



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

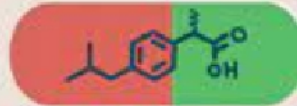
Non
Steroidal
Anti
Inflammatory
Drugs



ASPIRIN



NAPROXEN



IBUPROFEN

مقدمة عن الالتهاب:

تحدث العملية الالتهابية inflammatory process كرد فعل فيزيولوجي طبيعي استجابة للعوامل المؤذية (أخماج, مستضدات, أذيات فيزيائية) وتتميز بحدوث ارتفاع حرارة وألم واحمرار وانتفاخ في مكان الالتهاب.

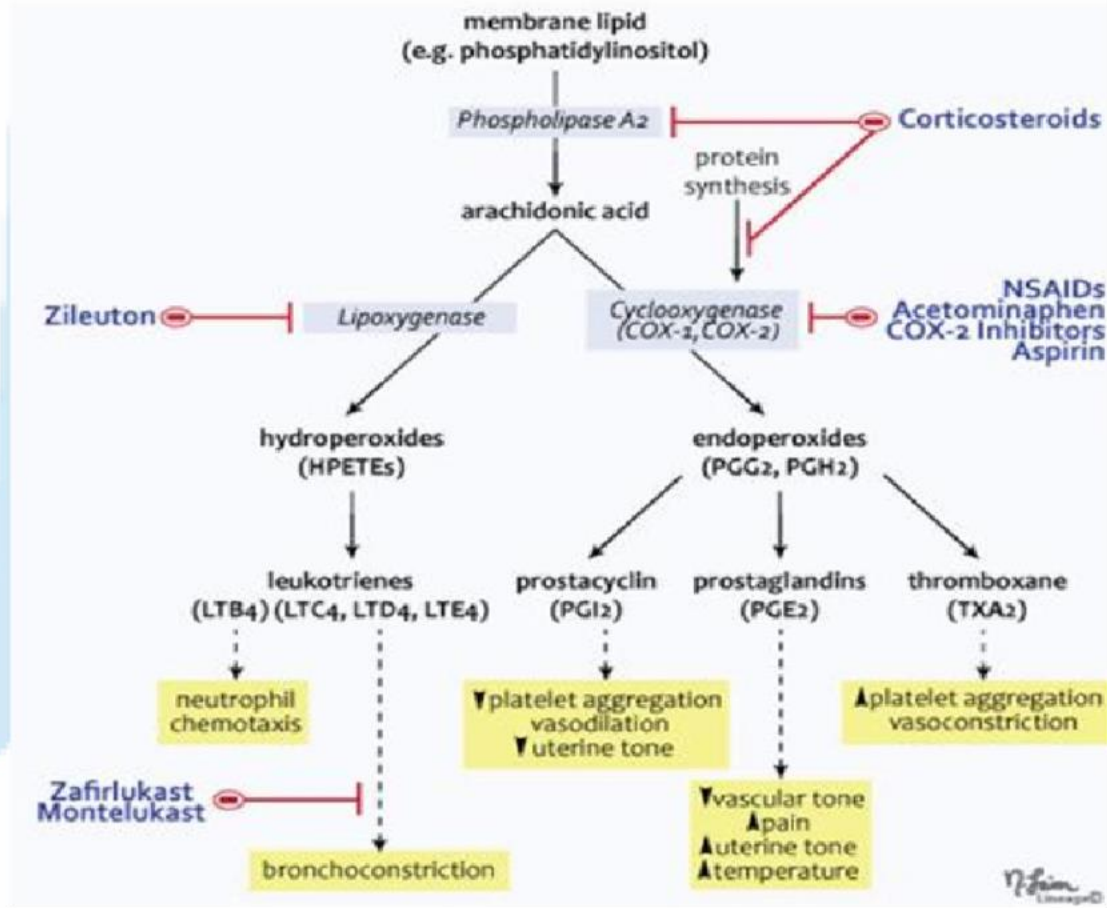
تلعب العديد من الوسائط دورا هاما في حدوث التفاعل الالتهابي والاستجابة المناعية في الجسم وتتضمن: الهيستامين- الايكوسانويدات eicosanoids (الليكوترينات، البروستاغلاندينات، الليبوكسينات).

يتم اصطناع حمض الراكيدونيك من الفوسفوليبيدات الغشائية وذلك بواسطة انزيمات الفوسفوليبياز الخلوية. ويتم تفعيل انزيمات الفوسفوليبياز بعوامل ميكانيكية أو كيميائية أو فيزيائية أو بواسطة وسائط التهابية. بعد ذلك إما أن يتم استقلابه بواسطة انزيم السيكلووكسيجيناز Cyclooxygenase ليشكل البروستاغلاندينات prostaglandins و الثرومبوكسان Thromboxane . أو أن يتم استقلابه بواسطة انزيم الليبوكسيجيناز Lipoxigenase ليشكل الليكوترينات Leukotrienes والليبوكسينات Lipoxins . البروستاغلاندين Prostaglandins هي مركبات ينتجها الجسم اعتبارا من حمض الأراكيدونيك تحت تأثير انزيم السيكلووكسيجيناز COX Cyclooxygenase. تمتلك البروستاغلاندينات وظائف هامة للجسم منها: الإحساس بالألم، تثبيط إفراز الحمض المعدي، تحفيز إفراز المخاطية المعدية، مركبات وسطية في الالتهابات، تقلص العضلات الملساء، تحريض تكدس الصفائح، الحمى أو ارتفاع حرارة الجسم. مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (Non-steroidal inflammatory drugs-NSAIDs) هي أدوية لها مضاد التهاب تأثير مسكن للألم وخافض للحرارة. تعود فعاليتها الى تأثيرها المثبط لأنزيم السيكلووكسيجيناز Cyclooxygenase COX وبالتالي تقليل مستوى البروستاغلاندينات، ومعها تقل العمليات الالتهابية والحرارة والشعور بالألم. تمتاز مضادات الالتهاب اللاستيرويدية على غيرها من مسكنات الألم بأنها غير مخدرة لذلك فهي لا تسبب الإدمان.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

Arachidonic Acid Pathway



جامعة
المنارة

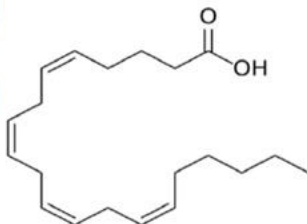
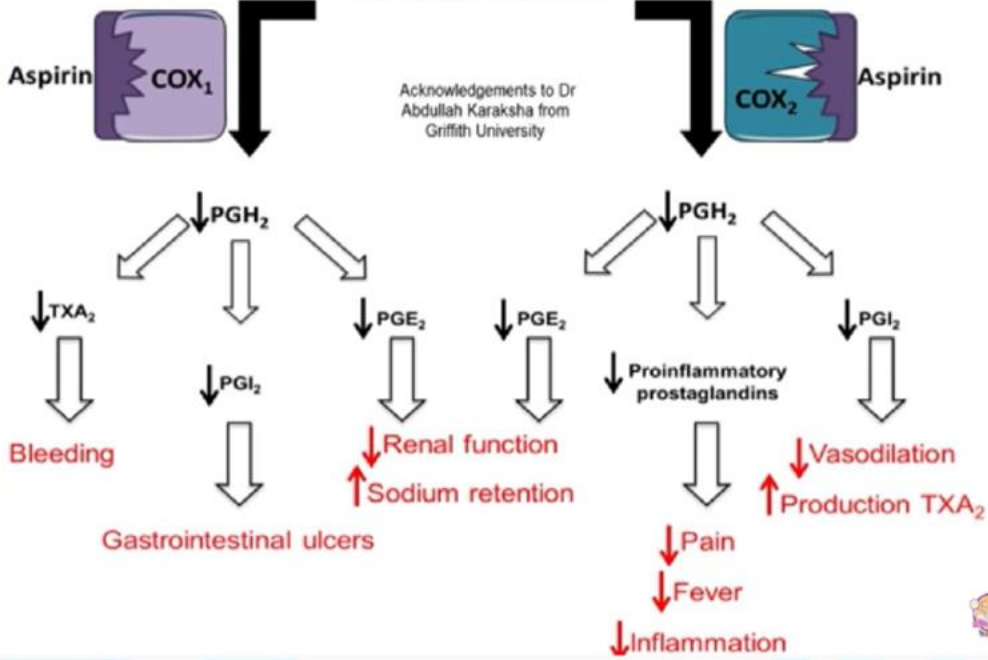
MANARA UNIVERSITY
Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy



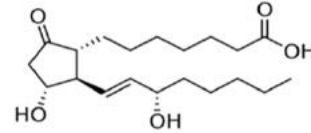
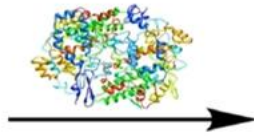
جامعة
المنارة

MANARA UNIVERSITY

Arachidonic Acid



arachidonic acid



prostaglandins

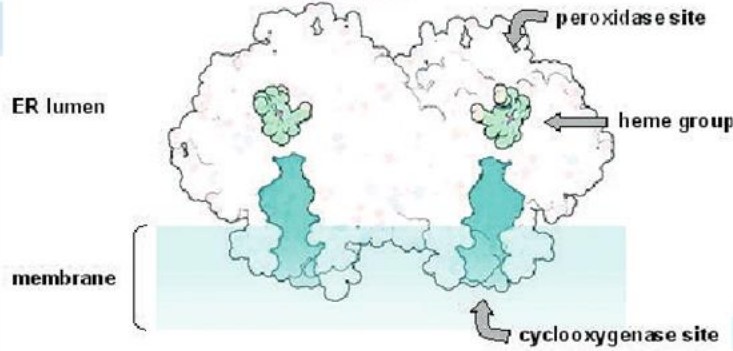
1- أنزيم السيكلوأكسجيناز COX Cyclooxygenase

أنزيم السيكلوأكسجيناز (COX) هو بروتين غشائي حاوي على مجموعة هيم. يقوم بتحويل حمض الأراكيدونيك إلى بروستاغلاندينات كما يظهر في الشكل التالي:
يتركب الانزيم من تحت وحدتين متطابقتين homodimer. كل تحت وحدة تحتوي على موقعين مختلفين فعالين (تسمى مجتمعة مولدة البروستاغلاندين):

- الموقع الفعال للسيكلوأكسجيناز ويدعى الكوكس، يقوم أكسدة حمض الأراكيدونيك إلى PGG₂.
- في الجانب المقابل يوجد موقع البيروكسيداز والذي هو مفصول تماما عن الموقع الأول، والذي بتفعله تتفعل مجموعة الهيم. يقوم بارجاع PGG₂ إلى PGH₂.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



إن الموقع الفعال للسيكلوأكسجيناز مدفون عميقاً في داخل البروتين ويتم الوصول عبر قناة هيدروفوبية، تشكل هذه القناة قمع يقوم بإرشاد حمض الأراشيدونيك إلى داخل الأنزيم.

1.2 أنواع COX

يوجد لدينا ثلاثة أنواع مختلفة من هذا الأنزيم COX1\COX2\COX3 وهي متشابهة في معظم النقاط ولكن يوجد نقاط اختلاف بينها أيضاً

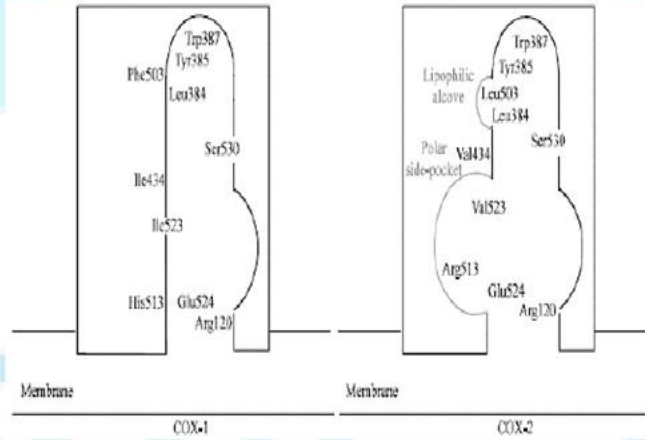
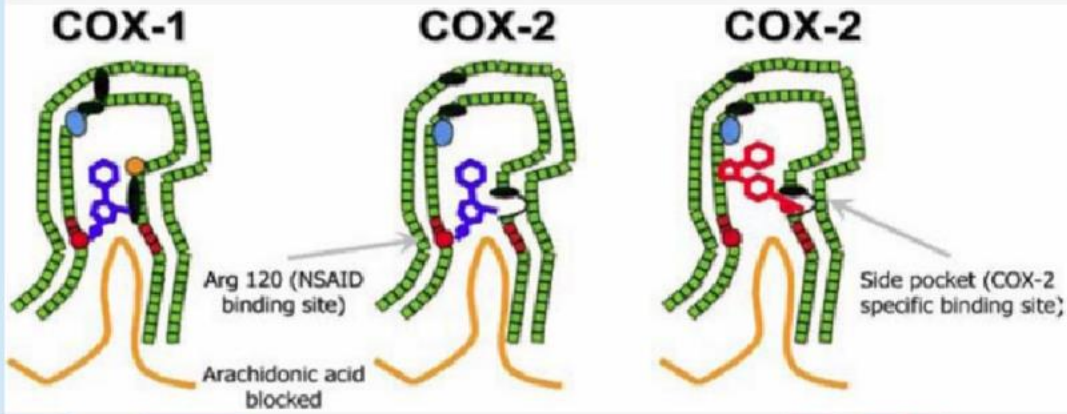
COX-1 ويدعى أيضاً الأنزيم تكويني Constitutive وذلك لأنه إنتاجه يتم من قبل الخلية تحت كل أنواع الحالات الفيزيولوجية في الجسم، والكمية التي يتم إنتاجها منه تبقى ثابتة بغض النظر عن كمية المواد المتفاعلة وعن الحاجة الفيزيولوجية. في حين أن COX-2 هو أنزيم يتم تحريضه induced إنتاجه وفقاً لحالات محددة مثل الالتهاب. يتواجد COX-1 في الكلية، المعدة والصفائح بينما COX-2 يتواجد في مناطق الالتهاب والخلايا البالعة.

يلعب COX-1 دوراً هاماً في الجسم مثل: حماية الغشاء المخاطي في المعدة، والمحافظة على الوظائف الأساسية للكلية عن طريق تحفيز اصطناع البروستاغلاندينات. COX-2 مسؤول عن تركيب البروستاغلاندينات التي تسبب الألم والالتهاب في الجسم ووظائف أخرى لحماية الجسم. هناك تطابق بين COX-1/COX-2 على مستوى الأحماض الأمينية بحوالي 63%. الاختلاف في التركيب أدى إلى وجود اختلافات في COX binding site.

2.2 COX binding site

و عبارة عن القناة الهيدروفوبية التي تمتد من القسم المرتبط بالغشاء السيتوبلازمي. يوجد في الجزء العلوي من القناة Ser 530 وفي قمة القناة يوجد Tyr 385.

Figure 1. Left: schematic representation of the inhibition of COX-1 (large green figure) by a nonselective NSAID (central blue figure). The entrance channel to COX-1 is blocked by the NSAID. Binding and transformation of arachidonic acid (bottom yellow figure) within COX-1 is prevented. Middle: inhibition of COX-2 by a nonselective NSAID (central blue figure). Right: inhibition of COX-2 by COX-2 selective NSAID (central red figure). The COX-2 side pocket allows specific binding of the COX-2 selective NSAID's rigid side extension. The entrance channel to COX-2 is blocked. The bulkier COX-2-selective NSAID will not fit into the narrower COX-1 entrance channel, allowing uninhibited access of arachidonic acid into COX-1. Adapted from Hawkey CJ [23].



كما يظهر في الشكل السابق، الاختلاف الرئيس بين COX-1 /COX-2 هو:

- استبدال COX-1 Ile 523 بالحمض الاميني الاصغر حجما COX-2 Val 523 والذي أدى الى

تغيرات في COX-2

❖ جيب محب للماء للماء Polar side pocket وبالتالي امكانية الوصول الى Arg 513 (يوجد His513 في COX-1)

❖ زيادة في حجم الموقع الفعال

❖ زيادة في حجم القناة الهيدروفوبية

ستسمح هذه التغيرات بالحصول على جيب اضافي والذي هو ضروري للحصول على ادوية

انتقائية COX-2

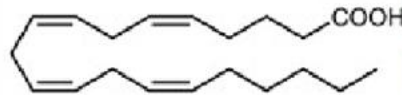


جَامَعَة
الْمَنَارَة
MANARA UNIVERSITY

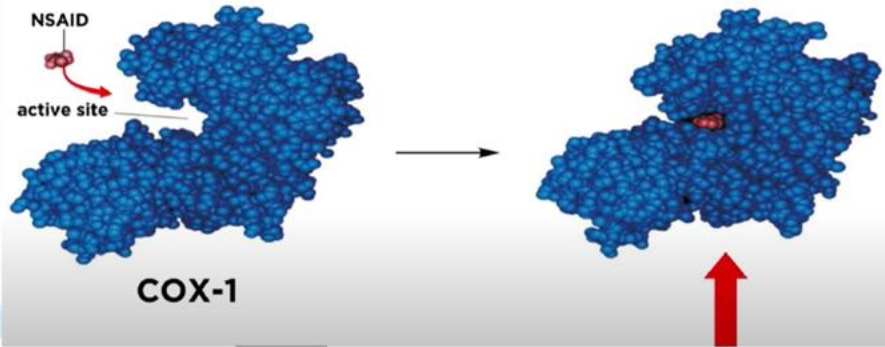
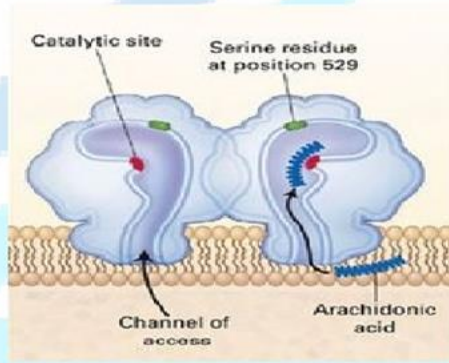
- في قمة موقع الربط COX-2، استبدل Phe 503 في COX-1 بـ Leu 503 في COX-2 مما خلق جيب صغير كاره للماء نتيجة وجود Leu 384 و Tyr 385 و Try 387

3.2. ارتباط حمض الأراكيدونيك مع COX:

حمض الأراكيدونيك عبارة عن حمض دسم مؤلف من 20 ذرة كربون و 4 روابط مضاعفة.



كما ذكرنا سابقاً توجد قناة ميدروفوبية في أنزيم السكلوأكسجيناز يدخل فيها حمض الأراكيدونيك كما يظهر في الشكل التالي:



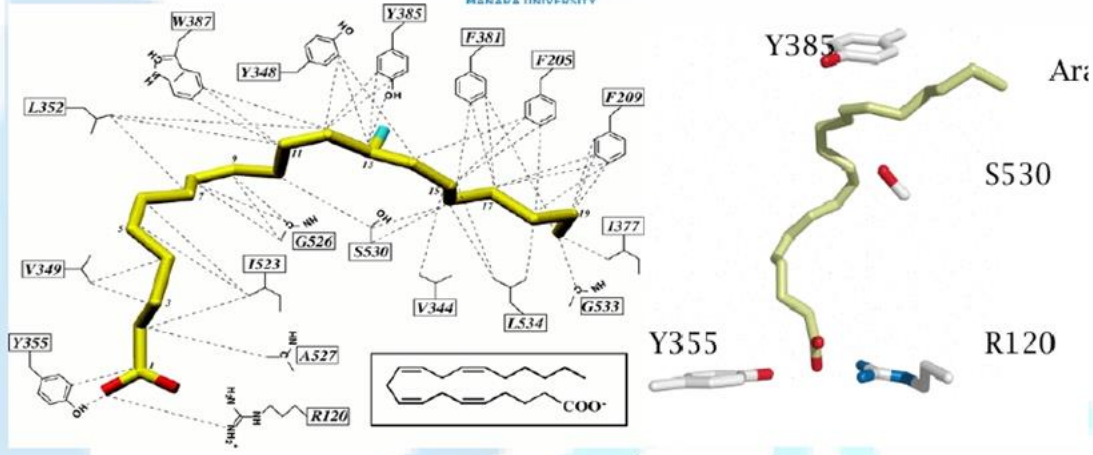
يوضح الشكل التالي ارتباط حمض الأراكيدونيك مع الموقع الفعال لأنزيم COX.

الْمَنَارَة

MANARA UNIVERSITY
Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



- كما يتضح من الشكل السابق، يأخذ حمض الأراكيدونيك شكل L (Shape-L) حيث:
- تتوضع ذرة الكربون C13 من حمض الأراكيدونيك بالقرب من حمض أميني Tyr385 المتواجد في قمة قناة المستقبل
 - تتوضع مجموعة الكربوكسيلات في حمض الأراكيدونيك عند مدخل قناة المستقبل و ترتبط مع Arg120 المتوضع عند فتحة قناة المستقبل برابطة شاردية، في حين يرتبط اوكسجين مجموعة الكربوكسيلات برابطة هيدروجينية مع OH Tyr 355
 - تشكل روابط كارمة للماء مع مجموعات كارمة للماء في الموقع الفعال للمستقبل.

4.2. ارتباط مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية مع COX:

مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية هي مجموعة من الأدوية المتباينة كيميائيا والتي تختلف بفعاليتها الخافضة للحرارة، المسكنة للألم والمضادة للالتهاب. تعمل على تثبيط أنزيم السيكلو أوكسيجيناز. يوجد لدينا نوعين من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية احدهما لا انتقائي لأنزيم السيكلو أوكسيجيناز (يثبط كل من COX1-COX2) و يترافق مع مشاكل من الناحية الهضمية، والآخر انتقائي لأنزيم السيكلو أوكسيجيناز-2 وبالتالي يتم تجنب الآثار الهضمية الناتجة عن تثبيط أنزيم السيكلو أوكسيجيناز-1.

في حالة COX-1:

- يعمل Tyr355 و Arg120 على تثبيت المجموعة الأيونية الموجودة في معظم مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.

- يتم استيعاب الحلقات العطرية لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية في القناة الهيدروفوبية.

- يتم أستلة ثمالة Ser530 بواسطة الأسبرين.

في حالة COX-2:

- كما هو الحال لـ COX-1 فإن ثمالات Arg120 و Tyr355 و Ser530 موجودة أيضا ومع ذلك

- سمح وجود Val523 بوجود جيب جانبي محب للماء والذي يستوعب السلفوناميد أو ايزوستيرات

لمثبطات COX2 حيث يتم ارتباطها بواسطة رابطة هيدروجينية مع Arg513.

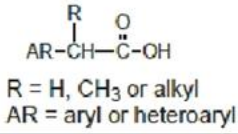


جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

التصنيف حسب سلسلة البنية الكيميائية بشكل رئيسي وحسب آلية التأثير أحيانا:

1. الإسبرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات
2. مشتقات البيرازول ومشتقات البيرازولين والبيرازوليدين.
3. مشتقات حمض الأنثرانيليك Anthranilic acid derivatives
4. مشتقات إندولية Indol derivatives (من مشتقات أريل أسيتيك اسيد)
5. المشتقات العطرية والعطرية المتغيرة لحمض الأسيتيك
6. المشتقات العطرية والعطرية المتغيرة لحمض البروبيونيك
7. مشتقات الأوكسيكام Oxicam
8. مثبطات السيكلوأكسجيناز الانتقائية COX-2

Arylalkanoic
acid
derivatives



1- الإسبرين ومشتقات حمض الساليسيليك: الساليسيلات

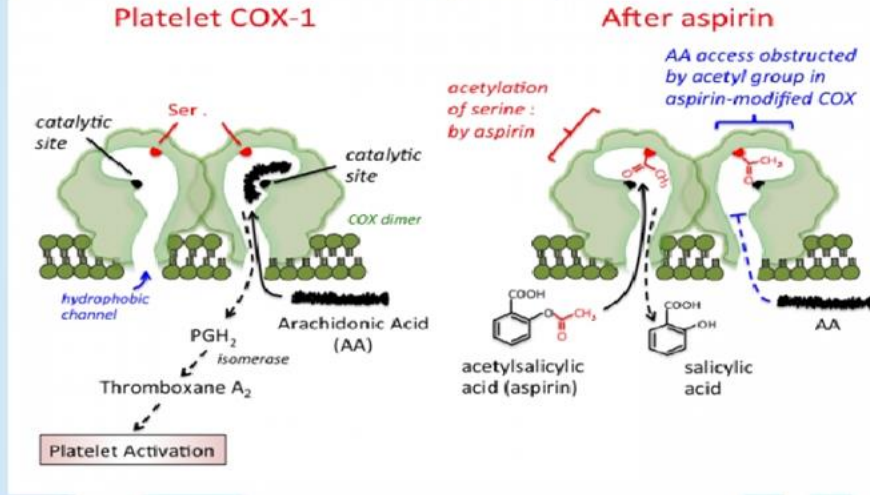
Aspirin and Salicylic acid derivatives: Salicylate

- الإسبرين
- سالييلات الصوديوم Sodium salicylate
- ساليسيل أميد
- سالييلات الميتيل
- ديفلونيزال diflunisal: يستخدم في التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي.
- الإسبرين: هو حمض أسيتيل ساليسيليك و هو دواء الاختيار للسالييلات drug of choice في معالجة الروماتيزم. مسكن الم analgesic، خافض حرارة antipyretic، مضاد التهاب anti-inflammatory، مضاد تكديس صفائح antiplatelet aggregation.
- يتم امتصاصه دون حلمته. يتم حلمته إلى السالييلات والأستات بواسطة esterases.
- تعود خصائصه المضادة للالتهاب إلى تثبيط غير عكوس لأنزيم ال COX1 عن طريق أستلة مجموعة الهيدروكسيل لثمالة السيرين 530 ضمن الموقع الفعال للأنزيم. تسبب هذه الأستلة إعاقة فراغية تمنع حمض الأراكيدونيك من الارتباط بالموقع الفعال للأنزيم وبالتالي تثبط اصطناع البروستاغلاندينات. إن هذه الأستلة غير العكوسة لأنزيم السيكلوأكسجيناز مسؤولة



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

عن الخاصة المميعة للدم للأسبيرين حيث انه يتم تثبيط اصطناع الترومبوكسان طول فترة حياة الصفائح والمقدرة بحوالي 7 أيام لذلك فإنه ينصح بإيقاف المعالجة بالأسبيرين قبل 7 أيام من إجراء أي تداخل جراحي لتجنب حدوث تطاول في زمن النزف.



- تختلف جرعة الأسبيرين بحسب التأثير المطلوب حيث يمتلك تأثيراً مميعة للدم (مثبط لتكدس الصفائح) بجرعة من 75-81-100-162 ملغ في حين أنه يمتلك بالجرعات الأعلى تأثيراً خافضاً للحرارة ومسكناً للألم 325-500-625 ملغ، وتأثيراً مضاداً للالتهاب بجرعات 600 إلى 4000 ملغ.
- من أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً هي الأذية الهضمية والتي تعود إلى:

✓ مجموعة الكربوكسيل الحمضية

✓ تثبيط الأسبيرين لانزيم السكلو او كسيجنار في الغشاء المعدي وبالتالي تثبيط

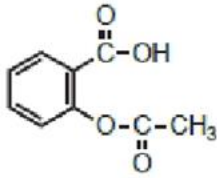
اصطناع البروستاغلاندين الواقية.

جامعة
المنارة

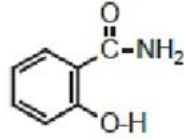
MANARA UNIVERSITY
Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy



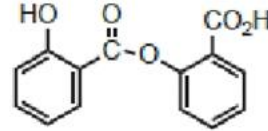
جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



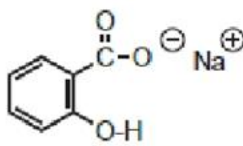
Acetylsalicylic acid



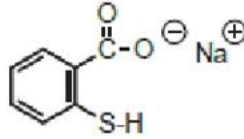
Salicylamide



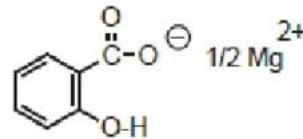
Salsalate (Disalcid)



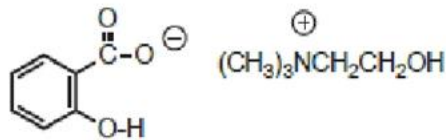
Sodium salicylate



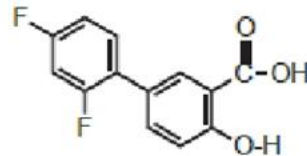
Sodium thiosalicylate



Magnesium salicylate



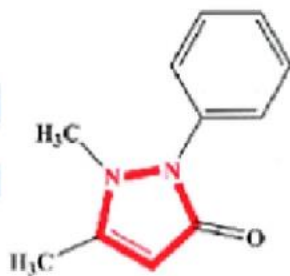
Choline salicylate



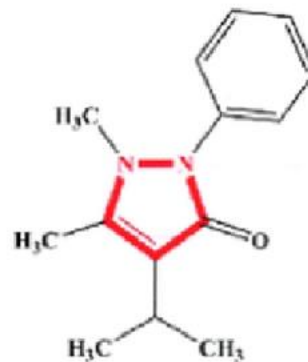
Diflunisal (Dolobid)

-2 مشتقات البيرازولين pyrazoline

- Antipyrine or phenazone: يولف مع بنزوكائين في قطرة الأذن.
- Propyphenazone



Phenazone

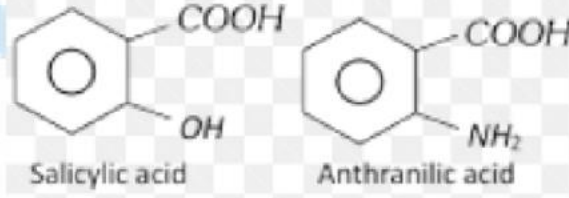


Propyphenazone

-3 مشتقات حمض الأنثراينيك Anthranilic acid derivatives

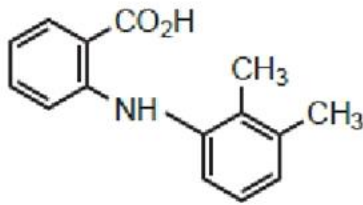


جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

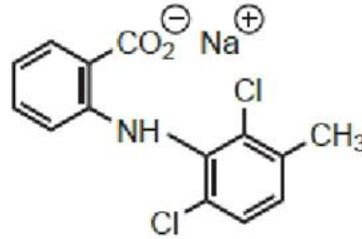


يطلق على مشتقات حمص الأنترانيليك المضادة للالتهاب التي تحم حلقة عطرية على أزوت المجموعة الأمينية (الحلقة الثانية) الفينيمات Fenemate وهي ايزوستيرات الساليسيلات.

- حمص ميفيناميك Mefenamic acid: مسكن ألم خفيف إلى متوسط، تسكين ألم عسر الطمث، التهاب المفاصل الروماتويدي.
- حمص فلوفيناميك Flufenamic acid
- حمص نيفلوميك Niflumic acid
- حمص ميكلوفيناميك Meclofenamic acid: أقوى من حمص الميفيناميك بعشر مرات ويستخدم في التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي وعسر الطمث.



Mefenamic acid (Ponstel)



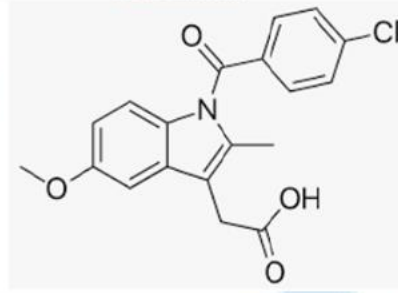
Meclofenamate sodium

FIGURE 31.22 Structures of *N*-arylanthranilic acids (fenamic acids).

- ديكلوفيناك Diclofenac.
- 4 مشتقات الإندول
- اندوميثاسين Indomethacin: من مشتقات حمص أريل الأسيتيك Aryl acetic acid مسكن ألم مضاد التهاب يستخدم في التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي والنقرس. تعود التأثيرات الجانبية العصبية للاندوميثاسين إلى نواة الإندول.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



- Clometacin: مضامئ بنوي للإندوميتاسين
- Benzydamin
- سولينداك Sulindac: يحتوي نواة الأندن بدل الاندول في اندوميتاسين (ايزوستير للاندوميتاسين). وهو طليعة دواء ومن مشتقات أريل أستيك أسيد. يسبب أذية هضمية أقل من اندوميتاسين.

5- المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض الأسيتيك Aryl and heteroaryl acetic acids derivatives

- نابوميتون ليس حمضا ولكنه ضمن هذه المجموعة لأنه الوحيد من مضادات الالتهاب الغير ستيررويدية الذي يمثل طليعة دواء غير حمضية.

Sulindac

Indomethacin

Nabumetone

Etodolac

- ديكلوفيناك: الأكثر استعمالا من بين الNSAIDs في العالم. من مشتقات حمض الأريل أستيك ومن مشتقات الانترانيليك أسيد. هو الوحيد الذي يملك ثلاث آليات تأثير ممكنة:

A. يثبط السيكلوأكسجيناز (أقوى ب 3-1000 مرة من غيره) فينقص انتاج

البروستاغلاندينات والترومبوكسانات.

B. يثبط الليبواكسجيناز فينقص انتاج اللوكوترينينات.

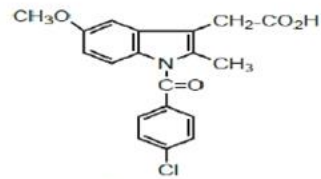
C. يثبط تحرر حمض الأراكيدونيك ويحؤ إعادة قبطة مما يؤدي على انقاص توافره في

الدم.

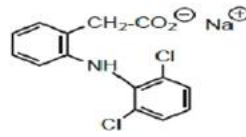
الأكثر سمية للكبد من الNSAIDs الأخرى ويسبب أذية خطيرة كبدية في حالات نادرة.



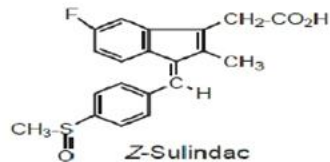
جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



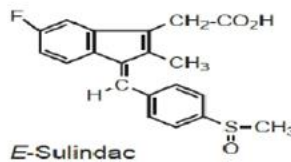
Indomethacin



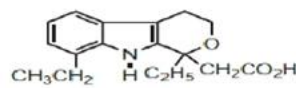
Diclofenac sodium



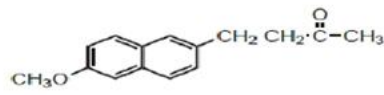
Z-Sulindac



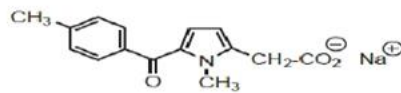
E-Sulindac



Etodolac



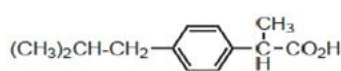
Nabumetone



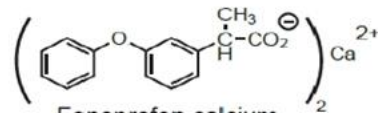
Tolmetin sodium

6- المشتقات العطرية والعطرية المتغايرة لحمض البروبيونيك

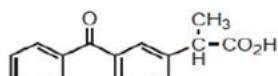
Aryl and heteroaryl propionic acid derivatives



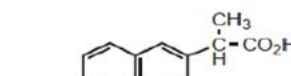
Ibuprofen



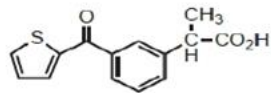
Fenoprofen calcium



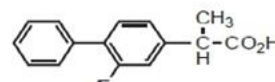
Ketoprofen



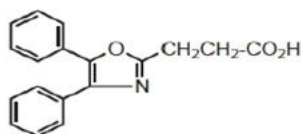
Naproxen



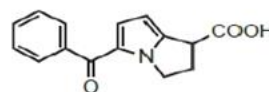
Suprofen



Flurbiprofen



Oxaprozin



Ketorolac

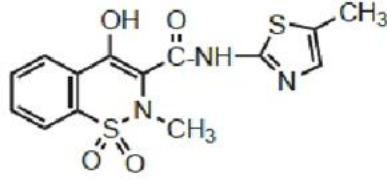
FIGURE 31.19 Structures of aryl- and heteroarylpropionic acid derivatives.



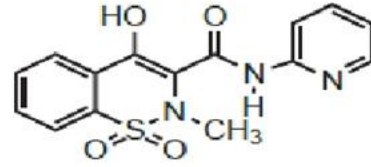
جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

تعد هذه الزمرة من أوسع الأدوية استعمالاً في العالم بسبب ثلاثة من أفرادها الايبوروفن والنابروكسين والكييتوبروفن.

7- مشتقات الأوكسيكام OXICAME



Meloxicam



Piroxicam

- بيروكسيكام: يؤخذ مئة واحدة في اليوم. الأعلى اختطارة من التأثيرات المعوية المعوية من بين الNSAIDs.
- ميلوكسيكام: مثبط انتقائي لـ COX-2 ولكن اقل انتقائية من سيليكوكسيب وروفيكوكسيب. فعال كغيره من الNSAIDs في معالجة أمراض الروماتيزم وألم مابعد العمليات الجراحية ولكن له تأثيرات ثانوية على جهاز الهضم أكثر تحملاً.

التأثيرات الجانبية لـ Nsaids التقليدية

تتشارك أدوية الNsaids التقليدية في تأثيراتها الجانبية على الجهاز المعدي المعوي التي تتراوح من تخريش الى قرحة

مضمية ثم نزف مضمي، تعزى تلك التأثيرات لتثبيطها غير الانتقائي لأنزيمات ال COX بشكل خاص-COX-1 الذي يتواجد في المعدة، أي تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات ذات التأثير الواقي للمعدة) كما ذكرنا سابقاً). يعزى أيضاً هذا التأثير الجانبي الى مجموعة الكربوكسيل الموجودة في بنية هذه المركبات والتي تسبب تخريش موضعي لمخاطية المعدة، خفف التلبس المعوي لهذه الأدوية من التأثيرات المخرشة لمجموعة الكربوكسيل، لكنها لا تلغي التأثيرات الناتجة عن تثبيط البروستاغلاندينات والملخصة بالنقاط التالية:



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

- زيادة زمن النزف الناتج عن تثبيط تكديس الصفائح
- أذيات كلوية ناتجة عن نقص التروية الكلوية
- تخفف تقلصات الرحم وبالتالي تؤخر الولادة لذلك لا يجب اعطاءها في الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل باستثناء حالة المخاض المبكر والتي تستطب خلالها هذه الأدوية.

8- مثبطات السيكلوأكسجيناز الانتقائية COX-2

يعد الحصول على مثبطات انتقائية للسيكلوأكسجيناز COX-2 الإنجاز الكبير في تطور الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية.

إن تناقص حماية مخاطية المعدة (الذي يؤدي إلى اختطار تشكل القرحة) وتنافس الإرواء الكلوي المحرض بأدوية NSAIDs ينتجان عن التثبيط غير الانتقائي ل COX. كان الهدف الأساسي من الدراسات لاكتشاف NSAIDs انتقائية فقط ل COX-2 هو ايجاد مركبات NSAIDs مثالية تشارك NSAIDs في خواصها المضادة للالتهاب لكن من دون التأثيرات الجانبية الهضمية كونها لا تتداخل مع انزيم COX-1 في بطانة الجهاز الهضمي. تعود الانتقائية ل COX-2 الى الجيب الاضافي في موقع الربط لهذا الانزيم والذي تم ذكره سابقا الناتج عن استبدال ايزولوسين في COX-1 بالفالين الأصغر حجما

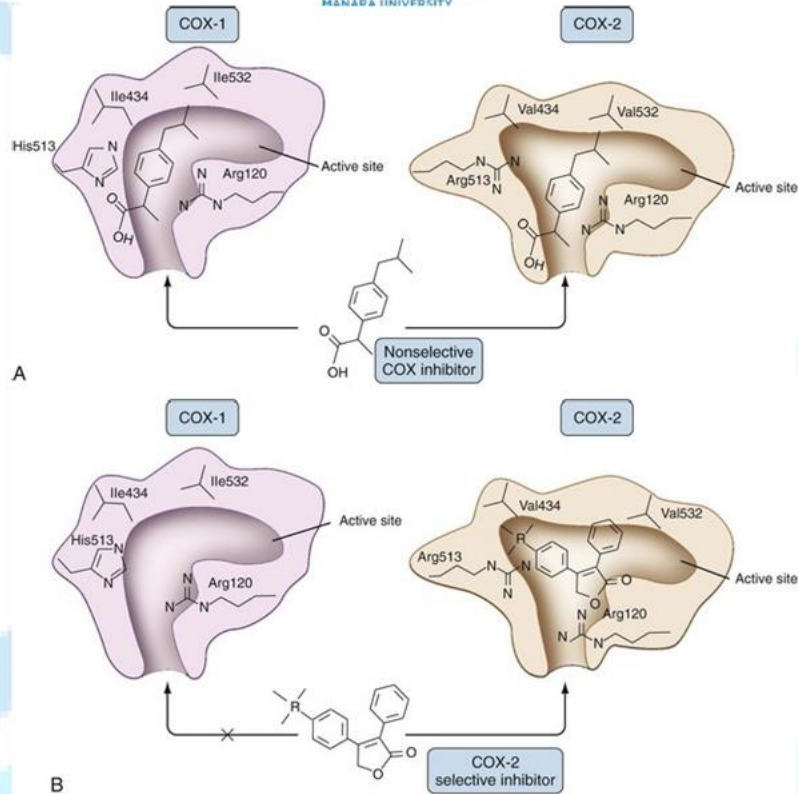
كما يتضح من الشكل التالي:

- مركب NSAID غير الانتقائي يمكنه الوصول الى موقع الارتباط في COX-1, COX-2
- مركب NSAID الانتقائي ل COX-2 يمكنه الوصول الى موقع الارتباط في COX-2

جامعة
المنارة



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



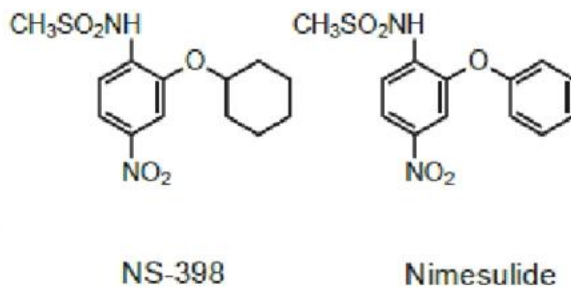
- تضم المثبطات الانتقائية مجموعتين:

Sulides ✓

Coxibs ✓

✓ - المركبات ثنائية الأريل Sulide او مجموعة السلفو انيليد sulfonanilide

كان النموذج البدئي Prototype لهذه المجموعة مما المركبين التاليين:

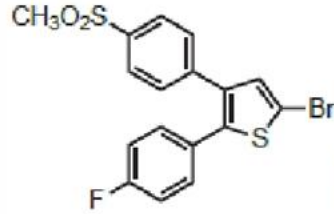




جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

- Coxibs ثلاثية الحلقات

كان النموذج المبدئي Prototype لهذه العائلة هو DuP 697

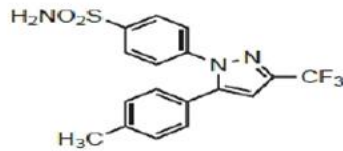


DuP 697

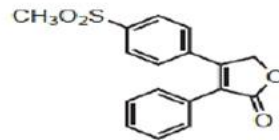
يعد ال celecoxib أول الأدوية المثبطة للـ COX-2 التي تنتمي لهذه المجموعة وقد تم طرحه في الأسواق عام 1997، ليتبع لاحقا بمركبات أخرى Rofecoxib – Valdecoxib – Parecoxib ذات الصبغ الموضحة في الشكل التالي:

جرى سحب rofecoxib و valdecoxib من السوق نهاية عام 2004 نظرا للتأثيرات الجانبية التي يسببها.

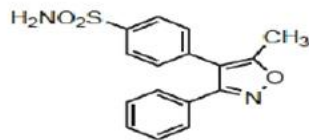
- Celecoxib: من مشتقات diarylpyrazole (الحلقة الخماسية المتبادلة مع حلقتين عطريتين إحداهما تحمل مجموعة سلفاميدية). يستعمل بمقدار 100-200 مغ يوميا
- Etoricoxibe: من مشتقات diarylpyridine جرعته من 30-120 مع يوميا



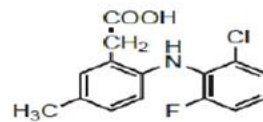
Celecoxib



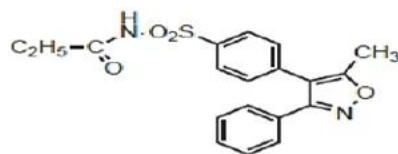
Rofecoxib



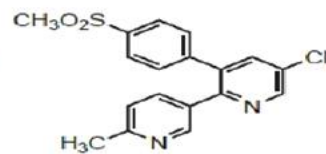
Valdecoxib



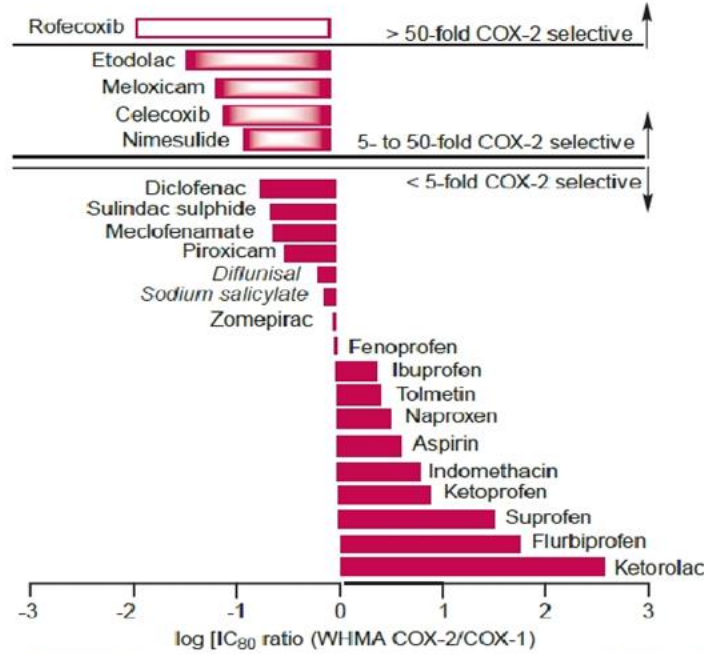
Lumiracoxib



Parecoxib



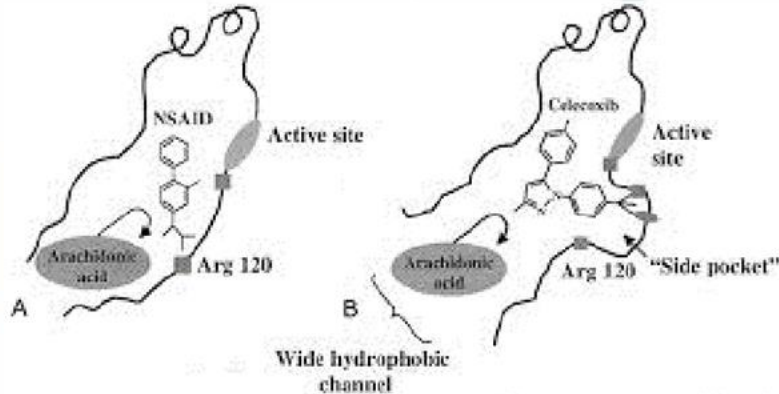
Etoricoxib



تعد الأدوية مثل الأسبرين والاندومييتاسين والديكلوفيناك والبيروكسيكام والمستقلب الفعال للنابوميتون (6-MNA) مثبطات غير نوعية لـ COX بينما سليكوكسيب celecoxib وروفيكوكسيب rofecoxib وابتودولاك etodolac ونيميسوليد nimesulide وميلوكسيكام meloxicam مثبطات نوعية لـ COX-2. تستعمل مثبطات COX-2 في معالجة أعراض التهاب المفاصل الروماتويدي والفصال العظمي وتسكين الألم الحاد والم الدورة الشهرية.

- علاقة البنية-التأثير:

- ✓ تتكون من ثلاثة الحلقات وبالتالي تملك حجم كبير بحيث تتناسب مع الموقع الفعال الأوسع للـ COX-2 بالمقارنة مع COX-1
- ✓ تفتقد هذه المركبات الى مجموعة الكربوكسيل الضرورية للارتباط مع Arg120 وبالتالي يمكن القول أن الـ Arg120 غير مهم للارتباط بالنسبة لهذه المركبات



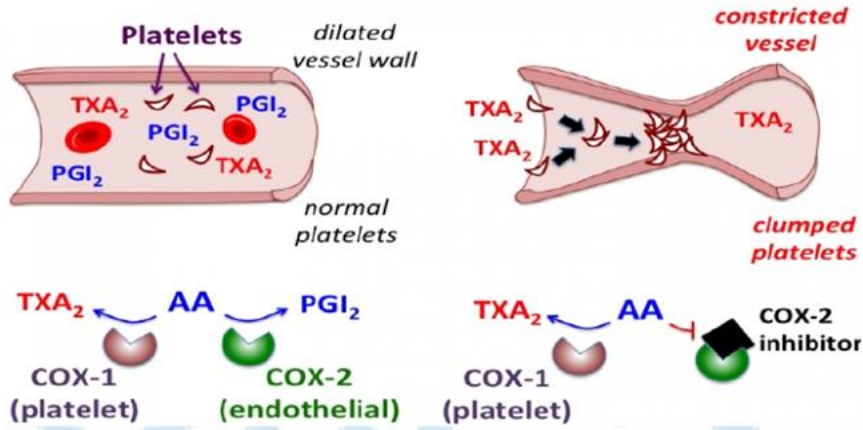


جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

- ✓ توجد مجموعة قطبية كبيرة الحجم في الموقع بارا مثل السلفوناميد أو ميتيل سلفون، تدخل هذه المجموعة ضمن الجيب الجانبي المحب للماء وتشكل روابط هيدروجينية مع الأحماض الأمينية المشكلة للجيب Arg – Phe-HIS. تعد هذه المجموعة ضرورية للانتقائية على ال COX-2 حيث انه بسبب حجمها الكبير لن تكون قادرة على الدخول الى ال COX-1، بينما تستطيع الدخول الى COX-2 والارتباط مع الجيب الجانبي.
- ✓ تؤمن الحلقة المركزية توجه للحلقات العطرية ضمن الموقع الفعال.

الاثار الجانبية:

- حدوث خثرات في الأوعية الدموية مما أدى الى سحب بعضها مثل الروفيكوكسيب Rofecoxib والفالديكوكسيب Valdecoxib من السوق التجارية وألغى استعماله. تعود التأثيرات الجانبية إلى اختلال التوازن بين PGI₂ و TXA₂ لصالح الترومبوكسان وبالتالي حدوث الخثر كما يظهر في الشكل التالي نتيجة:
- تثبيط ال COX-2 فقط المسؤول عن اصطناع البروستاسكلين PGI₂ الذي يلعب دور هام في تثبيط التصاق الصفائح بالبطانة الوعائية، بالإضافة لدوره الموسع الوعائي،
 - عدم تثبيط ال COX-1 الذي ينتج الترومبوكسان TXA₂ المقبض للأوعية والمفعل لتكدس الصفائح.



جامعة
المنارة

ADVERSE EFFECTS

Celecoxib can cause an increased risk of serious cardiovascular thrombotic events, myocardial infarction, and stroke, which can be fatal. All NSAIDs can have a similar risk. This risk can increase with duration of use. Patients with cardiovascular disease or risk factors for cardiovascular disease can be at greater risk. The NSAIDs, including celecoxib, cause an increased risk of serious GI adverse events, including bleeding, ulceration, and perforation of the stomach or intestines, which can be fatal. These events can occur at any time during use and without warning symptoms. Elderly patients are at greater risk for serious GI events.

Drug	Brand Name	Available Formulations (mg)	Maximal Daily Dose (mg)	T _{max} (hr)	Half-life (hr)	Dose Adjustment or Special Precautions
Salicylic Acids						
Acetylsalicylic acid	Aspirin	Tablets: 81, 165, 325, 500, 650 Children's: 81 Suppository: 120, 200, 300, 600	3000	0.5	4-6	Decrease dose by 50% in renal failure patients and patients with hepatic insufficiency
Salsalate	Disalcid Amigesic Salflex	Capsule: 500 Tablet: 500, 750	3000	1.4	1	
Diflunisal	Dolobid	Tablets: 250, 500	1500	2-3	7-15	Decrease dose by 50% in renal failure
Acetic Acids						
Diclofenac	Voltaren Voltaren XR Cataflam	Tablets: 25, 50, 75 Extended release: 100	225	1-2	2	Incidence of increased transaminase levels higher than with other NSAIDs
Diclofenac + misoprostol	Arthrotec	Tablets: 50 or 75 plus misoprostol 200 µg	200	1-2	2	
Indomethacin	Indocin Indocin SR	Caps: 25, 50 Sustained release: 75 Oral suspension: 25 mg/5 mL Suppositories: 50	200	1-4	2-13	Approved for treatment of patent ductus arteriosus
Sulindac	Clinoril	Tablets: 150, 200	400	2-4	16	Prodrug metabolized to active compound Decrease dose in renal disease, liver disease, and elderly patients
Ketorolac	Toradol	IM/IV: 15 or 30 mg/mL	120 IV/IM	0.3-1	4-6	Decrease dose by 50% in renal failure and elderly patients
Tolmetin	Tolectin	Tablets: 10 Tablets: 200, 600 Caps: 400	40 mg PO 1800	0.5-1	1-1.5	Do not use > 5 days
Etodolac	Lodine Lodine XL	Caps: 200, 300 Tablets: 400 Extended release: 400, 500, 600	1200	1-2	6-7	

Propionic Acids						
Ibuprofen	Motrin Advil Nupren Rufen	Tablets: 200 (OTC), 300, 400, 600, 800	3200	1-2	2	Avoid in severe hepatic disease
Naproxen	Naprosyn Aleve Anaprox EC-Naprosyn Naprelan	Tablets: 125 (OTC), 250, 375, 500 Sustained release: 375, 500 Suspension: 125 mg/5 mL	1500	2-4	12-15	Decrease dose in renal disease, liver disease, and elderly patients
Fenoprofen	Nalfon	Caps: 200, 300, 600	3200	1-2	2-3	Idiosyncratic nephropathy more frequent than with other NSAIDs
Ketoprofen	Orudis Oruvail	Tablets: 12.5 (OTC) Caps: 25, 50, 75 Sustained release: 100, 150, 200	300	0.5-2	2-4	Decrease dose in severe renal disease, hepatic disease, and elderly patients
Flurbiprofen Oxaprozin	Ansaid Daypro	Tablets: 50, 100 Tablets: 600	300 1800 or 26 mg/ kg/day	1.5-2 3-6	3-4 49-60	Decrease dose in renal failure patients and patients < 50 kg
Fenamic Acids						
Meclofenamate	Meclomen	Caps: 50, 100	400	0.5	2-3	
Oxicams						
Piroxicam	Feldene	Caps: 10, 20	20	2-5	3-86	Decrease dose in hepatic disease and elderly patients
Meloxicam	Mobic	Tab: 7.5, 15	15	5-6	20	
Nonacidic Compounds						
Nabumetone	Relafen	Tablets: 500, 750	2000	3-6	24	Food increases peak concentration Reduce dose in renal disease Avoid in severe liver disease Limit dose to 1 g/day in elderly patients
COX-2 Selective Inhibitors						
Celecoxib	Celebrex	Caps: 100, 200, 400	400 (800 mg in FAP)	3	11	Contraindicated with sulfonamide allergy
Etoricoxib*	Arcoxia	Tablets: 60, 90, 120	120	1-1.5	22	Contraindicated in severe renal or liver disease patients Caution in mild-to-moderate disease

*Not approved by U.S. Food and Drug Administration.

FAP, familial adenomatous polyposis; IM/IV, intramuscular/intravenous; OTC, over the counter; PO, Oral.

جامعة
المنارة