

فارماکولوژی

استاد: محمود امیری

جلسه دهم

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs)

تهیه کنندگان: فحیمه باقرزاده - نازیلا روان تاب

هوشبری ۱۴۰۳

پیش زمینه تاریخی

تا پیش از سال ۱۹۸۰، اثری از داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) نبود. برای تسکین درد، التهاب و تورم از داروهای استروئیدی (کورتونی) استفاده می‌شد که عوارض جانبی بسیار شدیدی داشتند. از جمله این عوارض می‌توان به هایپرگلیسمی (افزایش ریسک دیابت)، فشارخون بالا (HTN)، پوکی استخوان (استئوپروز)، عقب افتادن رشد، تغییرات خلق و خو و افزایش ریسک برخی سرطان‌ها اشاره کرد. در سال ۱۹۸۰، اولین داروی NSAID به نام ایبوپروفن وارد بازارهای دارویی جهان شد NSAID. مخفف Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs است.

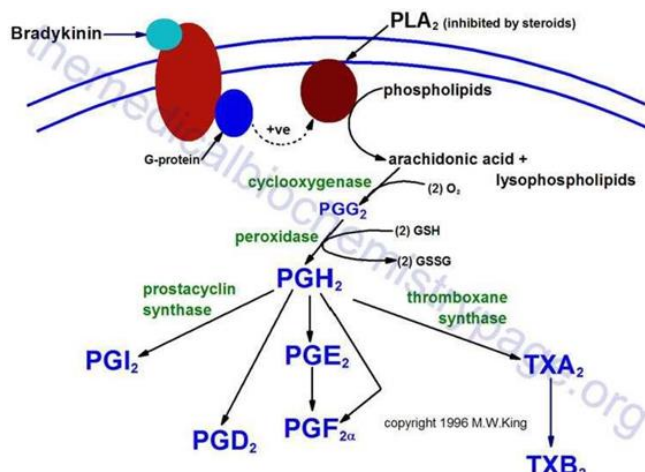
پاتوفیزیولوژی پروسه التهاب، درد، تب و تجمع پلاکتی

زمانی که بدن ما دچار آسیب می‌شود (مثل زخم و لخته شدن خون) یا به عفونت مبتلا می‌گردد و تب می‌کند، همه این پروسه‌ها از یک نقطه ریشه می‌گیرند. در سلول‌های ما ترکیبی به نام فسفولیپید وجود دارد. فسفولیپید غشایی در اثر (آنزیم PLA2 فسفولیپاز A2) تبدیل به آراشیدونیک اسید می‌شود. آراشیدونیک اسید، پیش‌ساز مدیاتورهای التهابی دخیل در التهاب، تورم و تجمع پلاکتی است. این ترکیب وارد سه مسیر آنزیمی می‌شود:

- COX-1 (سیکلواکسیژناز نوع یک)
- COX-2 (سیکلواکسیژناز نوع دو)
- LOX-5 (5-لیپواکسیژناز)

از این مسیرها به ترتیب مدیاتورهایی مانند پروستاگلاندین‌ها، پروستاگلندین‌ها، ترومبوکسان‌ها و لوکوترین‌ها ساخته می‌شوند.

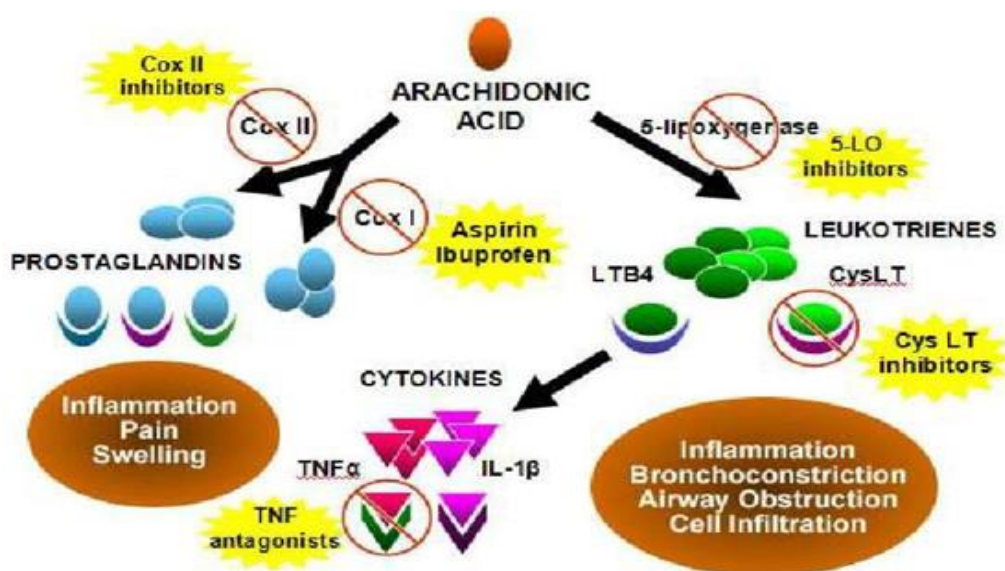
این ترکیبات در پروسه‌هایی مثل التهاب، درد، تورم، انقباض برونش، انسداد راه هوایی و کموتاکسی سلولی نقش دارند.



ترکیبات دیگری مثل برادی‌کینین و هیستامین نیز باعث حساس شدن پایانه‌های درد و راه‌انداختن التهاب می‌شوند. ساخت لوکوترین‌ها بیشتر تحت تأثیر مسیر ۵-لیپواکسیژناز است.

نکته مهم: این مدیاتورها در مقادیر نرمال، عملکردهای فیزیولوژیک ارزشمندی دارند؛ مانند حفظ هومئوستاز بدن، جریان خون بافتی و محافظت از لایه‌های مخاطی.

برای نمونه PGE2: در هیپوتالاموس، مرکز کنترل دمای بدن را نسبت به محرک‌های دردزا حساس می‌کند. افزایش PGE2 باعث تب می‌شود که می‌تواند نشانه بدخیمی، عفونت یا واکنش حساسیت باشد. داروهای تب‌بر با مهار آنزیم‌های COX، از سنتز مدیاتورهای التهابی جلوگیری می‌کنند. تب زمانی رخ می‌دهد که نقطه تنظیم مرکز تنظیم حرارت هیپوتالاموس قدامی بالا رود. این می‌تواند ناشی از سنتز PGE2 باشد زمانی که یک عامل تب‌زای درون‌زا (پيروژن) مانند سیتوکین از گلبول‌های سفید فعال شده در اثر عفونت، حساسیت، بدخیمی یا التهاب آزاد شود. سالیسیلات‌ها با جلوگیری از سنتز و آزادسازی PGE2، دمای بدن را در بیماران تب‌دار کاهش می‌دهند.



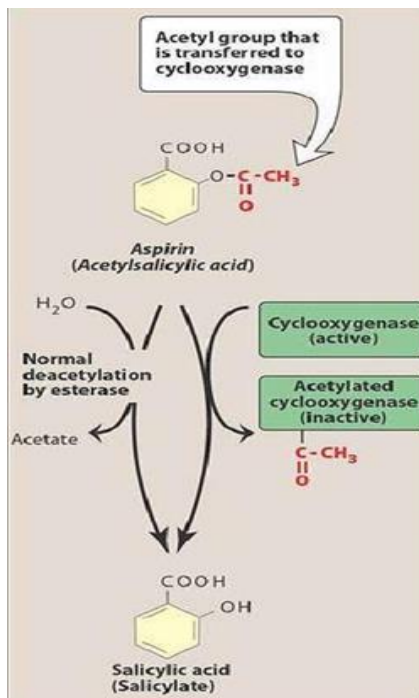
عواملی که باعث راه‌اندازی درد و تورم می‌شوند

- اکسیداتیو استرس – رادیکال‌های آزاد که در نتیجه متابولیسم طبیعی بدن، ترکیبات غذایی یا متابولیت‌های داروها تولید می‌شوند، به غشای سلول، DNA و خود سلول آسیب می‌زنند و التهاب را شروع می‌کنند.
- آسیب فیزیکی (مثل زمین خوردن)
- شرایط ایسکمی (مثل آنژین صدری؛ هر وضعیتی که اکسیژن رسانی به بافت را کم کند، باعث آسیب بافتی و تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود)

- تشنج
- بیماری‌های نورودژنراتیو

این وضعیت‌ها باعث افزایش بیان mRNA کدکننده ژن‌های آنزیم‌های سیکلواکسیژناز می‌شوند، در نتیجه مدیاتورهای التهابی بیشتری از آراشیدونیک اسید تولید شده و پروسه تب، درد و التهاب تشدید می‌گردد.

آسپرین (استیل سالیسیلیک اسید یا همان ASA)



آسپرین با مهار تجمع پلاکتی، اثر ضدلخته دارد. آسپرین یک گروه استیل به آنزیم سیکلواکسیژناز اضافه کرده و آن را استیله می‌کند. در نتیجه آنزیم مهار شده و مدیاتور التهابی تولید نمی‌شود.

امروزه آسپرین بیشتر به فرم Enteric Coated (مخصوص باز شدن در روده) استفاده می‌شود و کاربرد اصلی آن اثرات ضدانعقادی است؛ نه درمان تب، تورم یا التهاب.

اثرات آسپرین:

- ضدالتهاب
- ضد درد (آنالژیک)
- ضد تب (آنتی‌پایریتیک)

مهار سنتز پروستاگلاندین E₂ باعث می‌شود انتهای عصبی نسبت به اثر برادی‌کینین، هیستامین و سایر واسطه‌های شیمیایی آزاد شده در اثر التهاب حساسیت کمتری داشته باشند. آسپرین برای مدیریت درد خفیف تا متوسط ناشی از اختلالات اسکلتی-عضلانی به کار می‌رود، نه درد احشایی. قبلاً از آسپرین برای دردهای خفیف تا متوسط (به‌ویژه اسکلتی-عضلانی) استفاده می‌شد. امروزه فقط به خاطر اثر ضد انعقادی در پیشگیری از سکته قلبی در افراد مستعد و نیز بعد از احیا استفاده می‌شود. همچنین به صورت موضعی برای جوانسازی پوست و ضایعاتی مثل زگیل کاربرد دارد.

نکته: داروهای مخدر (فنتانیل، سوفنتانیل، رمی فنتانیل، مورفین، پتدین) برای دردهای شدید استفاده می‌شوند. زیکونوتايد قوی‌ترین ضد درد دنیا است (از سم حلزون مخروطی دریایی) که قدرت ضد دردی آن ۱۰۰۰ برابر مورفین است.

اثر بر دستگاه تنفس

- در دوز درمانی: بهبود تهویه تنفسی
- در دوز بالا: مهار مرکز تنفس در بصل النخاع ← هایپرونتیلیشن ← دفع بیش از حد CO_2 ← کاهش اسیدیته خون ← آلکالوز تنفسی (که معمولاً توسط کلیه به اندازه کافی جبران می‌شود)
- در اوردوز شدید: فلج مرکز تنفس ← اسیدوز تنفسی

اثر بر دستگاه گوارش (شایع ترین عوارض NSAID ها)

درد اپی گاستر، زخم، خونریزی، سوءهاضمه، کم‌خونی فقر آهن (به ویژه در مصرف طولانی ناپروکسن و مفنامیک اسید)

آسپرین (اسید ضعیف) در محیط اسیدی معده بدون بار است و به راحتی وارد لایه مخاطی شده، در آنجا یونیزه شده (بار منفی می‌گیرد) و به دام می‌افتد، بنابراین به طور بالقوه باعث آسیب مستقیم به سلول‌ها می‌شود. همچنین با مهار PGE_2 ، محافظت مخاط معده کاهش می‌یابد.

PGE_2 با وجود نقشی که در التهاب دارد، کارهای مفیدی هم انجام می‌دهد: تحریک سنتز لایه محافظ مخاط معده و حفظ جریان خون کلیوی همراه با (PGI_2) اگر سنتز این پروستاگلاندین‌ها مهار شود، مخاط معده آسیب دیده و جریان خون کلیه کاهش می‌یابد.

درمان این ضایعات: میزوپروستول آنالوگ (PGE_1) که به دلیل کاربرد در سقط، در داروخانه‌ها موجود نیست. جایگزین: مهارکننده‌های پمپ پروتون مانند امپرازول، لانزوپرازول، پنتوپرازول، اس امپرازول و راپرازول.

اثر ضدلخته (آنتی کواگولنت) بر پلاکت‌ها

ترومبوسان A_2 در پلاکت‌ها (فاقد هسته، عمر ۳ تا ۷ روز): آسپرین به طور برگشت‌ناپذیر سنتز آن را مهار می‌کند. از آنجا که پلاکت‌ها هسته ندارند، نمی‌توانند آنزیم جدید بسازند، و فقدان ترومبوسان تا طول عمر پلاکت باقی می‌ماند. در نتیجه تجمع پلاکتی (اولین قدم در تشکیل ترومبوس) کاهش یافته و اثر ضد انعقادی ایجاد می‌شود.

PGI_2 (پروستاگلین) در سلول‌های اندوتلیال (دارای هسته و توانایی تقسیم): مهار برگشت‌پذیر تجمع پلاکتی. سلول‌های اندوتلیال می‌توانند سیکلواکسیژناز جدید بسازند، بنابراین PGI_2 برای اثر ضد پلاکتی در دسترس است.

به همین دلیل، بیماران کاندید جراحی باید مصرف آسپرین را حداقل یک هفته قبل از عمل قطع کنند.

اثر بر کلیه‌ها

- NSAID ها با مهار پروستاگلاندین‌های گشادکننده عروق ← (PGE2, PGI2, PGD2) کاهش جریان خون کلیوی ← انقباض عروق پیش کلیوی
- کاهش خورسانی به مدول و پاپیل ← ایسکمی ← نکروز پاپیل و مدول (در افراد مستعد بیماری کلیوی)
- احتباس آب و سدیم، افزایش فشارخون، تضعیف اثر داروهای کاهنده فشار خون (مانند بتا بلوکرها و ACE inhibitor ها)
- هایپرناترمی، ادم و هایپرکالمی
- مصرف طولانی NSAID ها می‌تواند منجر به بیماری مزمن کلیه (CKD) و کاهش نرخ فیلتراسیون گلومرولی (GFR) شود.

عوارض جانبی دیگر

- سندروم ری (در کودکان زیر ۱۲ سال): نارسایی برق‌آسای کبدی طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت همراه با ادم مغزی. آسپرین و سایر سالیسیلات‌های مصرف شده در طی عفونت‌های ویروسی با افزایش بروز این سندرم همراهی داشته است. بنابراین مصرف آسپرین در کودکان تب‌دار ممنوع است (جایگزین: استامینوفن یا ایبوپروفن). سندرم ری باعث آسیب کبد چرب همراه با ادم مغزی، مرگومیر بالا و آسیب دائمی عصبی-کبدی در بازماندگان می‌شود.
- خون: مهار تجمع پلاکتی و افزایش زمان خونریزی (آسپرین نباید حداقل یک هفته قبل از جراحی مصرف شود)
- در اوردوز: اختلال ترکیبی اسیدباز (اسیدوز متابولیک + آلکالوز تنفسی)

تداخلات دارویی

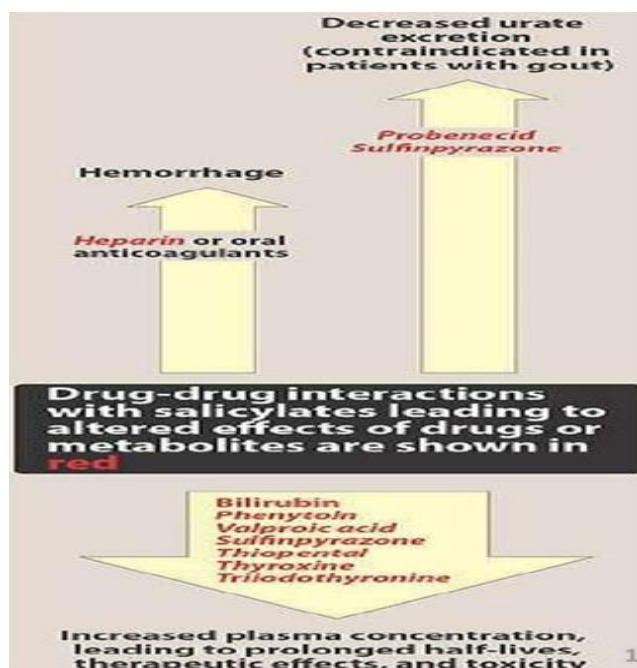
- افزایش غلظت سرمی فنی‌توئین
- تداخل با بیلی‌رودین و والپروئیک اسید
- کاهش اثر پروبنسید و سولفینپیرازون (ضدقصر)
- تداخل با هورمون‌های تیروئید (T3, T4)
- مصرف همزمان با هپارین → افزایش شدید خطر خونریزی داخلی

کاربردهای موضعی:

- در ضایعات پوستی و زگیل

موارد درمانی عمومی آسپرین

مصارف ضدالتهاپی، ضدتب و ضددرد در درمان تب روماتیسمی، استئوآرتریت و آرتریت روماتوئید. همچنین کاربردهای قلبی-عروقی برای مهار تجمع پلاکتی. استفاده نامتعارف برای پاک کردن کله‌پاچه (بدون اثر درمانی تأییدشده).



سایر داروهای NSAID (دسته‌بندی بر اساس ساختار شیمیایی)

- مشتقات اسید استیک:

ایندومتاسین، سولینداک، اتودولاک. همه دارای فعالیت ضدالتهاپی، ضد درد و ضد تب هستند و با مهار برگشت‌پذیر سیکلواکسیژناز عمل می‌کنند.

- مشتقات اکسیکام (بیشترین نیمه‌عمر):

پیروکسیکام، ملوکسیکام. برای درمان آرتریت روماتوئید و استئوآرتریت استفاده می‌شوند. نیمه عمر طولانی دارند که مصرف یک بار در روز را ممکن می‌سازد.

- **مشتقات فنانات:**

مفنامیک اسید (همراه با هیوسین برای درد قاعدگی)، مکلفنانات. مزیتی نسبت به سایر NSAID ها به عنوان عوامل ضدالتهابی ندارند. مفنامیک اسید برای درد دندان نیز بسیار مؤثر است .

- **مشتقات هتروآریل استیک اسید:**

دیکلوفناک، تولمتین (این دو اثر ضددردی بیشتری دارند؛ فرم موضعی برای تورم ملتحمة آلرژیک). دیکلوفناک و تولمتین برای استفاده طولانی مدت در درمان آرتريت روماتوئید و استئوآرتريت تأیید شده‌اند. دیکلوفناک قوی‌تر از ایندومتاسین یا ناپروکسن است. کتورولاک: یک مسکن قوی است اما اثرات ضدالتهابی متوسطی دارد، برای استفاده عضلانی در درمان درد پس از عمل و برای استفاده موضعی در ورم ملتحمة آلرژیک.

- **مشتقات پروپیونیک اسید:**

ایبوپروفن (ژلوفن)، ناپروکسن، فنوپروفن، اکسپروزین (نیمه‌عمر طولانی)، کتوپروفن. همه این داروها دارای فعالیت ضدالتهابی، ضد درد و ضد تب هستند؛ علاوه بر این، می‌توانند عملکرد پلاکت را تغییر داده و زمان خونریزی را طولانی کنند. آنها پذیرش گسترده‌ای در درمان مزمن آرتريت روماتوئید و استئوآرتريت پیدا کرده‌اند، زیرا عوارض گوارشی آنها به طور کلی شدت کمتری نسبت به آسپرین دارد. این داروها مهارکننده‌های برگشت‌پذیر سیکلواکسیژنازها هستند.

- **کوکسیب‌ها (مهارکننده اختصاصی COX-2):**

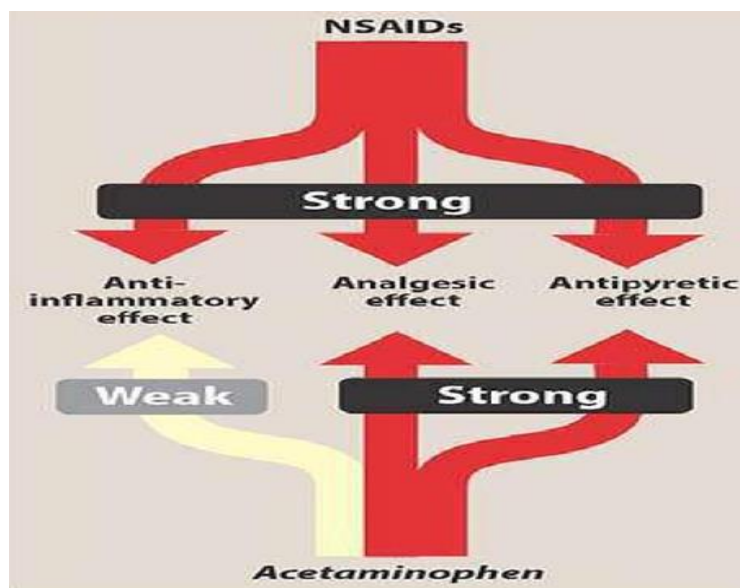
سلکوکسیب، روفکوکسیب، والدکوکسیب. سلکوکسیب به طور قابل توجهی برای مهار COX-2 نسبت به COX-1 انتخابی‌تر است. بر خلاف آسپرین، سلکوکسیب تجمع پلاکتی را مهار نمی‌کند و زمان خونریزی را افزایش نمی‌دهد (مناسب برای هموفیلی و اختلالات خونریزی). شناسایی رویدادهای جدی قلبی-عروقی مرتبط با مهارکننده‌های COX-2 منجر به خروج روفکوکسیب و والدکوکسیب از بازار شده است. تنها داروی اختصاصی COX-2 باقیمانده سلکوکسیب است.

استامینوفن (پاراستامول)

استامینوفن جزو NSAID ها نیست و اثر ضدالتهابی ندارد. استامینوفن سنتز پروستاگلاندین را در سیستم عصبی مرکزی مهار می‌کند. این خاصیت ضد تب و ضد درد آن را توضیح می‌دهد. استامینوفن اثر کمتری روی سیکلواکسیژناز در بافت‌های محیطی دارد که دلیل فعالیت ضعیف ضدالتهابی آن است. استامینوفن بر عملکرد پلاکت تأثیر نمی‌گذارد و زمان لخته شدن خون را افزایش نمی‌دهد. در دوز درمانی عارضه خاص و تداخل دارویی مهمی ندارد و دارویی «سیف» محسوب می‌شود.

موارد درمانی

- جایگزین مناسب برای افرادی با زمان خونریزی طولانی، مشکلات معده، یا موارد منع مصرف آسپرین (مثلاً آبله مرغان برای جلوگیری از سندروم ری)
- استامینوفن داروی ضد درد/ضد تب انتخابی برای کودکان مبتلا به عفونت‌های ویروسی یا آبله مرغان است
- بدون تداخل با داروهای ضد نقرس (پروبنسید و سولفینپیرازون)



عوارض جانبی

در دوز درمانی عارضه خاصی ندارد (OTC)

مصرف بیش از ۷ گرم ← کشنده و نارسایی کبد. با دوزهای بالای استامینوفن، گلوکاتایون موجود در کبد کاهش می‌یابد و N-استیل-پارا-بنزوکینون-ایمین (NAPQI) با گروه‌های سولفیدریل پروتئین‌های کبدی واکنش داده، پیوندهای کووالانسی تشکیل می‌دهد و نکروز کبدی رخ می‌دهد.

مصرف همزمان با الکل در دوز بالا ← متابولیسم سمی ← نارسایی کبد و مرگ (سمیت استامینوفن را تا ۱۰۰۰ برابر افزایش می‌دهد)

پادزهر: ان‌استیل‌سیستئین

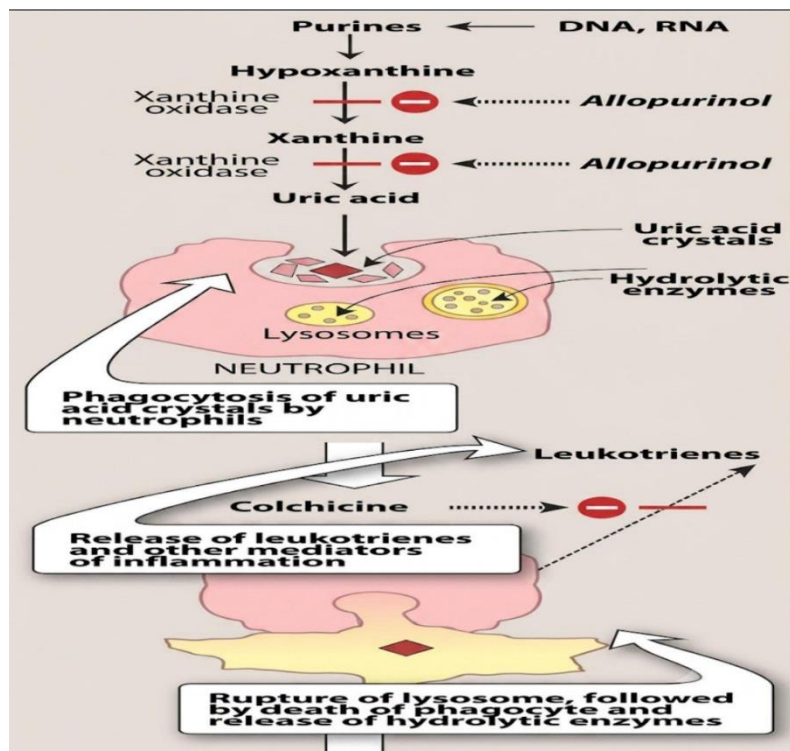
بیماری نقرس (بیماری پولدارها)

علل: افزایش بازهای پورینی به دلیل مصرف الکل، بیماری مزمن کلیوی، رژیم پورین‌دار (حبوبات، گوشت)، شیمی‌درمانی یا عوامل ژنتیکی قوی.

مسیر متابولیسم:

بازهای پورینی ← هیپوگزانتین (محلول در آب) ← گزانتین (محلول در آب) ← آنزیم گزانتین اکسیداز
← اوریک اسید (نامحلول در آب)

اوریک اسید توسط کلیه دفع نشده، توسط فاگوسیت‌ها (گرانولوسیت‌ها شامل ماکروفاژها و مونوسیت‌ها) بلعیده می‌شود اما هضم نمی‌گردد ← پارگی فاگوسیت‌ها ← ترشح مدیاتورهای التهابی ← التهاب و درد مفاصل و تغییر شکل در درازمدت



درمان نقرس حاد

حملات حاد نقرس می‌تواند ناشی از مصرف بیش از حد الکل، رژیم غذایی غنی از پورین‌ها یا بیماری کلیوی باشد. حملات حاد با ایندومتاسین درمان می‌شوند تا حرکت گرانولوسیت‌ها به ناحیه آسیب دیده کاهش یابد. NSAIDهای غیر از ایندومتاسین نیز در کاهش درد و التهاب مؤثر هستند.

آسپرین منع مصرف دارد، زیرا:

- ۱- اثر داروهای اوریکوزوریک را تضعیف می‌کند.
- ۲- با اوریک اسید برای مکانیسم ترشح اسید آلی در توبول پروگزیمال کلیه رقابت کرده و دفع اوریک اسید را کاهش می‌دهد.

درمان نقرس مزمن

نقرس مزمن می‌تواند ناشی از نقص ژنتیکی، نارسایی کلیوی یا تولید بیش از حد اسید اوریک مرتبط با شیمی درمانی سرطان باشد.

کلشی‌سین:

کلشی‌سین، یک آلکالوئید گیاهی، برای درمان حملات حاد نقرس و همچنین نقرس مزمن استفاده می‌شود. مکانیسم اثر: کلشی‌سین به توبولین، یک پروتئین میکروتوبولی، متصل شده و باعث دپلیمریزاسیون آن می‌شود. این امر عملکردهای سلولی مانند تحرک گرانولوسیت‌ها را مختل کرده، در نتیجه مهاجرت آنها را به ناحیه آسیب دیده کاهش می‌دهد. کلشی‌سین با اتصال به دوک‌های میتوزی، تقسیم سلولی را مسدود می‌کند. کلشی‌سین همچنین سنتز و آزادسازی لوکوترین‌ها را مهار می‌کند.

موارد درمانی: فعالیت ضدالتهابی کلشی‌سین مختص نقرس است و معمولاً ظرف ۱۲ ساعت درد نقرس حاد را کاهش می‌دهد. کلشی‌سین در حال حاضر برای پیشگیری از حملات عود کننده استفاده می‌شود.

آلوپورینول:

آلوپورینول تولید اسید اوریک را با مهار رقابتی دو مرحله آخر بیوسنتز اسید اوریک که توسط گزانتین اکسیداز کاتالیز می‌شوند، کاهش می‌دهد.

اسید اوریک نسبت به پیش سازهای خود کمتر در آب حل می‌شود. هنگامی که گزانتین اکسیداز مهار می‌شود، مشتقات پورین در گردش (گزانتین و هیپوگزانتین) محلول‌تر هستند و بنابراین کمتر ته‌نشین می‌شوند.

موارد درمانی: آلوپورینول در درمان هیپراوریسمی اولیه نقرس و هیپراوریسمی ثانویه به سایر شرایط (مانند مرتبط با برخی بدخیمی‌ها) مؤثر است. حملات حاد نقرس ممکن است در طی چند هفته اول درمان بیشتر رخ دهند؛ بنابراین باید کلشی‌سین یا NSAID ها همزمان تجویز شوند.

عوامل اوری‌کوزوریک – پروبنسید و سولفین‌پیرازون

داروهای اوری‌کوزوریک اسیدهای آلی ضعیفی هستند که با مهار تبادلگر اورات-آنیون در توبول پروگزیمال که بازجذب اورات را واسطه می‌کند، باعث افزایش دفع کلیوی اسید اوری‌ک می‌شوند.