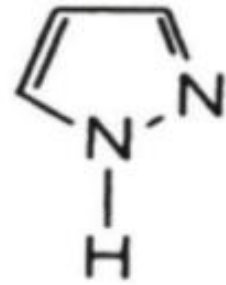


الكيمياء الصيدلانية (1) القسم النظري

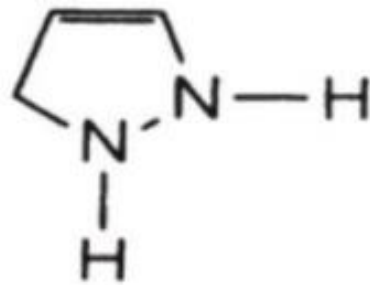
مدرس المقرر:
د. مها الرحال

أدوية مسكنات الألم –خافضات الحرارة
ومضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs)

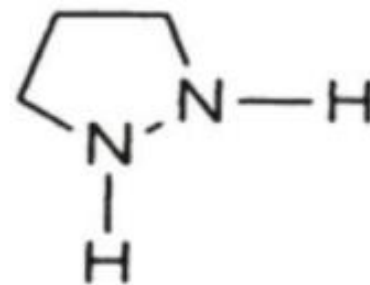
1 - مشتقات البيرازول



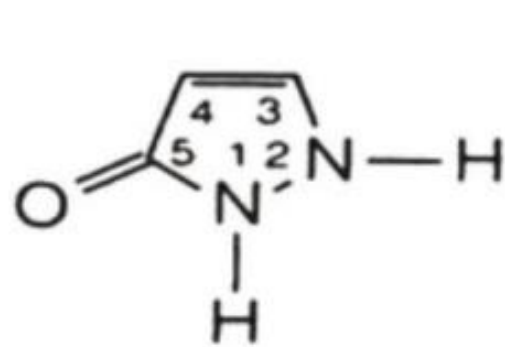
Pyrazole



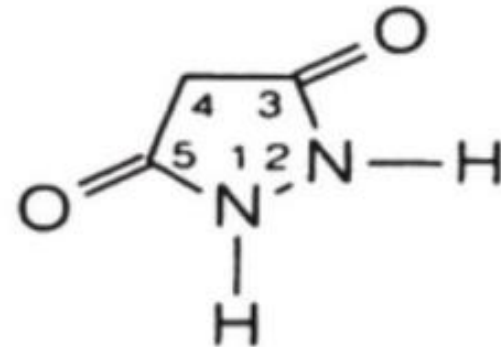
Pyrazoline



Pyrazolidine

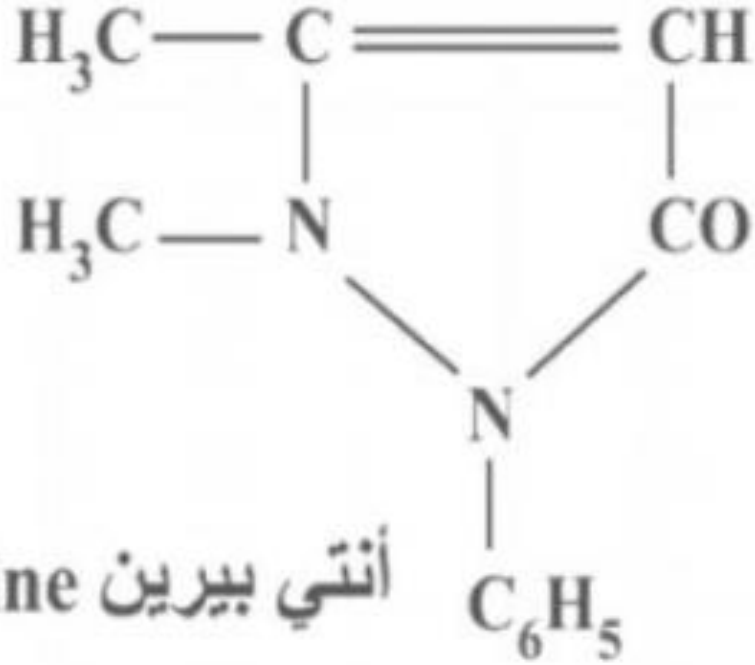


5-Pyrazolone



3.5-Pyrazolidinedione

مشتقات حلقة البيرازول الفينازون (الانتي بيرين)



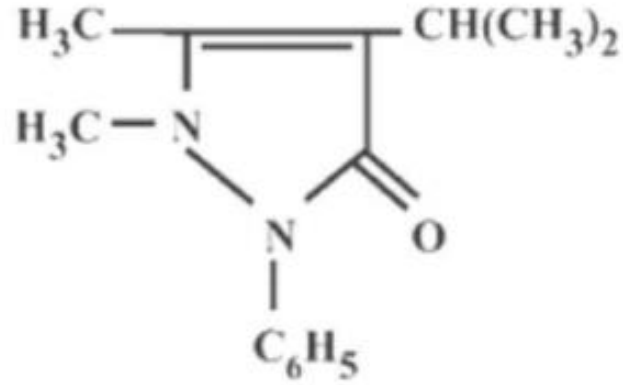
- مسكن ألم وخافض حرارة ومضاد التهاب
- له خواص مقبضة وقاطعة لنزيف ويستعمل محلوله لقطع الرعاف بتركيز 20%
- تأثيره موضعي شال للأعصاب الحسية والحركية وهذا يتم مشاركته حالياً مع البنزوكائين كقطرة أذنية
- صفاته الفيزيائية

1- مركب صلب مر عديم الرائحة

ينحل في الماء والكلوروفورم

3- يتصعد بدرجات الحرارة المنخفضة

Antipyrine أنتي بيرين



Propyphenazone

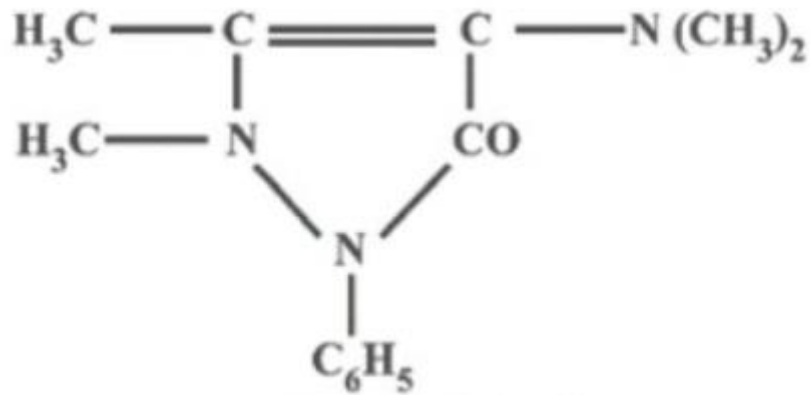
بروبيفينازون

- يستعمل مسكن ألم وخافض للحرارة ومضاد لتهاب
- يستعمل في تركيب القطرات الأذنية

البيراميدون أو الأمينوفينازون

- له تأثير مسكن ألم خافض للحرارة أقوى بمرتين أو ثلاث مرات من الأنتي بيرين أما تأثيره المضاد للإلتهاب فهو أخف

- يعطى عن طريق الفم كجرعة (0.25-0.5) غ أو على شكل تحاميل في معالجة ألم الشقيقة و ألم الأسنان يتشارك مع عدد من الأدوية مثل الكافئين والباريتوريات

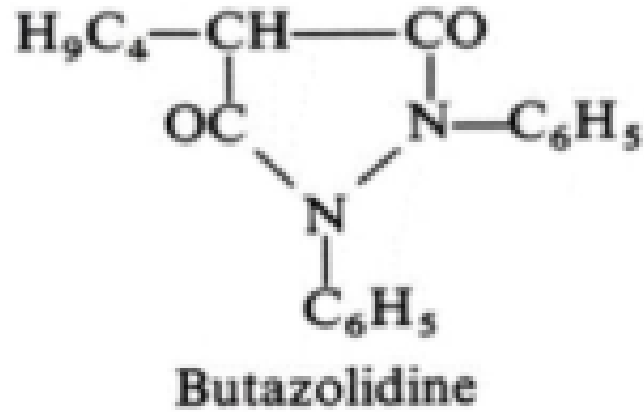


البيراميدون Pyramidon

- بسبب تأثيره على عدد كريات الدم البيضاء تم الإقلال من استخدامه

- كما أن البيراميدون يعطي مشتقات نتروزية تدعم التأثير المسرطن مما أدى الى إيقافه في بعض الدول

فنيل بوتازون أو بوتازوليدين



- مسكن ألم و خافض للحرارة ومضاد للالتهاب
- يتمتع بفعالية مضادة للالتهاب قريبة من فعل الكورتزون وخاصة في الطور الأول الالتهابي
- يؤثر في عملية الاطراح لحمض اليوريك حيث ينقص إعادة الامتصاص الأنبوب ويزداد هذا التأثير في المشتق الكبريتي
- قد يكون خطرا في بعض الأحيان حيث يؤثر على الدم وينقص عدد الكريات

بعض التأثيرات الجانبية للغينيل البوتازون

إضرابات في مكونات الدم

- نقص في عدد كريات الدم البيضاء
- نقص في عدد صفيحات

تفاعلات تحسسية

- اندفاعت جلدية على مستوى الجلد على مستوى الأحشاء

إضرابات عصبية

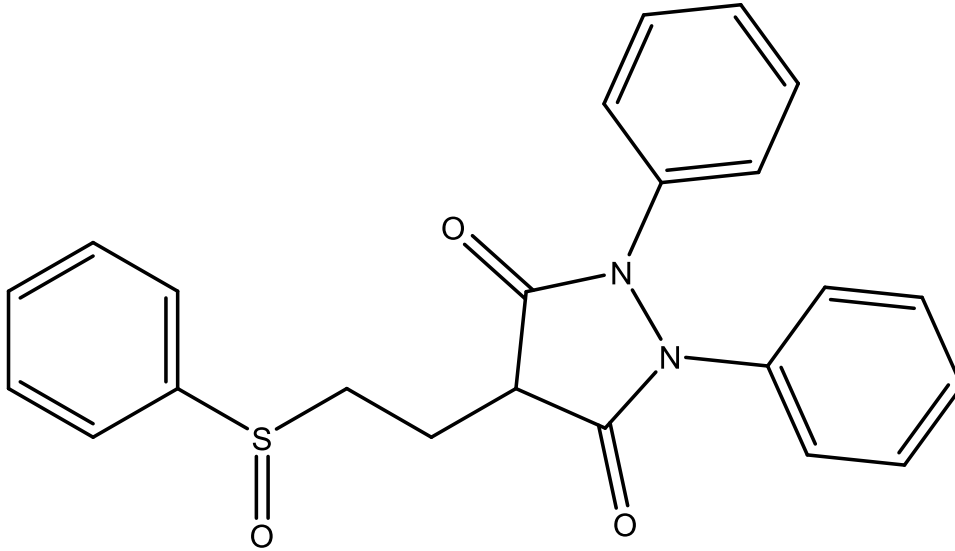
- دوار - أرق
- إضرابات الرؤيا
- تقلب مزاج

إضرابات هضمية

- غثيان - اقياء
- اسهال - آلام معدية

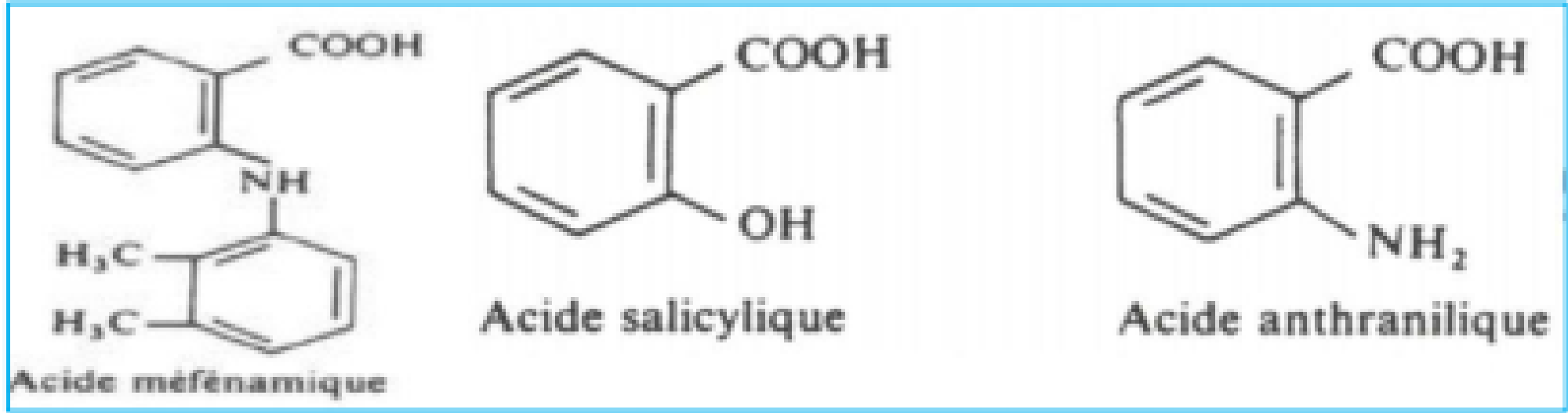
سولفين بيرازون

- يستعمل في معالجة النقرس فهو مسكن ألم ويزيد من اطرار حمض اليوريك عن طريق تثبيط إعادة امتصاص الإنبوبي
- ينصح باستخدامه مع مضادات التهاب أخرى
- يسبب أعراض جانبية كالتى يسببها مشتقات البيرازوليدين دي أون وخاصة إضرابات كلوية



sulfinpyrazone

2- مشتقات حمض 2 أمينو البنزويك (حمض الانثرانيليك)



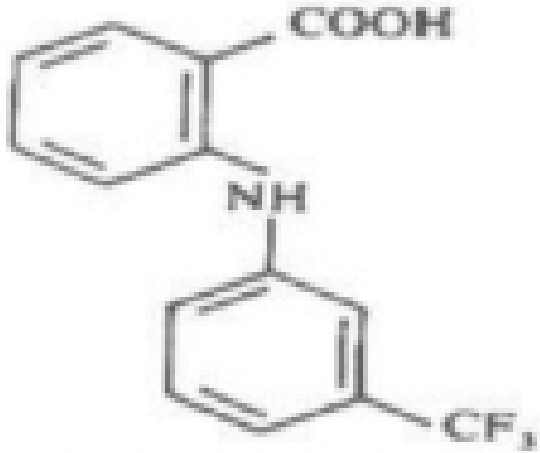
- البنية الكيميائية تشبه بنية حمض الساليسليك تم استبدال زمرة الأمين بزمرة الهدروكسيل
- حمض الانثرانيليك يستخدم كمادة أولية لاصطناع مركبات دوائية
- مشتقاته مضادة للالتهاب وخاصة التي تحمل حلقة عطرية على ذرة الازوت في الزمرة الأمينية ويطلق عليها اسم الفينيمات أو ايزوسيترات السالسيالات
- الأدوية الأكثر فعالية من الفينيمات هي تلك المتبادلة بزمرتين اثنتين على الحلقة الثانية في الموقع أورتو
- لذلك الفعالية تكمن بالمستبدلات الموجودة على الحلقة العطرية الثانية

ميفيناميك (ميبستان) MEPSTAN



Acide m fenamique

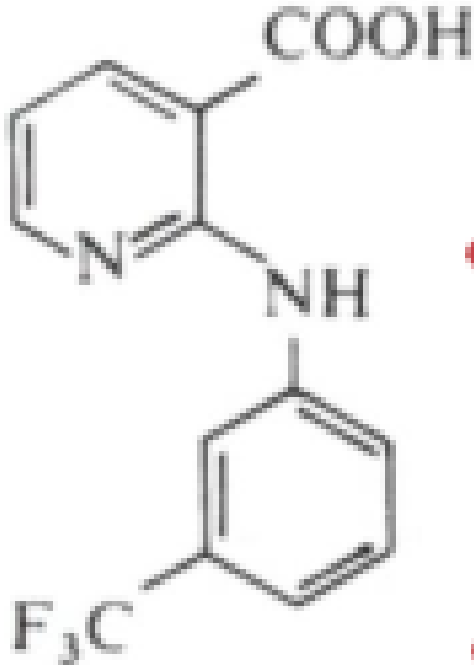
- مضاد التهاب ومسكن ألم ضعيف الى متوسط الشدة
- يستخدم في تسكين ألم الطمث
- يمتص بسرعة ويستقلب في الكبد وي طرح على شكل حمض الغلوكورونيك في البول بشكل رئيسي
- يستخدم في معالجة التهاب المفاصل الروماتيدي
- يعطى عن طريق الفم
- له اعراض جانبية هضمية وعصبية وجلدية شبيه بأعراض الفينيل بوتازون
- لا يعطى لمن لديه قرحة معدية أو معوية
- لا ينصح باستخدامه للأطفال ولا في حالات الصرع ولا لمن لديه قصور كبدي أو كلوي



Acide flufenamique

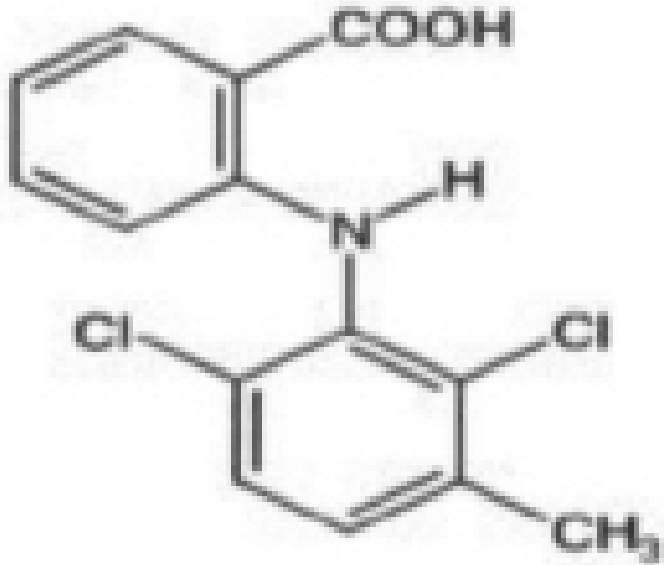
حمض فلوفيناميك

- مسحوق بلوري أصفر - عديم الرائحة - لا ينحل بالماء
ينحل في الكلورفورم
- مسكن ألم ومضاد للالتهاب
- له أعراض جانبية كأعراض حمض مفيناميك
- يجب أنقاص المقدار أو إيقاف الجرعة عند حدوث اسهال
عند المرضى



حمض نيوفلوميك

- مشابه ايزوستيريا لمركب حمض فلوفيناميك حيث استبدلت
بنواة البنزين في حمض الانثرانيليك نواة البيريدين
- يستعمل مسكن ألم ومضاد للالتهاب في أمراض الروماتيزم
في تسكين الآلام التشنجات الحشوية
- له نفس أعراض الثانوية للفينيل بوتازون

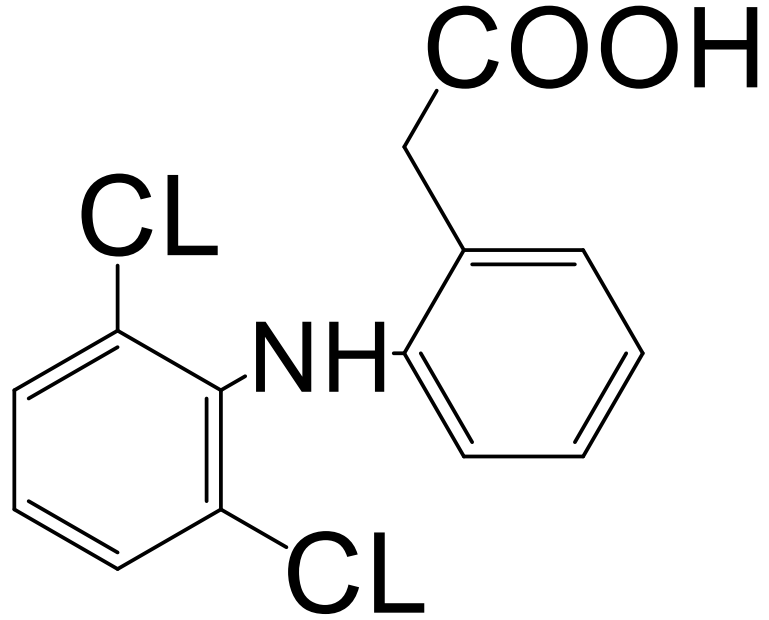


Meclofenamic acid

حمض ميكلوفيناميك

- يملك ذرتي كلور على الحلقة العطرية مما يجعلها أكثر ثبات في الجيب الكاره للماء ويصبح المركب أكثر قوة بعشر مرات من المفيناميك
- يستعمل لمعالجة الالتهاب الروماتيدي - الفصال العظمي - عسر الطمس
- معظم التأثيرات الثانوية تتجلى في اضطرابات هضمية بما فيها الاسهال

دكلوفيناك



- مادة صلبة بلوية - عديم الرائحة - قليل الأنحلال في ماء جيد الأنحلال في محاليل القلوي
- يوجد على شكل ملحي دكلوفيناك البوتاسيوم أو الصوديوم
- مسكن ألم ومضاد التهاب أقوى بمرتين من الأندوميتاسين و450 مرة من الأسبرين كمضاد التهاب وأقوى بستة أضعاف من الأندوميتاسين وب40 مرة من الأسبرين كمسكن ألم وأقوى من الأندوميتاسين بمرتين وب350 مرة من الأسبرين كخافض حرارة

يمك الدكلوفيناك ثلاث آليات تأثير

□ يثبط السيكلوأوكسجيناز وأقوى ب (3-1000) مرة من أدوية الالتهاب غير الستيرويدية وهذا يؤدي إلى نقص إنتاج البروستاغلاندينات والترومبوكسانات.

□ ثبط مسك الليبوأوكسجيناز (LOX) مما يؤدي إلى إنقاص إنتاج اللوكوترينات (الالتهاب المزمن والحساسية والربو).

□ يثبط تحرر حمض الأراكيدونيك ويحرض إعادة الامتصاص مما يؤدي إلى إنقاص توافره في الدم

□ بعكس مضادات الالتهاب غير الستيرويدية فهو أكثر سمية للكبد وفي حالات نادرة يسبب أذية خطيرة للكبد.
□ يستعمل ديكلوفناك الصوديوم Voltarin في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي _الفصال العظمي _التهاب الفقار الروماتويدي.

□ يستعمل ديكلوفيناك البوتاسيوم Cataflan أيضاً

□ لا ينصح بإعطاء الديكلوفيناك للأطفال بسبب إمكانية تداخله مع مقاومة العدوى.

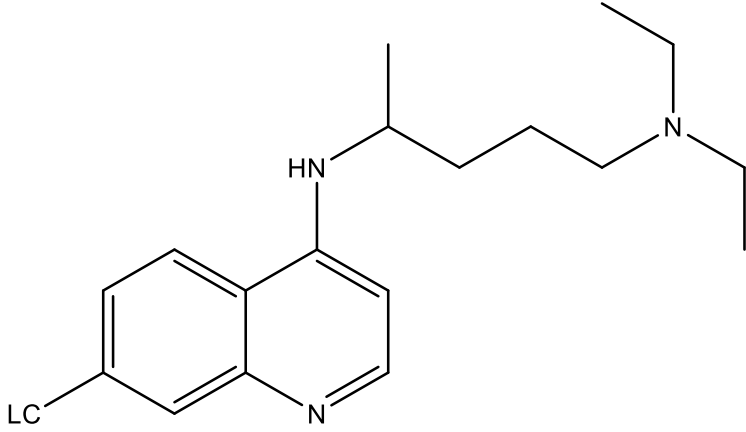
□ يسبب استعماله أعراض ثانوية مشابهة لأعراض الإيبوبروفين (هضمية_جلدية_عصبية) ولا يعطى لمن لديه قرحة معدية ولا للنساء الحوامل ولا للذين لديهم تحسس من الأسبرين

3- المشتقات الكينولية

مضادات الالتهاب المستخدمة لمعالجة الملاريا

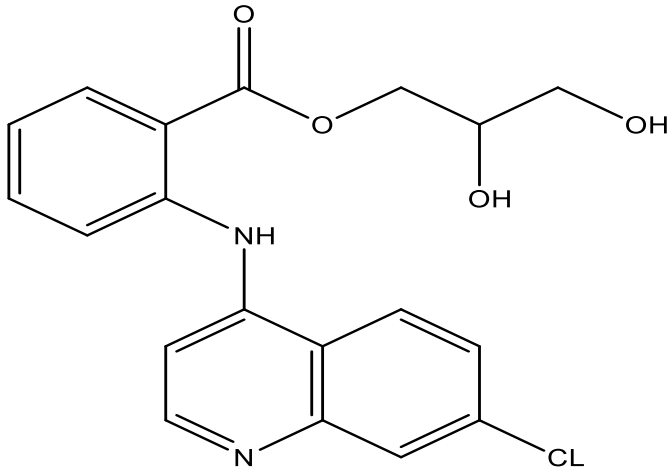
الكلوروكين :

□ يستعمل في معالجة أمراض الروماتيزم والملاريا ويعطى عن طريق الفم 0.2 غرام ويخفض بالتدريج عند معالجة طويلة الأمد



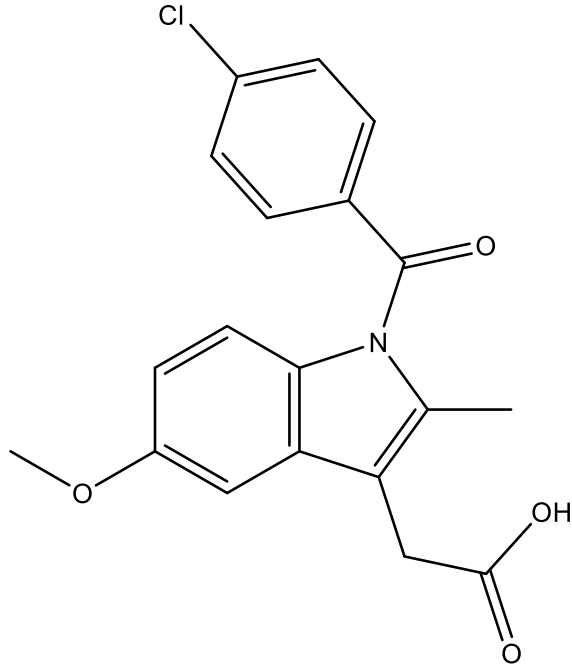
غلافينين

□ مسكن ألم مضاد التهاب للمفاصل الروماتيدية المزمنة
والعصاب ويعطى عن طريق الفم أو حقن أو بشكل تحاميل
□ له أعراض جانبية تحسسية وهضمية وعصبية
□ ويعتبر كمشتق عطري لحمض الانثرانيليك



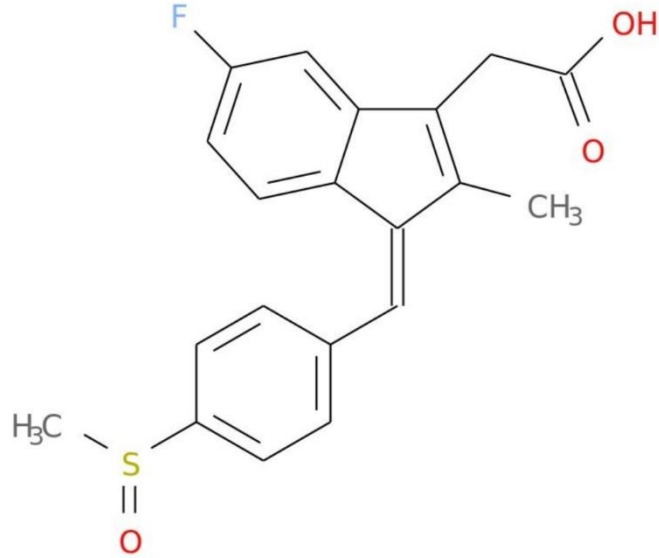
4- مشتقات الاندول

الأندوميتاسين (الأندوسين)



INDOMETHACIN

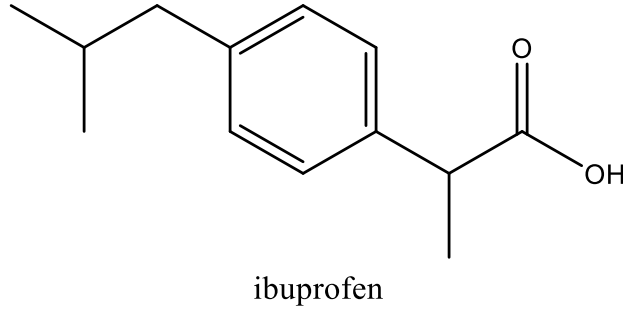
- البنية الأساسية هي حلقة الإندول حيث ترتبط الحلقة بجذر الأستيك مما يقوي الفعالية الدوائية
- مضاد التهاب ومسكن ألم أقوى من الأسبرين وفينيل بوتازون
- مضاد التهاب قوي جدا ينقص النفوذية الشعرية ويثبط السيكلوأوكسيجنانز وبالتالي يمنع تخليق البروستاغلاندينات ويعاكس تأثيرها في الأوعية والعضلات
- يمتص بسرعة ةيرتبط مع البروتينات في التركيز البلازمي العلاجي ونصف عمره 5-10 ساعات
- يستعمل في معالجة التهاب المفاصل المزمن والتهاب الفقار
- والفصال العظمي النقرص
- لايعطى للحوامل ولافي حال نزيف الدم ولا المتحسسين من الأسبرين
- قد يسبب ألم في الرأس وطنين في الأذن واضطرابات هضمية وتحسسية مماحد من استخدامه مما تم استبداله بأدوية مشابهه في والتأثير مثل النابروكسين



سولينداك

- هو ايزوسيترات اليندوميثاسين
- يتحول في الكبد على شكله الفعال
- يخفض مستوى السلفيد في الدم
- يستعمل في معالجة التهاب المفاصل المزمنة والتهاب الفقار
الرماتيدي والنقرص ويعطى عن طريق الدم
- هو أقل سمية من اليندوميثاسين وآثاره الجانبية أقل من
الأسبرين

5- المشتقات العطرية لحمض البروبيونيك



أدوية هذه الزمرة شائعة الاستعمال وبسبب سميتها الكلوية القليلة نوعاً ما يتصرف دون وصفة طبية مثل الإيبوبرفين و النابروكسين والكيثوبروفين

الإيبوبروفين

□ وجود ذرة كربون بين الحلقة و الزمرة الحامضية تعطي التأثير

الدوائي القوي

□ ادخال زمرة متيل على الكربون ألفا ولد مركز عدم تناظر

□ المصاوغات الأكثر قوة وفعالية هو S ibuprofen

□ مسكن ألم وخافض حرارة ومضاد التهاب

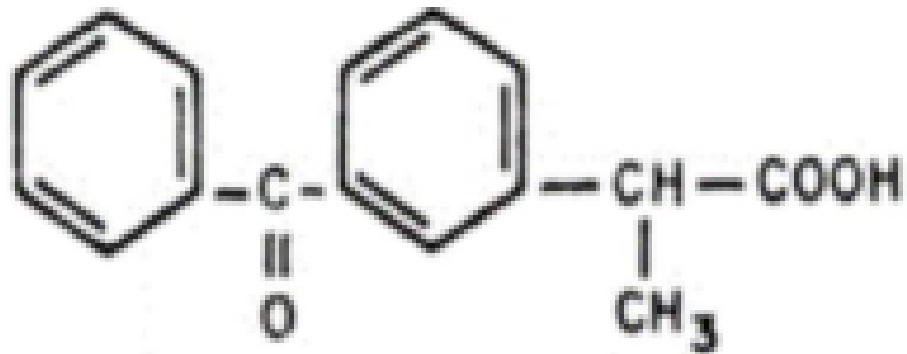
□ يستخدم في تسكين آلام امفاصل والألام القطنية ورضوض الجهاز الحركي

□ الاستعمال المتزامن للإيبوبروفين مع الأسبرين يؤثر سلباً على القلب خصوصاً مرضى القلب

الوعائي وذلك بسبب ارتباط ايوبروفين مع أنزيم السيكلوأوكسيجيناز في الصفائح مما

يسبب خفض إمكانية الأسبرين على تخليق التروميكسان TXA2

كيتوبروفين

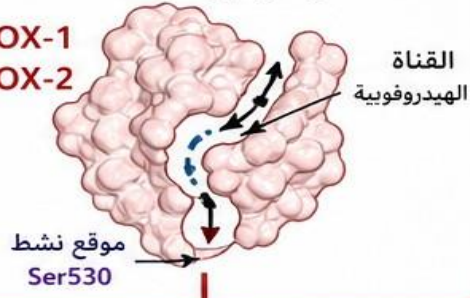


- بنيته الكيميائية مشابه لبينية الفينوبروفين حيث تم استبدال جذر الايزوبوتيل بجذر البنزويل في بنية الايبوبروفين مما أدى الى زيادة التأثير الدوائي
- فعاليته الدوائية أقل من الأندوميتاسين كمضاد للالتهاب وله أعراض جانبية مشابهة
- يثبط من الاصطناع الحيوي للبروستاغلاندينات واللوكوترينات وهجرة الكريات البيضاء إلى المفاصل الالتهابية

مسار COX (Cyclooxygenase)

يحوّله إلى البروستاغلاندينات والثرومبوكسانات

COX-1
COX-2



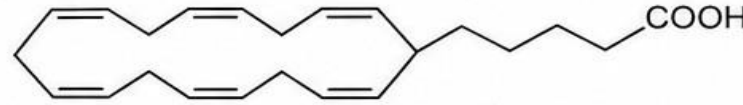
النواتج

Prostaglandins (PGE_2 , PGI_2 , PGD_2)
Thromboxane (TXA_2)

التأثيرات الفيزيولوجية

- ألم
- حمى
- التهاب
- حماية المعدة
- وظيفة الكلى
- تجمع الصفائح الدموية

استقلاب حمض الأراكيدونيك (المساران الرئيسيان)

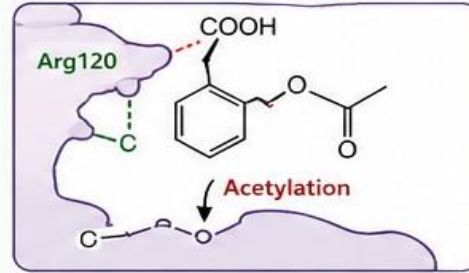


COX-1 (موجود في معظم الأنسجة)
COX-2 (يزداد في الالتهاب)

(الموجود في الخلايا المناعية)

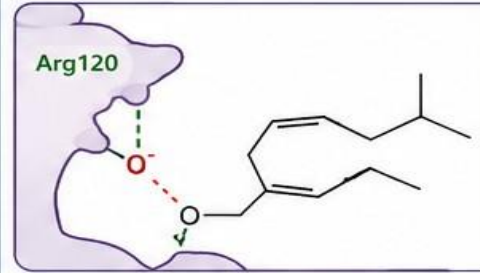
آلية تثبيط COX بواسطة الأدوية (NSAIDs)

الأسبرين (تثبيط غير عكوس)



يرتبط تساهمياً مع Ser530 (أستلة)
ويعطل الإنزيم بشكل دائم

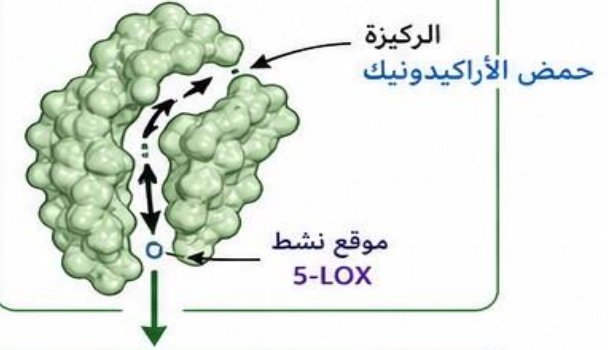
الإيبوروفين (تثبيط عكوس)



يرتبط غير تساهمي بشكل مؤقت مع Arg120
ويمنع دخول الركيزة (حمض الأراكيدونيك)

مسار LOX (Lipoxygenase)

يحوّله إلى اللوكوترينات



النواتج

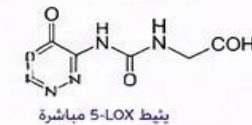
Leukotrienes (LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , LTE_4)

التأثيرات الفيزيولوجية

- التهاب
- جذب الخلايا المناعية
- تضيق الشعب الهوائية
- فرط الحساسية والربو

أدوية تثبط مسار LOX

Zileuton



Montelukast



بعض مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)

Ibuprofen	Naproxen	Diclofenac	Celecoxib	Aspirin
غير انتقائي COX-1 / COX-2	غير انتقائي COX-1 / COX-2	شبه انتقائي COX-2	انتقائي COX-2	غير انتقائي COX-1 / COX-2

مقارنة بين مساري COX و LOX

LOX	COX	الخاصية
Lipoxygenase	Cyclooxygenase	الإنزيم
Leukotrienes	Prostaglandins, Thromboxanes	النواتج
خلايا مناعية (كريات بيضاء، ...)	معظم الأنسجة	الموجود في
التهاب، جذب خلايا مناعية، تضيق الشعب الهوائية، حساسية، ربو	ألم، حمى، التهاب، حماية المعدة	الدور الرئيسي
Zileuton, Montelukast	Aspirin, Ibuprofen, Diclofenac	مثال على الأدوية