

## مسكنات الألم و خافضات الحرارة و مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

### Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs NSAIDs

تملك هذه المركبات :

(a) Analgesic خصائص مسكنة للألم

(b) Antipyretic خصائص خافضة للحرارة

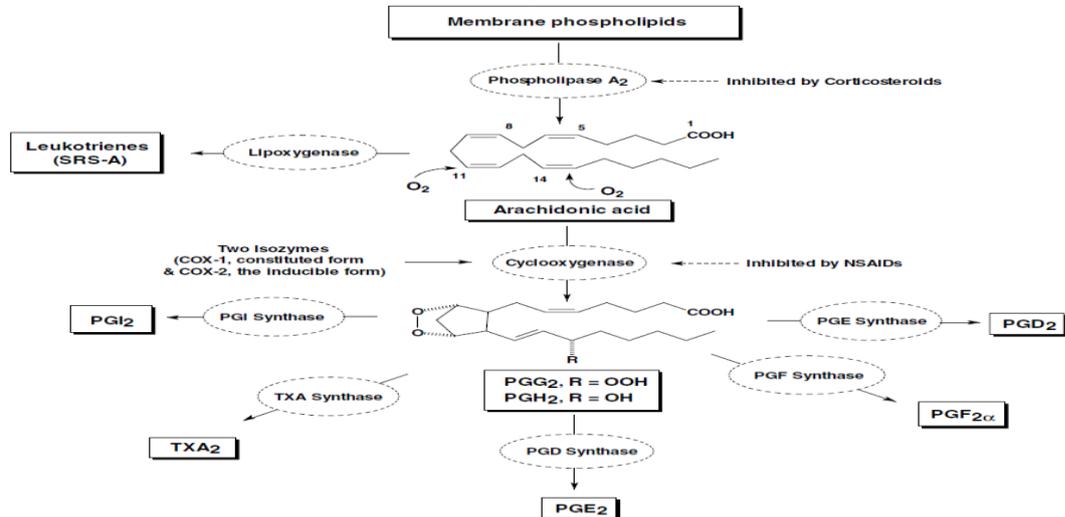
(c) Anti-inflammatory خصائص مضادة للالتهاب

- إن التأثير المخفف و المضاد للألم لهذه الزمرة هو أقل شدة من المورفين و مشتقاته و لذلك يطلق عليها مسكنات الألم الصغرى ، و تستخدم لتخفيف الآلام المتوسطة و الخفيفة و هي معالجة عرضية symptomatic relief ( لا تعالج السبب ) .
- تتميز هذه الزمرة عن المسكنات التخديرية narcotic analgesic بعدم احتمالية توليد الإدمان addiction ، و تتميز عن مضادات الالتهاب الكورتيكوستيروئيدية corticosteroides بأنها ذات آثار جانبية أقل .
- يعد الأسبيرين ( أسيتيل ساليسيليك أسيد ) الدواء الأنموذج لهذه الزمرة الدوائية و يعد ، بعد الكافيين و الكحول ، الدواء الأكثر استخداما في العالم .

#### آلية عمل ال NSAIDs :

- تثبط هذه الأدوية أنزيمات السيكلوأكسجيناز COX1 و COX2 المسؤولة عن الاصطناع الحيوي للبروستاغلاندينات من حمض الأراشيدونيك ( موجود في الأغشية الخلوية الفوسفوليبيدية و يتحرر بتأثير أنزيم الفوسفوليبياز في الحالات الالتهابية ) ، للسيكلوأكسجيناز عدة أنواع :
  - a. أنزيمات COX1 : موجودة في الصفائح و الكلية و المعدة و تسهم في حماية الغشاء المخاطي للمعدة و تثبط إنتاج الحمض و البيسين ، و إن التهيج المكون للقرحة هو تأثير ثانوي لمسكنات الألم .
  - b. أنزيمات COX2 : يتوضح دورها في الحالات الالتهابية و غير قابلة للكشف في الشروط الفيزيولوجية .
- إن اكتشاف أحد مثبطات COX2 الانتقائية سيقود بشكل حتمي لتحسين مرتسم تأثيراته الجانبية دون التداخل مع الخواص الواقية للمعدة لل COX1 .

- يملك معظم أدوية NSAIDs مجموعة حمضية كربوكسيلية حرة COOH و جزء هو عادة حلقة عطرية أو حلقة عطرية متغايرة و هو جزء أليف للشحم يرتبط في منطقة مقر الارتباط في بنية أنزيمات السيكلوأكسجيناز .



### استعمالات ال NSAIDs Uses :

- 1- التهاب المفاصل الروماتويدي Rheumatoid Arthritis
- 2- الآلام الخفيفة و المتوسطة Mild to moderate pain
- 3- الصداع Headache
- 4- الشقيقة Migraine
- 5- النقرس الحاد Acute gout
- 6- عسر الطمث (menstrual pain) Dysmenorrhoea

### الأثار الجانبية : Undesirable Side Effects :

- 1- تهيج القناة الهضمية GI Irritation
- 2- نزف القناة الهضمية GI Bleeding
- 3- القرحة Ulcer
- 4- خلل بتكدس الصفائح الدموية Platelet Dysfunction
- 5- أذية كلوية Kidney Damage ( تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات التي تزيد التروية الكلوية )
- 6- تشنج القصبات Bronchospasm ( زيادة إنتاج الليكوترينيئات )

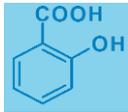
### التصنيف : Classefication :

تصنف مسكنات الألم و خافضات الحرارة و مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية حسب البنية الكيميائية على نحو رئيسي وفق التصنيف التالي :

- الأسبيرين و مشتقات حمض الساليسيليك : الساليسيلات
- مشتقات الأنيلين و البارامينو فينول ( الباراسيتامول )
- المشتقات البيرازولية
- مشتقات حمض الأنترانيليك
- مشتقات كينولينية
- مشتقات إندولية
- المشتقات العطرية و العطرية المتغايرة لحمض الأسيتيك
- المشتقات العطرية و العطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك
- مشتقات الأوكسيكام
- مثبطات السيكلو أوكسيجيناز الانتقائية COX2

### A. الأسبيرين و مشتقات حمض الساليسيليك

### حمض الصفصاف SALICYLIC ACID



يعزل من لحاء الصفصاف و من زيت خضرة الشتاء

داخليا لم يعد يستخدم لآلام الرثية كونه مخرش و اقتصر استعماله خارجيا فقط كمطهر موضعي و حال للتقرنات الجلدية و التآليل و في مراهم الصدفية و الشامبو المضاد للقشرة .

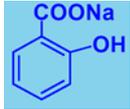
تسوق معظم أدوية الساليسيليك أسيد ( الساليسيلات ) كأملح ( صوديوم أو مغنيزيوم أو كولين أو تري إيتانول أمين أو بزموت ) أو كمشتقات إبيستيرية أو أميدية ( أسبيرين ، سالسالات ، ساليسيلاميد ) .

➤ يجب على الأطفال بين عمر 3 و 12 سنة ألا يأخذوا الأسبيرين أو الساليسيلات خوفاً من حدوث متلازمة راي Reye syndrome الخطرة و النادرة و التي قد تتلو بعض الأمراض المعدية .

### علاقة البنية بالتأثير : STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIP SAR

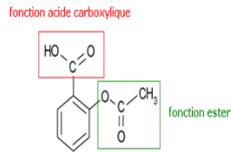
- الجزء الفعال فارماكولوجيا هو أيون الساليسيلات
- الآثار المعدية المعوية مترابطة مع الوظيفة الحمضية الكربوكسيلية
- إن تحويل الوظيفة الحمضية إلى الأميد الموافق ( الساليسيلاميد ) يحافظ على التأثيرات المسكنة للألم لمشتقات حمض الساليسيليك و لكنه يلغي التأثير المضاد للالتهاب
- الاستبدال على المجموعة الكربوكسيلية أو الفينولية يؤدي إلى التأثير في الفاعلية و السمية
- حمض البنزويك بحد ذاته يملك فعالية ضعيفة
- وضع مجموعة الهيدروكسيل الفينولية في موضع ميتا أو بارا نسبة لمجموعة الكربوكسيل يلغي الفعالية
- يؤدي تبادل الحلقة العطرية مع ذرات هالوجينية إلى تعزيز الفعالية و السمية
- يؤدي الاستبدال في الموضع رقم 5 على الحلقة العطرية لحمض الساليسيليك إلى زيادة الفعالية المضادة للالتهاب .

الساليسيلات SALICYLATE مثل ساليسيلات الصوديوم و هي أملاح منحلّة في الماء و تعطى حقناً بالوريد أو عن طريق الفم ( لأنها أقل تخريشاً من الأسبيرين) في الروماتيزم المفصلي الحاد عند المرضى الذين لديهم فرط تحسس للأسبيرين



### الأسبيرين ASPIRIN

أسيتيل ساليسيليك أسيد ، يتمتع الأسبيرين بتأثير مسكن للألم و خافض للحرارة ( يسبب انخفاضا في الحرارة المرتفعة و ليس له تأثير على الحرارة الطبيعية و ينتج تأثيره الخافض للحرارة من قدرته على تنبيه الوطاء و توسيع الأوعية الجلدية )



الأسبيرين يتمتع بتأثير مضاد للالتهاب . للأسبيرين تأثير طارح لحمض البول عند استعماله بتركيز 4 غرام و ما فوق يوميا و بمقدار أقل فهو يرفع تركيز حمض البول . يتمتع الأسبيرين أيضاً بتأثير مضاد لتكدس الصفائح ( مضاد للتخثر ) حيث يثبط عملية تكدس الصفائح الدموية في الأوعية من خلال تثبيط تشكل الترومبوكسان ( عامل التخثر ) من خلال أسئلة ثمانية السبيرين الموجود على سطح الصفائح بشكل غير قلوب و يعطل فعلها بشكل مستديم و لذلك يستخدم في الوقاية من تشكل الخثرة في الأوعية الدموية و ذلك بجرعة 150 ملغ ، ينصح بإيقافه قبل العمليات الجراحية بمدة 8 - 10 أيام ( عمر الصفائح الدموية 7-9 أيام )

### التأثيرات الجانبية للأسبيرين :

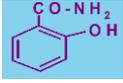
تفاعلات تحسسية و يسبب لدى المصابين بالربو تضيقاً في القصبات و قد يؤدي تكرار استعماله إلى حدوث النزف المعدي المعوي

### الجرعة :

يستعمل بمقدار 5 - 0.5 غ يوميا و يمكن أن يستعمل مع الكودئين أو الكافئين أو الباراسيتامول ، بشكل تحاميل أو مضغوطات فوارة أو كبسولات متمحظة بشكل دقيق حيث يكون تأثيرها المخرش في المعدة قليلاً .

و يستعمل بمقدار 81 ملغ كمقدار وقائي عند الأشخاص الذين لديهم خطورة الإصابة بمرض قلبي و عائي لأنه يخفف عدد نوبات القلب و السكتات الخثرية .

الساليسيلاميد SALICYLAMIDE : هو مشتق أكثر ثباتاً عند التعرض للحرارة و الضوء و الرطوبة

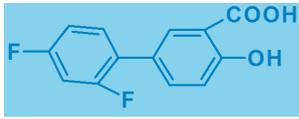


له تأثير مسكن أسرع قليلاً و أطول من الأسبيرين بسبب سرعة نفاذه في الجهاز العصبي المركزي CNS . لا يتحول إلى الساليسليك أسيد لذلك تأثيره المسكن للألم و الخافض للحرارة أضعف من الأسبيرين و لا يملك فعالية مضادة للالتهاب ، يعطى للمرضى المتحسسين للأسبيرين و الساليسيلات .

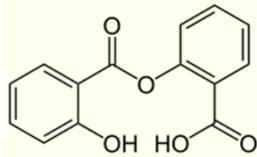
#### صفصافات الميثيل : METHYL SALICYLATE

لا تستعمل داخلاً لأنها سامة جداً و تستعمل خارجاً كمسكنة للألم الروماتيزم بشكل مرهم

ديفلونيزال : DIFLUNISAL دواء ذو مفعول أطول بمرتين و أكثر فعالية بمرتين من الأسبيرين بسبب وجود المجموعة 2-4 دي فلوروفينيل الكارهة للماء المرتبطة على الموقع 5 لحمض الساليسيليك . و هو أقل إحداثاً للمضاعفات المعدية المعوية



السالسالات : SALSALATE إستر بين جزيئين من حمض الصفصاف ، يتحلّمه بسرعة إلى حمض الصفصاف . بسبب تخريش معدي أقل من الأسبيرين لأنه أقل انحلالاً .

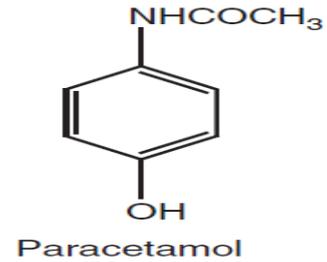
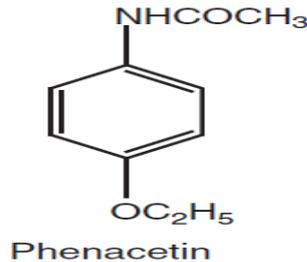
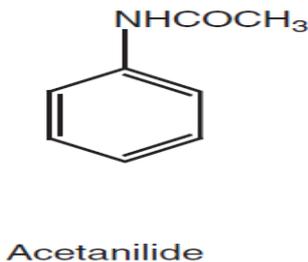


#### B. مشتقات الأنيلين و الباراسيتامول : الأسيتامينوفين

الأسيتامينوفين APAP يستعمل خافض حرارة و مسكن للألم و لا يملك خاصية مضادة للالتهاب و هو ثابت في المحاليل المائية و يتوافر بأشكال صيدلانية جوعية سائلة مما يشكل له ميزة الاستخدام عند الأطفال . يستخدم بمفرده ( Panadol , Tempra ) أو مشاركة مع الكودئين ، الأسبيرين و الكافئين ( Excedin ) . توافره الحيوي جيد و تأثيراته الجانبية المعدية المعوية قليلة . يعطي استقلابه مركبات سامة للكلى و الكبد خاصة عند الكحوليين ، و في حال التسمم يعطى دواء N-acetylcysteine كترياق مخرب للمستقلب السام .

الجرعة : يجب ألا تتجاوز 4 غ في اليوم

الفيناسيتين : الإيتر الإيثيلي لباراسيتامول هيدروكسي الأنيلين و هو مسكن ألم و خافض حرارة و ألغى استخدامه بسبب سميته الكلوية يستقلب في الجسم و يعطي الأسيتامينوفين .



## C. المشتقات العطرية و العطرية غير المتجانسة للحموض العضوية

تضم هذه الزمرة نوعين من المركبات :

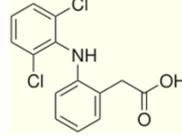
1- مشتقات اريل اسيتيك aryl acetique derivatives

2- مشتقات الاريل - 2 بروبيونيك aryl -2 propionique derivatives

### مشتقات اريل اسيتيك aryl acetique derivatives

هي مركبات مشتقة من حمض الخل CH<sub>3</sub>-COOH و المركبات المستعملة هي المشتقات العطرية .

- ديكلوفيناك Diclofenac



2- (دي كلورو 2،6 انيلينو ) فينيل حمض الخل

يمكن أن يصنف أيضا إلى جانب المشتقات الأنترانيليكية نظرا للقرابة البنوية مع حمض الأنترانيليك يستعمل بشكل ديكلوفيناك الصوديوم (Voltaren) أو بشكل ديكلوفيناك البوتاسيوم (Cataflam) ذي التأثير السريع

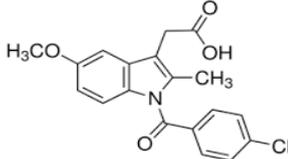
يعد الديكلوفيناك الوحيد من بين مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الذي يملك ثلاث آليات تأثير ممكنة :

- يثبط السيكلوأكسجيناز التي تحول الأراشيدونيك إلى البروستاغلاندينات و الترومبوكسانات
- يثبط مسلك الليبواوكسجيناز مما يؤدي إلى إنقاص إنتاج اللوكوتريينات
- يثبط تحرر حمض الأراشيدونيك و يحرض إعادة قطبه مما يؤدي إلى إنقاص توافره في الدم

الديكلوفيناك هو المركب الأعلى سمية كبدية بين مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية حيث يتشكل المستقلب السام البنزإيمينوكينون ( كما في استقلاب الأسيتامينوفين ) .

يتمص بسرعة بعد الإعطاء بطريق الفم ، الجرعة 100 – 200 ملغ و يتوافر بشكل كبسولات و مضغوطات و أمبولات حقن و بشكل مضغوطات مديدة التأثير. لا يعطى للأشخاص الذين لديهم مستويات قليلة من الغلوتاتيون و المقروحين و الحوامل .

- اندومييتاسين Indometacine

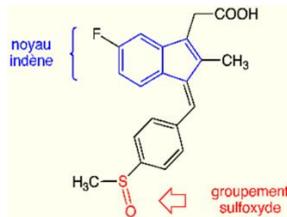


حمض { كلورو- 4 بنزونيل ( 1 - ميتوكسي- 5 ميتيل - 2 اندوليل- 3 } الخل

من أقوى مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية إذ ينقص النفوذية الشعرية و يثبط السيكلوأكسجيناز و قد قل استخدامه كثيرا بسبب تأثيره المهيج للقناة المعدية المعوية و تداخلاته الكثيرة و القوية مع الأدوية مثل : الفيروسيمياد و الليثيوم و الوارفارين نظرا لتأثيره المثبط لتقلص الرحم ( يعاكس تأثير البروستاغلاندينات في العضلات الملساء و يثبط اصطناعها الحيوي ) فقد يعطى لمنع الولادة المبكرة كاستعمال غير معطن بإشراف الطبيب المعالج

يزيد احتباس الصوديوم و البوتاسيوم و يؤدي إلى ارتفاع الضغط و حدوث وذمات يعطى بمقدار 50 – 150 ملغ في اليوم عن طريق الفم أو تحاميل أو عن طريق الحقن

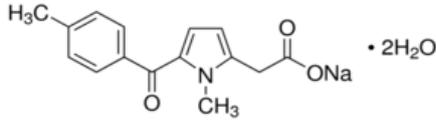
- سولينداك Sulindac



تم استبدال نواة الاندين بنواة الاندول المتبادلة مع الفلور في الموضع رقم 5 و مع مجموعة ميتيل سلفونيل بنزليدين في الموضع رقم 1

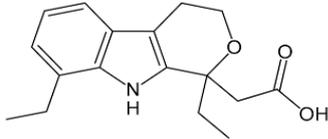
يعد السولينداك طليعة دواء prodrug حيث يستقلب للمركب الفعال بواسطة الأنزيمات الكبدية ، أقل تخريشا للجهاز الهضمي من الاندوميثاسين

#### - تولميتين الصوديوم Tolmetin sodium



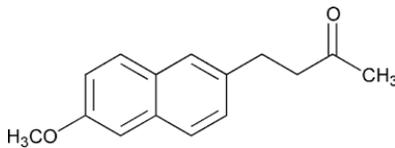
استبدلت حلقة البيروول في التولميتين بحلقة الإندول في الاندوميثاسين عند دراسة علاقة البنية بالتأثير: تم اكتشاف أن مجموعة بارا تولوئيل ( التولميتين ) هي إيزوستير لمجموعة بارا كلور بنزوئيل ( الاندوميثاسين ) و بالتالي هذا الاستبدال لم يؤثر على شدة التأثير ( لم تختلف ) كما أدى إدخال مجموعة ميثيل في الموضع رقم 4 لحلقة البيروول إلى الحصول على نتائج فارماكولوجية هامة ( فاعلية أقوى ب 4 مرات ) و تم تسويقه تحت اسم zomepirac بسبب آثار جانبية أقل من الأسبيرين

#### - إيتودولاك Etodolac



لا يعد هذا المركب من مشتقات حمض أريل الأستيك تماما لأنه يوجد ذرتا كربون تفصلان مجموعة الكربوكسيل الحمضية عن الحلقة العطرية المتغايرة لكنه صنف معها لأنه يملك خصائص بنيوية مشابهة لها ( نواة الإندول العطرية ) يملك فعالية مضادة للالتهاب انتقائية للسيكلوأكسجيناز COX-2 selective drug لذلك آثاره الجانبية على الجهاز الهضمي هي الأقل تواترا من بين كافة ال NSAIDs و يعطى بمقدار 800 - 1200 ملغ

#### - النابوميثون Nabumetone



4 ( 6 ميتوكسي 2 نافثيل ) بوتانون -2

يعد النابوميثون المركب الوحيد بين مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الذي يمثل طليعة دواء غير حمضية nonacidic NSAID prodrug و لكنه صنف تحت مجموعة مشتقات أريل أستيك لأنه - و بعد امتصاصه - يستقلب كبديا و بسرعة في الجسم إلى المركب الفعال : 6 ميتوكسي 2 نافثيل أستيك أسيد هذا المركب ليس له تأثير ضار على المعدة ( في كل طليعة دواء تكون الآثار الجانبية على الجهاز الهضمي أقل من المستقلب الفعال ) و هو مثال نموذجي لأسلوب طليعة الدواء في تصميم الدواء يعطى بجرعة 1000 ملغ مع أو بدون الطعام

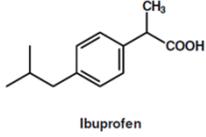
#### مشتقات الاريل - 2 بروبيونيك aryl-2 propionique derivatives

إن إدخال مجموعة الميثيل على الكربون ألفا في القسم الحمضي لمشتقات حمض الأستيك يعزز التأثيرات المضادة للالتهاب و ينقص العديد من التأثيرات الجانبية ( ناتج عن الكيمياء الفراغية المترابطة مع المركز عديم التناظر المرآتي في مشتقات أريل البروبيونيك و التي تفتقرها مشتقات حمض أريل الخل ) و جميع هذه المركبات باستثناء Oxaprozin تملك مركز ( كربون ) لا متناظر chiral carbon

تعد هذه المركبات الأكثر استخداما بسبب ثلاثة أدوية : النابروكسين ، الإيبوبروفين و الكيتوبروفين و هي متوفرة و تصرف دون وصفة طبية و بشكل واسع حول العالم

تسوق بشكل مزيج راسيمي ( ميمن S و ميسر R ) و لكن المصاوغ المرآتي الفعال هو الميمن S حيث يملك الفعالية المثبطة للسيكلوأكسجيناز

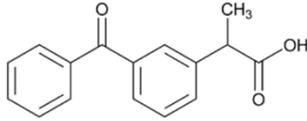
### الإيبوبروفين Ibuprofen



( ايزوبوتيل 4 فينيل ) 2 بروبيونيك أسيد

يعطى بمقدار 1200 – 3200 ملغ يوميا و يسبب اضطرابات معدية معوية معتدلة و لا يعطى للمقروحين

### كيتوبروفين Ketoprofen

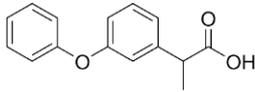


( بنزونيل 3 فينيل ) 2 بروبيونيك أسيد

يثبط الكيتوبروفين الاصطناع الحيوي للبروستاغلاندينات و كذلك للوكوترينينات

يعطى بمقدار 100 – 200 ملغ عن طريق الفم و مع الطعام أو بشكل جيل ( fastum ) و يسبب آثار جانبية مماثلة للاندوميثاسين لذلك لا يعطى للمقروحين

### فينوبروفين Fenoprofen

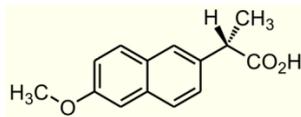


( فينوكسي 3 فينيل ) 2 بروبيونيك أسيد

يستعمل بشكل فينوبروفين الكالسيوم

إن نقل مجموعة الفينوكسي من الموضع ميتا إلى الموضع أورثو أو بارا على حلقة الفينيل بروبيونيك يخفض الفعالية بشكل كبير ، و استبدال مجموعة الكربونيل بالجسر الأوكسيجيني بين الحلقتين العطريتين فيعطي الكيتوبروفين

### نابروكسين Naproxen

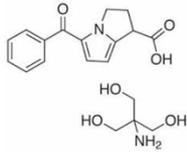


( ميتوكسي 6 نافثيل 2 ) 2 بروبيونيك أسيد

المركب الأكثر شعبية بين ال NSAIDS ، مسكن ألم و خافض حرارة قوي ، له تأثير مولد للفرحة يقع في المرتبة الثانية بعد السولينداك و يسبب العديد من الآثار الجانبية و لا يعطى للمقروحين و الحوامل و المرضعات و الأطفال تحت ال 16 سنة

سولينداك < نابروكسين < أسبيرين < إندوميتاسين

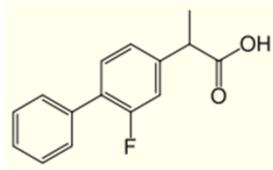
### كيتورولاك Ketorolac



يستعمل بشكل ملح كيتورولاك تروميتامين

يستعمل مسكن ألم للحكة العينية في التهاب الملتحمة التحسسي ( في القطرات العينية ) بالإضافة لفعاليتيه المضادة للالتهاب  
فعاليتيه المسكنة للألم تشبه فعالية مسكنات الألم المركزية ( تقريبا نصف فعالية المورفين ) و يستخدم مسكنا للألم الحاد و  
المتوسط و يعطى حقنا عضليا ( 30 ملغ ) أو عن طريق الفم ( 60 ملغ ) و يجب ألا يستخدم لمدة أكثر من 5 أيام

### فلوربيروفين Flurbiprofen



( فلور ثنائي فينيل ) بروبيونيك أسيد

يستعمل فمويا ( 200 – 300 ملغ ) كمضاد التهاب غير ستيرويدي في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي كمضغوطات ، و  
يستعمل موضعيا بشكل قطرة عينية لتنشيط تقبض الحدقة المحرض بالبروستاغلاندينات أثناء جراحة الساد .

يسبب أعراضا جانبية مشابهة للإيبوبروفين ، المصاوغين فعالين فارماكولوجيا في تثبيط ال COX و لكن يعد المصاوغ الميسر R  
دواء واعداء الزهايمر

### أوكسaprozin Oxaprozin

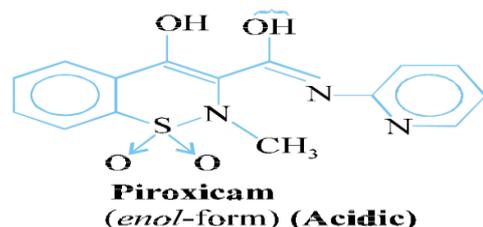
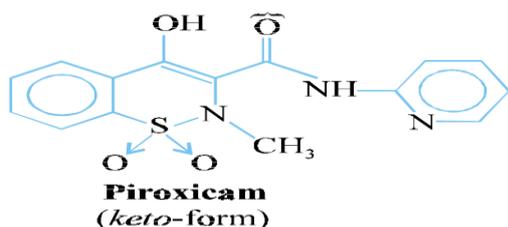
4 ، 5 ثنائي فينيل -2 أوكسازول البروبيونيك

هو مشتق لحمض البروبيونيك النظامي ، يعطى لمعالجة التهاب المفاصل الروماتويدي و يعطى بمقدار 1200 ملغ كجرعة  
منفردة بسبب طول مدة تأثيره و يسبب نفس الأعراض الجانبية للإيبوبروفين

### D. مشتقات الأوكسيكام Oxicams

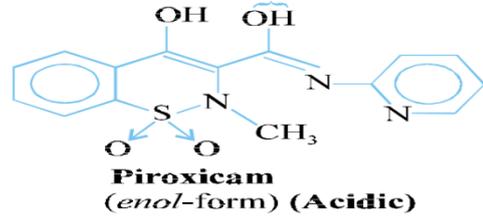
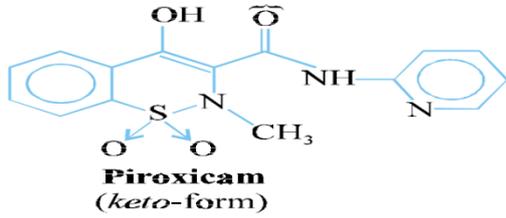
لا تحتوي على مجموعة حمضية كربوكسيلية حرة و لكن مع حلقة تحمل مجموعة إينولية حمضية .

هي مشتقات للحمض الإينولي ( الهيدروكسيل الإينولي ) و تسمى بالأوكسيكام ، و تتجلى الفعالية العظمى عندما يكون على  
الأزوت رقم 2 جذرا ميثيليا و على الأزوت الجانبي جذرا عطريا أريليا أو عطريا متغيرا



المركبات الأكثر استخداما منها : البيروكسيكام و الميلوكسيكام و هما مختلفان بالانتقائية تجاه أنزيم السيكلوأكسجيناز 2 COX2 بالرغم من التشابه البنوي بينهما ، البيروكسيكام يسبب تأثيرات جانبية هي الأعلى من بين مركبات ال NSAIDs بينما الميلوكسيكام يسبب تأثيرات جانبية أقل أو معدومة بسبب ألفتها العالية لل COX2 : 9 مرات أعلى

### البيروكسيكام (Feldene) Piroxicam

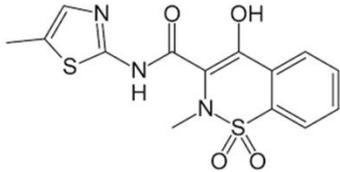


يلعب الهيدروكسيل الإينولي دور الوظيفة الحمضية و حلقة البيريدين دور الحلقة الأريلية

البيروكسيكام هو المركب الأكثر استخداما من بين مركبات الأوكسيكام بسبب أنه يؤخذ مرة واحدة باليوم

يمتص بسرعة بعد الإعطاء الفموي و يصل إلى مستواه الأعظمي خلال ساعتين و لا يؤثر الطعام في توافره الحيوي و عمره النصفى 40 ساعة لذلك يعطى بجرعة واحدة يوميا 10 – 20 ملغ و يعطى للمعالجة طويلة الأمد ، و بسبب تأثيراته الجانبية فقد جرى تخليقه بشكل مشتقات من طلائع البيروكسيكام بغية تخفيف تهيج الجهاز المعدي المعوي

### الميلوكسيكام Meloxicam



مثبط انتقائي للسيكلوأكسجيناز 2 من بين مركبات الأوكسيكام و لكنه أقل انتقائية من السيليكوكسيب و الروفيكوكسيب

يمتص بسرعة عندما يعطى عن طريق الفم و عمره النصفى 15 – 20 ساعة و يسبب أقل تأثيرات جانبية معدية معوية أقل و هو أقل سمية على الكلية مقارنة مع بقية ال NSAIDs و يعطى بمقدار 7.5 – 15 ملغ مرة يوميا

### E. مثبطات السيكلوأكسجيناز 2- الانتقائية

#### The Selective COX-2 Inhibitors

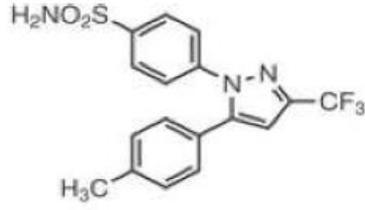
يعد الحصول على مثبطات انتقائية للسيكلوأكسجيناز 2- الإنجاز الكبير في تطور الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية التي تتشارك في الآثار الجانبية على الجهاز المعدي المعوي التي تعزى إلى تثبيط السيكلوأكسجيناز بدرجات مختلفة من الانتقائية . مع العلم أن ال COX1 مفيدة للمحافظة على العمليات الطبيعية التي تحمي الجهاز المعدي المعوي بتخفيف الإفراز الحمضي الكلي ، و بالتالي فإن تثبيطها يؤدي إلى تناقص حماية مخاطية المعدة و يؤدي لتشكّل القرحة و كذلك يؤدي إلى تناقص الإرواء الكلوي و تثبيط اصطناع الترومبوكسان و إنقاص تكس الصفائح و قد يؤدي للنزف ، و إن الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية التي لها انتقائية كبيرة لل COX1 عادة ما تسبب نزفا معديا معويا و سمية كلوية كبيرة

تعد الأدوية : السيليكوكسيب و الايتودولاك و الميلوكسيكام مثبطات نوعية لل COX2

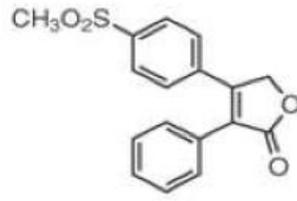
### السيليكوكسيب Celecoxib

يعد أول الأدوية المثبطة للسيكلوأكسجيناز 2- ، تأثيراته الجانبية تكاد تكون معدومة ، يستعمل بمقدار 100 – 200 ملغ يوميا و عن طريق الفم

لوحظ أن له تأثيرا مساعدا في علاج عدد من الأورام السرطانية وخاصة في المستقيم



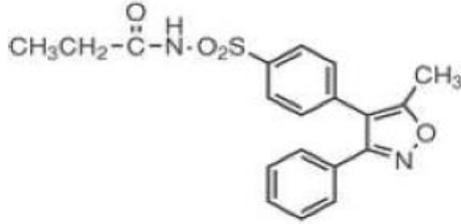
Celecoxib



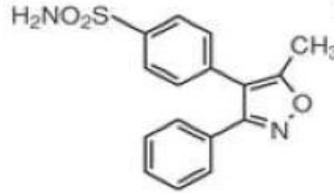
Rofecoxib



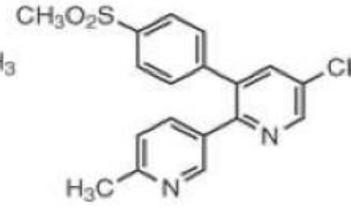
Lumiracoxib



Parecoxib



Valdecoxib



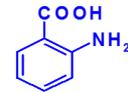
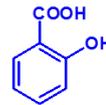
Etoricoxib

الروفيكوكسيب : تم سحبه من السوق الدوائية بسبب الآثار الجانبية الوعائية الدموية التي يسببها  
فالديكوكسيب : يستعمل في مواضع استخدام السيليكوكسيب بمقدار 10 ملغ في معالجة أعراض التهاب المفاصل و بمقدار 40  
ملغ في تسكين آلام عسر الطمث و قد توقفت الشركات عن تصنيعه بسبب الحوادث القلبية الوعائية التي يسببها  
ايتوريكوكسيب : هو الأحدث بين هذه المركبات و يستخدم في التهاب المفاصل الروماتويدي و آلام الظهر و النقرس المزمنة

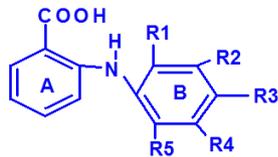
### F. مشتقات N أريل انترنيليك

#### N- Arylanthranilic Acid

هناك تشابه بين حمض الصفصاف وحمض الأنترانيليك حيث استبدلت بالمجموعة الهيدروكسيلية مجموعة أمينية في موضع  
أورتو على الحلقة العطرية ، و لكن الأنترانيليك أسيد غير مستعمل بالمداداة .

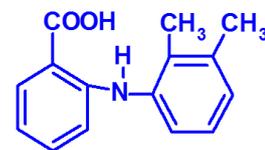


المستعمل هو المشتقات العطرية على الوظيفة الأمينية ( تسمى الفينيمات ) التي لها الصيغة التالية :



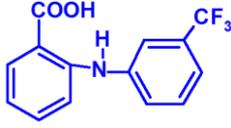
المشتقات الأكثر فعالية هي المتبادلة بمتبادلين على الحلقة الثانية في الموقعين أورتو – أورتو : 2 و 3

#### حمض ميفناميك Mefenamic Acid



يستعمل مسكناً للألم ومضاداً للالتهاب في معالجة الرثية المفصلية و التهاب المفاصل الروماتويدي و في تسكين آلام عسر الطمث ، يعطى بمقدار 0.5- 1.5 غ في اليوم

### حمض فلوفيناميك Flufenamic Acid



يستعمل مسكناً للألم و مضاداً للالتهاب في معالجة الرثية المفصلية و في تسكين آلام الطمث

يعطى بمقدار (0.4- 0.8) غ باليوم

### حمض نيفلوميك Niflumic Acid

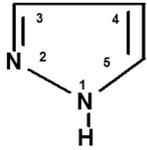


يعتبر النيفلوميك مشابهاً إيزوستيرياً للفلوفيناميك حيث استبدلت بنواة البنزين نواة البيريدين

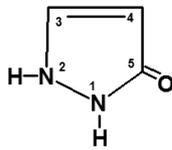
يستعمل مسكناً للألم مضاداً للالتهاب في معالجة الرثية المفصلية و مسكناً لآلام الطمث

يعطى بمقدار (0.5- 1) غ باليوم

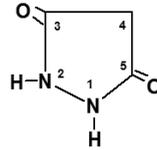
### G. المشتقات البيرازولية Pyrazole Derivatives



Pyrazol

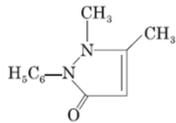


pyrazolin-one



pyrazolidine dione

### الأنتي بيرين Antipyrine / فينازون Phenazone



الصفات الكيميائية :

- 1- تفاعلات الأساس العضوي الأزوتي ( تفاعلات القلويدات ) :
  - مع دراجندروف ( تحت أزوتات اليزموت + KI+HCl ) ← لون
  - مع بوشاردا ( يود + يود البوتاسيوم ) ← لون
  - مع ماير (ثاني كلور الزئبق + يود البوتاسيوم ) ← لون
- 2- تفاعلات مجموعة الـ H الحركي بما أنه يحتوي في بنيته على ذرة هيدروجين نشيط في الموقع رقم ( 4 ) فإنه يتفاعل :
  - مع حمض الأزوتي الوليد ← نترزو-4 الأنتي بيرين ( لون أخضر )
  - مع الفورمول في وسط HCl ← ميثان مضاعف الأنتي بيرين (راسب أبيض)

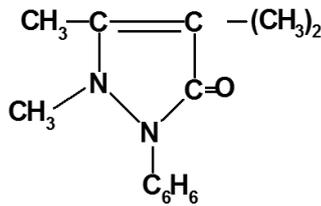
- مع اليود ← يودو- الأنتي بيرين
- 3- تفاعلات مجموعة الحلقة العطرية : مع فوق كلور الحديد ← لون أحمر دموي (معقد)
- المعايرة : يعاير بإحدى الطريقتين التاليتين :
- مقياس اليود (يود + يودات) : يعاير بكمية زائدة من اليود ( ينتج يودو- الأنتي بيرين ) و تعاير زيادة اليود بتحت الكيريتيت
- المعاير ، المعادل هو 2/1 الجزئي ( كل جزئي من الأنتي بيرين يستهلك ذرتي يود )
- مقياس الحمض : يعاير بوسط لامائي بواسطة ميتيلات الصوديوم المعايرة

الاستعمال :

يستعمل مسكناً للألم خافضاً للحرارة و مضاداً للالتهاب بمقدار (1 - 4) غ باليوم  
يتمتع الأنتي بيرين بخواص مقبضة وقاطعة للنفز ، ويستعمل بشكل محلول 20% مرقناً في حالات الرعاف  
يؤثر الأنتي بيرين شالاً للأعصاب الحسية و الحركية مما يؤدي لحالة من التخدير و تضيق الأوعية  
يحدث أعراضاً عصبية و جلدية قد تكون خطيرة

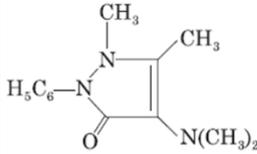
حالياً فقط يستعمل كقطرة أذنية مع البنزوكائين

**بروبيفينازون Propyphenazone :**

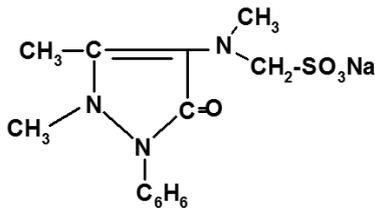


يستخدم في مواضع استخدام الأنتي بيرين : مسكن ألم و خافض للحرارة و يعطى مقدار 300-500 ملغ ( ساريون ، أوبتاليدون )  
يعتبر مسكناً قوياً ، صعب الاستقلاب ، تأثيره أقوى من الأنتي بيرين لأن الايزوبروبيل يجعله يرتبط ببروتينات البلازما أكثر  
( يدخل في تركيب بعض القطرات الأذنية )

**البيراميدون Pyramidon / أميدوبيرين / الأمينو فينازون**

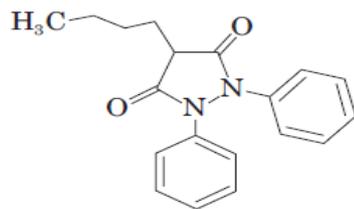


يستخدم مسكناً للألم وخافضاً للحرارة و يعطى مقدار 250-500 ملغ ، فم أو بشكل تحاميل  
يعطي في العضوية مشتقات نترولية تدعم التأثير المسرطن لذا أوقف استعماله عالمياً  
**نوفالجين Novalgin / ديبيريون**

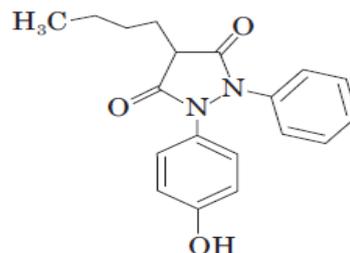


مسكن للألم خافض للحرارة و مضاد للالتهاب و يعطى في معالجة التشنجات العضلية . بمقدار (1-3) غ باليوم و قد أوقف استعماله حالياً

**فينيل بوتازون Phenylbutazone / بوتازوليدين**



Phenylbutazone



Oxyphenbutazone

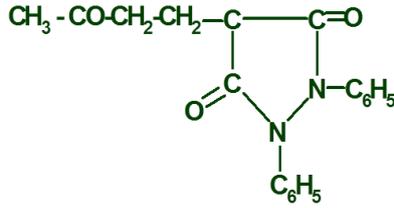
الصفات الكيميائية : خواص تعود إلى المجموعات الوظيفية :

- 1- يتمتع بخواص حمضية كونه يوجد بشكلين إينولي - خلوني ، الهيدروجين النشط في الصيغة الإينولية في الموقع رقم 4 هو الذي يعطي الخصائص الحمضية .
- 2- يتمتع بخواص الهيدروجين الحركي : مع البروم ← (راسب ميلور اصفر اللون).
- 3- يتحلل البوتازوليدين بتأثير حمض الخل وحمض كلور الماء و يعطي دي فينيل هيدرازين الذي يعاني تنحياً ( إعادة ترتيب ) و يعطي البنزيدين الذي يعطي تفاعل الديازة مع حمض الأزوتي الوليد و عند إضافة محلول بيثا نفتول يتشكل مركب آزوني (راسب بني).

المعايرة: يسلك البوتازوليدين سلوك الحموض أحادية الحموضة و يعاير بمقياس حمض-أساس :

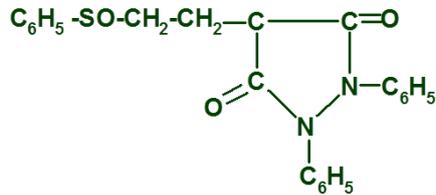
- 1- يعاير مباشرة بصود معاير بوجود الفينول فتالئين
  - 2- يعاير بوسط لاماني : حل العينة بخلون ومعايرة بواسطة ميتيلات الصوديوم بوجود مشعر مناسب.
- الاستعمال : مسكن للألم خافض للحرارة وله خصائص مضادة للالتهاب وفي معالجة التشنجات العضلية وخافض ( طارح ) لحمض البول ( يزداد هذا التأثير في المشتق الكبريتي ) . يستخدم بمقدار (200 - 400 ) مغ باليوم.
- يؤدي استخدامه إلى احتباس الصوديوم و الماء و حدوث وذمات ( تأثير مباشر على الأوعية الكلوية )
- اوكسي فينيل بوتازون يتم الحصول عليه من استقلاب الفينيل بوتازون . لم تعد الشركات الدوائية تسوق هذا المركب.

#### كيبوزون (سيتو فينيل بوتازون) كيتوفين



مسكن للألم خافض للحرارة ومضاد للالتهاب و يستخدم في معالجة التشنجات العضلية . يعطى بمقدار (250 - 1000) مغ باليوم عن طريق الفم أو تحاميل

**سولفين بيرازون**



استبدلت بمجموعة الكاربونيل في بنية الكيبوزون مجموعة سلفونية في مستوى جذر البوتيل المتبادل على الكربون ( 4 ) في نواة البيرازوليدين و أدى هذا التعديل إلى تخفيف التأثير المضاد للالتهاب و ظهور تأثير طارح لحمض البول .

يستخدم في معالجة النقرس فهو يسكن الألم و يزيد إطراح حمض البول