جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر ك .ص .دوائية متقدمة

المحاضرة الثانية

# أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

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

٢٠٢٣--٢٠٢٤

أ . د عادل نوفل

© حقوق الطبع محفوظة

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

## مقدمة

- تشتمل زمرة مسكنات الألم وخافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية مجموعة متنوعة من الأدوية كالأسبيرين والباراسيتامول (الأسيتامينوفين) والبروبيفينازون والمشتقات الحمضية الألكيلية الآريلية (العطرية) وبعض المركبات الأخرى ذات القرابة البنيوية 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 (تمييزاً لها عن الكورتيزون ومشتقاته) مقدرة على خفض الحرارة بالإضافة إلى كونها مضادة للالتهاب Anti–inflammation.
- يُعد الأسبيرين، حمض أسيتيل ساليسيليك، هو الدواء الأُنموذج لهذه الزمرة الدوائية، فهو مسكن للألم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب (له خاصية أخرى مضادة لتكدُّس الصفيحات)؛ هناك أيضاً مركبات تملك خاصيَّة 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 – ANTIPYRETICS AND NON–STEROIDAL ANTI–INFLAMMATORY DRUGS (NSAIDs)

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

- ارتبط التطوُّر المبكر للأدوية المسكنة للألم والمضادة للالتهاب على نحو وثيق بالاعتقاد السائد آنذاك أن تخفيض الحرارة أو "شفاء" الحُمَّى هو بحد ذاته نهاية المرض. فالأدوية التي تحرِّض انخفاض درجة حرارة الجسم المصاب بالحُمّى كانت تُعدّ ذات قيمة بالغة في المداواة.
- تم اقترن إهمال هذا الاعتقاد على نحو متزايد مع الإدراك أن الحُمَّى 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 تزل تستعمل على نحو واسع لتخفيف شدة الصداع والآلام المتوسطة، فإنها تستعمل على نحو واسع أيضاً في المعالجة المنهجية لحُمَّى الروماتيزم **rheumatic fever** والتهاب المفاصل الروماتويدي **rheumatoid arthritis (RA)** والفُصال العظمي **osteoarthritis (OA)**
- كان ولم يزل لتأثير الساليسيلات في تخفيف شدة الأعراض الالتهابية لحُمّى الروماتيزم الأثر العظيم في المداواة حتى بعد قدوم وتطوّر القشرانيات الستيرويدية (الكورتيكوستيرويدات) **corticosteroids**، علماً بأن الستيرويدات ليست أكثر فاعلية من الساليسيلات في منع المضاعفات القلبية لحُمّى الروماتيزم.

# أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية
# ANALGESIC – ANTIPYRETICS 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 مُسْتَبْعِدات الألم antalgicsلتمييزها عن تلك التي يصطلح عليها المسكنات التخديرية (المخدِّرة) narcotic analgesicsالتي يطلق عليها فعلاً المسكنات الحقيقية True analgesics، مثل المورفين.
- ازدادت البحوث على نحو كبير جراء ملاحظة دور البروستاغلاندينات (Prostaglandins (PGsالهام في العمليات الالتهابية، فالأدوية مثل الأسبيرين والاندوميتاسين تُثبِّط تخليق البروستاغلاندينات في العديد من النُّسج. ثم تبين لاحقاً أن جميع أصناف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية تثبِّط على نحو قوي انقلاب (تحوُّل) حمض الأراكيدونيك arachidonic acidإلى البروستاغلاندين PGE2.

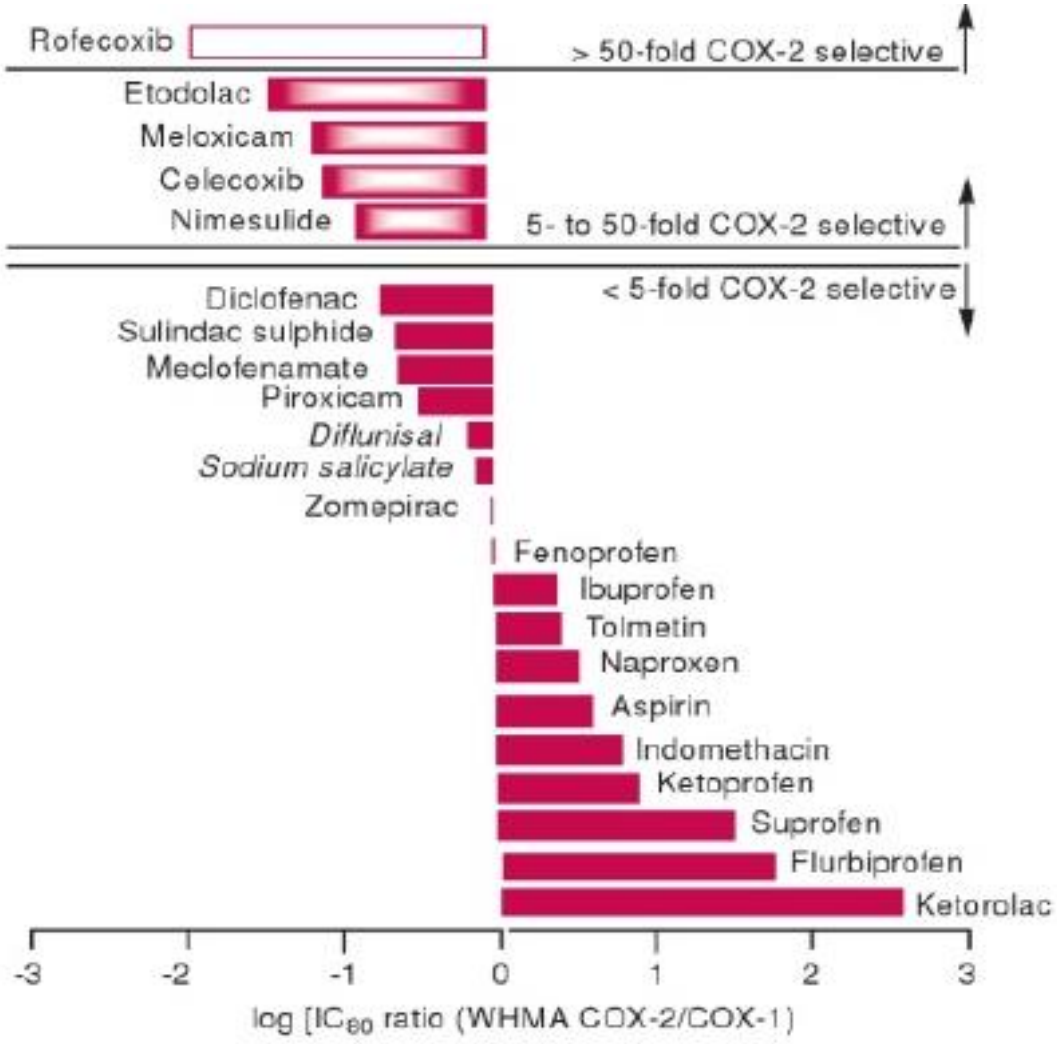
- إذ يحدث هذا التثبيط في مرحلة انقلاب حمض الأراكيدونيك، الذي يتحرر تحت تأثير إنزيم الفُسفوليباز Aفي النُسج المصابة بالالتهاب، بفعل إنزيم synthetase (مُخَلِّقة) البروستاغلاندين(H2) Prostaglandin H2 Synthetase، الذي يدعى الآن سيكوأوكسيجيناز cyclooxygenase (COX)، إلى بيروكسيدين اثنين حلقيين داخليين cyclic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

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

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

- ويُعرف حالياً أن البروستاغلاندين PGG2 وPGH2 يسببان تقبُّض الأوعية vasoconstriction والألم. وهذان البروستاغلاندينيان ينقلبان بدورهما إلى PGE2وPGF2d، اللذين يمكن أن يُسبِّبا الألم وتوسيع الأوعية vasodilatation. يختلف هذا التأثير لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية باختلاف كل نوع منها ويُعد مُناوعاً 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 ١ (COX–1) والسيكلوأوكسيجيناز ٢ (COX–2).
- ولهذا فهناك مضادات التهاب غير ستيرويدية مثبِّطة للسيكلوأوكسيجيناز ١ (COX–1 inhibitors) ومضادات التهاب غير ستيرويدية مثبِّطة للسيكلوأوكسيجيناز ٢ (COX–2 inhibitors).
- وفي الحقيقة أن معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية تثبّط COX–1 و COX–2لكن مع اختلاف في الانتقائية.
- ويمكن لمثبّطات الـ COX–2أن تلغي التأثيرات الثانوية التي تسببها NSAIDs التي تثبّط COX–1، مثل التأثيرات على المعدة والكلية.

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




الجدول (٢–٢): تصنيف أدوية NSAIDs وفقا لفعاليتها المثبطة النسبية بين COX–1 و COX–2

يشير الجدول(٢–٢) إلى تصنيف فعالية (NSAIDs) حسب الانتقائية النسبية لتثبيط COX–2 إلى COX–1حسب اربع مجموعات:

الأولى، تشمل NSAIDsالتي تثبط كلا الإنزيمين COX–1وCOX–2مع قليل من الانتقائية.

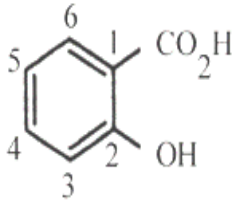
الثانية ، تشمل NSAIDsالتي تثبط بانتقائية لل COX–2من ٥ – ٥٠ ضعف ،

الثالثة ، تشمل NSAIDsالتي تثبط بانتقائية لل COX–2اكبر من ٥٠ ضعف .

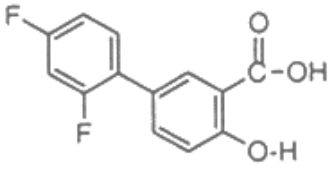
الرابعة ، تشمل NSAIDsالتي تثبط بشكل ضعيف كلا الإنزيمين .

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

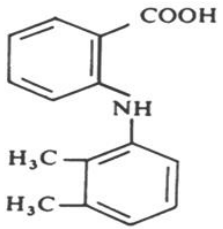
## علاقة البنية – التأثير العامة لمسكنات الألم ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية(SAR)



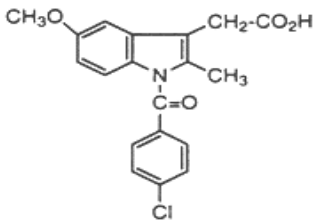
Salicylate الساليسيلات



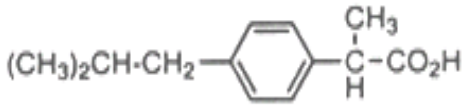
Diflunisal



Acide méfénamique



Indomethacin



Ibuprofen

١) يجب أن يحتوي الجزيئ على مجموعة حمض مُؤينة **ionizable acid** ونظام حلقي آريلي (عطري) **aromatic ring system**(الأسبيرين ، مثالا).

٢) إن جود حلقة عطرية ثانية ليست على المستوى الفراغي **non coplanar aromatic ring** نفسه للحلقة الأولى يزيد الفاعلية الفارماكولوجية من خلال تقوية ارتباطات التآثر **interaction**مع المستقبلات **receptors**.( مشتقات حمض الانترانيليك–حمض ميفيناميك)

٣) إن وجود ذرتا كربون بين الشحنة الأنيونية **anionic charge**والحلقة العطرية هو الأمثل **optimal** للفعالية، ( اندوميثاسين) بينما وجود ٣ – ٤ ذرات كربون ينقص الفعالية.

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

٥) إن المُصاوغ **S–isomers** هو الأكثر فاعلية.

٦) إن زيادة حجم **size**جذر الألكيل (إيثيل، بروبيل ...) 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 NSAIDsوأدوية مُثبطات السيكلواوكسيجيناز ( (COX Inhibitorsهو 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. مثبَّطات السيكلوأوكسيجيناز ٢ 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:**

أُدخلت ساليسيلات الصوديوم عام ١٨٧٥ في المداواة من قبل بوس Buss، تبعها إدخال ساليسيلات الفينيل (١٨٨٦) 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 ١٨٩٩. وجرى اختباره وأُدخل في الطب من قبل دريزر Dreser (1899, ) الذي اطلق عليه اسم aspirin عبر أخذ 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.

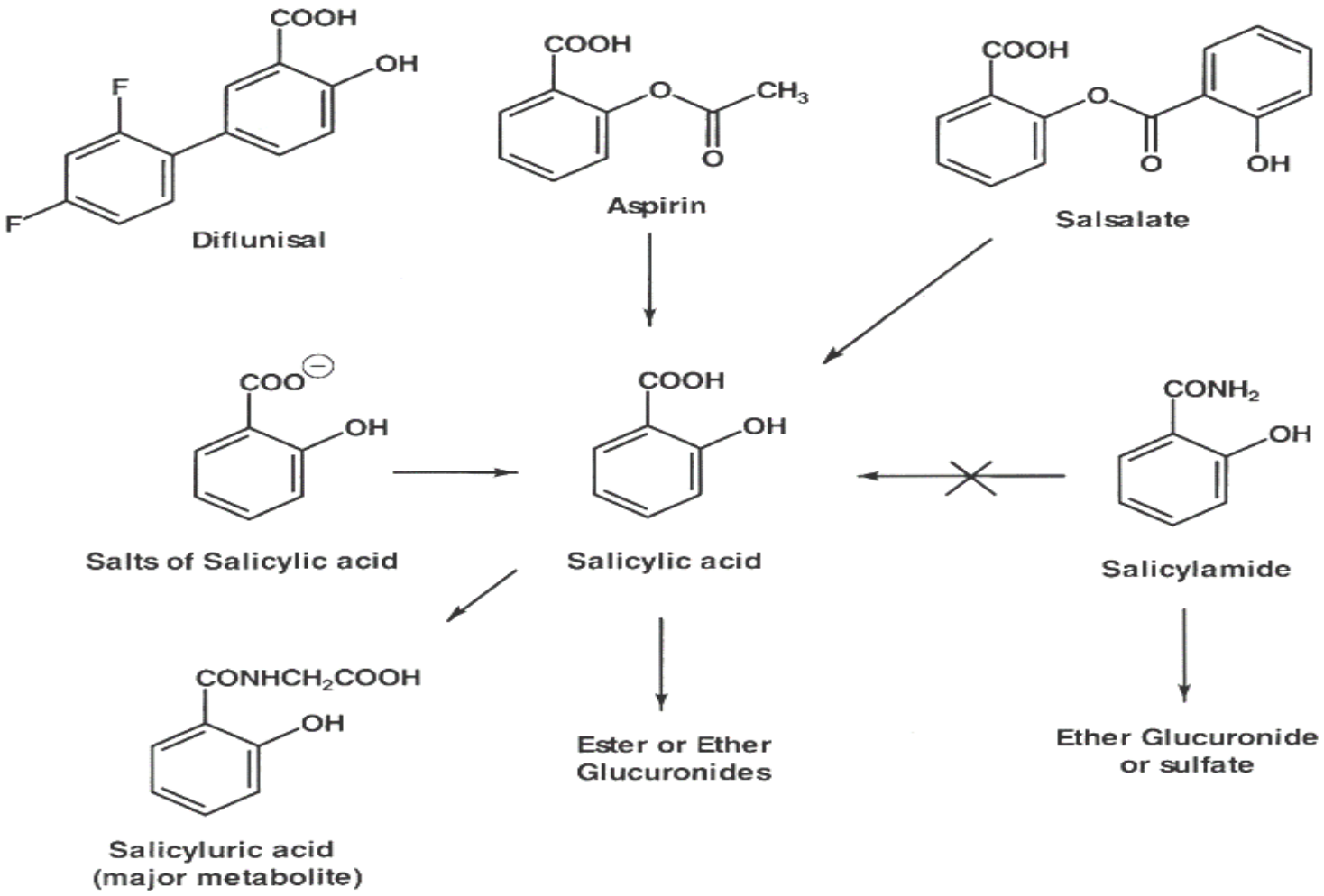
لقد سُوقت معظم أدوية حمض الساليسيليك (يُطلق عل معظمها الساليسيلات) إما كأملاح لحمض الساليسيليك (صوديوم، مغنيزيوم، بزموث، كولين أو تري إيثانول أمين) أو كمشتقات إيسترية ester(أسبيرين، سالسالات )أو أميديه ) amide ( ساليسياميد )

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

## I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات

## ASPIRIN AND SALICYLIC ACID DERIVATIVES: SALICYLATE

تبين اللوحة (٢–٦) الساليسيلات ومستقلباتها.

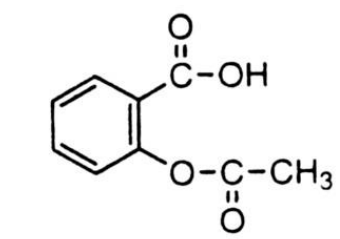


# أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

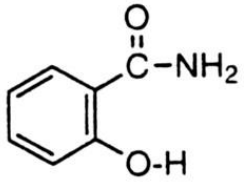
## I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات

## ASPIRIN AND SALICYLIC ACID DERIVATIVES: SALICYLATE

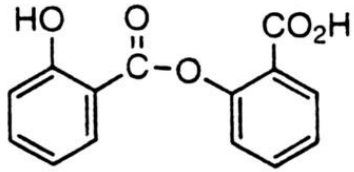
تبين (اللوحة٢– ٧ ) معظم مشتقات حمض الساليسيليك المستعملة في المداواة.



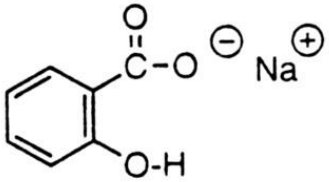
Acetylsalicylic acid



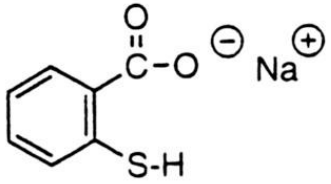
Salicylamide



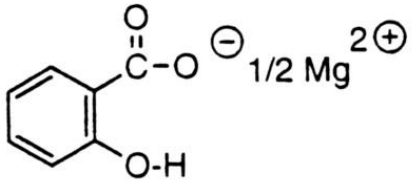
Salsalate



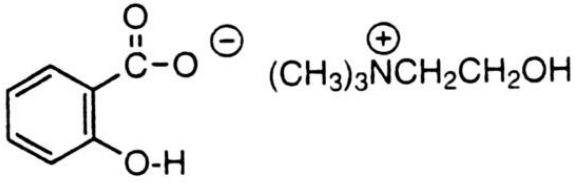
Sodium salicylate



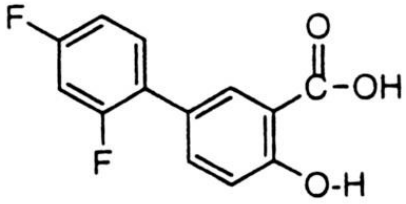
Sodium thiosalicylate



Magnesium salicylate



Choline salicylate



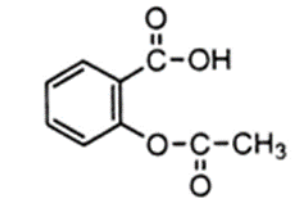
Diflunisal

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

## I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات

## ASPIRIN AND SALICYLIC ACID DERIVATIVES: SALICYLATE

### (١) الأسبيرين :Aspirin




Acetylsalicylic acid

Aspirin

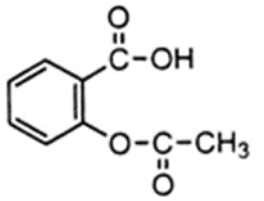
**الصفات Characteristics**: يوجد الأسبيرين بشكل بلورات أبرية دقيقة أو مسحوق ناعم، عديم الرائحة، ذو طعم حلو ثم حمضي واخز. ينصهر بدرجة ١٥٧م ، يتصعّد sublimatesدون أن يتفكك بالحرارة الخفيفة، قليل الانحلال في الماء البارد، ينحل بزيادة في الماء الحار، ينحل في الكحول والأثير والزيوت. إذا سخن لدرجة عالية من الحرارة يتفكك إلى فينول وغاز ثنائي أُكسيد الكربون.

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

**التأثير الفارماكولوجي والاستعمال**:

- يُعد الأسبيرين دواء الاختيار للساليسيلات في معالجة الروماتيزم rheumatismويعد المركب النموذجي لزمرة الساليسيلات المسكنة والخافضة للحرارة والمضادة للتفاعل الالتهابي. يُعد الأسبيرين من المركبات عظيمة الأهمية في مداواة الألم، فقد استُعمل منذ عام ١٨٩٩ ولم يزل يستعمل حتى الآن.

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



Acetylsalicylic acid

## I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات

### (١) الأسبيرين :Aspirin

**التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:**

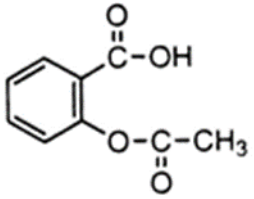
- يتمتع الأسبيرين بتأثير مُسكن للألم Analgesic ينتج من تأثيره المركزي centralالمثبِّط لبعض مراحل التخليق الحيوي للبروستاغلاندين Prostaglandine من خلال تثبيط إنزيم مُخلِّقة البروستاغلاندين Prostaglandine–synthetase أو السيكلوأوكسيجيناز (COX)، وكذلك من خلال تأثيره المحيطي peripheral المثبط للشعور بالألم.

- 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.

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

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

## I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات



Acetylsalicylic acid

### (١) الأسبيرين :Aspirin

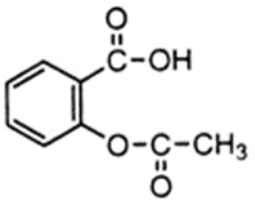
التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- وأخيراً يتمتع الأسبيرين بتأثير مضاد للتخثر( مُضاد تكدس الصُفيحات **Antiplatelet aggregation** )حيث يثبط عملية تكدّس 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 الصُفيحة بشكل غير قلوب **irreversibly** فانه يعطل فعلها الفيزيولوجي بشكل مستديم (عمر الصفيحة من ٧–٩ أيام ).
- ويستعمل الأسبيرين لأجل هذه الغاية في الوقاية من تشكل الخثرة **Thrombus** في الأوعية الدموية وذلك بمقدار قرابة ٨١ ملغ يومياً (ما يعادل الجرعة المُفضَّلة للأطفال).

- يُنصح بإيقاف استعماله قبل العمليات الجراحية بمدة معينة (عمر الصُفيحات الدموية أي ٨–١٠ يوم).

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

## I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات



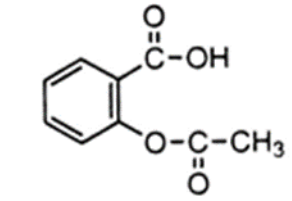
Acetylsalicylic acid

### (١) 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 اختلاطات عقلية.
- أما تأثيرات الأسبيرين الجانبية فتتجلى بظهور تفاعلات تحسسية وتشكل وَذَمات 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 القُلاء Alcalosis والحُماض الكيتوني Ketoacidosis.




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

## I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات

### (١) الأسبيرين :Aspirin

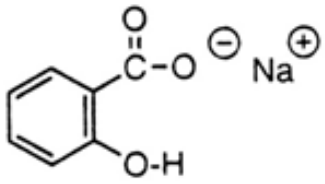
Aspirin

### المقادير اليومية للأسبيرين

- يستعمل الأسبيرين بمقدار ٠,٣ –٥ 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 أقراص فوارة effervescentأو بشكل كبسولات متمحفظة بشكل دقيق Microencapsulation حيث يكون تأثيرها الموضعي المخرش في المعدة خفيفاً.
- يستعمل الأسبيرين أيضا بمقدار يومي ٨١ ملغ (ما يعادل الجرعة المُفضَّلة 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 الخُثارِيّة thrombotic stocks ، علما بان الساليسيلات الأخرى وأدوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs لم تبد مثل هذه التأثيرات .

مضادات الاستطباب Counter indications: ١) لا يعطى الأسبيرين في حالة القرحة المعدية أو المعوية ٢) ولا يعطى الأسبيرين في حالة نزف الدم، وكذلك ٣) لا يعطى الأسبيرين الفوّار للمحميين عن الملح.

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



Sodium salicylate

## I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات

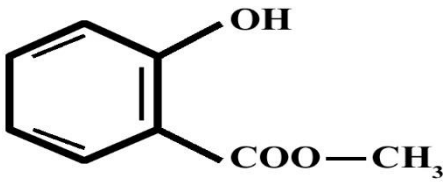
### (٢) ساليسيلات الصوديوم: Sodium Salicylate

- تستحصل بمعالجة حمض الساليسيليك مع كربونات الصوديوم (وليس مع هيدروكسيد الصوديوم لانه يتفاعل ايضاً مع الوظيفة الفينولية).
- توجد ساليسيلات الصوديوم بشكل إبر حريرية أو صفيحات لماعة. طعمها 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 articular rheumatism وكانت، حتى مجيء الكورتيزون، من أهم المركبات المستعملة للمعالجة.

- تعطى بمقدار (٣ –١٥) غراماً مجزأة على عدة دفعات باليوم عن طريق الفم ممزوجة مع بيكربونات الصوديوم. وتعطى حقناً بالوريد من محلول تركيزه (١٠%) 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

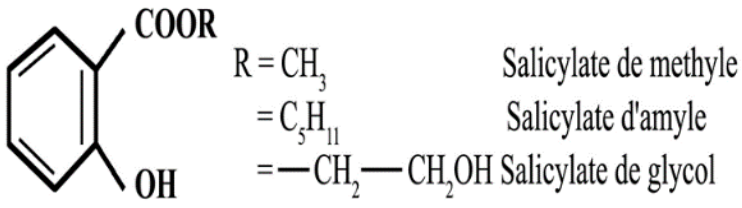
### (٣) ساليسيلات الميثيل :Methyl Salicylate

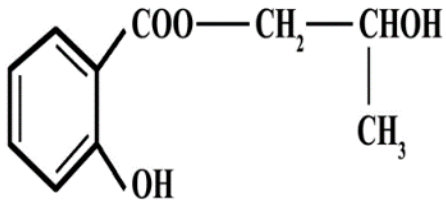
**الصفات:**

- 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 التصبين **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...:

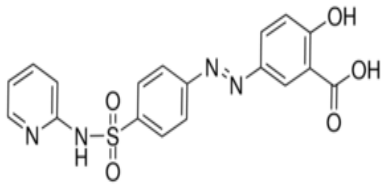


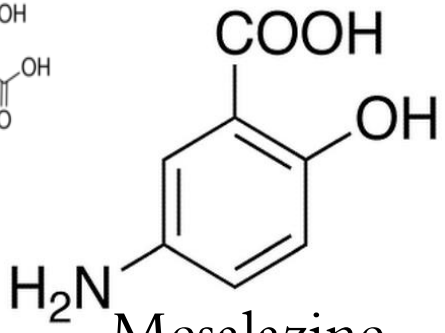

Salicylate de propylene-glycol

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

## I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الـ



Sulfasalazine



Mesalazine

### (٥) ميسالازين Mesalazine( Mesacol)

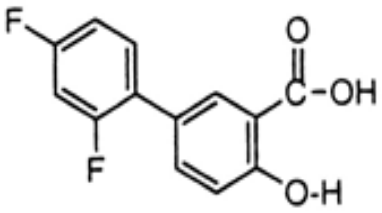
- البنية: 5-amino-2-hydroxybenzoic acid
  أو 5-aminosalicylic acid (5-ASA)

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

- يستعمل ميسالازين في معالجة الْتِهابُ المُسْتَقيم التقرحي النشط **active ulcerative proctitis** مثل داءُ كُرون (داءُ الوَرَم الحُبَيبِيّ الالْتِهابِيّ الهَضْمِيّ المُزْمِن) و الْتِهابُ القَولون التقرحي **ulcerative colitis**.
- يعطى بمقدار ٤٠٠–٨٠٠ ملغ يوميا فمويا( يجب ألا تشطر أو تمضغ الأقراص أو الكبسولات ).يسبب استعماله اضطرابات هضمية بطنية واحيانا نزف شرجي واضطرابات عصبية ( دوار واضطرابات عينية )

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

## I . الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات



Diflunisal

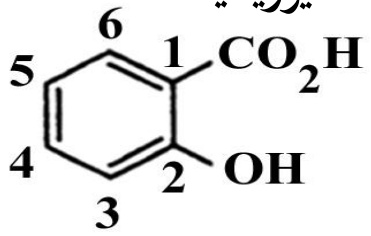
### (٦) ديفلونيزال Diflunisal (Dolobide)

- الديفلونيزال دواء ذو مفعول أطول وأكثر فعالية من الأسبيرين بسبب وجود المجموعة ٢,٤–دي فلوروفينيل الكارِهٌ للماء hydrophobicالمرتبطة في الموقع رقم ٥ 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 أحداثا للمُضاعفات المعدية المعوية.
- أدخل الديفلونيزال في المداواة عام ١٩٨٢ ويستعمل لمعالجة ألم ما بعد العمليات الجراحية الخفيف والمتوسط بشكل أقراص وكذلك ألم التهاب المفاصل الروماتويدي ( rheumatoid arthritis (RA والفُصال العظمي osteoarthritis (OA).
- يعطى بقدار يومي: ٢٥٠ – ٥٠٠ ملغ.

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

## I. الأسبيرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات



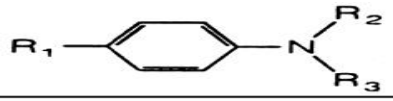

Salicylate الساليسيلات

- Sodium Thiosalicylate ثيوساليسيلات الصوديوم
- Magnesium Salicylate ساليسيلات المغنيزيوم
- Choline Salicylate ساليسيلات الكولين
- Salophene سالوفين
- Phenyl Salicylate ساليسيلات الفينيل
- Salicylamide and derivatives الساليسلاميد ومشتقاته

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

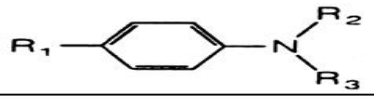
## II . مشتقات الأنيلين والبارا – أمينو فينول: الأسيتامينوفين (الباراسيتامول) والمُضاهئات

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




| Compound | Structure | | | Name |
|---|---|---|---|---|
| | $R_1$ | $R_2$ | $R_3$ | |
| C-1 | —H | —H | —H | Aniline |
| C-2 | —H | —H | —C(=O)—$CH_3$ | Acetanilid |
| C-3 | —OH | —H | —H | *p*-Aminophenol |
| C-4 | —H | —H | —C(=O)—H | Formanilid |
| C-5 | —H | —H | —C(=O)—$C_6H_5$ | Benzanilid |
| C-6 | —H | —H | —C(=O)—$C_6H_4$—OH | Salicylanilide (not an analgesic, but is an antifungal agent) |
| C-7 | —H | —$CH_3$ | —C(=O)—$CH_3$ | Exalgin |
| C-8 | —OH | —H | —C(=O)—$CH_3$ | Acetaminophen |
| C-9 | —$OCH_3$ | —H | —H | Anisidine |
| C-10 | —$OC_2H_5$ | —H | —H | Phenetidine |
| C-11 | —$OC_2H_5$ | —H | —C(=O)—$CH_3$ | Phenacetin |
| C-12 | —$OC_2H_5$ | —H | —C(=O)—$CHCH_3$(OH) | Lactylphenetidin |
| C-13 | —$OC_2H_5$ | —H | —C(=O)—$CH_2NH_2$ | Phenocoll |
| C-14 | —$OC_2H_5$ | —H | —C(=O)—$CH_2OCH_3$ | Kryofine |
| C-15 | —OC(=O)—$CH_3$ | —H | —C(=O)—$CH_3$ | *p*-Acetoxyacetanilid |

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



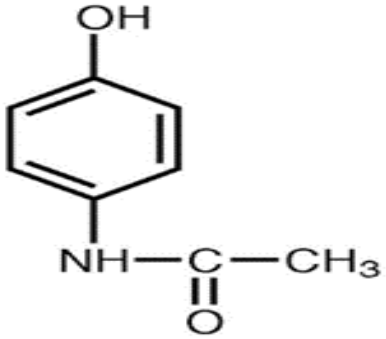
| Compound | Structure $R_1$ | $R_2$ | $R_3$ | Name |
|---|---|---|---|---|
| C-1 | —H | —H | —H | Aniline |
| C-2 | —H | —H | —C(=O)—$CH_3$ | Acetanilid |
| C-3 | —OH | —H | —H | *p*-Aminophenol |
| C-4 | —H | —H | —C(=O)—H | Formanilid |
| C-5 | —H | —H | —C(=O)—$C_6H_5$ | Benzanilid |
| C-6 | —H | —H | —C(=O)—(2-HO-$C_6H_4$) | Salicylanilide (not an analgesic, but is an antifungal agent) |
| C-7 | —H | —$CH_3$ | —C(=O)—$CH_3$ | Exalgin |
| C-8 | —OH | —H | —C(=O)—$CH_3$ | Acetaminophen |
| C-9 | —$OCH_3$ | —H | —H | Anisidine |
| C-10 | —$OC_2H_5$ | —H | —H | Phenetidine |
| C-11 | —$OC_2H_5$ | —H | —C(=O)—$CH_3$ | Phenacetin |
| C-12 | —$OC_2H_5$ | —H | —C(=O)—$CHCH_3$ (OH) | Lactylphenetidin |
| C-13 | —$OC_2H_5$ | —H | —C(=O)—$CH_2NH_2$ | Phenocoll |
| C-14 | —$OC_2H_5$ | —H | —C(=O)—$CH_2OCH_3$ | Kryofine |
| C-15 | —OC(=O)—$CH_3$ | —H | —C(=O)—$CH_3$ | *p*-Acetoxyacetanilid |
| C-16 | —OC(=O)—(2-OH-$C_6H_4$) | —H | —C(=O)—$CH_3$ | Phenetsal |
| C-17 | —$OCH_2CH_2OH$ | —H | —C(=O)—$CH_3$ | Pertonal |

للوحة (٢-٨) : معظم المركبات المشتقة من الأنيلين

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

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

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




**Paracetamol**

البنية: N – أسيتيل بارا–أمينوفينول APAP، ٤–هيدروكسي أسيتانيليد.

الاستعمال:

- يستعمل الأسيتامينوفين. خافضاً للحرارة ومسكناً للألم، خاصة للأشخاص المتحسسين من الأسبيرين
- ومع أنه لا يملك خاصة 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 ميِّزة له في الاستعمال عند الأطفال.

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

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

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

**الاستعمال:**

- يستعمل بمفرده تحت أسماء تجارية عديدة (Panadol ,Tempera, Tylenol ) و ويستعل بالمشاركة مع الكودئين (Tylenol 3) ، أو مع الهيدروكودون (Vicodin) ، أو مع اوكسي كودون ( Percocet ) لمعالجة الألم المتوسط والخفيف الشدة وتخفيض الحرارة .

- وبالرغم من أنه دواء مأمون للألم، فيجب اتخاذ بعض الاحتياطات، بما في ذلك عدم تجاوز الجرعات اليومية العظمى ٤ غرام. والمقدار اليومي الذي يُنصح به للمرضى الكحوليين المزمنين أو الذين لديهم مضاعفات كلوية هو ٢ غرام يومياً عن طريق الفم .

- ان تناول الكافئين والكحول معا ، يمكن أن يزيد اختطار السمية الكبدية للأسيتامينوفين المتواسطة بالكحول، يعطى دواء N–acetylcysteine نمطيا كترياق antidote لمعالجة التسمم الأسيتامينوفين حتى قبل أن تقاس مستويات الأسيتامينوفين في الدم .

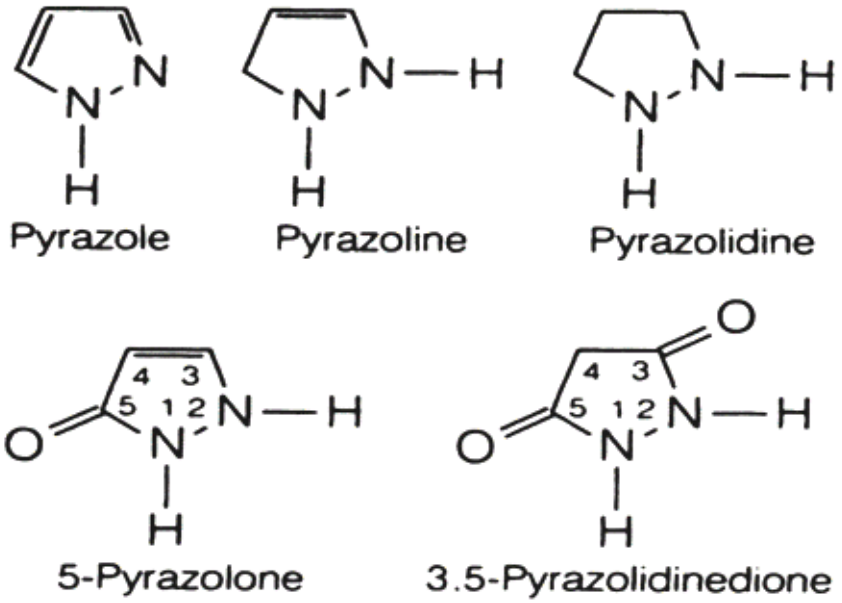
# أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

## 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 الخُماسية وهي البيرازولين والبيرازوليدين على التوالي. توجد حلقة البيرازولين المُتبادلة في العديد من الأدوية ، منها ما هو مشتق من ٥ – بيرازولون ، وبعضها مشتق من ٣و٥ –بيرازليدين دي اون **Pyrazolidinedione**، كما هو مبين في اللوحة (٢–١١) .



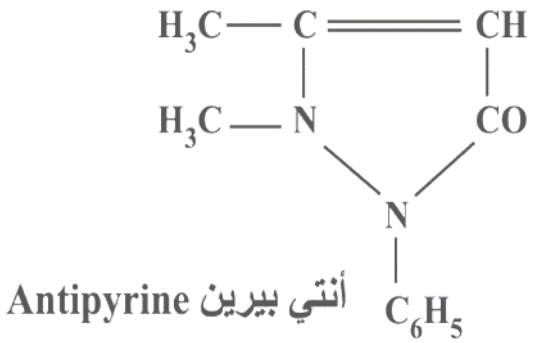

ا اللوحة (٢–١١) : تسمية بنى مشتقات حلقة البيرازول

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

## III . مشتقات البيرازول Pyrazole Derivatives

### مشتقات البيرازولون والبيرازوليدين دي اون

### Pyrazolone and Pyrazolidinedione Derivatives



أنتي بيرين Antipyrine

## (١) أنتي بيرين Antipyrineأو فينازون Phenazone

**البنية**: ٢، ٣ –دي ميثيل ١–فينيل ٥–بيرازولون، يدعى أيضاً انالجزين Analgésin.

**الاستعمال:**

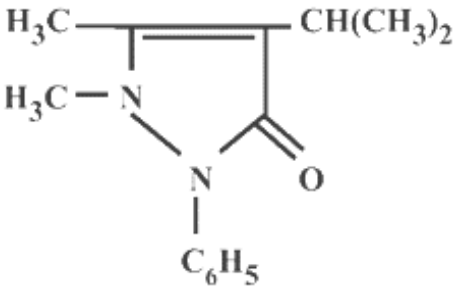
- مسكن للألم خافض للحرارة ومضاد للالتهاب بمقدار 1 – 4 غ باليوم (برشام أو جرعة).
- يتمتع الأنتي بيرين أيضاً بخواص مقبضة وقاطعة للنزف، ويستعمل محلوله 20%مرقئا في الرعاف، يؤثر الأنتي بيرين موضعياً تأثيراً شالاً للأعصاب الحسيّة والحركية، مما يؤدي إلى حالة من التخدير وتضيُّق الأوعية.
- يحدث استعمال الأنتي بيرين أعراضاً عصبية وجلدية قد تكون خطرة، 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 Pyrazole Derivatives

### مشتقات البيرازولون والبيرازوليدين دي اون

### Pyrazolone and Pyrazolidinedione Derivatives



Propyphenazone

## (٢ ) بروبيفينازون Propyphenazone

**الينية** :٤–ايزوبروبيل فينازون أو٤–ايزوبروبيل أنتي بيرين وهو من مشتقات الأنتي بيرين الألكيلية على الكربون–٤.

يستعمل البروبيفينازون في مواضع استعمال الأنتـي بيرين ويعطى بمقدار (٠,٣-٠,٥ .0) غ يومياً.

يدخل البروبيفينازون في تركيب بعض الأشكال الصيدلانية (قطرات أذنية) التـي **لم تزل تستعمل داخلاً حتـى الآن** من بين مشتقات الأنتـي بيرين.

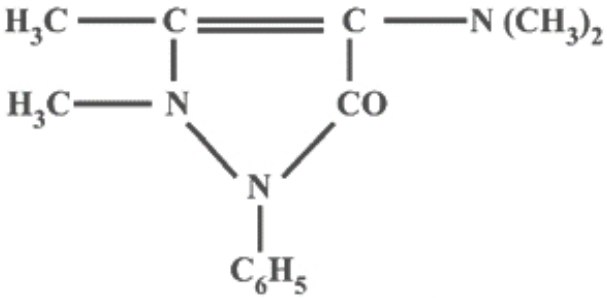
# أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

## III . مشتقات البيرازول Pyrazole Derivatives

### مشتقات البيرازولون والبيرازوليدين دي اون

### Pyrazolone and Pyrazolidinedione Derivatives

(٣) البيراميدون Pyramidon، أو الأمينوفينازون Aminophezone،



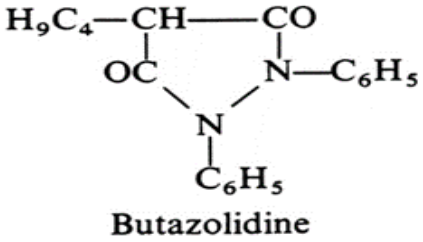

Pyramidon البيراميدون

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

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

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

## III . مشتقات البيرازول Pyrazole Derivatives



Butazolidine

### مشتقات البيرازولون والبيرازوليدين دي اون

### azolone and Pyrazolidinedione Derivatives

### (٤) فينيل بوتازون Phenylbutazone، أو بوتازوليدن Butazolidine

البنية: ٤–N–بوتيل ١ ، ٢–دي فينيل ٣,٥–بيرازوليدين دي اون.

### التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

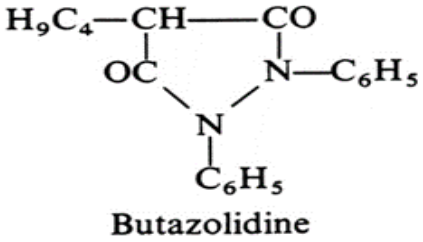
الفينيل بوتازون مسكن للألم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب كما هي الحال في المركبات السابقة المشتقة من البيرازول. ولكنه يتمتع بفعالية مضادة للالتهاب قريبة من فعالية الكورتيزون وبخاصة في مرحلة الطور الأول من أطوار التفاعل الالتهابي.

يؤثر الفينيل بوتازون وبمقدار خفيف في طرح حمض اليوريك uric acid، حيث ينقص إعادة الامتصاص الأنبوبي (يزداد هذا التأثير في المشتق الكبريتي) Sulfinpyrazone.

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 البيرازول Pyrazole Derivatives



Butazolidine

### مشتقات البيرازولون والبيرازوليدين دي اون

### azolone and Pyrazolidinedione Derivatives

### (٤) فينيل بوتازون Phenylbutazone، أو بوتازوليدن Butazolidine

البنية: ٤–N–بوتيل ١ ، ٢–دي فينيل ٣،٥–بيرازوليدين دي اون.

**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 الكلية).
- اضطرابات في مكونات الدم: نقص عدد الكريات في الدم (نقص عدد الكريات البيضاء ونقص عدد الصفيحات، فقر دم...) قد تكون خطرة جداً.

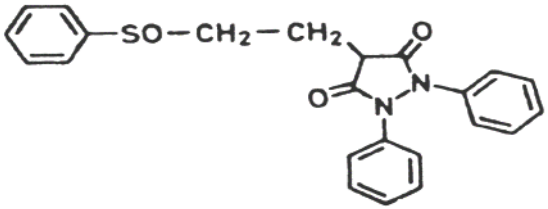
تؤدي هذه الأعراض الثانوية إلى إيقاف الاستعمال عند (10 – 15%) من المرضى. في السنوات الأخيرة لم تعد الشركات الدوائية تسوِّق هذا المركب.

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

## III . مشتقات البيرازول Pyrazole Derivatives

### مشتقات البيرازولون والبيرازوليدين دي اون

### Pyrazolone and Pyrazolidinedione Derivatives



### (٥) سولفين بيرازون: Sulfinpyrazone

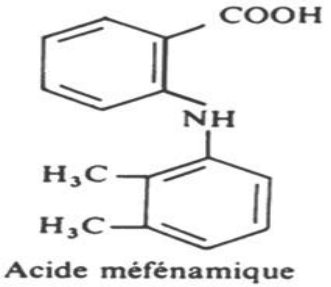
**البنية**: ٢,١ –دي فينيل ٤–(٢– فينيل سلفونيل) ايثيل } ٥,٣–بيرازوليدين دي اون .

**الاستعمال:**

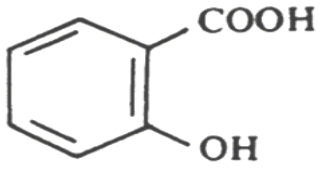
- يستعمل السولفين بيرازون في معالجة النقرس Gout فهو يسمح بتسكين الألم وبزيادة إطراح حمض اليوريك عن طريق تثبيط إعادة الامتصاص الأنبوبي.
- ينصح باستعماله في بداية العلاج بالمشاركة مع مضادات الالتهاب الأخرى ويعطى بمقدار – 0.4) (0.3 غ يومياً.
- يسبب استعمال السولفين بيرازون الأعراض الثانوية نفسها التي تسببها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

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

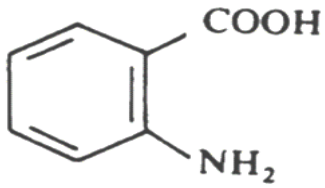
## IV. مشتقات حمض الأنثرانيليك ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES



Acide méfénamique



Acide salicylique



Acide anthranilique

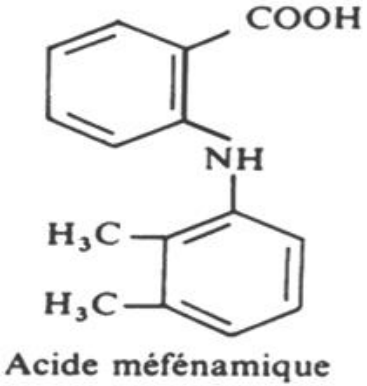
### علاقة البنية – التأثيرٍ Structure Activity relationship:

- إن القرابة البنيوية الكيميائية **structural kinship** بين حمض الأنثرانيليك وحمض الساليسيليك واضحة كما هو مبين في الأعلى حيث استبدلت بالمجموعة الهيدروكسيلية مجموعة أمينية في موضع أورتو 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 آزوت 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 اورتو – اورتوَ ٢ وَ ٣ .
- وهذا يعني أن الفعالية تكمن في المركبات المتبادلة على الحلقة العطرية الثانية التي تجعلها خارج الاشتراك في المستوى الفراغي **coplanarity** بتأثير المتبادل في الموقع اورتو.

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

## IV.مشتقات حمض الأنثرانيليك ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES

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



Acide méfénamique

**البنية**: N-2,3-xylylanthranilic **acid** ،

(N-٢,٣- كزيليل حمض أنثرانيليك ).

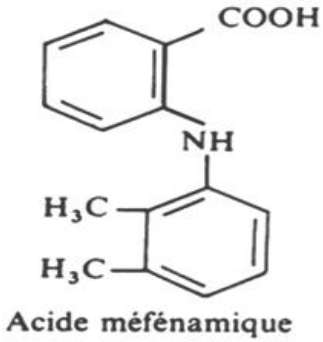
**الاستعمال**

- حمض ميفيناميك (**ponstan** ) هو من أقدم مركبات أدوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs،
- أُدخل حمض الميفيناميك في المداواة عام ١٩٦٧ كمسكن للألم الخفيف والمتوسط الشدة في المقام الأول ولتسكين ألم عُسْرُ الطَّمْث dysmenorrhea.
- يُمتص بسرعة وتحدث قمة التركيز في البلازما بعد ٢–٤ 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

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



Acide méfénamique

**البنية**: N-2,3-xylylanthranilic **acid** ،

(N–٣,٢ –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 ولاسيَّما الاضطرابات الهضمية (بما فيها الإسهال) والعصبية (نُعاس، صُداع) والجلدية واضطرابات الكريات الدموية.

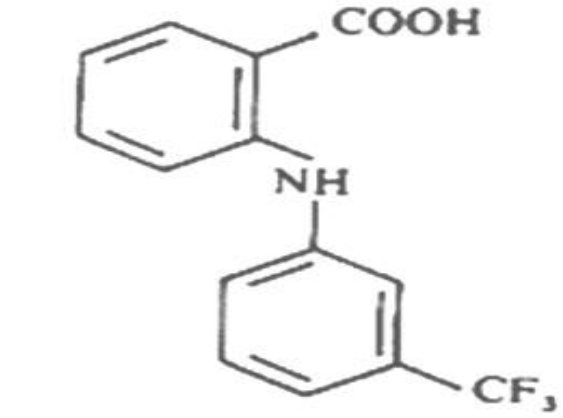
- ولا يعطى حمض الميفيناميك للذين لديهم قرحة أو التهابات في مستوى المعدة أو الأمعاء.

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

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

## IV.مشتقات حمض الأنثرانيليك ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES

### (٢) حمض فلوفيناميك: Flufenamic acid



Acide flufenamique

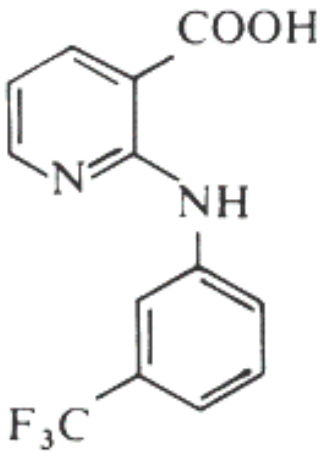
يوجد حمض فلوفيناميك بشكل مسحوق بلوري أصفر شاحب، عديم الرائحة. لا ينحل في الماء، ينحل في الكحول والكلورفورم والايثير.

يستعمل مسكناً للألم ومضاداً للالتهاب كما هي الحال في استعمال حمض الميفيناميك ويعطى بمقدار ( 4 – 0.8)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



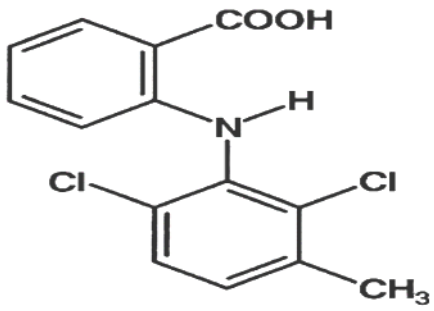

### (٣) حمض نيفلوميك Niflumic acid

- 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 (0.5 – 1)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

### ( ٤ )حمض ميكلوفيناميك Meclofenamic acid



Meclofenamic acid

يملك حمض ميكلوفيناميك ذرتي كلور على الحلقة العطرية الثانية (إضافة للميثيل) مما يجعله أكثر تهايؤا للتاثر مع المستقبلة ويصبح أكثر قوة.

فهو أقوى ب ١٠ مرات من حمض الميفيناميك.

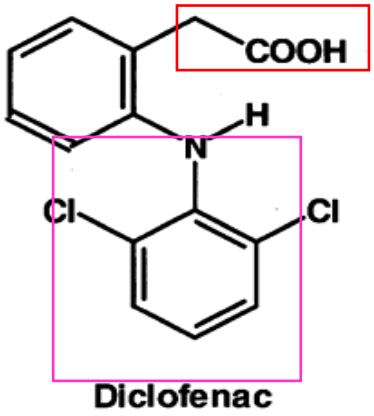
يتوافر حمض ميكلوفيناميك الصوديوم ( Meclomen) للاستعمال لمعالجة التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis (RA)) والفُصال العظمي osteoarthritis (OA) ، وعلى نحو خاص عُسْرُ الطَّمْث dysmenorrhea ،

ويعطى بمقدار يومي من ٥٠ ملغ حتى ٤٠٠ 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

### (٥) ديكلوفيناك Diclofenac (Voltaren), (Cataflam)



Diclofenac

البنية: [حمض أورتو (٢، ٦ دي كلورو أنيلينو ) فينيل الأسيتيك]

### علاقة البنية – التأثيرٍ Structure – Activity relationship:

يصنَّف الديكلوفيناك [حمض أورتو (٢، ٦ 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 البنيوية مع هذا الأخير، وتنطبق عليه علاقة – البنية التأثير للفينيمات .

الصفات:

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

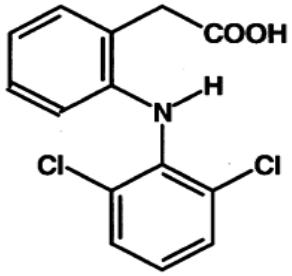
أُدخل الديكلوفيناك في المداواة عام ١٩٧٤ في اليابان ويسوَّق حالياً في ١٢٠ بلداً ويعتقد أنه الأكثر استعمالاً من بين مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في العالم.

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

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

## IV.مشتقات حمض الأنثرانيليك ANTHRANILIC ACID DERIVATIVES

### (٥) ديكلوفيناك Diclofenac (Voltaren), (Cataflam)



Diclofenac

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- يملك الديكلوفيناك خواصاً مسكنة للألم ومضادة للالتهاب، ويُعد أقوى بمرتين من الأندوميتاسين وبـ ٤٥٠ مرة من الأسبيرين كمضاد للالتهاب، وأقوى بـ ٦ مرات من الأندوميتاسين وبـ ٤٠ مرة من الأسبيرين كمسكن للألم، وأقوى بمرتين من الأندوميتاسين وبـ ٣٥٠ مرة من الأسبيرين كخافض للحرارة.

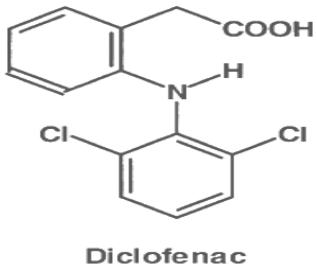
- يُعد الديكلوفيناك الوحيد من بين أدوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDsالذي يملك ثلاث آليات تأثير ممكنة:

(١): يثبّط السيكلوأوكسيجيناز التي تحول حمض الأراكيدونيك إلى البروستاغلاندينات (أقوى بـ ٣ – ١٠٠٠ مرة من أدوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSIADs الأخرى مما يؤدي إلى نقص إنتاج البروستاغلاندينات والترومبوكسانات Thromboxans.

(٢): يثبّط مسلك الليبوأوكسيجيناز مما يؤدي إلى إنقاص إنتاج اللوكوترينات leukotrienes،

(٣): يثبّط تحرر حمض الأراكيدونيك ويحرّض إعادة قبطه reuptakeمما يؤدي إلى إنقاص توافره في الدم.

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



Diclofenac

## IV.مشتقات حمض الأنثرانيليك ANILIC ACID DERIVATIVES

### (٥) ديكلوفيناك Diclofenac (Voltaren), (Cataflam)

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 ذاتِيَّة التَّحْساس 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 ) والفُصال العظمي( OA)والتهاب الفَقَار الروماتويدي ankylosing spondylitis، ويعطى بمقدار ١٠٠–٢٠٠ ملغ/يوم بحسب عدة جرعات ويتوافر بشكل كبسولات ومضغوطات وأمبولات حقن وبشكل مضغوطات مديدة التأثير.
- يستعمل أيضاً ديكلوفيناك البوتاسيوم (cataflam). ويعطى بمقدار ١٥٠ ملغ/يوم.

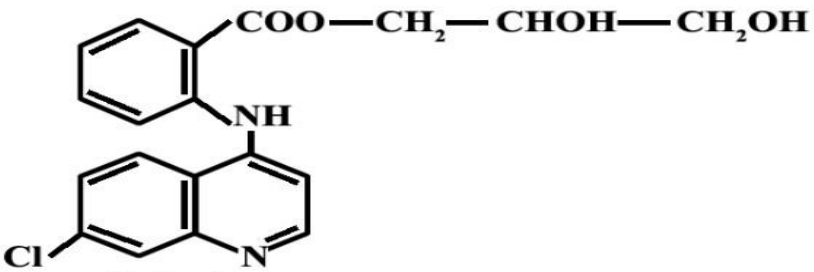
- لا ينصح بإعطاء الديكلوفيناك للأطفال بسبب إمكانية تداخله مع مقاومة العدوى (الإنتان) infection.
- يسبب استعماله أعراضاً ثانوية مشابهة لتلك التي يسببها الايبوبروفين (هضمية، جلدية، عصبية). ولا يعطى للمقروحين ولا للنساء الحوامل ولا للذين لديهم تحسس من الأسبيرين.

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

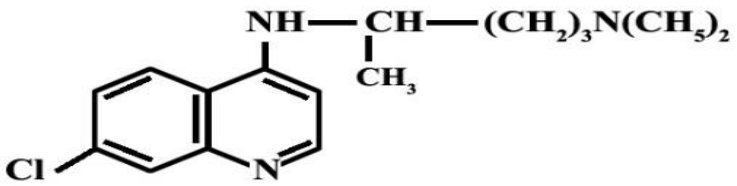
## مشتقات كينولينية QUINOLEIN DERIVATIVES

### مضادات الملاريا المستعملة كمضادات للالتهابات

### Antipaludian (antimalarial) anti–inflammatory




Glafenime
Glifanan




Chloroquime (*)

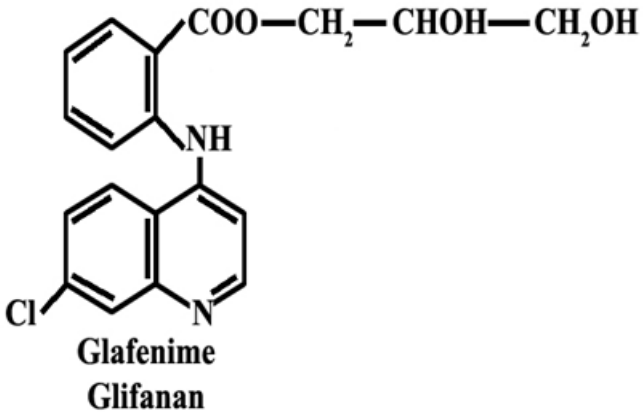
(١) الكلوروكين Chloroquine: سيرد ذكر هذا المركب في بحث أدوية الملاريا لاحقاً.

يستعمل أيضاً في معالجة أمراض الروماتيزم ويعطى بمقدار (٠,٢) غ يومياً عن طريق الفم ثم يخفض هذا المقدار بالتدريج 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



Glafenime
Glifanan

### (٢) 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 الأمنية الأولية في بنية حمض الانثرانيليك.

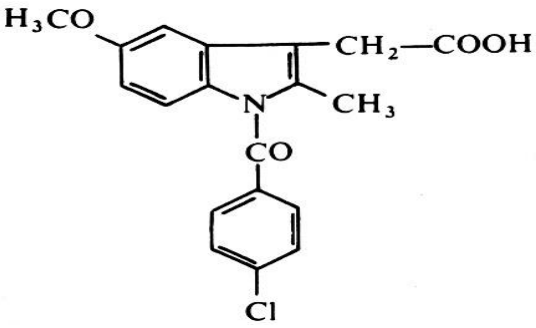
يستعمل الغلافينين مسكناً للألم في أمراض التهابات المفاصل الروماتويدية المزمنة والعُصاب والآلام . Visceral

يعطى بمقدار (٠,٦)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




### (١) الإندوميتاسين Indomethacin (Indocin)

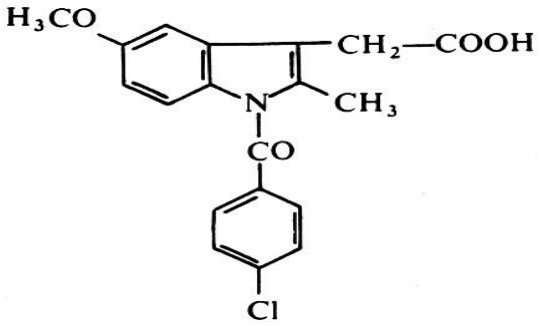
البنية: حمض [(كلورو–٤ بنزوئيل) –١ ميثوكسي–٥ ميثيل –٢ إندوليل–٣] أسيتيك. أُدخل إندوميثاسين في المداواة غام ١٩٦٥ باسم تجاري Indocin)). إن حلقة الإندول مفصولة عن مجموعة الكربوكسيل الحمضية بذرة كربون واحدة (ذرتي كربون عن الشحنة السالبة) مما يقوي الفعالية.

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 محاليه 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 للإندوميثاسين إلى نواة الاندول.

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




## VI. مشتقات الإندول INDOLE DERIVATIVES

### (١) الإندوميتاسين Indomethacin (Indocin)

**الاستعمال:**

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

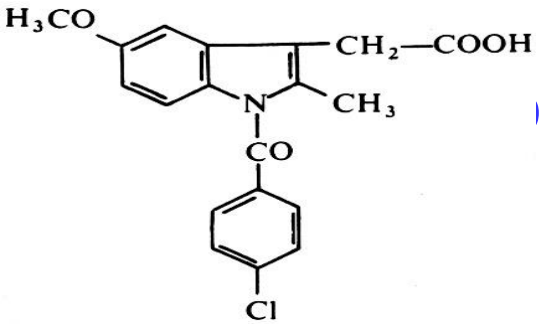
وتأثيره المضاد للالتهاب قوي جداً إذ ينقص النفوذية الشعرية ويثبط السيكلواوكسيجيناز وبالتالي يمنع تخليق البروستاغلاندينات Prostaglandinsويعاكس تأثيراتها في الأوعية وفي العضلات الملساء.

يُمتص الأندوميتاسين بسرعة ويرتبط مع البروتينات ٩٠% في التركيز البلازمي العلاجي ، وان نصف عمره ٥ – ١٠ ساعة .

يستعمل في معالجة أمراض التهاب المفاصل الروماتويدي المزمن rheumatoid arthritis (RA)، التهاب الفَقَار الروماتويدي ankylosing spondylitisوالفُصال العظمي ( osteoarthritis(OAوفي النقرس gout .

ويعطى بمقدار (٥٠– ٢٥٠) 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 INDOL DERIVATIVES

### (١) الإندوميتاسين Indomethacin (Indocin)

**الاستعمال:**

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

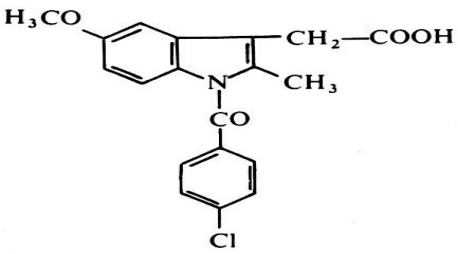
لا يعطى الإندوميثاسين للمقروحين ولا للحوامل عامةً، ولا للأطفال الذين لديهم تحسس خاص للأسبرين.

ولا يعطى في حالة نزف الدم.

يسبب استعمال الإندوميثاسين 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 الإندوميثاسين محدودا بسبب الاضطرابات الهضمية وتآثراته interactionsالدوائية ، 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)



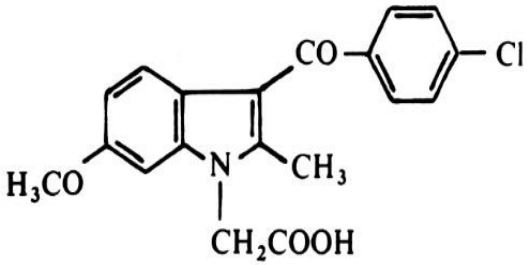

## VI. مشتقات الإندول INDOL DERIVATIVES

### (١) الإندوميتاسين Indomethacin (Indocin)

**مُضاهِئات الإندوميثاسين البنيوية Structural indomethacin analogs:**

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

### (٢) كلوميتاسين Clometacin:




Clometacin

يبدي كلوميتاسين بنية قريبة جداً من بنية الأندوميتاسين بحيث يمكن عدها بـ "مقلوبة" لبنية الإندوميثاسين أو مُصاوِغ isomer له. أي انه من مُضاهِئات الإندوميثاسين البنيوية.

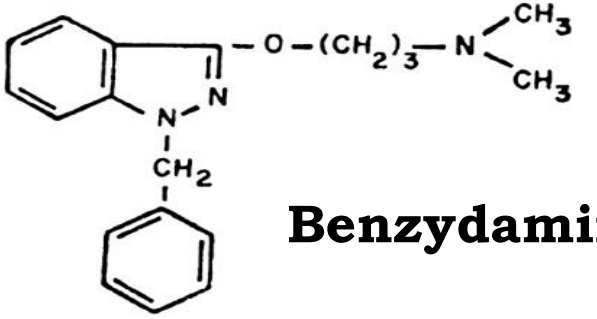
يستعمل الكلوميتاسين مسكناً للألم وفي معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي وآلام الأسنان والآلام الرَّضحية Traumatism .

يعطى بمقدار (٠,٦ – ٠,٩) 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




**Benzydamin**

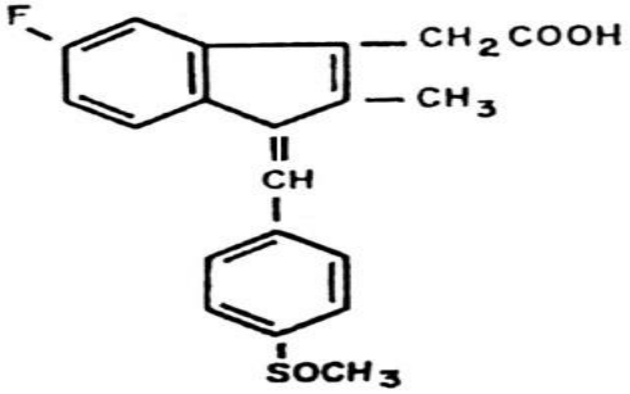
(٣) هيدروكلوريد البنزيدامين: Benzydamin hydrochloride

- يعد البنزيدامين من مشتقات الاندازول Indazol (نواة بنزين متحدة مع نواة بيرازول)، وقد تم تخليقه تقليداً لبنية الإندوميثاسين باستبدال نواة الاندازول indazolبنواة الاندول indol .
- أي انه من مُضاهِئات الإندوميثاسين البنيوية.
- يتمتع البنزيدامين بتأثير مسكن للألم ومضاد للالتهاب،
- ويعطى بمقدار (٥٠–١٥٠) ملغ في اليوم.
- يستعمل أيضاً في تسكين الألم الناجم عن الرضوح Traumatismsفي الأنسجة الملساء بشكل مرهم أو كريم أو تحاميل أو دَهون.lotion

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

## VI. مشتقات الإندول INDOL DERIVATIVES

### مُضاهِئات الإندوميثاسين البنيوية: Structural indomethacin analogs




(٤) سولينداك Sulindac (Clinoril)

البنية: حمض {(Z 5)–فلورو –٢–ميثيل –١ [(بارا ميثيل سلفونيل) فينيل] ميثيل
١ اندين –٣} –أسيتيك ).

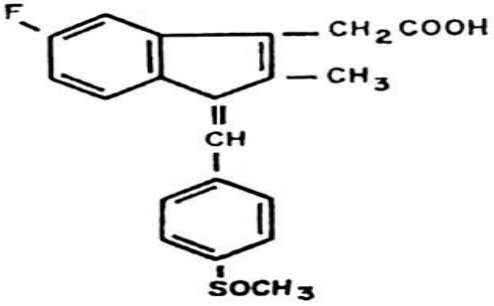
يتضح من البنية الكيميائية للسولينداك أنه من ايزوستيرات Isosteres الإندوميثاسين حيث تم استبدال نواة الاندين Inden (بنزوسيكلو بنتين ) بنواة الاندول ( بسبب الاعتقاد أن التأثيرات الثانوية الجانبية العصبية للاندوميثاسين تعود إلى نواة الاندول) المتبادلة مع الفلور في الموضع رقم (٥) ومع مجموعة ميثيل سلفونيل بنزيليدين في الموضع رقم (١)، وقد أُدخل في المداواة عام ١٩٧٨. أي انه من مُضاهِئات analog الأندوميتاسين 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




**(٤) سوليندك Sulindac (Clinoril)**

**البنية**: حمض {(Z 5)–فلورو –٢–ميثيل –١ [(بارا ميثيل سلفونيل) فينيل] ميثيلين – ١ اندين –٣} –أسيتيك ).

**الاستعمال:**

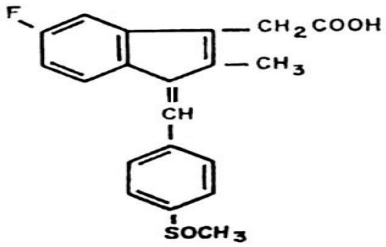
يُعد السوليندك **طليعة دواء Prodrug** من أدوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs التي تحتوي على الجزء سلفوكسيد **Sulfoxide** وهو عديم التَّناظِر المِرْآتِيّ **chiral**، لكن جرى تسويقه كمركب راسيمِيّ **racemic** بسبب أنه يخضع في الأَحْياء **in vivo** لعملية **إرجاع بإنزيمات الكبد** إلى **المُسْتَقْلَب metabolite** الفعال المتناظر (ميثيل سلفيد) ،

حيث يُبدي **ميثيل سلفيد فعالية قوية مُثبطة غير انتقائية للسيكلواوكسيجيناز ( Cox ) مشابهة للتي يبديها الإندوميثاسين بقوة تعادل ٨ 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

### مُضاهِئات الإندوميثاسين البنيوية: Structural indomethacin analogs




(٤) سوليندك Sulindac (Clinoril)

البنية: حمض {(Z 5)–فلورو –٢–ميثيل –١ [(بارا ميثيل سلفونيل) فينيل] ميثيلين – ١ اندين –٣} –أسيتيك ).

الاستعمال:

ان الإعطاء المزامن مع الأسبيرين هو مُضاد استطباب بسبب أنه يخفض على نحو كبير مستويات السلفيد (المُسْتَقْلَب 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 السوليندك في معالجة أمراض التهابات المفاصل الروماتويدية المزمنة (RA) والفُصال العظمي (OA)والتهاب الفَقَار الروماتويدي ankylosing spondylitis وفي النقرس الروماتيزمي.

ويعطى بمقدار (٢٠٠ –٤٠٠) ملغ يومياً عن طريق الفم.

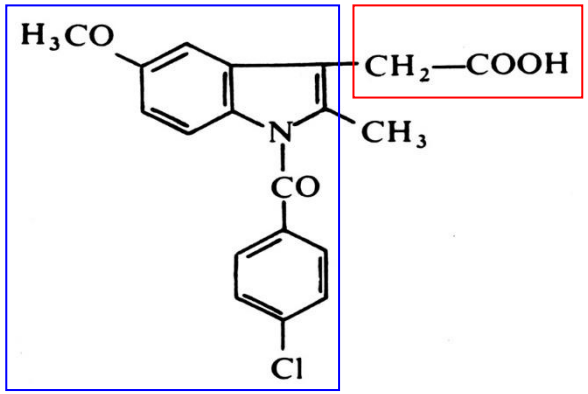
# أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

## 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 ومشابهاته (كلوميتاسين، البنزيدامين، السوليندالك)




والديكلوفيناك

وتوليميتين الصوديوم

والإيثودولاك

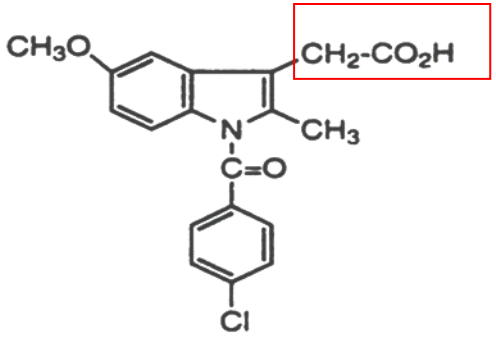
والنابوميتون (طليعة دواء prodrug ) .

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

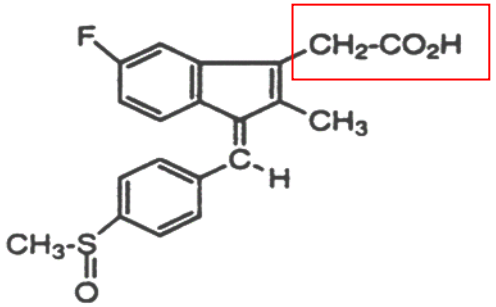
## VII.المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض الأسيتيك

## Aryl and heteroaryl acetic acids derivatives

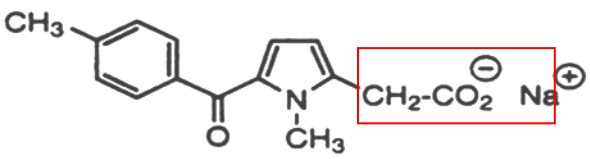
### Structure – Activity Relationship علاقة البنية –التأثير :



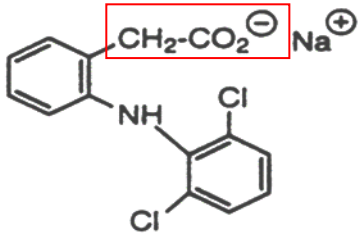
Indomethacin



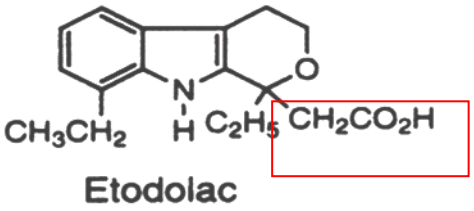
Sulindac



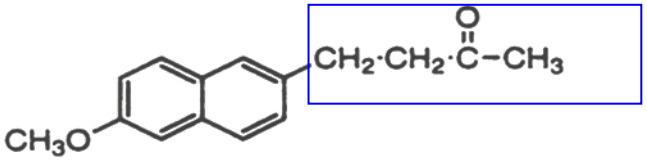
Tolmetin sodium



Diclofenac sodium



Etodolac



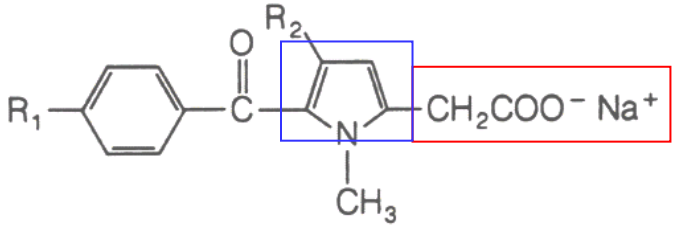
Nabumetone

اللوحة (٢–١٣): بنى مشتقات حمض آريل الأسيتيك

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

## VII.المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض الأسيتيك
## Aryl and heteroaryl acetic acids derivatives

### (١) توليتين الصوديوم Tolmetin sodium ( Tolectin)




Tolmetin: $R_1 = CH_3, R_2 = H$
Zomepirac: $R_1 = Cl, R_2 = CH_3$

**علاقة البنية – التأثير :**

تبدو القرابة الكيميائية بين بنيتيّ الإندوميثاسين والتوليتين واضحة جداً إذ تُعد بنية كل منهما إيزوستيرا isosterللأخرى. فمجموعة بارا كلوروبنزوئيل (الإندوميثاسين) هي إيزوستير مجموعة بارا تولوئيل (التوليتين)، وكل من البنيتين تعدان من مشتقات حمض آريل الأسيتيك. إضافة لذلك، فإن الحلقة الآريلية في الإندوميثاسين هي الاندول indoleبينما في التوليتين هي البيرول.pyrrole

**البنية**: ١–ميثيل –٥ (بارا –تولوئيل) بيرول ٢–أسيتات الصوديوم.

**الاستعمال**: يستعمل التوليتين في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis (RA)المزمن والحاد، ولاسيَّما الذي يصيب الشباب، ونجاعته efficacyمشابهة لنلك التي للأسبيرين الإندوميثاسين، لكن مع تواتر أقل للتأثيرات الضائرة , adverse effectsخاصة الطنين التي يسببها الأسبيرين.

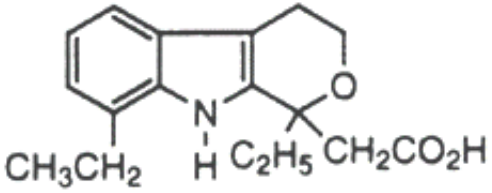
إضافة إلى ذلك ليس له فعل مُعزَّز لمضادات التخثر anticoagulantsالكومارينية coumarinesولا يؤثر في مستويات أدوية السكري المشتقة من سلفونيل اليوريا sulfunylureaولا على الأنسولين.

يعطى بمقدار ٠,٤– ١,٢ غ يومياً، ويتوافر بشكل أقراص وكبسولات.

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

## VII.المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض الأسيتيك

## Aryl and heteroaryl acetic acids derivatives




Etodolac

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

**البنية**: حمض–١، ٨ دي إيثيل –١، ٣، ٤، ٩ رباعي هيدروبيرانو أندول –١ أسيتيك. يمكن اعتبار هذه البنية بانها متماثل تجسيمي (فراغي) بيولوجي غير تقليدي nonclassical bioisostereلحموض الآريل بروبيونيك arylpropionic acids.

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

رغم أن الإيتودولاك لا يُعدَّ تماماً من مشتقات حمض آريل الأسيتيك (لأنه يوجد ذرتا كربون تفصلان مجموعة الكربوكسيل الحمضية عن الحلقة الآريلية المتغايرة heteroaryl) ، إلا أنه يملك مميِّزات بنيوية مشابهة لمشتقات الحموض الألكيلية الآريلية (العطرية) ولهذا فقد صُنِّف 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 racemicللإيتودولاك، رغم أن المُصاوغ المِرآتي enantiomerاليمين (S) يملك فعالية مضادة للالتهاب انتقائية في تثبيط جملة السيكلواوكسيجينار

فهو أقوى بـ ٥٠ 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 osteoarthritis (OA)ويعطى بمقدار ١٢٠٠ ٨٠٠ ملغ يومياً.

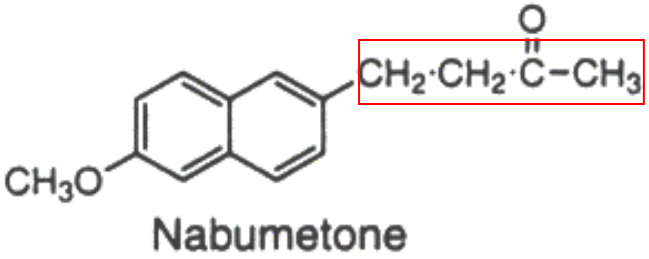
# أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

## VII.المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض الأسيتيك

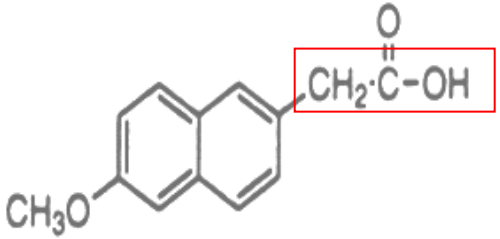
## Aryl and heteroaryl acetic acids derivatives

### (٣) نابوميتون (Relafen) Nabumeton

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



Nabumetone



6MNA
Active Metabolite

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

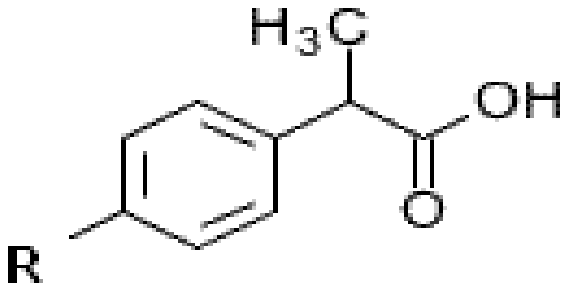
أدرج هذا المركب هنا تحت مجموعة مشتقات حمض أريل الأسيتيك علماً بأنه ليس حمضاً، إلا أنه يعد الوحيد من بين مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) الذي يمثل طليعة دواء غير حمضية non acidic pro–drug والذي يُسْتَقْلَب القسم الأعظم منه إلى المركب الفعال 6MNA (حمض 6– ميثوكسي نافثيل –2 أسيتيك) القريب من بنية النابروكسين وذلك مباشرة بعد امتصاصه فيتحول إلى مشتق آريل الأسيتيك:وهكذا يمثل النابوميتون المثال النموذجي لأسلوب طليعة الدواء في تصميم الدواء.

يستعمل النابوميتون في معالجة الفُصال العظمي osteoarthritis (OA) والتهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis (RA) الحاد والمزمن، ويعطى بمقدار ١٠٠٠ ملغ كجرعة مفردة مع أو بدون الطعام. ويمكن أن يعطى في الحالات المعنِّدة بمقدار ٢٠٠٠ ١٥٠٠ 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



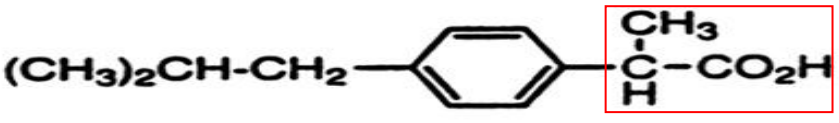

ربما تُعد أدوية هذه الزمرة من أوسع الأدوية استعمالاً في العالم بسبب ثلاثة من أفرادها ، الايبوبروفين و النابروكسين والكيتوبروفين ، متوافرة في الصيدليات للبيع دون وصفة طبية ، وهذا يعود إلى أن سميتهم الكلوية اقل تواترا، خاصة لدى المراهقين .

# أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية

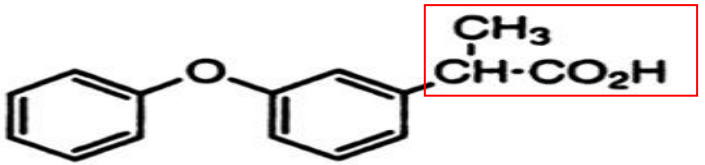
# (NSAIDs)

## VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك

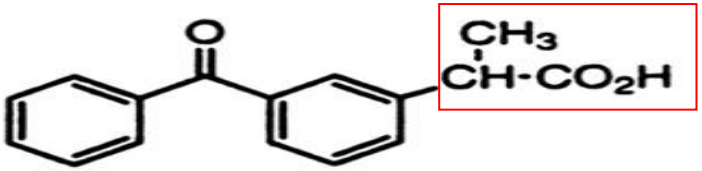
## ARYL–AND HETEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES



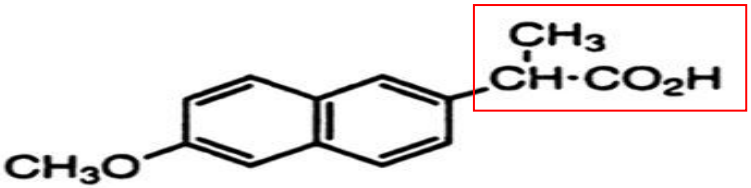

Ibuprofen



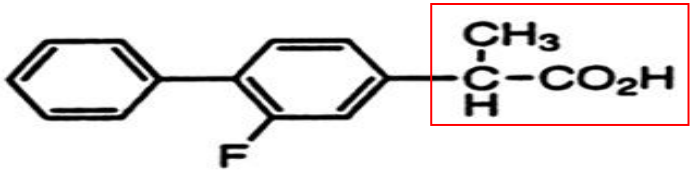

Fenoprofen calcium



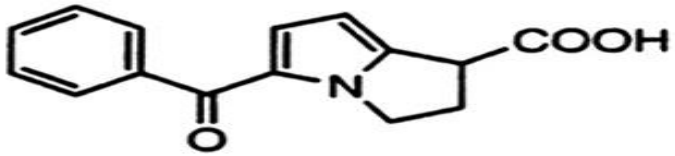

Ketoprofen



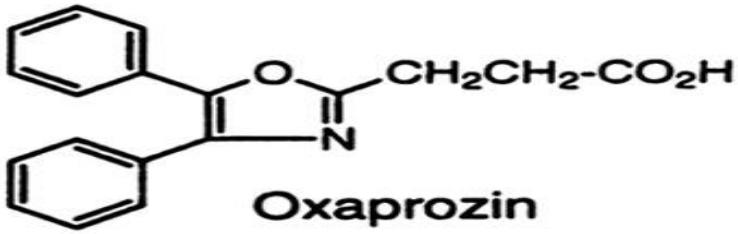

Naproxen




Flurbiprofen




Ketorolac



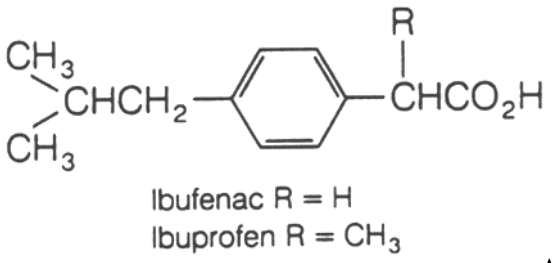

Oxaprozin

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

## VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك

## ARYL–AND HETEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES

### (١) الإيبوبروفين Ibuprofen (Prufen)




Ibufenac R = H
Ibuprofen R = $CH_3$

البنية: حمض (ايزوبوتيل –٤ فينيل) –٢ بروبيونيك.

علاقة البنية – التأثير Structure – Activity Relationship :

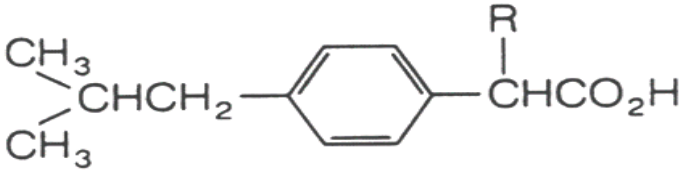
ينطبق من مؤشرات علاقة البنية –التأثير العامة لمسكنات الألم ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية ( (NSAIDs) الواردة أعلاه ما يلي:

- إن وجود ذرتا كربون بين الشحنة السالبة(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 مِراتي chiral center .
- إن المصاوغات الأكثر قوة هي التي تملك التهايؤ .S–isomers.
- والنسبة (S/R ) لتثبيط تخليق البروستاغلاندين هي قرابة ١٦٠، لكن للمصاوغين فاعلية متعادلة في الأحياء.

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

## VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك

## ARYL–AND HETEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES




Ibufenac R = H
Ibuprofen R = $CH_3$

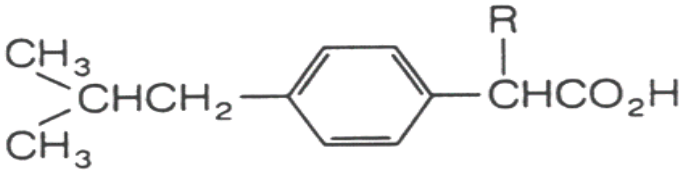
### (١) الإيبوبروفين Ibuprofen (Prufen)

**الاستعمال:**

- يُعدّ الإيبوبروفين الأول من مشتقات حمض آريل البروبيونيك، وهو الأول أيضاً الذي أصبح يباع كمسكن للألم دون وصفة طبية في أكثر من ٣٠ 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 rheumatoid arthritis (RA) والفصال العظمي osteoarthritis (OA) 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 واللإندوبيروكسيد Endoperoxides .

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

## VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك
## ARYL–AND HETEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES




Ibufenac R = H
Ibuprofen R = $CH_3$

### (١) الإيبوبروفين Ibuprofen (Prufen)

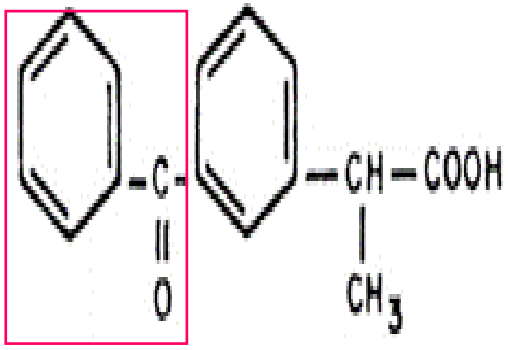
**الاستعمال:**

- مع ذلك، أظهرت دراسة حديثة أن الاستعمال المتزامن للإيبوبروفين والأسبيرين يمكن أن يتداخل سلبا بالتاثيرات الواقية للقلب cardioprotectiveللأسبيرين ، على الأقل لدى الذين لديهم مرض قلبي وعائي .
- وهذا بسبب أن الإيبوبروفين يمكن أن يرتبط على نحو قلوب مع إنزيم السيكلواوكسيجيناز–١ ( cox–1 ) في الصُفيحات ، وهذا مما يُحصر مقدرة الأسبيرين على تثبيط تخليق الترومبكسان ( Tromexann TXA2)في الصُفيحات.
- ويعطى بمقدار (١,٢ –٣,٢) غ يومياً ثم ينقص المقدار بالتدريج.
- 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 profileي أثناء الاستعمال المديد.

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

## VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك
## ARYL–AND HETEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES

### (٢) كيتوبروفين Ketoprofene(Fastum ,Ketesse)



البنية: حمض (بنزوئيل–٣ فينيل) –٢ بروبيونيك، قريبة جدا من بنية فينوبروفين fenoprofen.

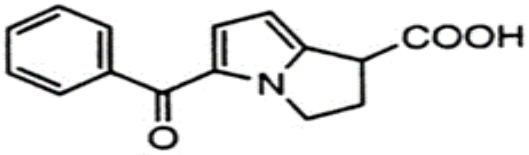
نلاحظ في هذه البنية استبدال جذر بنزوئيل بجذر الايزوبوتيل في بنية الإيبوبروفين ، مما أدى إلى تقوية التأثير الفارماكولوجي، وقد جرى اكتشافه عام ١٩٨٦. .

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

- إضافة إلى تأثير الكيتوبروفين المثبط للتخليق الحيوي للبروستاغلاندين، فهو يثبّط أيضاً التخليق الحيوي للوكوترينات leukotrienesوهجرة الكريات البيض إلى المفاصل الالتهابية، فهو مسكن للألم ومضاد للالتهاب.
- يستعمل في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis (RA)والفصال العظمي Osteoarthritis .
- يعطى بمقدار (١٥٠ – ٣٠٠) ملغ في اليوم عن طريق الفم مع وجبات الطعام موزعة على عدة جرعات أو بشكل جيلgel . ويعطى أيضاً بشكل تحاميل.
- رغم أن فاعليته أقل من فاعلية الإندوميتاسين كمضاد للالتهاب وكمسكن، إلا أنه يسبب الأعراض الجانبية نفسها التي يسببها الإندوميتاسين.

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

## VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك
## ARYL–AND HETEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES



Ketorolac

### (٣) كيتورولاك ترومیثامین Ketorolac Tromethamine

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال

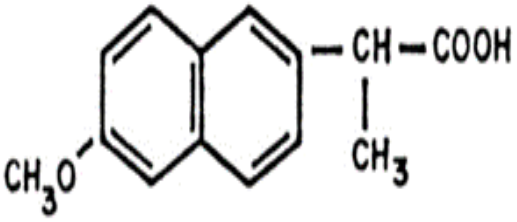
- هو أحد أدوية NSAIDsالقوية المفعول المسكن للألم المتوسط والشديد والحاد. أُدخل الكيتورولاك في المداواة عام ١٩٩٠ مسكِّناً للألم للاستعمال قصير المدة ولتسكين ألم الحِكَّة العينية ocular itchingالناجم عن التهاب الملتحمة التحسسي الفصلي. ويبدي أيضاً فعالية مضادة للالتهاب ويثبط التخليق الحيوي للبروستاغلاندين.

- استعمل في البداية بشكل أمبولات ampulesحقن ثم لاحقاً بشكل فموي. وتشبه فعاليته المسكنة للألم تلك التي لمسكنات الألم المركزية إذ تعطي جرعة بمقدار ٣٠– ١٥ ملغ من الكيتورولاك تسكيناً للألم يعطيه ١٢ ملغ من المورفين( قرابة نصف الفعالية)، ولهذا فقد اعتُمد دواءً بديلاً للتسكين التخديري narcotic analgesia .

- يستعمل بشكل كيتورولاك ترومیثامین مسكناً للألم الحاد والمتوسط الشدَّة ويعطى بداية بمقدار ١٠– ٣٠ ملغ (حقناً عضلياً) حسب العمر أو ٦٠ ملغ عن طريق الفم، ثم يخفض المقدار بالتدريج بحيث لا يزيد المقدار اليومي عن ٤٠– ١٢٠ ملغ حسب العمر .
- يستعمل أيضاً بشكل قطرة عينية eye–dropوبسبب 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

### (٤) نابروكسين Naproxen (Naprosyn , Anaprox)

البنية: حمض (ميثوكسي –6 نافثيل –2) –2 بروبيونيك. يستعمل المُصاوغ المِراتي الميمن (+)– (S)، ولا تملك حلقة عطرية ثانية ليست على المستوى الفراغي **non coplanar aromatic ring** نفسه للحلقة الأولى .(انظر البند ٢ في علاقة البنية – التأثير للمشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك الواردة أعلاه).

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال

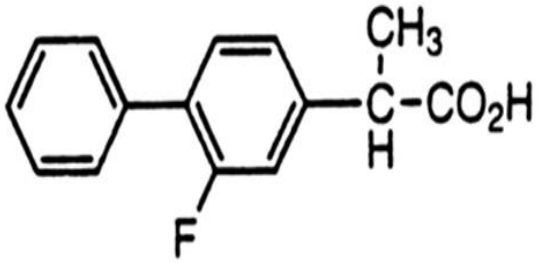
- يُعدّ النابروكسين أكثر مركبات NSAIDsشعبيةً، وأن المصاوغ المِراتي الميمن (+) –S أقوى من الميسِّر( –) –R
- يبدي فعالية مسكنة للألم قوية ولكنه أقل قوة من الأندوميتاسين (١٠%). أما تأثيره المولِّد للقرحة المعدية فيقع في المرتبة الثانية حسب التسلسل بين المركبات التالية: سوليندالك > نابروكسين > أسبيرين > إندوميتاسين > كيتوبروفين وتوليميتين.

- يُستعمل النابروكسين مسكناً للألم ومضاداً للالتهاب. يستعمل في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي (RA )وفي معالجة الفُصَالُ العَظْمِيّ (OA) وفي تسكين آلام انقطاع الطمث (الضهى) Amenorrhiaوفي النقرس الحاد.
- يعطى بمقدار (٠,٥–١) غ في اليوم عن طريق الفم أو بشكل تحاميل.
- يسبب استعمال النابروكسين الأعراض الجانبية نفسها التي يسببها الايبوبروفين.
- لا يعطى للحوامل pregnantsأو المُرضعات lactating womenأو الأطفال أقل من عمر ١٦ سنة.

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

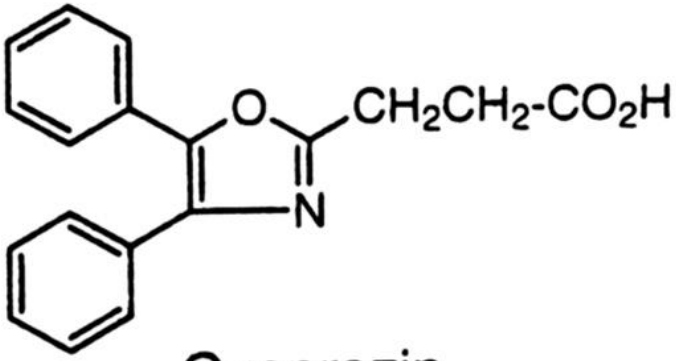
## VIII. المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك

## ARYL–AND HETEROARYLPROPIONIC ACID DERIVATIVES




Flurbiprofen

- فلوربيبروفين Flurbiprofen

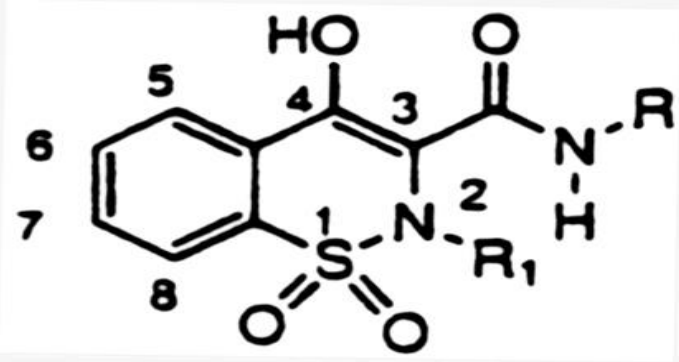


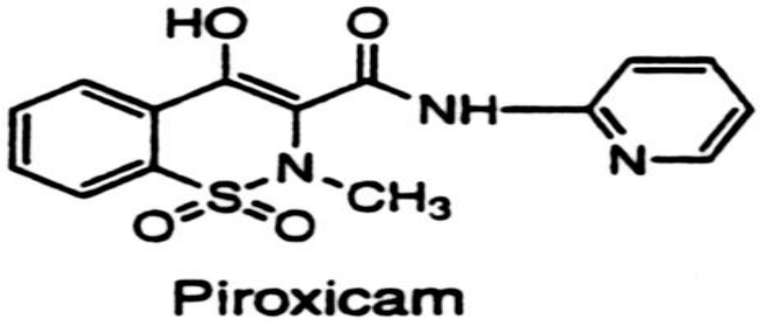

Oxaprozin

- أوكسابروزين Oxaprozin

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

## IX . مشتقات الأوكسيكام OXICAME




Piroxicam

علاقة البنية – التأثير:

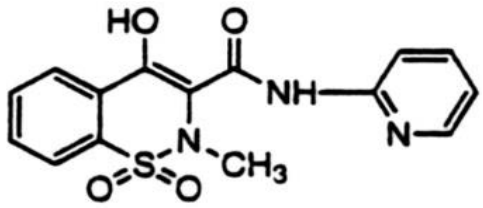
أُصطلح على تسمية هذا الصنف من مشتقات الحمض الإينولي من الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرو يدية (NSAIDs) بالأوكسيكام من قبل مجلس تسمية المركبات الكيميائية الأمريكي USAN Council ليصف سلسلة من مشتقات –4 هيدروكسيل 1, 2– بنزوثيازين كربوكساميد 4– hydroxyl –1, 2 benzothiazine carboxamides التي تملك خواصاً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

تتجلى الفعالية العظمى عندما يكون R1جذراً ميثيلياً، و Rجذراً عطرياً ( (arylأو عطرياً مغايراً heteroaryl)إذ أن المتبادلات الألكيلية أقل فاعلية.

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

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

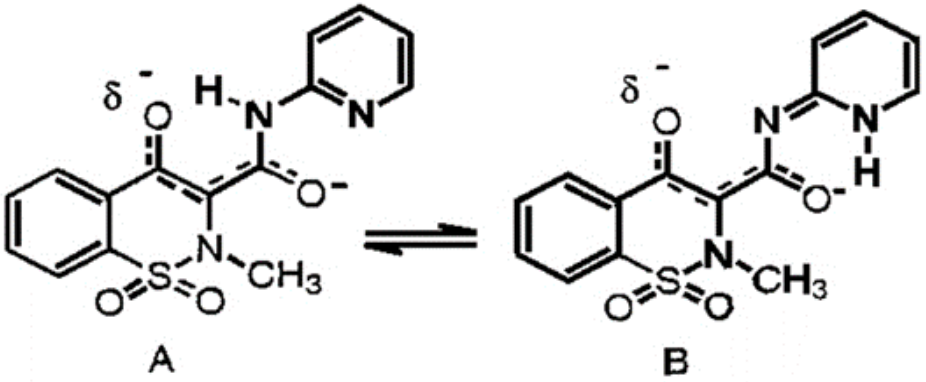
## IX . مشتقات الأوكسيكام OXICAME



Piroxicam

### (١) بيروكسيكام Piroxicam (Feldene)

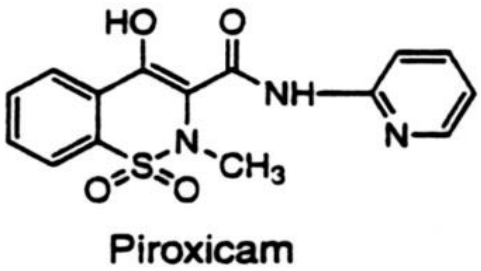
**البنية**: ٤–هيدروكسي–٢ ميثيل –N–2– بيريديل –2 H – 1, 2– بنزوثيازين– ٣ كربوكساميد– ١، ١ دي أوكسيد. ويوجد على شكل مصاوغين صِنْوِيين tautomeral A وB والشكل B أكثرهما ثباتاً:




**مصاوغان صِنْوِيان tautomeral**

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

## IX . مشتقات الأوكسيكام OXICAME



Piroxicam

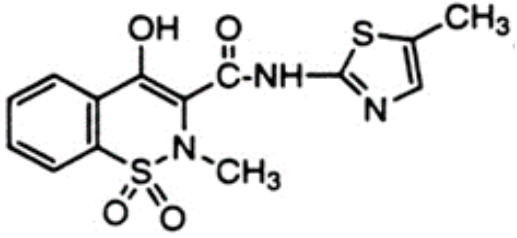
### (١) بيروكسيكام Piroxicam (Feldene)

**التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:**

- هو المركب الأوسع استعمالا 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 فموياً. لا يؤثر الطعام في توافره الحيوي، وأن عمره النصفي البلازمي قرابة ٤٠ ساعة مما يسمح بإعطائه بجرعة مفردة يومياً.
- يستعمل البيروكسيكام ( Feldene) في المعالجة طويلة الأمد للالتهاب المفاصل الروماتويدي (RA) والفُصال العظمي (OA) .
- يعطى بمقدار ٢٠ –٣٠ملغ 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)

## IX . مشتقات الأوكسيكام OXICAME



Meloxicam

### (٢) ميلوكسيكام (Mobic) Meloxicam

**التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:**

عندما أُدخل بداية في المملكة المتحدة جرى وصفه على أنه مثبط للسيكلواوكسيجيناز ٢- (COX -2ومع ذلك، فأن الميلوكسيكام أقل انتقائية من المثبطين، السيليكوكسيب Celecoxibوالروفيكوكسيب Rofecoxib, الانتقائيين للـ COX -2

يُعد الميلوكسيكام من المُثبطات الانتقائية للـ COX -2من بين مركبات الأوكسيكام Oxicame.

يُمتص الميلوكسيكام عندما يعطى فموياً ويرتبط بشدة مع بروتينات المصل، عمره النصفي البلازمي بين ١٥ – ٢٠ ساعة ويسبب أقل التأثيرات الجانبية المعدية المعوية الخطيرة وهو أقل سمية على الكلية بالمقارنة مع مركبات NSAIDs .

يعطى الميلوكسيكام مرة واحدة بمقدار ٧,٥–١٥ 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 مثبطات انتقائية للسيكلوأوكسيجيناز (COX –2 inhibitors) الانجاز الكبير في تطور الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) في السنوات الأخيرة.

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

وهكذا فتعد الأدوية مثل الأسبيرين والاندوميتاسين والديكلوفيناك والبيروكسيكام وMNA –6 (المُسْتَقْلَب الفعال للنابوميتون) مثبطات غير نوعية للـ COX، بينما تعدّ الأدوية مثل السيليكوكسيب والرفيكوكسيب والايتودولاك والميلوكسيكام والنوميسوليد مثبّطات نوعية للـ COX –2.

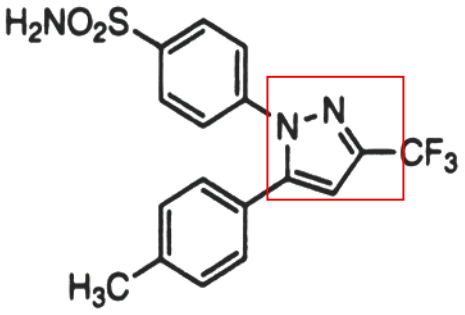
ويجب التذكير هنا أنه بعد تسويق هذه الأدوية تجارياً
تم سحب (نهاية عام 2004) الروفيكوكسيب من السوق التجاري من قبل الشركة الصانعة وأُلغي استعماله نظراً للتأثيرات الثانوية التي يسببها.

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

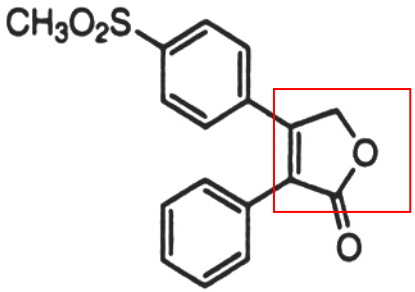
# أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

## X. مثبّطات السيكلوأوكسيجيناز–2 الانتقائية

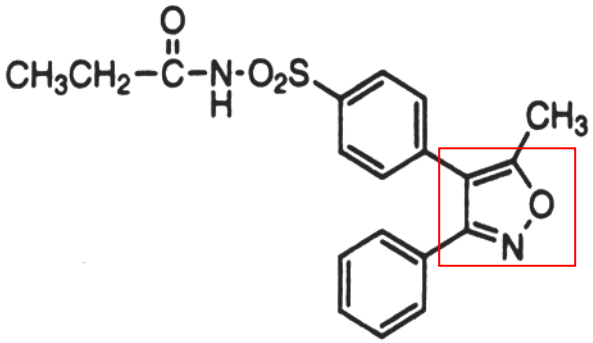
## SELECTIVE CYCLOXYGENASE –2 INHIBITORS (COX–2 INHIBITORES)



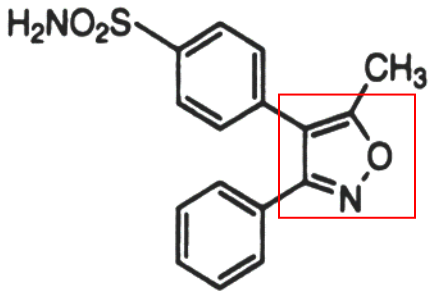

Celecoxib



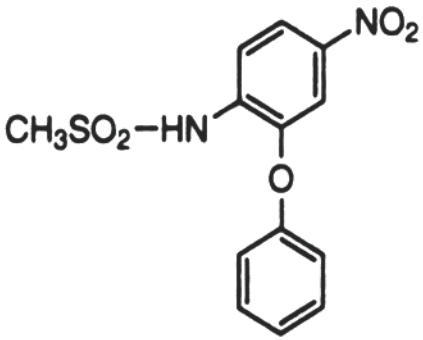

Rofecoxib




Parecoxib




Valdecoxib



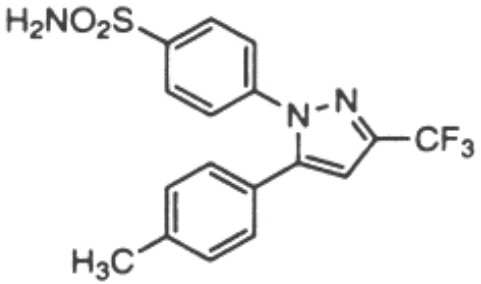

Nimesulide

اللوحة (٢-١٧) معظم مثبّطات الـ COX-2

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

## X. مثبّطات السيكلوأوكسيجيناز–2 الانتقائية

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



Celecoxib

### (١) السيليكوكسيب Celecoxib (Celebrex) Celebra )

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

**التاثير الفارماكولوجي والاستعمال:**

يعد السيليكوكسيب أول الأدوية المثبِّطة للسيكلوأوكسيجيناز 2 (COX–2 inhibitor) المسوقة تجارياً عام 1997.

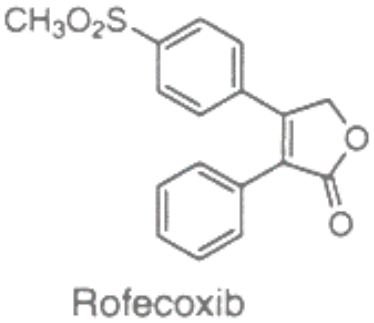
يستعمل السيليكوكسيب لمعالجة أعراض التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) والفُصال العظمي(OA)، وتسكين الألم الحاد ، وألم الدورة الحيضية الشهرية . والفائدة الحقيقية منه انه يسبب تأثيرات ثانوية أقل في الجهاز الهضمي بالمقارنة مع الأدوية التقليدية الأخرى من أدوية NSAIDs..

يُمتص السيليكوكسيب على نحو جيد ويخضع إلى استقلاب تأكسدي سريع بوساطة CYP2C9 ليعطي مُشتقلباته غير الفعالة. ومن الجدير بالذكر أن هناك تآثر دوائي drug interaction ممكن بين السيليكوكسيب والوارفارين لأن المُصاوغ الفعال للوارفارين يتدرّك على نحو رئيسي بوساطة CYP2C9في 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)



Rofecoxib

### (٢) الروفيكوكسيب (Rofecoxib Vioxx)

كان الروفيكوكسيب الدواء الثانـي من مثبْطات COX –2 المسوَّقة 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.

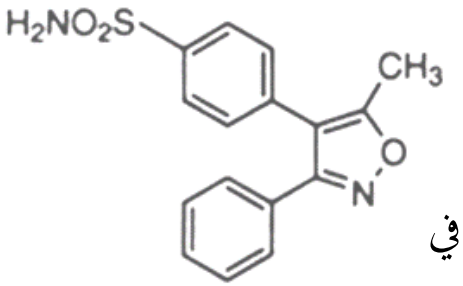
**وقد أوقفت الشركة الدوائية التـي أنتجته استعماله في نهاية عام 2004 نظراً للآثار الجانبية التـي سببها خلال استعماله مدة 5 سنوات بسبب اضطرابات وعائية دموية.**

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

## X. مثبِّطات السيكلوأوكسيجيناز–2 الانتقائية

## SELECTIVE CYCLOXYGENASE –2 INHIBITORS

## (COX–2 INHIBITORES)




Valdecoxib

### (٣) فالديكوكسيب (Valdecoxib Bextra)

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

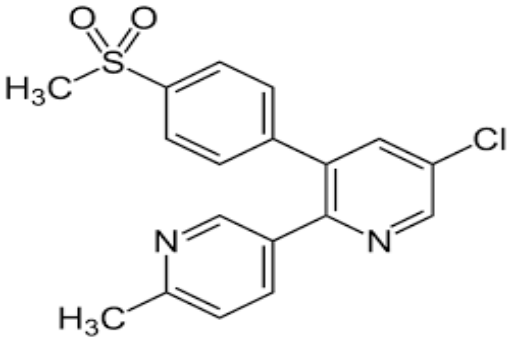
ويعطى بمقدار 10 ملغ يومياً في معالجة أعراض التهاب المفاصل الروماتويدي والفُصال العظمي وبمقدار 40 ملغ يومياً في تسكين ألم عسر الطمث.

**وقد أوقفت الشركة الدوائية التي أنتجته استعماله في نهاية عام ٢٠٠٤ نظراً للآثار الجانبية التي سببها خلال استعماله مدة ٥ 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)




*Etoricoxibe*

### (٤) ايتوريكوكسيب Etoricoxibe(Toricox)

ايتوريكوكسيب هو الأحدث من مشتقات دي أريل بيريميدين diarylpyridine(من شركة ميرك وشركائها ٢٠٠٢)، وهو مركب تخليقي جديد من المثبطات الانتقائية لانزيم السيكاواوكسيجيناز –٢ .

يملك خواصا خافضة للحرارة ومسكنة للالم وخواصا كامنة مضادة للوَرَم potential antineoplastic.

يستعمل ايتوريكوكسيب في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritisوالفُصال العظمي osteoarthritisوالْتِهابُ الفَقارِ الرُّوماتويديّ ankylosing spondylitis وألم الظهر المزمن low back pain وألم التهاب المفاصل النقرسى acute gouty arthritis،

ويعطى بمقدار من ٣٠ إلى ١٢٠ ملغ يوميا، ويجب الحذر من استعماله مع مضادات التخثر.

يسبب التأثيرات الثانوية نفسها لمثبّطات السيكلوأوكسيجيناز٢ الانتقائية التي تتضمن اضطرابات هضمية (غثيان ، قيئ ، إسهال ) وجلدية وعصبية واحيانا نزفا دمويا .