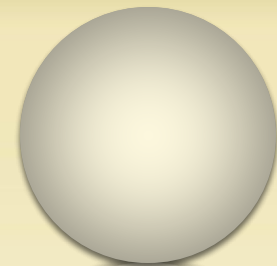


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



# **Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)**

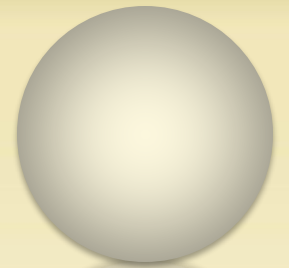
**Dr Safaeian**

# داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی: اهداف درس

- آشنایی با انواع داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی و اشکال دارویی آنها
- آشنایی با مکانیسم اثر داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی
- آشنایی با کاربردهای بالینی داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی
- آشنایی با عوارض جانبی داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی
- توصیه ها و احتیاطات مرتبط با تجویز و کاربرد داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی

# داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی

## NSAIDs



- اثرات ضد درد (analgesic)، ضد تب (antipyretic) و ضد التهاب (anti-inflammatory) دارند.
- اسیدهای آلی ضعیف هستند.

■ **آسپیرین** (استیل سالیسیلیک اسید) سردسته این داروهاست.

- **مکانیسم اثر:** مهار سنتز پروستاگلاندین ها از طریق مهار غیراختصاصی آنزیم سیکلواکسیژناز ۱ و ۲، مهار کموتاکسی، ↓ سنتز اینترلوکین-۱، ↓ تولید رادیکالهای آزاد

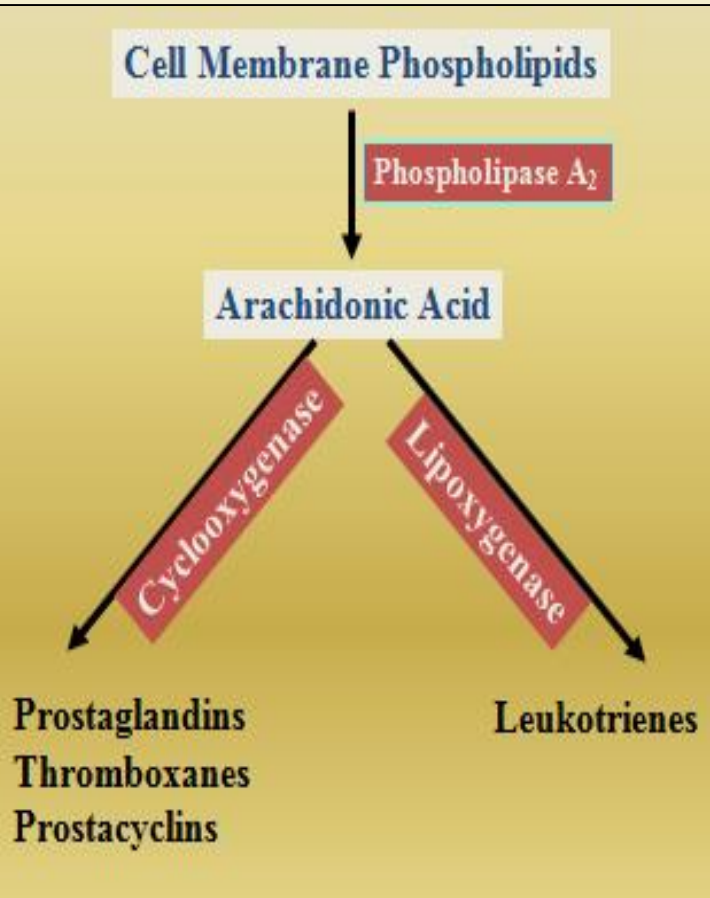
# سنتز پروستاگلاندین ها و لوکوترین ها

➤ آسیب بافتی ← فعال شدن فسفولیپاز  $A_2$  ← آزاد شدن آراشیدونیک اسید از فسفولیپیدهای غشاء:

۱. آراشیدونیک اسید بوسیله آنزیم **سیکلوآکسیژناز** به پروستاگلاندین ها ( $PGE$ ,  $PGF_2$ )، ترومبوکسان  $A_2$  ( $TXA_2$ )

و پروستاگلین ( $PGI_2$ ) تبدیل میشود.

۲. آراشیدونیک اسید بوسیله آنزیم **لیپوآکسیژناز** به لوکوترین ها تبدیل میشود که در آسم و التهاب نقش دارند.

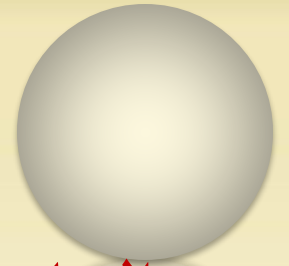


آنزیم سیکلوآکسیژناز ( $COX$ ) دو ایزوform دارد:

✓ **COX-1** نقش هموستاتیک دارد.

✓ **COX-2** در پاسخهای التهابی نقش دارد.

# اثرات پروستاگلاندین ها



- **التهاب:** پروستاگلاندین ها (بویژه  $\text{PGE}_2$ ) موجب التهاب، ادم، اریتم، درد و گرمی موضع التهاب میشوند.
- **تب:** پروستاگلاندین ها با اثر بر هیپوتالاموس موجب  $\uparrow$  درجه حرارت بدن میشوند.
- **درد:** پروستاگلاندین ها موجب حساس شدن گیرنده های حس درد میشوند (اثر ماده دردآور برادی کینین را تشدید میکنند).
- **NSAIDs** با وقفه سنتز پروستاگلاندین ها اثرات ضد درد، ضد تب و ضد التهاب دارند.

# اثرات پروستاگلاندین ها و ترومبوکسان ها

- **محافظت از مخاط معده:** پروستاگلاندین E (PGE) نقش مهمی در تولید موکوس و مهار ترشح اسید معده دارد.
- **اثر بر پلاکتها:** ترومبوکسان  $A_2$  باعث تحریک تجمع پلاکتها میشود.
- **اثر بر کلیه:**  $PGE_1$ ،  $PGE_2$  و  $PGI_2$  با اتساع عروق کلیه موجب  $GFR \uparrow$  و  $\uparrow$  دفع آب و نمک میشوند.
- **اثر بر رحم:**  $PGE_2$  و  $PGF_{2\alpha}$  موجب انقباضات رحمی، دیسمنوره و سقط رحم میشوند.
- **اثر بر مجرای شریانی (Ductus Arteriosus):** پروستاگلاندین ها در باز نگه داشتن مجرای شریانی در دوران جنینی نقش دارند.
- **NSAIDs** با مهار سنتز پروستاگلاندین ها و ترومبوکسانها اثرات فوق را از بین میبرند.

# NSAIDs

سالیسیلات ها:

- Aspirin (Acetylsalicylic Acid, ASA)

آسپیرین

*TAB, DELAYED RELEASE, EFFERVESCENT TAB, SUPPOSITORY, CHEWABLE TAB*

- Aspirin MC
- Aspirin EC
- ASA Codeine 500/10 mg TAB
- Sodium Salicylate TAB
- Menthol Salicylate OINT
- Methyl Salicylate OINT

آسپیرین کدئینه  
سدیم سالیسیلات  
منتول سالیسیلات  
متیل سالیسیلات



# آسپیرین:

- از راه خوراکی بخوبی از معده (↑فرم غیریونیزه در محیط اسیدی) و روده جذب میشود.
- اتصال پروتئینی زیادی دارد.
- در کبد و پلاسما به اسید استیک و سالیسیلات هیدرولیز میشود.
- توانایی کبد در متابولیسم آن بدلیل اشباع ظرفیت آنزیمهای کبدی محدود است.
- آسپیرین و متابولیت‌هایش از راه ادرار دفع میشوند (قلیایی کردن ادرار ← ↑دفع).



# آسپیرین:

## کاربردهای درمانی:

- ✓ تسکین دردهای ملایم تا متوسط (سردرد، دندان درد، کمردرد و ...)
- ✓ همراه با مخدرها (کدئین) ← تشدید اثر ضد درد
- ✓ با دوز بیشتر در درمان اختلالات التهابی (آرتریت روماتوئید، التهاب مفاصل، تب روماتیسمی)
- ✓ پیشگیری از بیماری عروق کرونر (MI)، ترومبوز و حملات ایسکمیک مغزی از طریق مهار غیرقابل برگشت آنزیم سیکلواکسیژناز پلاکتی (دوام اثر ۸-۱۰ روز)
- ✓ با دوز کم و مصرف طولانی ← کاهش بروز سرطان کولون
- ✓ سالیسیلات های موضعی در دردهای عضلانی و مفصلی بکار میروند. اسید سالیسیلیک موضعی اثر کراتولیتیک دارد (موجب تخریب ملایم و بدون درد سلولهای اپی تلیال و لایه برداری از پوست میشوند) و در از بین بردن زگیل و قسمتهای شاخی پوست بکار میروند.

# آسپیرین:

## عوارض:

زخم و خونریزی معده، تهوع و استفراغ (تحریک مرکز استفراغ در بصل النخاع)، طولانی شدن زمان انعقاد، **سندرم ری** (استفراغ، لتارژی، هذیان، کوما و مرگ در کودکانی که به بیماری ویروسی مبتلا شده اند)، آلرژی، آسم، عوارض کبدی، عوارض کلیوی (نفريت و نارسایی حاد بویژه در بیماران کلیوی، CHF، مصرف دیورتیکها و سن بالا)، ↓دفع اسید اوریک (در دوزهای زیاد ← ↑دفع اسید اوریک)

# NSAIDs سایر: دیکلوفناک

- **Diclofenac Sodium** *TAB, CAP, EXTENDED RELEASE, SUPPOSITORY, AMP, GEL*

- در آرتریت روماتوئید و استئوآرتریت بکار میرود.
- **عوارض** در ۲۰٪ بیماران رخ میدهد: زخم گوارشی (کمتر از سایر NSAIDs)، عوارض کبدی (بیشتر از سایر NSAIDs)، فلج و افتادگی میچ پا از عوارض تزریق عضلانی آن است.
- ژل موضعی در درمان دردهای عضلانی و مفصلی بکار میرود.
- شیاف رکتال داروی انتخابی در درد هنگام تخلیه مدفوع و وجود تهوع بعد از عمل جراحی است.



# NSAIDs سایر

ناپروکسن:

- Naproxen *TAB, CAP, DELAYED RELEASE, SUPPOSITORY*

• در اختلالات روماتوئیک، نقرس و دیسمنوره بکار میرود. شیوع خونریزی گوارشی کم است (اما بیشتر از ایبوپروفن).



# NSAIDs سایر

## ایبوپروفن:

- Ibuprofen *TAB, CAP, SUSPENSION, AMP, GEL*

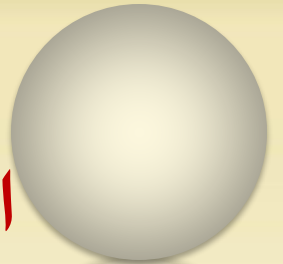
- ژلوفن: کپسول مایع حاوی ایبوپروفن است.
- در دوزهای کم اثر ضدالتهاب ندارد.
- در درمان آرتریت روماتوئید، حملات حاد نقرس، دیسمنوره و مجرای شریانی باز بکار میرود. بعنوان ضدتب در اطفال بکار میرود. ژل موضعی در درمان دردهای عضلانی و مفصلی بکار میرود.





# سایر NSAIDs

ایبوپروفن:



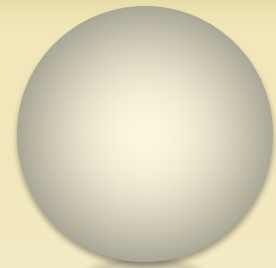
- **عوارض:** اختلالات گوارشی (کمتر از سایر NSAIDs)، راش، گیجی، ادم (کمتر از ایندومتاسین)، عوارض خونی (نادر)، نارسایی کلیوی حاد (بسیار نادر)
- **منع مصرف نسبی:** پولپ بینی، آنژیوادم، واکنش برونکواسپاسم نسبت به آسپیرین
- اثرات ضدپلاکتی برگشت ناپذیر آسپیرین را در مصرف همزمان خنثی میکند.





# NSAIDs سایر

ایندومتاسین:



- Indomethacin *TAB, CAP, EXTENDED RELEASE, SUPPOSITORY*
- مهارکننده قوی آنزیم سیکلواکسیژناز است. مهاجرت نوتروفیلها و تکثیر لنفوسیتها را کاهش میدهد.
- در درمان اختلالات روماتیسمی، نقرس و مجرای شریانی باز بکار میرود.
- عوارض: در دوزهای بالا ۳۰٪ بیماران بدلیل عوارض مجبور به قطع مصرف دارو میشوند ← اختلالات و خونریزی گوارشی، اسهال، پانکراتیت، سردرد (۱۵-۲۵٪ بیماران) همراه با گیجی، افسردگی، بندرت سایکوز و توهم، عوارض خونی، کلیوی، هیپرکالمی

# NSAIDs سایر

## پیروکسیکام:

- Piroxicam CAP, SUPPOSITORY, AMP, GEL

- مهاجرت نوتروفیلها و تولید رادیکالهای آزاد را کاهش میدهد.
- عملکرد لنفوسیتی را مهار میکند.
- بعلت نیمه عمر طولانی یکبار در روز مصرف میشود.
- در درمان اختلالات روماتیسمی بکار میرود.
- عوارض: زخم و خونریزی گوارشی (۹/۵ بار بیشتر از سایر

(NSAIDs)





# سایر NSAIDs

- Mefenamic Acid *CAP*

مفنامیک اسید:

- در درمان دردهای ملایم تا متوسط، دندان درد و دیسمنوره بکار میرود.
- عوارض مشابه سایر NSAIDs و نیز اسهال شایع است.



- Tolmetin *TAB*

تولمتین:

- نیمه عمر کوتاه دارد.
- مشابه سایر NSAIDs است ولی در نقرس مؤثر نیست.
- بطور نادر باعث پورپورای ترومبوسیتوپنی میشود.





# NSAIDs سایر

## کتورولاک:

### • Ketorolac TAB, AMP

- از لحاظ ساختاری مشابه ایندومتاسین و تولمتین می باشد.
- برای تسکین دردهای متوسط تا شدید، و دردهای حاد خصوصا دردهای پس از عمل جراحی و زایمان کاربرد دارد.
- این دارو نباید در کودکان زیر ۲ سال یا در دردهای خفیف یا مزمن استفاده شود.
- **عوارض: احتمال** زخم معده، خون ریزی گوارشی و سوراخ شدن معده یا روده که می تواند کشنده باشد، احتمال وقایع انعقادی خطرناک قلبی عروقی مانند انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی



# مهارکننده های اختصاصی سیکلواکسیژناز-۲

- Celecoxib *CAP*

سلکوکسیب:

- در درمان آرتریت روماتوئید و استئوآرتریت بکار میرود.
- در دوزهای معمول اثری بر تجمع پلاکتی ندارد.
- زخم و خونریزی گوارشی کمتر از سایر NSAIDs ایجاد میکند اما بقیه عوارض مشابه سایر و هیپرتانسیون گزارش شده است.
- برای بیماران قلبی توصیه نمیشود.





# سایر آنالژزیک ها

## استامینوفن:



- Acetaminophen *TAB, CAP, SOLUTION, SUSPENSION, SUPPOSITORY, AMP*
- Acetaminophen/Caffeine/Ibuprofen *CAP*
- Acetaminophen/Caffeine/Aspirin (ACA) *TAB*
- Acetaminophen/Codeine *TAB*



# سایر آنالجزیک ها

## استامینوفن:

- اثرات ضد درد و ضدتب دارد ولی اثر ضد التهاب و ضد پلاکتی ندارد.
- **مکانیسم اثر:** مهار کننده ضعیف آنزیمهای COX-1 و COX-2
- اتصال پروتئینی کمی دارد. در کبد متابولیزه میشود و تولید متابولیت سمی میکند.

# سایر آنالجزیک ها

## استامینوفن:

- در درمان دردهای خفیف تا متوسط (سردرد، درد عضلانی،...) و در افرادی که منع مصرف آسپیرین وجود دارد (زخم معده، هموفیلی، بارداری، آسم،...) و در عفونتهای ویروسی اطفال بکار میرود.
- **عوارض:** بخوبی تحمل میشود. آلرژی و راش ممکن است بروز کند.
- **مسمومیت:** نکروز کشنده سلولهای کبدی، نکروز توبولهای کلیوی، کوماهی هیپوگلیسمیک
- **درمان مسمومیت:** لاواژ معدی، تجویز N-استیل سیستئین
- در بیماران کبدی باید با احتیاط مصرف شود.



## توصیه ها

- بیمار از نظر عوارض مثل خونریزی (مدفوع تیره، استفراغ خون آلود) تحت نظر باشد.
- به بیمار تذکر داده شود که مصرف طولانی مدت و بیش از میزان تجویز شده این داروها موجب سمیت کبدی و کلیوی میشود.
- برای جلوگیری از تحریک گوارشی، این داروها همراه غذا، شیر، آنتی اسید و با یک لیوان آب مصرف شوند.
- برای جلوگیری از عوارض معدی آسپیرین از قرصهای روکش دار (Aspirin EC, MC) استفاده شود.
- مصرف NSAIDs در بیماران آسمی میتواند موجب حملات آسم شود.