية: من مشتقات **دي آريل بيرازول** (الحلقة الخماسية المتبادلة مع حلقتين عطريتين، إحداهما تحمل مجموعة سلفاميدية.

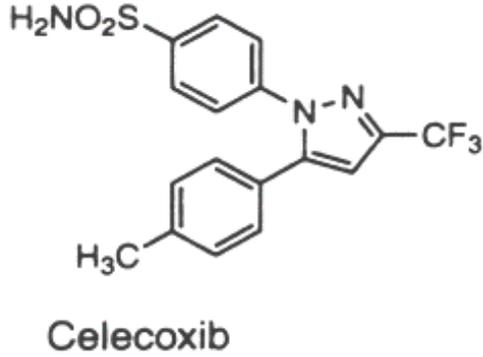
التاثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يعد السيليكوكسيب أول الأدوية المثبّطة للسيكلوأوكسيجيناز 2 (COX-2 inhibitor) المسوقة تجارياً عام 1997.

يستعمل السيليكوكسيب لمعالجة أعراض التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) والفصال العظمي (OA)، وتسكين الألم الحاد، وألم الدورة الحوضية الشهرية. والفائدة الحقيقية منه انه يسبب تأثيرات ثانوية أقل في الجهاز الهضمي بالمقارنة مع الأدوية التقليدية الأخرى من أدوية NSAIDs..

يُمتص السيليكوكسيب على نحو جيد ويخضع إلى استقلاب تأكسدي سريع بواسطة CYP2C9 ليعطي مُشتقلباته غير الفعالة. ومن الجدير بالذكر أن هناك تأثير دوائي drug interaction ممكن بين السيليكوكسيب والوارفارين لأن المُصاوغ الفعال للوارفارين يتدرّك على نحو رئيسي بواسطة CYP2C9 في الكبد نفسه.

يستعمل السيليكوكسيب بمقدار (100 – 200) ملغ يومياً عن طريق الفم.



أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

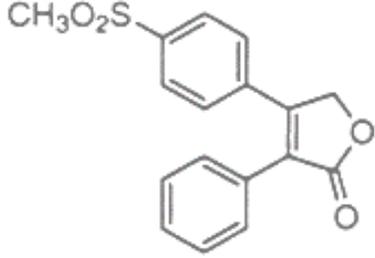
(NSAIDs)

X. مثبّطات السيكلوأوكسيجيناز-2 الانتقائية

SELECTIVE CYCLOXYGENASE -2 INHIBITORS

(COX-2 INHIBITORES)

(2) الروفيكوكسيب (Vioxx) Rofecoxib



Rofecoxib

كان الروفيكوكسيب الدواء الثاني من مثبّطات COX-2 المسوّقة تجارياً كدواء مضاد للالتهاب غير ستيرويدي.

استعمل الروفيكوكسيب في معالجة أعراض التهاب المفاصل الروماتويدي والفُصال العظمي، ولأجل تسكين الألم الحاد لدى البالغين، ولتسكين ألم عسر الطمث وكان يعطى بمقدار (12.5 – 50) ملغ في اليوم عن طريق الفم.

وقد أوقفت الشركة الدوائية التي أنتجته استعماله في نهاية عام 2004 نظراً للآثار الجانبية التي سببها خلال استعماله مدة 5 سنوات بسبب اضطرابات وعائية دموية.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

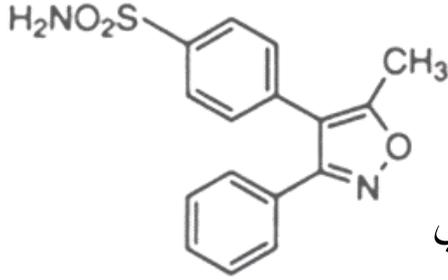
(NSAIDs)

X. مثبّطات السيكلوأوكسيجيناز-2 الانتقائية

SELECTIVE CYCLOXYGENASE -2 INHIBITORS

(COX-2 INHIBITORES)

(3) فالديكوكسيب (Valdecoxib) Bextra)



Valdecoxib

أدخل الفالديكوكسيب في المداوة أواخر عام 2001 , ويستعمل كما في السيليكوكسيب والروفيكوكسيب,

ويعطى بمقدار 10 ملغ يومياً في معالجة أعراض التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي وبمقدار 40 ملغ يومياً في تسكين ألم عسر الطمث.

وقد أوقفت الشركة الدوائية التي أنتجته استعماله في نهاية عام 2004 نظراً للأثار الجانبية التي سببها خلال استعماله مدة 5 سنوات بسبب حوادث قلبية وعائية.

أدوية مسكنات الألم -خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

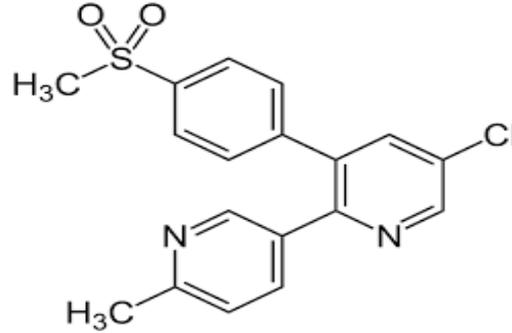
(NSAIDs)

X. مثبّطات السيكلوأوكسيجيناز-2 الانتقائية

SELECTIVE CYCLOXYGENASE -2 INHIBITORS

(COX-2 INHIBITORES)

(4) ايتوريكوكسيب (Etoricoxibe) (Toricox)



*Etoricoxibe*

ايتوريكوكسيب هو الأحدث من مشتقات دي أريل بيريميدين diarylpiperidine (من شركة ميرك وشركائها 2002), وهو مركب تخليقي جديد من المثبّطات الانتقائية لانزيم السيكاوأوكسيجيناز -2 .

يملك خواصا خافضة للحرارة ومسكنة للألم وخواصا كامنة مضادة للورم potential antineoplastic .

يستعمل ايتوريكوكسيب في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis والفصال العظمي osteoarthritis والتهاب الفقار الرّوماتويديّ ankylosing spondylitis وألم الظهر المزمن low back pain وألم التهاب المفاصل النقرسيّ acute gouty arthritis ،

ويعطى بمقدار من 30 إلى 120 ملغ يوميا، ويجب الحذر من استعماله مع مضادات التخثر.

يسبب التأثيرات الثانوية نفسها لمثبّطات السيكلوأوكسيجيناز2 الانتقائية التي تتضمن اضطرابات هضمية (غثيان ، قيء ، إسهال ) وجلدية وعصبية وأحيانا نزفا دمويا .