

مسكنات الألم – خافضات الحرارة ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

Analgesics, Antipyritics, Nonsteroidal ant-inflammatory drugs (NSAIDS)

مقدمة:

تشتمل زمرة مسكنات الألم **Analgesics** وخافضات الحرارة **Antipyritics** على نحو رئيس على الأسبيرين والباراسيتامول (الأسيتامينوفين) والبروبيفينازون وبعض المركبات الأخرى ذات القرابة البنوية structural kinship. إن التأثير المضاد للألم لأفراد هذه الزمرة هو أقل شدة من تأثير المورفين ومشتقاته، ومن أجل ذلك فقد أطلق عليها اسم (مسكنات الألم الخفيفة minors analgesics) وهي فعالة ضد مظاهر الألم ذي الأصل الالتهابي inflammatory. تمتلك مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDS (تميزاً لها عن الكورتيزون ومشتقاته) قدرة على خفض الحرارة بالإضافة إلى كونها مضادة للالتهاب. يعد الأسبيرين الدواء النموذجي لهذه الزمرة فهو مسكن ألم، خافض حرارة، مضاد للالتهاب كما انه مضاد لتكدس الصفائح بجرعات صغيرة.

هناك سمتين اثنتين رئيسيتين تميزان مستبعدات الألم التي يطلق عليها المسكنات analgesics عن المسكنات التخديرية أو المخدرات narcotic analgesics أو true analgesics هما الفاعلية المنخفضة لجرعة محددة (التي لا تزداد بازدياد الجرعة) وعدم احتمالية توليد الأدمان addiction.

الاستعمالات الرئيسية:

تخفيف الآلام المتوسطة

حمى الروماتيزم (مرض له مضاعفات قلبية) rheumatic fever

التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) rheumatoid arthritis

الفصال العظمي Osteoarthritis

النقرس gout

آلام انقطاع الطمث amenorrhoea

آلية التأثير

تثبط جميع أصناف NSAIDS على نحو قوي انقلاب (تحول) حمض الأراشيدونيك إلى البروستاغلاندين (PGE_2) . إذ يحدث هذا التثبيط في مرحلة انقلاب حمض الأراشيدونيك، الذي يتحرر تحت تأثير أنزيم الفسفوليباز A في النسيج المصابة بالالتهاب بفعل أنزيم مخلقة البروستاغلاندين (prostaglandin H₂ synthetase)، الذي يدعى الآن سيكو أوكسيجينار cyclooxygenase (COX)، إلى بيروكسيدين اثنين حلقيين داخليين (cyclic endoperoxid) PGG₂ و PGH₂. ويعرف حالياً أن البروستاغلاندين اثنين PGG₂ و PGH₂ يسببان تقبض الأوعية vasoconstriction والألم. وهذان البروستاغلاندينين ينقلبان إلى PGE₂ و PGF₂α، اللذين يمكن أن يسببا الألم وتوسيع الأوعية. يختلف هذا التأثير لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية باختلاف كل نوع منها و يعد مناوئاً فراغياً.

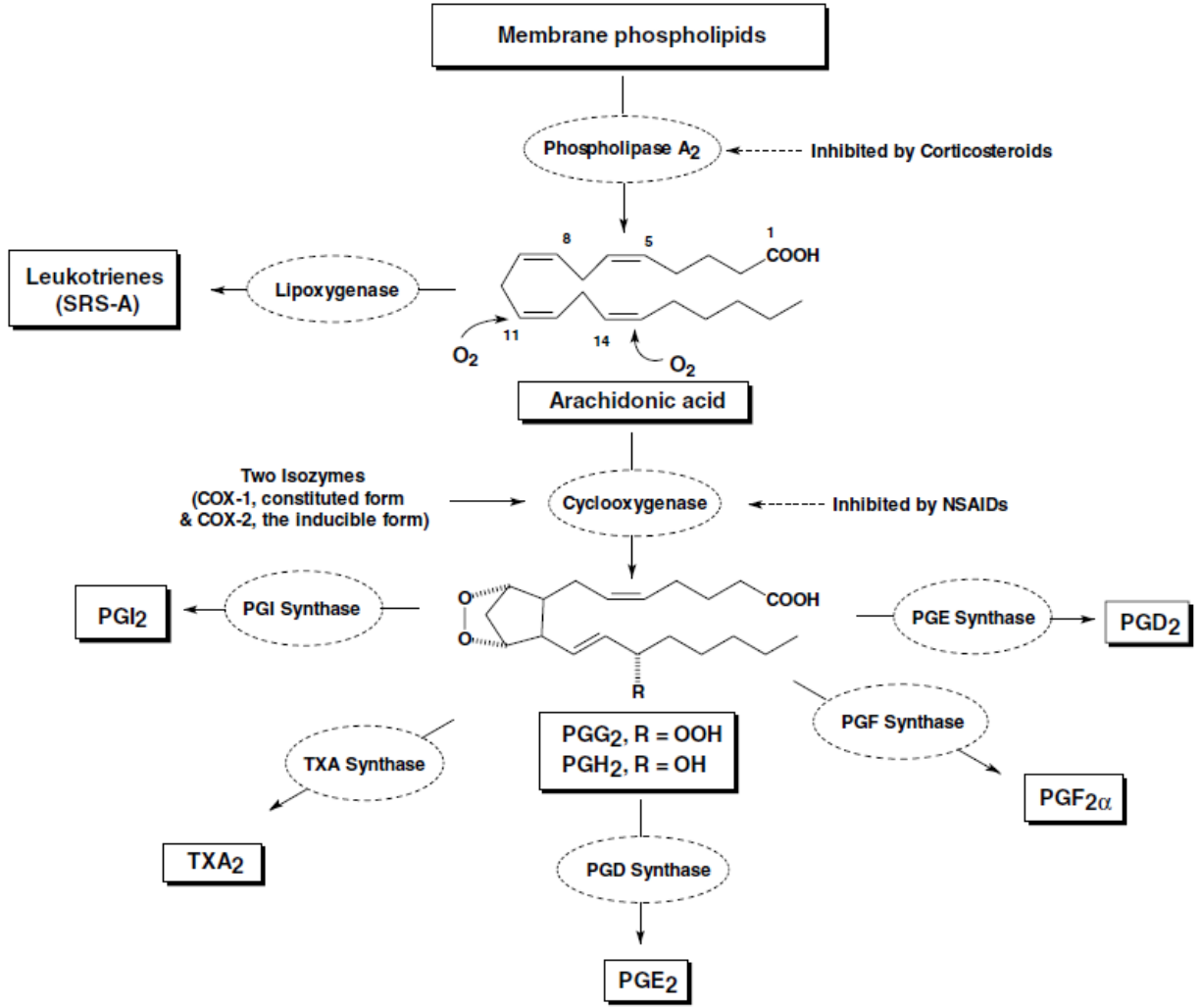


Figure 24.14 • Conversion of arachidonic acid to prostaglandins.

فتح البحث عن مثبطات نوعية لـ COX باحة جديدة للبحث عن NSAIDs تمنع التخليق البيولوجي للـ PGs. فهذا الأنزيم يوجد بحسب شكلين اثنين متقاربين بنيوياً COX1 & COX2 و لهذا فهناك NSAIDs مثبطة للنمط COX1 inhibitors وأخرى مثبطة للنمط COX2 .

و في الحقيقة فإن معظم الـ NSAIDs تثبط كلا النوعين لكن مع اختلاف في الانتقائية. و يمكن لمثبطات COX2 أن تلغي التأثيرات الثانوية التي تسببها NSAIDs التي تثبط COX1 مثل التأثيرات على المعدة والكلية.

سنتبع في دراسة هذه الزمرة من الأدوية التصنيف حسب البنية الكيميائية:

١ - حموض فينولية و مشتقاتها: الساليسيلات

٢ - مشتقات الأنيلين و البارا-أمينوفينول : الباراسيتامول

٣ - مشتقات البيرازول:

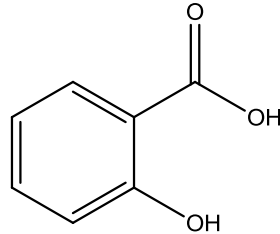
٤ - مشتقات حمض الانترانيليك

٥ - مشتقات كينولينية

٦ - مشتقات أندولية

٧ - مشتقات حموض الكيلية أربيلية (عطرية)

١ - حموض فينولية ومشتقاتها : الساليسيلات

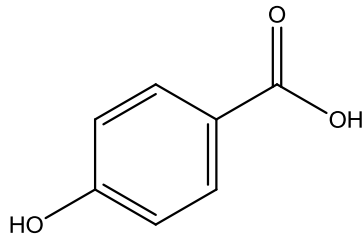


salicylic acid

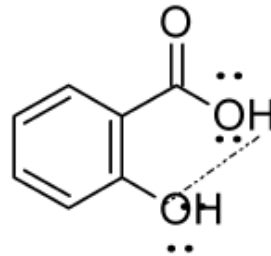
الصفات characteristics :

الفيزيائية :

بلورات أبرية دقيقة أو مسحوق ناعم ، عديم الرائحة ، ذو طعم حلو ثم حمضي واخذ ينصهر بدرجة ١٥٧م° ، قليل الانحلال في الماء البارد مقارنة مع بارا هيدروكس بنزويك أسيد بسبب تشكيل روابط هيدروجينية داخلية ، ينحل بزيادة في الماء الحار ، ينحل في الكحول .



para hydroxybenzoic acid



الكيميائية:

أ - تفاعلات مجموعة الكربوكسيل -COOH:

- تعطي أملاحا مع القلويات والكربونات
- تعطي إيسترات مع الكحولات أو مع الفينولات
- تعطي أميدات مع النشادر أو الأمينات
- تتفكك بالدرجة العالية من الحرارة وينطلق غاز CO₂.

ب- تفاعلات الوظيفة الهيدروكسيلية الفينولية:

- تعطي فينات phenate قلوية مع القلويات

- تعطي التفاعل مع بيروكلوريد الحديد بلون بنفسجي

ج- تفاعلات الحلقة العطرية:

ينحل حمض الساليسيليك في وسط حمض السلفوريك بالبرودة دون حدوث أي تفاعل، أما بالحرارة فتحدث سلفنة في الموضع رقم ٥ ليعطي حمض السلفوساليسيليك.

تعطي تفاعلات التبادل للحلقة العطرية (نترجة وهلجنية ..).

د-تفاعل المجموعتان الوظيفيتان معا:

يعطي حمض الساليسيليك راسبا أبيض مع ماء الكلس هو ساليسيلات الكالسيوم الأساسية (المصاوغان ميتا وبارا لا يعطيان هذا الراسب).

المعايرة:

أ - يعاير بمقياس البروم bromometric (مزيج برومات وبروميد البوتاسيوم) في وسط حمضي ثم تعابير زيادة البروم بإضافة يوديد البوتاسيوم ويعاير اليود المتحرر بتحت كبريتيت معاير. يتحول حمض الساليسيليك في هذه المعايرة إلى فينول ثلاثي البروم ويستهلك بذلك ست (٦) ذرات بروم والمكافئ هو سدس الوزن الجزيئي.

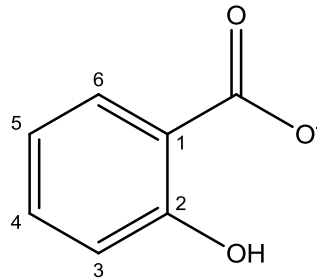
ب -مقياس البروتون: يذاب في الكحول ذو الدرجة الكحولية ٩٠ ويقايس بالصبود ٠,١ ن بوجود فينول فتالئين وهنا المكافئ هو الوزن الجزيئي نفسه.

الاستعمال:use:

استعمل حمض الساليسيليك سابقا، مضادا لألم الروماتيزم Rhumatisme ولكن أهمل استعماله هذا لأنه مخرش شديد للأغشية المخاطية في المعدة.

يستعمل بشكل لصوق ساليسيلكي salicylic collodion لإزالة التآليل والدمامل نظرا لخاصته الحالة للقرنية keratolytic .

الساليسيلات salicylate



salicylate

علاقة البنية- التأثير (SAR) structure-activity relationship:

- يبدو أن الجزء الفعال هو أيون الساليسيلات. ويبدو أن الآثار الجانبية للأسبيرين، ولا سيما الآثار المعوية المعوية مترابطة مع المجموعة الوظيفية الكربوكسيلية الحمضية.
- إن اختزال (إرجاع) هذه الوظيفة الحمضية (التحويل إلى الأמיד الموافق: الساليسلاميد) يحافظ على التأثيرات المسكنة للألم لمشتقات حمض الساليسيليك لكنه يلغي الخواص المضادة للالتهاب.
- قد يؤدي الاستبدال سواء على المجموعة الكربوكسيلية أو الفينولية إلى التأثير في الفاعلية الكامنة والسمية.

- إن وضع مجموعة الهيدروكسيل الفينولية في موضع ميتا أو بارا نسبة لمجموعة الكربوكسيل يلغي الفعالية.
- يؤدي تبادل الحلقة العطرية مع ذرات هالوجينية إلى تعزيز الفاعلية أو السمية.
- يؤدي الاستبدال في الموضع رقم ٥ على الحلقة العطرية لحمض الساليسيليك إلى زيادة الفعالية المضادة للالتهاب (مثال ذلك (diflunisal).

ساليسيلات الصوديوم

الاستحصال:

مع كربونات الصوديوم (وليس مع هيدروكسيد الصوديوم لأنه يتفاعل أيضا مع الوظيفة الفينولية)

الصفات:

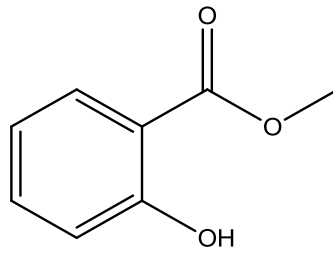
إبر حريرية أو صفيحات لماعة ذات طعم حلو ومالح تنحل في الماء والكحول وتتلون عند تعرضها للهواء. تقاس بمقياس البروم .bromometric

الاستعمال:

الروماتيزم المفصلي الحاد acute arthrorheumatism نظراً لتأثيرها الخافض للحرارة والمضاد للالتهاب وبقيت من أهم المركبات المستعملة للمعالجة حتى مجيء الكورتيزون. تعطى بمقدار (٣-١٥) غراما مجزأة على عدة دفعات باليوم عن طريق الفم ممزوجة مع بيكربونات الصوديوم.

تعطى حقناً وردياً IV بتركيز ١٠% ممزوجة مع الغلوكوز ولا تعطى بالحقن العضلي IM أو تحت الجلد SC. لم تعد تستعمل الآن بسبب أعراض عدم التحمل التي تسببها والناجمة عن تخريشها للأغشية المخاطية في المعدة، وكذلك فإنها تسبب أعراض عدم تحمل عصبية (دواراً، طنيناً في الأذن).

ساليسيلات الميثيل methyl salicylate



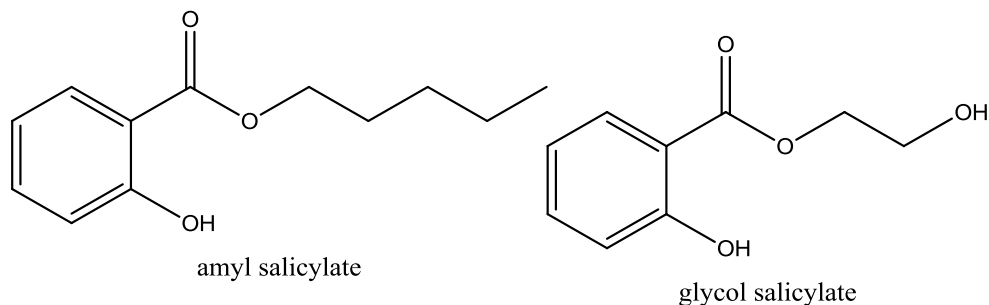
methyl salicylate

الصفات:

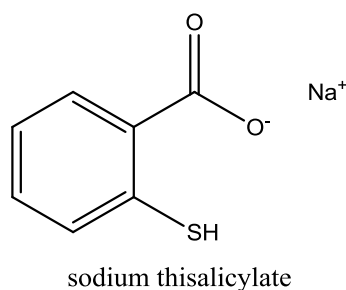
سائل ذو رائحة واخزة وصفية . تعطي تفاعلات الوظيفة الفينولية كما تعطي تفاعلات حمض الصفصاف بعد التصبن saponification. تعابر ساليسيلات الميثيل بإجراء قرينة (منسب) التصبن.

الاستعمال:

لا تستعمل داخلا لأنها سامة جدا ،تستعمل خارجا فقط كمسكنة للألم الروماتيزم بشكل مرهم ٣-٥ % لكن يفضل عليها ايسترات أخرى مثل ساليسيلات الأميل- وساليسيلات الغليكول....



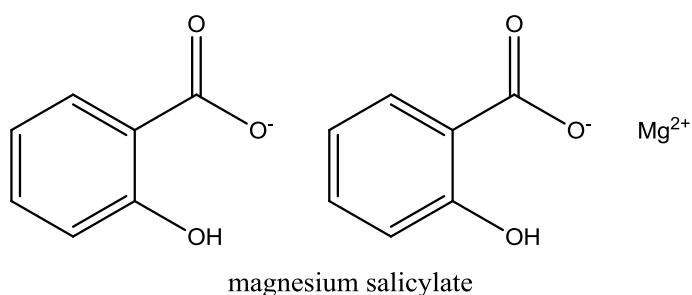
ثيوساليسيلات الصوديوم sodium Thioalicylate



تعد ثيوساليسيلات المضاهي الكبريتي أو الثيولي لساليسيلات الصوديوم فهي تتحل وتمتص على نحو أفضل منها وهذا ما يسمح بتخفيض الجرعات

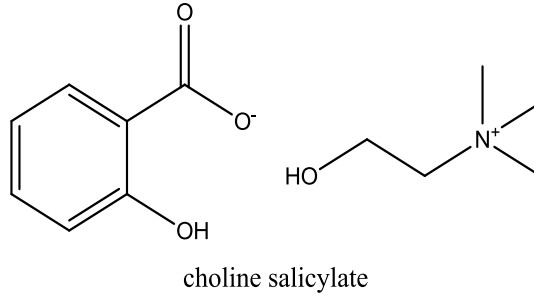
تستعمل في حالة النقرس gout وحمى الروماتيزم والآلام العضلية وتعطى حقنا بمقدار ١٠٠-١٥٠ ملغ كل ٣-٦ ساعات مدة يومية ومن ثم بمقدار ١٠٠ ملغ مرة أو مرتين في اليوم

ساليسيلات المغنزيوم Magnesium salicylate



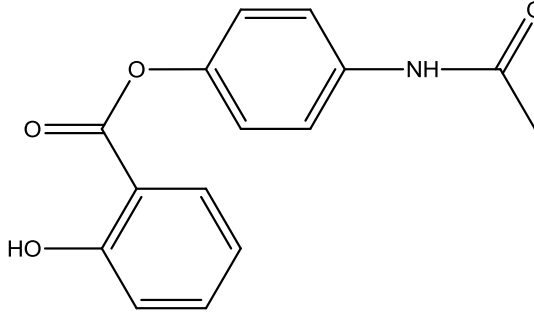
تعد ساليسيلات المغنزيوم مستحضراً للساليسيلات خال من الصوديوم لأجل الاستعمال عندما يكون تناول الصوديوم مقيداً وتتميز بكون آثارها الجانبية المعدية والمعوية أقل كما وتستعمل بمقدار ساليسيلات الصوديوم بالمشاركة مع ساليسيلات الكولين.

ساليسيلات الكولين choline salicylate



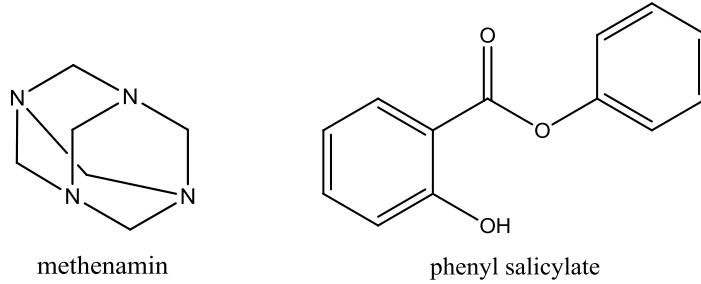
كثيرة الذوبان في الماء وأسرع امتصاصاً من الأسبيرين

سالوفين salophene



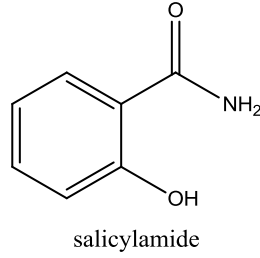
- هو ساليصيلا ت بارا أسيتيل أمينوفينيل ، وهو أقل سمية بـ (٥-٦) مرات من ساليصيلا ت الصوديوم .
- يحوي مجموعتين فعالتين في تسكين الألم (حمض الساليسليك والفيناسيتين).

ساليصيلا ت الفينيل phenyl salicylate



يتوفر هذا السالول (ايستر حمض الصفصاف والفينول) بشكل توليفة مع الميثينامين methenamin (hexamethylentetramin) وقلويد الأتروين كمظهر للجهاز البولي وكمسكن، ويستعمل خارجا بشكل مرهم (١٠%) للوقاية من أشعة الشمس.

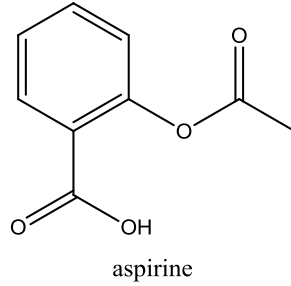
الساليلا مي د ومشتقاته salicylamide and derivatives



الاستعمال:

يستعمل الساليسيلاميد لأجل تأثيره المسكن للألم والمضاد للالتهاب والخافض للحرارة يعطى بشكل تحاميل بمقدار (٥،٠) غ يوميا بالمشاركة مع سلفات الكينين وقد قلّ استعماله حالياً.

الأسبيرين Aspirin



الاستحصال:

يستحصل بمعالجة أنهيدريد الأسيتيك مع حمض الساليسيليك بوسط حمض الأسيتيك أو بتأثير كلوريد الأسيتيل على حمض الساليسيليك في وسط من البيريدين.

الصفات:

مسحوق او بلورات ذات طعم حامض خفيف قليل الانحلال في الماء، ينحل في الأثير والكحول، وهو مخرش. يتحلّمه محلوله المائي بسهولة معطياً حمض الخل وحمض الصفصاف كما ويتصبن بالقلويات بسهولة.
الذاتية:

- تفاعل محلوله المائي حامضي على ورقة عباد الشمس
- التسخين مع حمض السلفوريك ٢٠% حتى الغليان يسبب ظهور راسب هو حمض الساليسيليك والذي يعطي مع بيركلور الحديد لون بنفسجي. وأما الرشاحة التي تحوي حمض الخل ستعطي بالتسخين مع الكحول الايتيلي خلات الايتيل ذات الرائحة الوصفية.
- لا يعطي محلول الأسبرين المشبع لون بنفسجي مع بيركلور الحديد مباشرة بل يتحلّمه ببطء ويظهر اللون تباعاً.

المعايرة:

١- طريقة استروك asturc:

تعاير أولاً الوظيفة الحمضية مباشرة بالصود ثم تعاير بعدها الوظيفة الاستيرية وذلك بإضافة زيادة من الصود وبالحرارة من ثم معايرة زيادة الصود بالحمض، كما يلي:

يذاب ١,٨ غ من الأسبيرين في ٦٠ مل من الكحول درجة ٩٠° ثم تضاف قطرتان من الفنول فتالئين ويستل من محلول الصود النظامي حتى ظهور لون وردي (يجب أن يصرف ١٠ مل من الصود إذا كان الأسبيرين نقياً) ثم يضاف على المحلول المعتدل ٢٠ مل من الصود النظامي ويغلى لمدة ربع ساعة تحت مبرد عكوس وتعاير زيادة الصود النظامي بحمض كلور الماء النظامي (يجب ان يكون المصروف من الصود نفسه وإلا تحسب النقاوة من مصروف الصود فقط).

٢- طريقة دستور الأدوية الدولي:

يوزن ٠,٣ غ من الأسبرين ويضاف ٥٠ مل من الصود عشر النظامي ويغلى بهدوء ومن ثم نعاير زيادة الصود بحمض السلفوريك عشر النظامي بوجود مشعر فينول فتالئين كما وتجري تجربة شاهد.

تفاعلات الأسبرين incompatibility:

مع الأجسام القلوية مثل بيكربونات الصوديوم وقلويد الكينين وأملاح الحديد وأملاح اليود الصودية والحموض الحرة والقلويات.

التأثير الفارما كولوجي والاستعمال:

يتمتع الأسبيرين بتأثير خافض للحرارة حيث يسبب انخفاضاً في الحرارة المرتفعة عند حيوانات التجربة ولكن ليس له تأثيراً في الحرارة عندما تكون طبيعية. وينتج هذا التأثير من قدرة الاسبيرين على تنبيه مركز الوطاء hypothalamus وتوسيع الأوعية الجلدية.

ويتمتع الأسبيرين أيضاً بتأثير مضاد للالتهاب Anti inflammatory بمقدار دوائي أكبر من المقدار المسكن للألم ويؤثر الأسبيرين أيضاً في تركيز حمض اليوريك Uric Acid في الجسم وذلك حسب المقدار المستعمل فهو طارح لحمض اليوريك Uricosuric بمقدار ٤ غ وما فوق يومياً ويعود ذلك لتأثيره المثبط لإعادة الامتصاص الأنبوبي وتحريض انطراحه في البول ومع ذلك فإنه لا يستعمل لأجل هذه الغاية، أما بمقدار أقل من ٤ غ فهو يرفع تركيز حمض اليوريك بالإضافة إلى ذلك فهو يثبط التأثير المخفض لتركيز حمض اليوريك للمركبات الحالة لهذا الحمض إذا ما استعمل بالمشاركة معها.

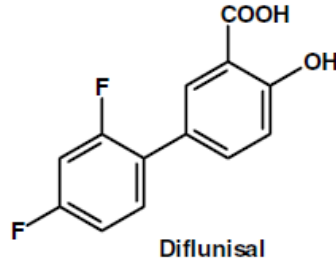
وأخيراً يتمتع الأسبيرين بتأثير مضاد للتخثر حيث يثبط عملية تكس الصفائح الدموية blood platelet في الأوعية الدموية بمقدار ٨١ ملغ يومياً. ينصح بإيقاف استعماله قبل العمليات الجراحية بمدة معينة.

التأثيرات الجانبية: تفاعلات تحسسية، وذمة Odema في المزمار glottis عند الأطفال. وقد نصح مؤخراً بعدم إعطائه للأطفال تحت سن ١٦ عام. يسبب لدى المصابين بالربو Asthme تضيقاً في القصبات ونزفاً أنفياً Rhinorrhea. يؤدي الاستعمال بمقادير كبيرة إلى طنين في الأذن وصمم مؤقت.

يستعمل الاسبيرين عن طريق الفم في حالة النزلة الوافدة، آلام الشقيقة migraine، وآلام التهاب المفاصل الروماتويدي يستعمل أحياناً بشكل تحاميل أو بشكل مضغوطات فوارة. كذلك يستعمل الأسبيرين بشكل محلول في أمبولات معدة للحقن تحتوي إما على ملحه مع الحمضين الأمينين الليزين lysine والغليسين glycin المتوافرين تجارياً، وإما على مزيج من الأسبيرين وغليسروفسفات الصوديوم المتوافر تجارياً

لا يعطى الأسبيرين الفوار للمحميين عن الملح. كما ولا يعطى في حال النزوف والقرحة المعدية.

الديفلونيزال Diflunisal



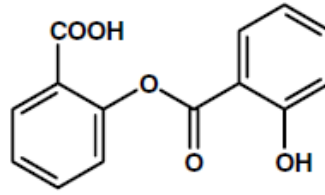
علاقة البنية -التأثير:

ظهر أن إدخال مجموعة كارهة للماء hydrophobic في الموضع ٥ في بنية حمض الساليسيليك قد حقق فاعلية أطول وأقل تأثيراً على المعدة، فالديفلونيزال أكثر فعالية بمرتين من الأسبيرين ومدة تأثيره أطول بمرتين أيضاً.

الاستعمال:

معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي osteoarthritis يعطى بمقدار ٢٥٠-٥٠٠ ملغ/يوم

السالسالات salsalate



Salsalate

إيستر من اتحاد جزيئتين من حمض الصفصاف . لا ينحل في عصارة المعدة بل في الأمعاء وبالتالي فإنه يسبب اضطرابات هضمية أقل.

مشتقات الأنيلين والبارا-أمينوفينول

لمحة تاريخية وعلاقة البنية التأثير:

أدخل الأسييتامينوفين (الباراسيتامول) عام ١٨٩٣ الذي بقي ٥٠ عاماً قيد الاستعمال دون هذه "الشهرة" حتى تبين بأنه مستقلب للأسيتانيليد (أوقف استعماله بسبب تأثيراته على هيموغلوبين واليرقان) وفيناسيتين (أوقف استعماله بسبب السمية الكلوية) إذ يستعمل على نحو واسع كخافض للحرارة ومسكن للألم ويباع دون وصفة طبية لكنه يفتقر للفعالية المضادة للالتهاب.

تبين من خلال دراسة SAR :

- مشتقات الأمينو فينول هي الأقل سمية.
- الإيتر الايتيلي ذو تأثيرات جانبية أقل من الإيتر الميتيلي والبروبيلي.
- الاستبدال على ذرة النتروجين يقلل الفعالية.

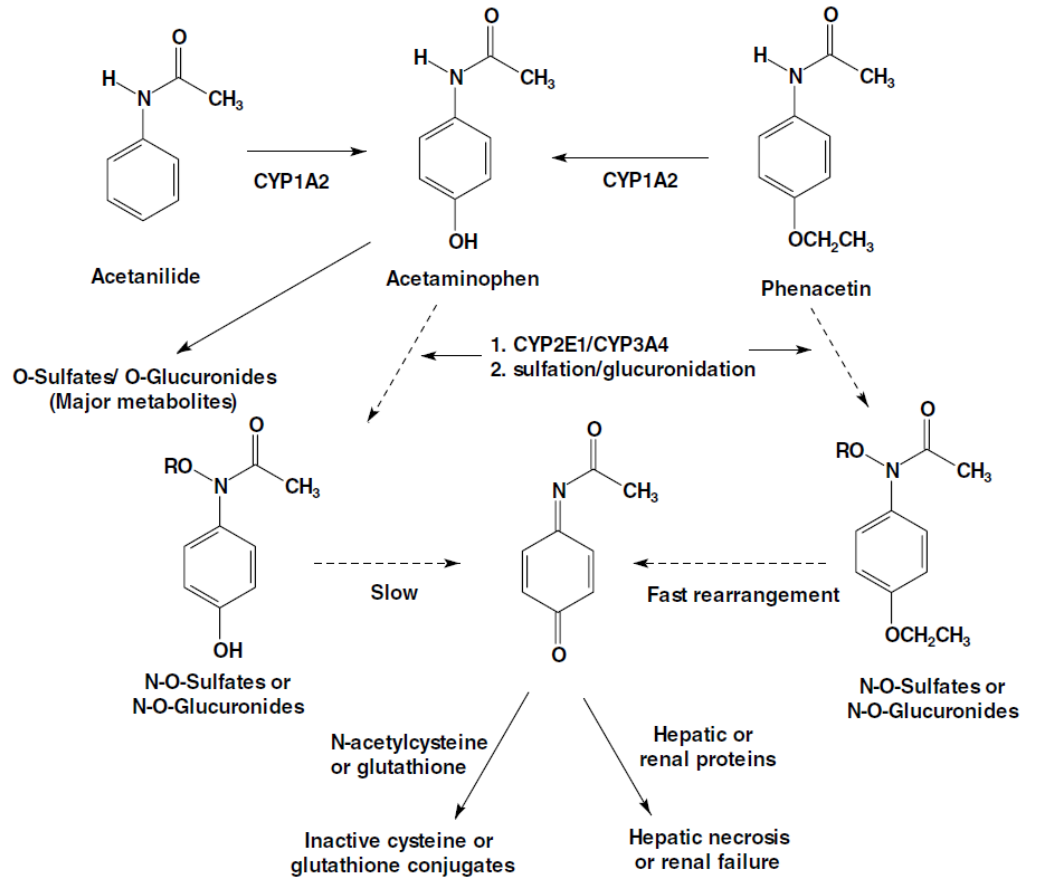
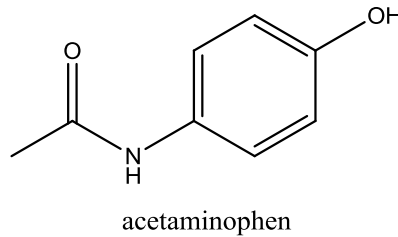


Figure 24.23 • Metabolic activation of acetaminophen and phenacetin.

الاسيتامينوفين (الباراسيتامول) acetaminophen



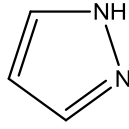
الصفات:

مسحوق بلوري بلون أبيض، ذو طعم مر خفيف عديم الرائحة. قليل الذوبان في الماء ويزوب في المحاليل القلوية إذ أن تفاعل محلوله المائي حامضي.

الاستعمال:

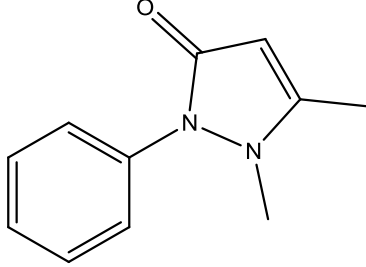
خافض للحرارة ومسكن للألم ولكنه لا يملك التأثير المضاد للالتهاب. وبعكس الأسبيرين، فإنه ثابت في المحاليل المائية فيتوفر بأشكال صيدلانية جرعية سائلة وهذا مما يشكل ميزة له في الاستعمال عند الأطفال. يعطى بمقدار ٥,٠ وحتى ٢ غ في اليوم.

مشتقات البيرازول pyrazole Derivatives



pyrazol

أنتي بيرين Antipyrine أو الفينازون phenazone أو أنالجيدين analgesine



phenazone

الصفات الكيميائية:

- يعطي تفاعلات الأساس العضوي الأزوتي (تفاعلات القلويدات).
- نظراً لاحتوائه على ذرة هيدروجين نشيطة في الموضع ٤ فإنه يتفاعل :
 - مع حمض النتروس الوليد ويعطي لونا أخضر هو لون نتروز - أنتي بيرين.
 - مع الفورمول يعطي راسب أبيض هو ميثان مضاعف الانتي بيرين.
 - مع اليود راسب يودو أنتي بيرين.
- يعطي الأنتي بيرين مع محلول بيركلوريد الحديد ١% يعطي لون أحمر دموي يتحول بإضافة حمض السلفوريك إلى الأصفر . يعود اللون الأحمر للظهور في حال إضافة إضافة بيركلوريد الحديد من جديد.

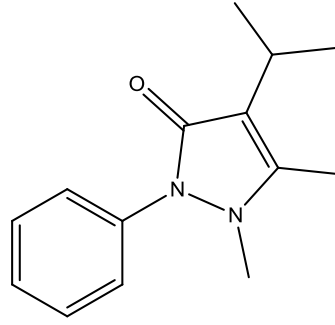
المعايرة:

يعاير بكمية زائدة من اليود وتعاير زيادة اليود بتحت الكبريتيت المعايير، كل جزيء أنتي بيرين يستهلك ذرتي يود، فالمكافئ من الأنتي بيرين هو ١١٢ الوزن الجزيئي.

الاستعمال:

مسكن للألم خافض للحرارة ومضاد للالتهاب بمقدار ١-٤ غ باليوم (برشام أو جرعة)، له استخدام مرقئ كونه مقبض للأوعية. يؤثر الأنتي بيرين موضعياً تأثيراً شالاً للأعصاب الحسية والحركية مما يؤدي إلى حالة من التخدير وتضييق الأوعية لم يعد يستعمل حالياً إلا بشكل توليفة مع البنزوكائين كقطرة للأذن نظراً لأعراضه العصبية والجلدية.

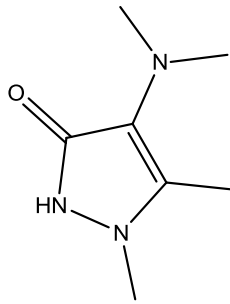
بروبيفينازون propyphenazone



propyphenazone

يستعمل في مواقع استعمال أنتيبيرين بمقدار ٠,٥-٠,٣ غ ويستعمل داخلياً حتى الآن.

البيراميدون pyramidon

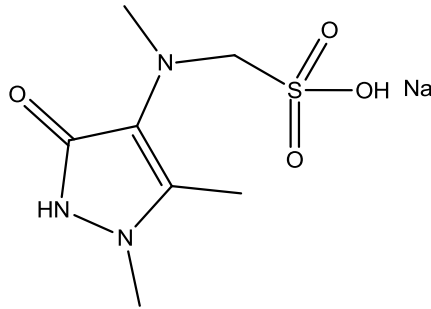


pyramidone
aminophenazon
amidopyrine

الاستعمال:

مسكن للألم وخافض للحرارة أقوى بمرتين أو بثلاث مرات من تأثير الأنتي بيرين ولكن تأثيره المضاد للالتهاب أخف من تأثير فينيل بوتازون. يعطى عبر الفم او بشكل تحاميل. يسبب استعمال البيراميدون بعض أعراض عدم تحمل هضمية كما يؤدي أحيانا إلى إنقاص عدد الكريات البيضاء Agranulocytosis وهذا ما أدى إلى إلغاء استعماله في السنوات الأخيرة ، ويمكن أن يعطى البيراميدون في العضوية الحية مشتقات نتروزية تدعم التأثير المسرطن وبخاصة لدى المدخنين وهذا مما أدى إلى إيقاف استعمال عالميا.

نوفالجين novalgine



novalgine

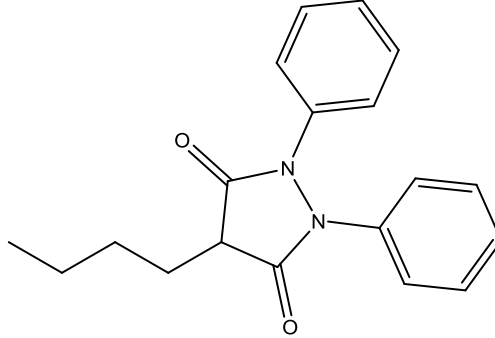
هو ميثيل أمينو أنتيبيرين ميثان سلفونات الصوديوم

الاستعمال:

يتمتع بخواص مسكنة للألم أقوى من البيراميدون وبخواص خافضة للحرارة ومضادة للالتهاب يعطى بمقدار (1-3) غ يوميا عن طريق الفم أو حقنا في العضل أو في الوريد أو بشكل تحاميل. وقد أوقف استعماله أيضا في السنوات الأخيرة.

فينيل بوتازون phenylbutazone

بوتازوليدين butazolidine

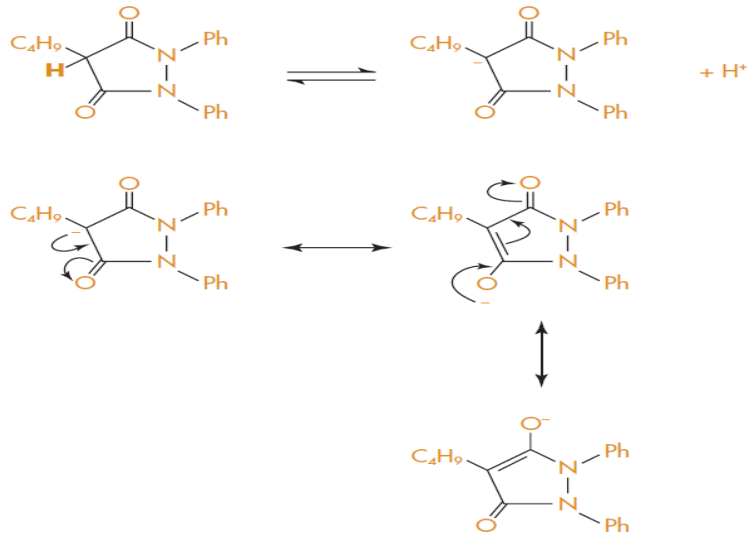


phenylbutazone

الصفات الفيزيائية: مسحوق أبيض مصفر ذو طعم مر لا ينحل بالماء. له طيف وصفي بالأشعة فوق البنفسجية.

الصفات الكيميائية:

أ - يتمتع البوتازوليدين بخاصة حمضية ، حيث يوجد بشكل صيغتين متصاوغتين: صيغة إينولية enol وأخرى كيتونية ketone. ينتج من وجود الصيغة الإينولية بروتون نشيط $pK_a=4.5$ مما يجعله منحل في القلويات ويشكل مع أملاح المعادن الثقيلة أملاح غير منحلة ملونة.



ب -تفاعل الهيدروجين النشط: يتفاعل مع البروم في محلول كحولي ويعطي راسب مبلور أصفر اللون.

السولينداك بتأثير مسكن للألم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب، وفي النقرس الروماتيزمي، ويعطى بمقدار (٢٠٠-٤٠٠) ملغ يومياً.

٧- مشتقات حموض ألكيلية أريلية (عطرية)

آ-مشتقات حمض آريل الأسيتيك Arylacetic acid derivatives:

يندرج تحت هذه المجموعة كل من المركبات التالية:.... الديكلوفيناك وتولميتين الصوديوم والإيتودولاك والنابوميتون (طليعة دواء (prodrug).

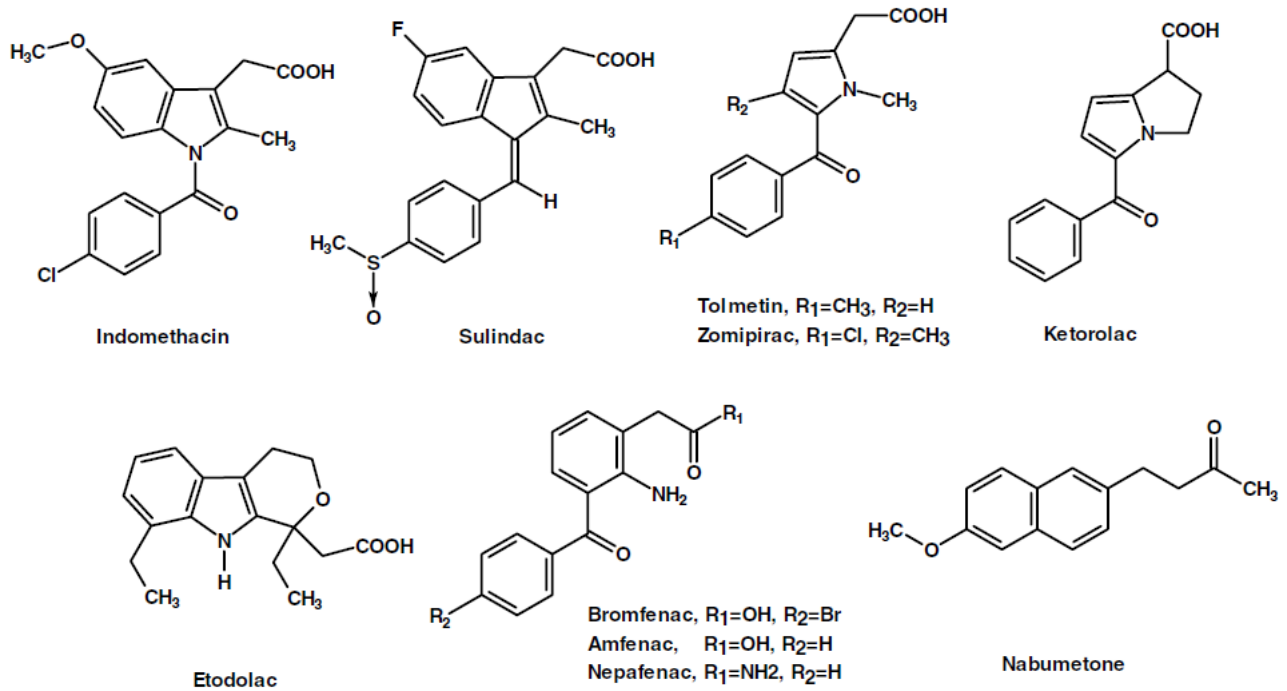


Figure 24.18 • Aryl- and heteroarylacetic acid derivatives.

تولميتين الصوديوم Tolmetin sodium

:SAR

أدخل تولميتين الصوديوم في المداواة عام ١٩٧٦. وهو مشابه ايزوستيري للاندوميتاسين (مجموعة بارا كلور بنزونييل وبارا كلور تولويل، أيضاً مجموعة بيرول وأندول). تبين أن إضافة ميثيل على الكربون ٤ يزيد الفعالية حيث تم تسويقه تحت اسم zomepirac إلا أنه سحب من المداواة بسبب الصدمة التأقية anaphylactic.

إيتودولاك Etodolac

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يستعمل الشكل الراسمي racemic للإيتودولاك رغم أن المصاوغ المرآتي اليمين (s) يملك فعالية مضادة للالتهاب انتقائية في تثبيط جمة COX لحمض الأراشيدونيك arachidonic acid. فهو أقوى بـ ٥٠ مرة من الأسبيرين كمضاد للالتهاب وبـ ٣ مرات من السولينداك ولكن فعاليته تعادل ثلث فعالية الأندوميتاسين ويستعمل ومضادا للالتهاب في معالجة الفصال العظمي بمقدار ٨٠٠-١٢٠٠ ملغ يومياً.

النابوميتون Nabumeton

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يندرج ضمن مجموعة مشتقات أريل أسيتيك بالرغم من انه ليس حمضاً إلا أنه يستقلب القسم الأعظم منه إلى المركب الفعال 6MNA (حمض ٦- ميثوكسي نافتيل ٢- أسيتيك) القريب من بنية النابروكسين وذلك مباشرة بعد امتصاصه فيتحول إلى مشتق أريل الأسيتيك .

وهكذا يمثل النابوميتون المثال النموذجي لأسلوب طليعة الدواء في تصميم الدواء ، يعد النابوميتون أقوى بـ ١٣ مرة من الأسبيرين مضادا لالتهاب إنما يملك ثلث فعالية الأندوميتاسين ونصف فعالية الديكلوفيناك ، ورغم فعاليته المنخفضة فتبقى ميزة النابوميتون في كونه قليل التأثير كمهيج للمعدة ويستعمل النابوميتون في معالجة الفصال العظمي والتهاب المفاصل الروماتويدي الحاد والمزمن ، ويعطى بمقدار ١٠٠٠ ملغ كجرعة مفردة مع أو بدون طعام ، ويمكن أن يعطى في الحالات المعقدة بمقدار ٢٠٠٠-١٥٠٠ ملغ في اليوم

ب-مشتقات حمض أريل البروبيونيك

Arylpropionic Acid Derivatives

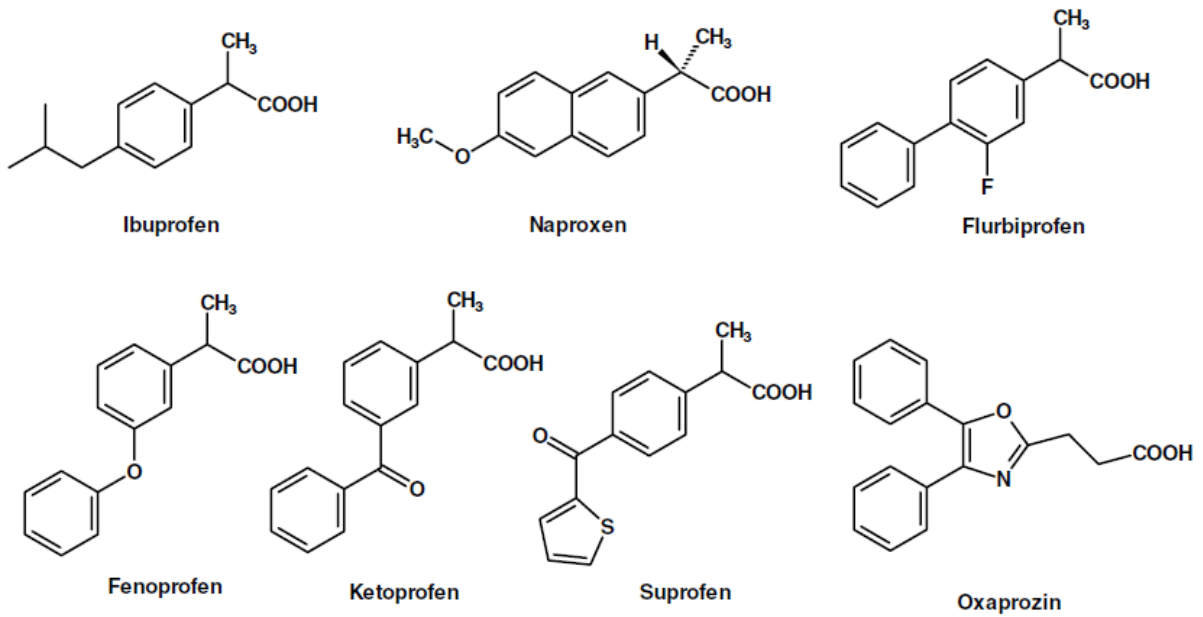


Figure 24.19 • Aryl- and heteroarylpropionic acids.

علاقة البنية-التأثير:

إن إدخال مجموعة ميثيل على الكربون ألفا في مشتقات أريل أسيتيك يعزز التأثيرات المضادة للالتهاب وينقص التأثيرات الجانبية. تتميز مشتقات أريل بروبيونيك بوجود مركز عدم تناظر والذي تفتقرها مشتقات حمض أريل الأسيتيك، حيث لها تأثيرا هاما في التأثيرات الفارماكولوجية في زجاج المختبر *in vitro* وفي الأحياء *in vivo* لهذه الأدوية وبالرغم من تسويق الشكل الراسمي racemic للإيبوبروفين فالمصاوغ المرآتي الميمن (s)-(+)-enantiomer له يملك فعالية أقوى في زجاج المختبر *invitro* ومن المصاوغ المرآتي الميسر (R)-(-) enantiomer (وهذا ليس فقط في الإيبوبروفين إنما في كل مشتقات سلسلة حمض أريل بروبيونيك) والنسبة (S/R) لتثبيط اصطناع البروستاغلاندين هي قرابة ١٦٠ ، لكن للمصاوغين فاعلية

متعادلة في الأحياء وهكذا فإن المصاوغ المرآتي -S(+)(+) للايوبروفين ومعظم مشتقات حمض آريل البروبيونيك ، يملك التهاؤ المطلق (+)-S absolute configuration (+)-s) ويعد المصاوغ المرآتي (+)-S) للايوبروفين الأقوى فعالية من بين مثبطات أنزيم مخلقة البروستاغلاندين.

الصفات الفيزيائية:

ذو رائحة وطعم مميزين. لا ينحل في الماء بل ينحل في الكحول والإيتر . يتخرب بالضوء والهواء.

الاستعمال:

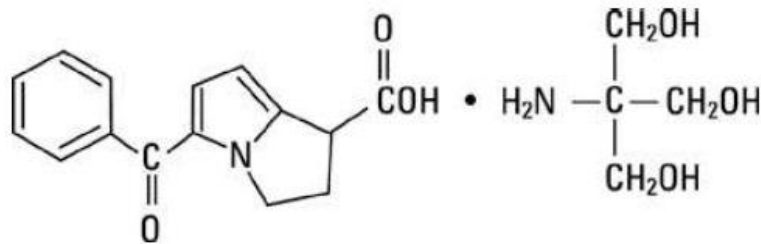
إنه أقل قوة من الأندوميتاسين كمضاد التهاب وأقوى من الأسبيرين ويباع بدون وصفة OTC ، يستعمل في تسكين الآلام القطنية Lumbago وآلام عسر الطمث بجرعة ١,٢-٣,٢ غ يوميا. ولا يعطى الايوبروفين للمقروحين ولا للحوامل ، ولا يعطى للذين لديهم تحسس خاص للاسبيرين، ويجب مراقبة الكريات الدموية في أثناء الاستعمال المديد.

كيتوبروفين ketoprofene

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

إضافة لتأثير الكيتوبروفين المثبط للاصطناع الحيوي للبروستاغلاندين، فهو يثبط أيضا الاصطناع الحيوي للوكوتريينات leukotrienes وهجرة الكريات البيض إلى المفاصل الالتهابية، فهو مسكن للألم وخافض للحرارة ومضاد للالتهاب بجرعة ١٠٠-٢٠٠ ملغ يوميا، يستعمل في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي والفضال العظمي osteoarthritis .

كيتورولاك ketorolae



يستعمل بشكل متحد مع تروميتامين (٢-امينو -٢ (هيدروكسي ميتيل)-١,٣ بروبان دي أول.

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

أدخل الكيتورولاك في المداواة عام ١٩٩٠ مسكنا للألم للاستعمال قصير المدة ولتسكين ألم الحكمة العينية ocular itching الناجم عن التهاب الملتحمة التحسسي الفصلي، ويبيدي أيضا فعالية مضادة للالتهاب وخافضة للحرارة ويثبط الاصطناع الحيوي للبروستاغلاندين ، استعمل في البداية بشكل أمبولات حقن ثم لاحقا بشكل فموي، وتشبهه فعاليته المسكنة للألم تلك التي لمسكنات الألم المركزية إذ تعطي جرعة بمقدار ١٥-٣٠ ملغ من الكيتورولاك تسكينا للألم يعطيه ١٢ ملغ من المورفين ولذلك اعتمد دواء بديلا للتسكين التخديري narcotic analgesia. يستعمل بشكل قطرة عينية على ألا تزيد مدة الاستخدام عم ٥ أيام.

فينوبروفين الكالسيوم

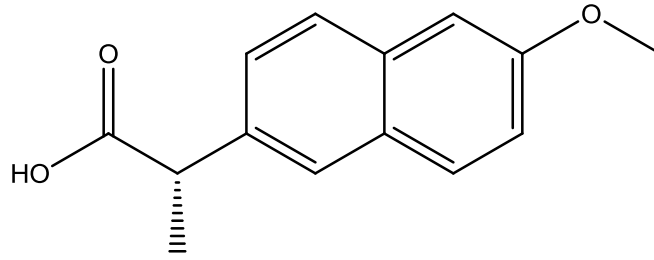
علاقة البنية-التأثير:

إن نقل مجموعة الفينوكسي من الموضع ميتا إلى الموضع أورثو أو بار على حلقة حمض فينيل بروبيونيك يخفض الفعالية على نحو كبير، أما استبدال مجموعة كربونيل بالجسر الأوكسجيني بين الحلقتين العطريتين فيعطى الكيتوبروفين.

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يمكن استخدام الملح الصوديوم والكلسي ولكن يفضل الأخير لأنه أقل امتصاصاً للرطوبة hygroscopic. يعد الفينوبروفين أقل فعالية كمضاد التهاب من الايبوبروفين أو الأندوميتاسين أو الكيتوبروفين أو النابروكسين، أما كمتبطن للاصطناع الحيوي للبروستاغلاندين فهو أقل فعالية من الأندوميتاسين وأقوى من الأسبيرين ومعادلاً للإيبوبروفين ، إضافة إلى أن له أثر في تثبيت أغشية الأجسام الحالة. كما ويكون المصاوغ الميمن الأقوى in vitro.

نابروكسين Naproxen



Naproxen

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

يعد النابروكسين أكثر مركبات NSAIDs شعبية، وأن المصاوغ المرآتي الميمن (+)-(s) أقوى من الميسر (-)(R)، أما تأثيره المولد للقرحة المعدية فيقع في المرتبة الثانية حسب التسلسل بين المركبات التالية: سولينداك < نابروكسين < أسبيرين < أندوميتاسين < كيتوبروفين وتولميبتين، يستعمل في تسكين آلام انقطاع الطمث (الضهي). يعطى بجرعة ٠,٥-١ غ في اليوم (فموياً وتحاميل). لا يعطى للحوامل ولا الأطفال تحت ١٦ سنة.

فلوربيبروفين flurbiprofen

الاستعمال:

يستعمل فموياً في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي الحاد وطويل الأمد بشكل مضغوطات، ويستعمل موضوياً بشكل قطرة عينية لتثبيط تقبض الحدقة المحرض بـ IPGs أثناء العمل الجراحي في جراحة الساد cataract.

أوكسابروزين oxaprozin

التركيب:

يختلف الأوكسابروزين عن المركبات السابقة بأنه مشتق لحمض البروبيونيك النظامي.

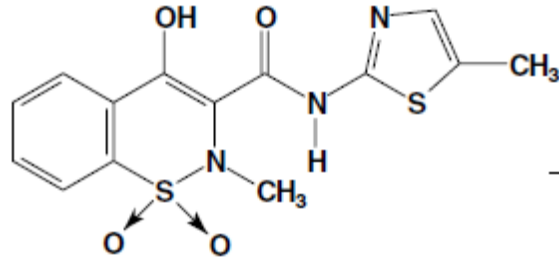
٨- مشتقات الأوكسيكام oxicame

علاقة البنية-التأثير:

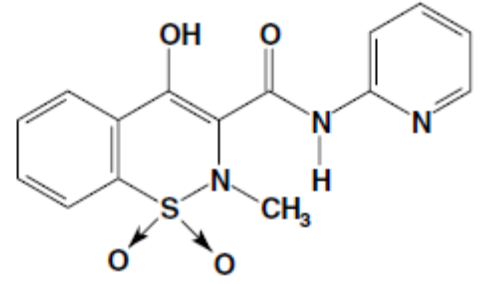
اصطلاح على تسمية هذا الصنف بالأوكسيكام ويصف سلسلة من مشتقات ٤-هيدروكسيل -٢،١ بنزوثيرازين كربوكساميد

4-hydroxy-1,2-benzothiazine carboxamides

بيروكسيكام piroxicam



Meloxicam



Piroxicam

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

إن عمره النصفى البلازمي قرابة ٤٠ ساعة مما يسمح بإعطائه بجرعة مفردة يوميا يستعمل في المعالجة طويلة الأمد للالتهاب المفاصل الروماتويدي ويعطى بمقدار ٢٠ ملغ يوميا كجرعة مفردة أو مقسمة على جرعتين.

ميلوكسيكام Meloxicam

التأثير الفارماكولوجي والاستعمال:

تم وصفه على أنه مثبط للـ COX-2 ومع ذلك فإن الميلوكسيكام أقل انتقائية من سيليكوكسيب. عمر النصف ١٥ - ٢٠ ساعة ويعطى بجرعة ٧,٥-١٥ ملغ يوميا.

٩- مثبطات السيكلوأكسجيناز-٢ الانتقائية

Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors

لقد كانت البحوث موجهة للحصول على مضادات التهاب غير ستيروئيدية مضادة للـ COX-2 بشكل انتقائي نظراً لأهمية COX 1 في حماية الجهاز المعدي وتناقص الإرواء الكلوي المحرض بأدوية NSAIDs الناتج عن التثبيط COX غير الانتقائي بينما تعد الأدوية مثل السيليكوكسيب والريفيكوكسيب والايثودولاك والميلوكسيكام والنوميسوليد مثبطات نوعية للـ COX-2 ويجب التنكير هنا أنه بعد تسويق هذه الأدوية تجارياً فقد تم سحب (نهاية عام ٢٠٠٤) الروفيكوكسيب من السوق التجاري من قبل الشركة الصانعة وألغى استعماله نظراً للتأثيرات الثانوية التي يسببها.

TABLE 24.1 Comparison of Relative Risk of NSAID-Induced Gastrointestinal Complication

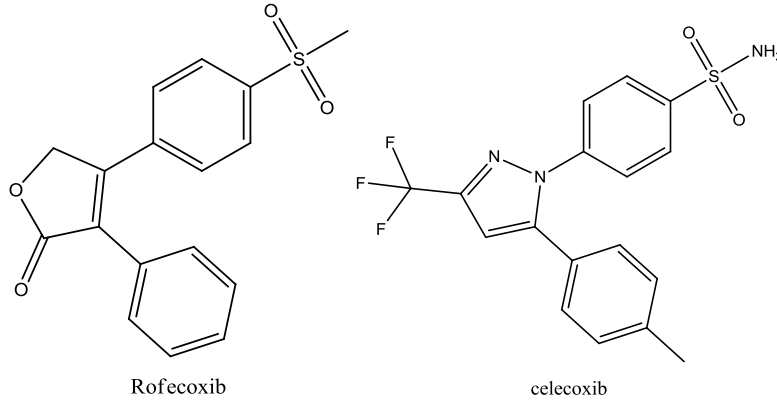
Drug	Trade Name	Dosing Range (Total Daily Dose)	Relative Risk for GI complication	COX-2/COX-1 Selectivity Ratio
Not on NSAIDs or Aspirin			1.0	—
Celecoxib	Celebrex	100–200 mg BID ^a (200–400 mg)	—	0.7
Meloxicam	Mobic	7.5–15 mg daily	—	0.37
Ibuprofen	Advil, Motrin	200–600 mg TID ^b (0.6–1.8 g)	2.9 (1.7–5.0)	0.9
Sulindac	Clinoril	150–200 mg BID (300–600 mg)	2.9 (1.5–5.6)	29 (on active sulfide)
Aspirin	—	325–650 mg QID ^c (1.3–2.6 g)	3.1 (2.0–4.8)	>100
Naproxen	Aleve, Naprosyn	125–500 mg BID (0.5–1.0 g)	3.1 (1.7–5.9)	3.0
Diclofenac	Voltaren	25–50 mg TID (75–150 mg)	3.9 (2.3–6.5)	0.5
Ketoprofen	Orudis	50–100 mg TID (150–300 mg)	5.4 (2.6–11.3)	61
Indomethacin	Indocin	25–50 mg TID (75–150 mg)	6.3 (3.3–12.2)	80
Piroxicam	Feldene	10–20 mg daily	18.0 (8.2–39.6)	3.3

^aBID, bis in die (twice a day).

^bTID, ter in die (3 times a day).

^cQID, quater in die (4 times a day).

السيليكوكسيب celecoxib



يستعمل سيليكوكسيب بمقدار ١٠٠-٢٠٠ ملغ فمويًا

الروفيكوكسيب Rofecoxib

استعمل في معالجة أعراض التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي، ولتسكين ألم عسر الطمث وقد أوقفت الشركة الدوائية التي أنتجته استعماله في نهاية عام ٢٠٠٤ نظراً للأثار الجانبية التي سببها خلال استعماله مدة ٥ سنوات

فالديكوكسيب Valdecoxib

يعطى بمقدار ١٠ ملغ يومياً في معالجة أعراض التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي وبمقدار ٤٠ ملغ يومياً في تسكين ألم عسر الطمث.