



NSAIDs

محاضرة:

Jeneen Alhasan

الصيدلانية:



لجان التفتعات



Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) & Acetaminophen

Pharmacology II
Dr. Heba Khader



Inflammation

- Inflammation is a normal, protective response to tissue injury caused by physical trauma, noxious chemicals, or microbiologic agents.
- Inflammation is a protective attempt by the body to inactivate or destroy invading organisms, remove irritants, and set the stage for tissue repair.
- When healing is complete, the inflammatory process usually subsides. However, inappropriate activation of the immune system can result in chronic inflammation, leading to immune-mediated diseases such as rheumatoid arthritis (RA).

لا تحكي عن دواء انه anti-inflammatory (هل inflammation اشي سيء مشان نعالجها دوا اله؟) يمكن في بعض الحالات يكون سيء ويحتاج لعلاج

← ال inflammation هو عبارة عن normal physiology process وهاي ال process الانسان يستخدمها كنوع من انواع ال defense mechanisms يعني جزء من ال immune system مشان اما بدو يتخلص من ال microorganisms اللى ممكن تدخل عالاجسم او بغير ال induction ال inflammation ال chemicals بتعرضها للجسم او حتى الجرح ممكن بغير عنه ال inflammation فهي جزء من ال process اللى بتعالج المشكلة اللى بتسبب

ال inflammation المفروض هي مرحلة مؤقتة يعني طول ما في stimulus ال inflammation في الجسم فهو بيهل موجود و بس تخلف المفروض ال inflammation يوقف

مشكلة ال inflammation حتى في ال normal physiology process انه هو بيفرز مواد كثير وهاي المواد الها تأثير سلبي عالخلايا اللى بالمطقة اللى

بغير فيها ال inflammation فبح جزء منها لكن بعد ما تخلف عملية ال inflammation يرجع بغير في عملية ال repair لتطليح الخلايا اللى تدمرت

فبرجع ال tissue طبيعي نهاي القلية طبيعية جدا ... المشكلة انه اذا صار ال inflammation اما بدون stimulus او استمر لفترة اكثر من الطبيعي فيتحول

من ال Acute inflammation ال Chronic inflammation و ال chronic inflammation بسبب مشاكل كثير و اله دور في مجموعة كبيرة من الامراض من ضمنها

ال diabetes يعني متة Type 2 diabetes ليش بغير؟ insulin receptors بتبطل تستقبل انسولين فبغير في insulin resistance و اللى بتسبب

ال Type 2 diabetes و ال inflammation هو بلعب دور كبير انه يخرب هردول ال receptors و ال Type 1 diabetes ال immune disease هو ال

بدمر ال B-cells بالبكترياس فبغير في ال type 1 diabetes ... هاي احد الازلة و في برص ال Rheumatoid Arthritis اللى هو مرض الروماتيزم هو عبارة

عن ال inflammatory disease و كان الازلة : ulcerative colitis - crohn's disease لذلك في عنا مجموعة من ال ادوية ال anti-inflammatory effect

Inflammation

- The classical signs of acute inflammation are **pain, heat, redness, swelling** and **loss of function**.
- **Redness** and **heat** are due to increased blood flow at body core temperature to the inflamed site. When inflammation occurs internally—where tissue is normally at body core temperature—no increase in heat is apparent.
- **Swelling** is caused by accumulation of fluid.
- **Pain** is due to release of chemicals that stimulate nerve endings. Pain occurs only when there are appropriate sensory nerve endings in the inflamed site—for example, acute inflammation of the lung (pneumonia) does not cause pain unless the inflammation involves the parietal pleura, where there are pain-sensitive nerve endings.
- **Loss of function** has multiple causes.

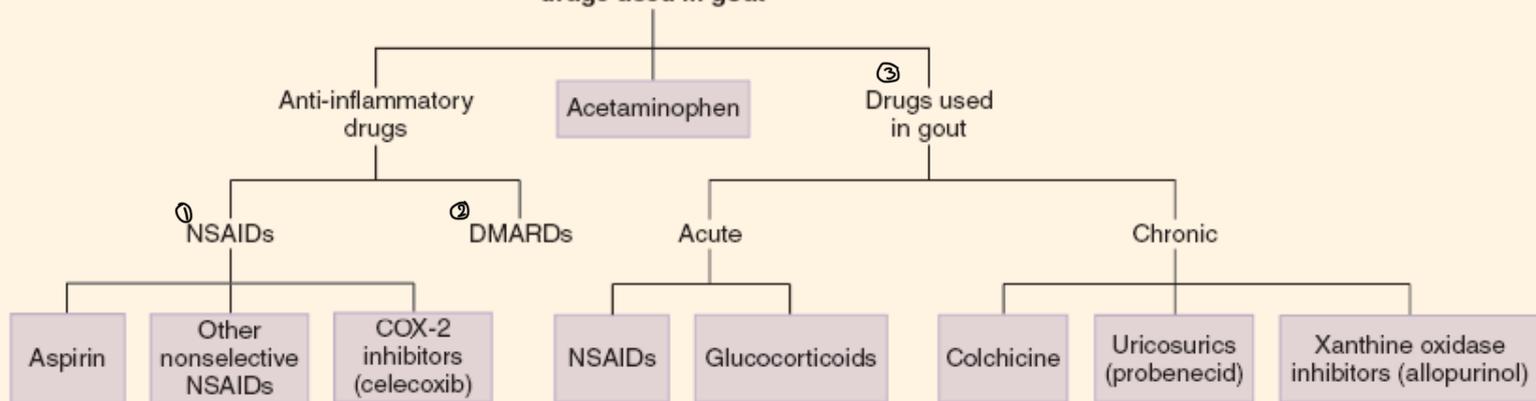
Inflammatory Mediators

- The inflammatory mediators play different roles in the inflammatory reactions such as:

- 1. Vasodilation** - histamine, NO, PGI₂
- 2. Vasoconstriction**: TXA₂ Thromboxane
- 3. Increased vessel permeability**: histamine, bradykinin, LTC₄, LTD₄, LTE₄, C3a/C5a (Anaphylaxis) Leukotrienes
- 4. Pain**: bradykinin, PGE₂
- 5. Fever**: PGE₂, IL-1, TNF
- 6. Chemotaxis**: C5a, LTB₄, IL-8 Interleukins

لا يزيد الـ inflammation بهيئة في عتانت انتاج لجموعة من الـ inflammatory mediators و هي عبارة عن مواد حبيبية الانسان ينتجها ووجودها يزيد الـ inf وجزء منها يعطي اعراض الـ inf

Anti-inflammatory drugs, acetaminophen, drugs used in gout



inf = inflammation

ال anti-inf drugs نوعين :-

(steroids أقوى مجموعة تتقلل الinflammation لكن مشكلتهم انه المرهله ما بقدر يستخدمهم بشكل مستمر يعني maximum 10 days بعديها لانهم يوقفوا الدوا

لأنه اذا استمر عليهم لفترة طويلة رح يهسير في عنده كثير SE يعني جسمه تتجبر تماما للأسوأ فالsteroids لها limitations كثير على استخدامها

لفترة طويلة ... لها استخدامات ثانية وهي دوا ما بقدر الالتهب يستغنى عنها لكن لها SE كثير

(NSAID) non steroidal

NSAIDs

Chemistry & Pharmacokinetics

- The NSAIDs are grouped in several chemical classes:

– Salicylates Ex: Aspirin

تقسيم حسب الـ chemical structure

– Propionic acids Ex: Ibuprofen

– Acetic acids Ex: Endomethacin

– Oxicams

– Fenamates

↓
↑
لحدود اقل شجرة

- This chemical diversity yields a broad range of pharmacokinetic characteristics.
- Most of these drugs are well absorbed, and food does not substantially change their bioavailability.

لسهل لادوية يمكن يكون موجود منها orally او topical او injections

ال PK لها سهل يعني ما تواجه مشكلة بال Absorption او ال metabolism فهي من نوعية الادوية الي سهل التعامل معها من ناحية PK و ال bioavailability لها عالية (امتصاص اي دوا من المعدة والامعاء يكون احسن اذا كانت المعدة فارغة) لكن في ادوية وجود الاكل ما يؤثر على امتصاصها زي ال NSAID وهاي تعتبر Advantage لأنه هاي الادوية اذا تتأخذ على معدة فارغة رح تهل مشاكل كثير و هي اهدأ ال ibuprofen ال recommendation لها انه تتأخذ على معدة مليانة

TABLE 36-1 Properties of aspirin and some other nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

هاد الجدول فيه انواع
NSAIDs وال Half-life
لكل واحد فيهم وال
recommended dose

Drug	Half-Life (hours)	Urinary Excretion of Unchanged Drug	Recommended Anti-Inflammatory Dosage
Aspirin	0.25	<2%	1200–1500 mg tid
Salicylate ¹	2–19	2–30%	See footnote 2
Celecoxib	11	27% ³	100–200 mg bid
Diclofenac	1.1	<1%	50–75 mg qid
Diflunisal	13	3–9%	500 mg bid
Etodolac	6.5	<1%	200–300 mg qid
Fenoprofen	2.5	30%	600 mg qid
Flurbiprofen	3.8	<1%	300 mg tid
Ibuprofen	2	<1%	600 mg qid
Indomethacin	4–5	16%	50–70 mg tid
Ketoprofen	1.8	<1%	70 mg tid
Ketorolac	4–10	58%	10 mg qid ⁴
Meloxicam	20	Data not found	7.5–15 mg qd
Nabumetone ⁵	26	1%	1000–2000 mg qd ⁶
Naproxen	14	<1%	375 mg bid
Oxaprozin	58	1–4%	1200–1800 mg qd ⁶
Piroxicam	57	4–10%	20 mg qd ⁶
Sulindac	8	7%	200 mg bid
Tolmetin	1	7%	400 mg qid

¹Major anti-inflammatory metabolite of aspirin.

²Salicylate is usually given in the form of aspirin.

qd: once daily
bid: twice daily
tid: three times daily
qid: four times daily

NSAIDs

Pharmacodynamics

- Arachidonic acid derivatives are important mediators of inflammation.
- NSAIDs anti-inflammatory activity is mediated chiefly through inhibition of cyclooxygenase and thus prostaglandin biosynthesis.

Actions:

- The NSAIDs, including aspirin, have three major therapeutic actions, they:
 1. reduce inflammation (anti-inflammation)
 2. reduce pain (analgesia)
 3. reduce fever (antipyrexia)

الـ MOA لـ NSAIDs انها بتعمل inhibition لـ COX enzyme بالتالي بتقل انتاج الـ prostaglandin و بتقل الـ inflammation

الـ Arachidonic acid الـ طريقين :

□ اذا كان موجود عندي Lipooxygenase يتحول لـ Leukotrienes

□ اذا كان موجود عندي COX enzyme يتحول لـ prostanooids و من بينهم الـ prostaglandins

الـ COX بتقسم لـ COX-1 و COX-2 و المسؤول عن الـ inflammation هو الـ COX-2 و الـ COX-1 هو المسؤول عن انتاج الـ prostaglandin

الـ NSAIDs اما بتعمل block لـ COX-1 و COX-2 مع بعض او يكون selective

NSAIDs

1. Anti-inflammatory actions:

- Because NSAIDs inhibit cyclooxygenase activity, it diminishes the formation of prostaglandins and, thus, modulates those aspects of inflammation in which prostaglandins act as mediators.

2. Analgesic action:

- PGE₂ is thought to sensitize nerve endings to the action of bradykinin, histamine, and other chemical mediators released locally by the inflammatory process. Thus, by decreasing PGE₂ synthesis, aspirin and other NSAIDs repress the sensation of pain.
- No single NSAID has demonstrated superior efficacy over another, and all agents are generally considered to have equivalent efficacy.
- One exception is **ketorolac**, which can be used for more severe pain but for only a short duration (5 days).

ادوية ال NSAIDs الهم 3 indications (الاستخدامات):

Anti-inflammatory فضاء التهاب : نتيجة ال inhibition of COX-2 فهي تقلل انتاج مجموعة من ال mediators اللى يحضروا ال inf

Anti-pyretic خافض حرارة

Analgesic مسكن : عن طريق ال inhibition of PGE2 (زيادة افرازه يقلل الهم pain) ... هاي الادوية نفس فكرة ال Anti-histamine

وكلهم يعطوني نفس المفعول يعني ما في دوا احسن من الثاني ك analgesic يعني كلهم يخففوا الالم بنفس الطريقة الا واحد فيهم اسمه Ketorolac

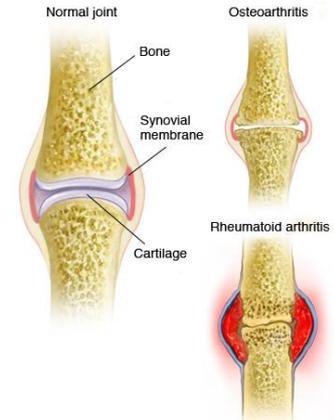
هو اقوى بنوي ك analgesic لكن عنده كثير SE فالمرضى ما يقدر ياخذه اكثر من خمس ايام

هاي الاستخدامات بتيجي من ال MOA الهم و اغلبهم يكونوا نتيجة ال inhibition of inflammation

NSAIDs Uses

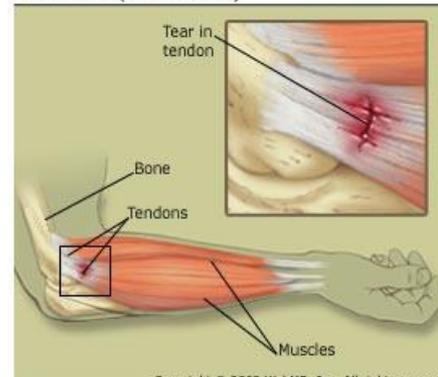
- Although not all NSAIDs are approved by the FDA for the whole range of diseases, most are probably effective in:
 1. Rheumatoid arthritis.
 2. Osteoarthritis.
 3. Gout.
 4. Localized musculoskeletal syndromes, eg, low back pain, sprains (stretching or tearing of ligaments, the tough bands of fibrous tissue that connect one bone to another in the joints.)

and strains (stretching or tearing of muscle or tendon. A tendon is a fibrous cord of tissue that connects muscles to bones).



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Tendinitis (Elbow strain)



Copyright © 2002 WebMD, Inc. All rights reserved.



© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

هناك الادوية بشكل عام تستخدم ك analgesics في اي واحد عنده الم في جسمه لكن انه ياخذها النوع من الادوية ك analgesic ... واحد
عنده ارتفاع في الحرارة كان يحاها او عنده التهاب في مكان معين في جسمه مسيله مشاكل ليفكنا هناك الادوية تغير

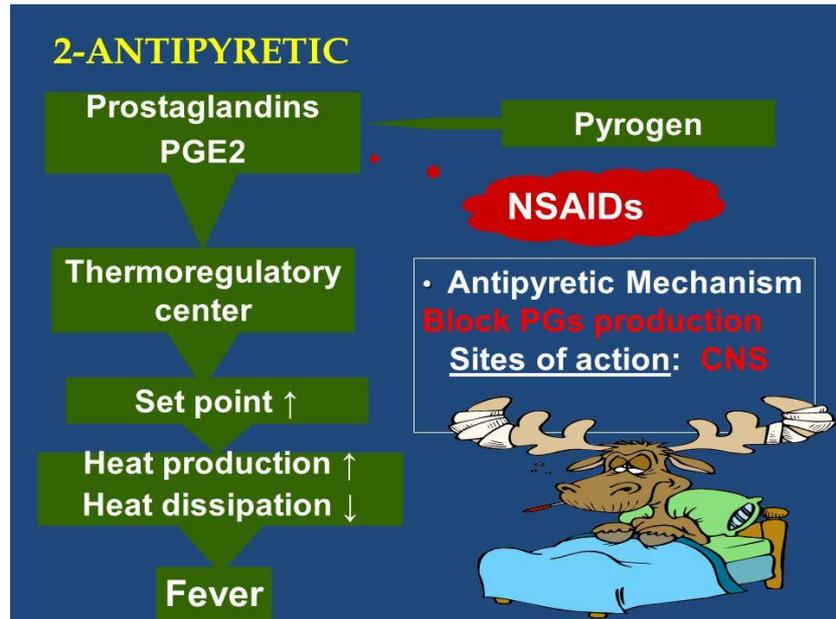
من الامثلة على هذه الحالات ... مريض عنده Rheumatoid arthritis يستخدم هناك المجموعة من الادوية و برصه ال osteoarthritis و ال gout

مرات يصير في حالات inflammation بال Leg ligaments and tendons (الاربطة و الاحتار) و بسببها الام و هناك الام يمكن تخف
باستخدام ال NSAIDs

NSAIDs

3. Antipyretic action:

- NSAIDs suppress the PGE₂ synthesis in the CNS that is stimulated when endogenous fever-producing agents (pyrogens) are released from WBCs that are activated by infection, hypersensitivity, malignancy, or inflammation and thereby reduces fever.



حرارة الجسم لا يصير في infection يرتفع ... ارتفاع حرارة الجسم يعتبر defense effect لأنه اذا البكتيريا تتكاثر بدرجة حرارة 37°C فالجسم يرفع الحرارة مسمان يقتل البكتيريا او الفيروس الك موجوده بالجسم ومرت الجسم يستخدم ارتفاع درجة الحرارة ك sign او symptom حتى ينيه النخه انه هو مريضه ولازم تعالج

ارتفاع درجة الحرارة لفترة قصيرة يمكن ان يكون كويس بس اذا استمر وكانت الحرارة مرتفعة كثير معناه في مشكلة وخصوصا عند الاطفال

ارتفاع درجة الحرارة يكون نتيجة دخول foreign body يعني اشي خارجي لجسم الانسان بسميه pyrogen ... لما احكي كلمة pyrogen تعني فيها ال microorganisms و ال pyrogens هاي بتحفز انتاج ال PGE2 و ال PGE2 بتعمل Activation ل ال thermoregulatory center بالدماغ فلما يتحفز يرفع درجة حرارة الجسم ... بوجود ال NSAIDs ال ال PGE2 بتعمل موجود ف ال Activation ل ال thermoregulatory center وبعقل حرارة الجسم

NSAIDs Adverse Effects

- Adverse effects are generally quite similar for all of the NSAIDs:
 1. **Central nervous system:** Headaches, tinnitus, and dizziness.
 2. **Cardiovascular:** Fluid retention, hypertension, edema, and rarely, myocardial infarction, and congestive heart failure.
 3. **Gastrointestinal:** Abdominal pain, dysplasia, nausea, vomiting, and rarely, ulcers or bleeding.
 4. **Hematologic:** Rare thrombocytopenia, neutropenia, or even aplastic anemia.
 5. **Hepatic:** Abnormal liver function tests and rare liver failure.
 6. **Pulmonary:** Asthma.
 7. **Skin:** Rashes, all types, pruritus.
 8. **Renal:** Renal insufficiency, renal failure, hyperkalemia, and proteinuria.

هناك الأدوية ففعلها قد حيا يعني انا واحد عنه Rheumatoid arthritis و صار عنه الم بالمفاصل واخذ بنادول بس البنادول
مختلف سوي و ما يجاوب بنوخد NSAID ويجاوب معه فنجف الالم بكمية كوسية لكن في مجموعة من ال SE اللي يمكن تمييز
عنه بعقبه الاشخاص وهاي ال SE لازم نذكره حزين فيها و المريفه يكون واعى الها

مهم جدا - في بعقبه الاشخاص عنوي ياخذوا هاي الادوية فالنوعية على هاي الادوية لازم نذكرها واهمته لانها يمكن نجبة وحدة
المريض ياخذها ويسر عنه renal failure

هاي الادوية يسر في مجموعة SE تأخذ ال body organs يعني مثلا ال CNS يمكن نعمل headache , tinnitus
(رنين بالأذن) , dizziness دوخة ... هاي الاعراض نادر فها تمييز و الاعراض اللي تمييز اكثر اشي هي بال
Cardiovascular system و ال GI و ال pulmonary

- سهل fluid retention يعني زياد ال reabsorption للبيوريم و ال water فيترفع كينك لم نتيجة زيادة ال blood volume
(احتباس سوائل) زياد الاشي سهل Hypertension edema

يمكن اذا المريض القلب عنه متى صحى لما تسبب عنه myocardial infarction او congestive heart failure

أو NSAID ... أكثر أضراراً مشهوراً عند هذه الأدوية أنها تجعل حرقة بالمعدة أو ulcer فالمرضى الذين يعانون من حرقة المزمنة ما يأخذون NSAID لأنه يمكن يؤدي إلى bleeding تعريف جوار المعدة

إذا استخدمت سليم به يستخدم هذه الأدوية فإنه يستخدمها على معدة مليئة يعني بعد الأكل مباشرة لأنه غير هناك يمكن جعل هذه ulcer

في بعض الأعراض يمكن تصير لكنها rare زي الـ thrombocytopenia الذي هو يقل عدد الـ platelets في الدم

neutropenia يقل عدد الـ WBC في الدم

- يمكن تصير حالات الـ Hepatitis خفيفة الـ Hepatitis منى لانهم يأخذون هذه الأدوية

- يمكن تقل الـ Asthma لأنها تجعل bronchoconstriction إذا المرءة عنده Asthma أو COPD تتوسع يأخذها

مرضه المصنوع كان منى لانهم يأخذون هذه الأدوية

- يمكن تجعل skin rashes خصوصاً لأنه في بعض المرضى يكونوا حساسين لها في التركيبات

الكل أكثر organs بالجسم ينتجس لتقوم الأكسجين أو تقوم كمية الدم إلى واطلة فبتزير إنتاج الرينين عشاء ترفع ضغط الدم لذلك طبيعة الphysiology في الجسم انه ينتج مواد تتحافظ على ال blood flow لا kidney وتكون بكميات كافية واحد هادي المواد الي هو ال PGE2 ... فال PGE2 احد وظيفته في الجسم انه يعمل vasodilation لا renal arteries الي يتوصل الدم لا kidneys ... هادي الادوية مع تعمل block ال PG فيصير في vasoconstriction بالتالي مع تقل كمية الدم الي واطلة لا kidney ... هادي الموضوع يمكن يكون عادي ويمكن يكون خطير ... اذا كان الشخص ما عنده اي مشاكل صحية فما مع يحس فيها يعني ما مع تأثر عليه لكن اذا الشخص اهد منه مشكلة vasoconstriction في مرض الضغط فمبني يعمل

vasoconstriction زيادة كمية الدم الي واطلة لا kidneys مع تفسر قليلة كثير فهاد الاشي يمكن يعمل renal insufficiency
Acute renal failure

ليس هادي الادوية تعمل bronchoconstriction ؟ ال Arachidonic acid لا يطلع ما ال phospholipids نعرفه لا يتبين
COX ينتج PG و LOX ينتج Leukotrienes فلما ال NSAIDs توقف انزيم ال COX مع تتحول كل كمية ال Arachidonic acid لـ Leukotrienes و هذي الي يعملوا bronchoconstriction فيصير المرض عرفه اكثر لتهديت النفس
دا اذا كان الشخص طبيعي ما عنده مشكلة فما مع يتأثر لكن اذا الشخص عنده Asthma فهاد الاشي مع يخلي حالته
احوا و مع يظهر يعمل تنفس صناعي بالمستشفى

هناك الادوية التي لها anti-platelet effect فممكن اذا استخدمت به يستخدمه لفترة طويلة اذا اخرج ممكن تزيد عنده فترة
ال bleeding الذي ممكن تفسير ... في بعض الامراض ممكن already يكون عندهم bleeding و يكون عندهم نقص بال
coagulation فهو منفي ياخذوا هناك الادوية

NSAIDs Adverse Effects

Gastrointestinal side effects:

- Normally:
 - prostacyclin (PGI₂) inhibits gastric acid secretion
 - PGE₂ and PGF₂ α stimulate synthesis of protective mucus in both the stomach and small intestine.
 - PGE₁ increases bicarbonate and mucus secretion and decreases acid secretion.
- By blocking COX enzyme, these prostanoids are not formed, resulting in increased gastric acid secretion and diminished mucus protection.
- This may cause epigastric distress, ulceration, hemorrhage, and iron-deficiency anemia.

NSAIDs Adverse Effects

Gastrointestinal side effects:

- Buffered and enteric-coated preparations are only marginally helpful in dealing with this problem. Taking the NSAIDs with food and large volumes of fluids diminish dyspepsia.
- Agents used for the prevention of gastric and/or duodenal ulcers include the PGE1-derivative misoprostol and the proton-pump inhibitors (PPIs) (esomeprazole, lansoprazole, dexlansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole).
- PPIs can also be used for the treatment of an NSAID-induced ulcer and are especially appropriate if the patient will need to continue NSAID treatment.
- H₂-antihistamines (cimetidine, famotidine, nizatidine, and ranitidine) relieve dyspepsia due to NSAIDs, but they may mask serious GI complaints and may not be as effective as PPIs for healing and preventing ulcer formation.

خضع عنه Rheumatoid arthritis فظهر كل يوم يأخذ NSAIDs فحتى اتجنب ال SE بعطيه ادوية المهدد وهي ٣ انواع

١ Antacid مفعولها تكبح لفترة قصيرة يعني زهر ساعة لساعة ويعيدك تبرجع الحموضة فتمس كثير تتجمل حمية للمعدة فا يستخدمه

٢ H₂ blockers تاثيرها تاينين منجف لمتوسط وتقل انتاج ال HCl وهي available وعرما رخيصه لذلك هي الاكثر استخداماً لكن

هي من الافضل ... ففهم مشكلة انه مرات تتجمل masking لل ulcer بعض المريض تكبح في عنده ulcer سه يكونش حاس بالاعراض

٣ proton pump inhibitors PPI احسن خيار

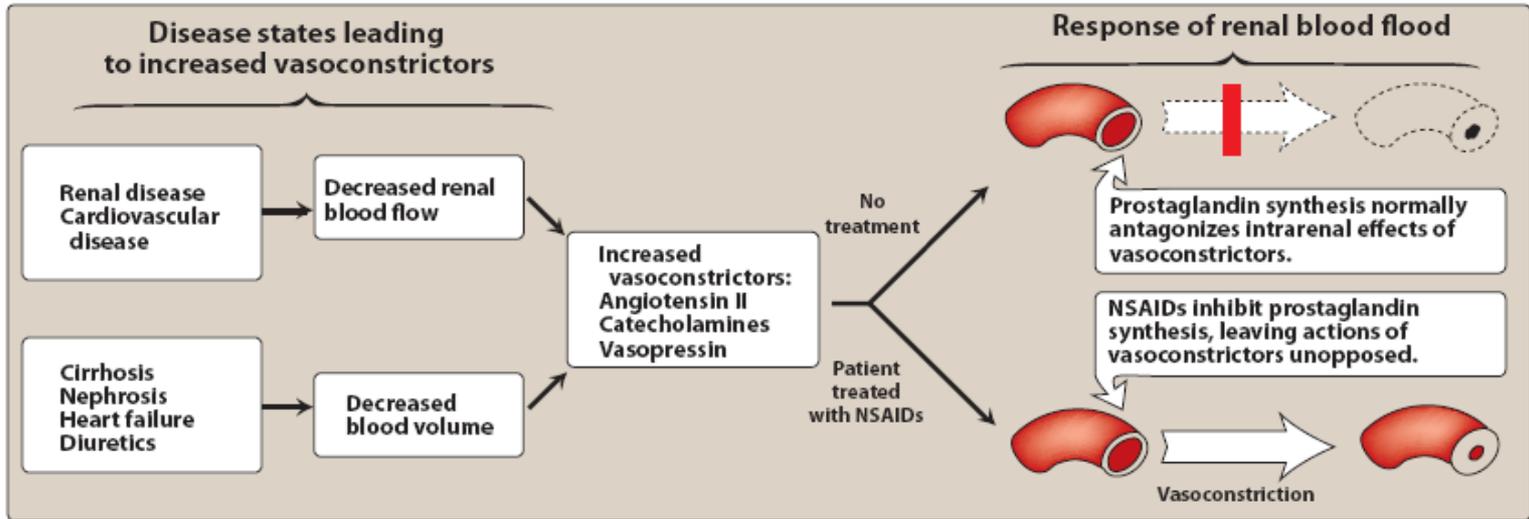
٤ PGE1 analogue mesoprostal برضه خيار جيد

NSAIDs Adverse Effects

Renal side effects:

- Cyclooxygenase inhibitors prevent the synthesis of PGE₂ and PGI₂, prostaglandins that are responsible for maintaining renal blood flow, particularly in the presence of circulating vasoconstrictors.
- Decreased synthesis of prostaglandins can result in retention of sodium and water and may cause edema and hyperkalemia in some patients.

NSAIDs Adverse Effects



NSAIDs Adverse Effects

Cardiac side effects:

- Agents with higher relative COX-2 selectivity have been associated with an increased risk for cardiovascular events, possibly by decreasing PGI₂ production mediated by COX-2.
- An increased risk for cardiovascular events, including MI and stroke, has been associated with all NSAIDs except aspirin.
- Use of NSAIDs, other than aspirin, is discouraged in patients with established cardiovascular disease.
- For patients with cardiovascular disease in whom NSAID treatment cannot be avoided, **naproxen** appears to be the least likely to be harmful.

حتى يصفوا من ال SE الذي يمكن تفسيره مع ال NSAIDs طوروا مجموعة ادوية و صاروا يقولوا selectivity ال inhibition لـ COX-2
يعني بدل ما نقل COX-1 و COX-2 فنقل inhibition بين ال COX-2 و صار الا حين بعطي خياران افضل انه دريف
ال Asthma بصير يقدر ياخذه و دريف ال hypertension بصير يقدر ياخذه و مريف ال ulcer كان لكن في اول دوا النقل من
هاي المجموعة اسمه rofecoxib و اسمه التجاري كان Vioxx افضل عليه درالات و اخذ approval من ال FDA بغير
صارت نتيجتة تقاريره كثير انه هاد الدوا خبز من ال اي اخذوه هاد عندهم myocardial infarction و خبز منهم هاد عندهم angina
و خبز منهم heart failure و خبز منهم فان فانسحب الدوا من الاسواق بحيث طلعت ادوية صيدية عدلوا عليها و قللوا من
ال Cardiovascular SE و في الاضافة على هاي الادوية : celecoxib و اسمه التجاري celebrex و برينه بين يستخدموها بكونوا
لسا خبيرين في ال Cardiovascular risk ... اذا المريف عنده اي مشكلة بالقلب فنوع ياخذ selective COX-2 inhibitor

Salicylic acid derivatives

- Example: aspirin, salicylate salts and diflunisal
- Salicylates (with the exception of aspirin) are reversible nonselective inhibitor of cyclooxygenase.

Therapeutic uses:

- External applications: Salicylic acid is used topically to treat acne, corns and calluses (painful thickenings that form in the skin in areas of excessive pressure. A callus refers to a more diffuse, flattened area of thick skin, while a corn is a thick, localized area that usually has a conical or circular shape.) and warts (local growth in skin).
- Methyl salicylate (“oil of wintergreen”) is used externally as a cutaneous counterirritant.



ال salicylic acid derivatives من أشهرهم ال Aspirin

في جزء من ال salicylic acid derivatives بنجملها مع الكريسات وبقولها تقشير للجلد فمنسهم ال Calluses ال ال هي من اصابع الرجلين

Salicylic acid derivatives

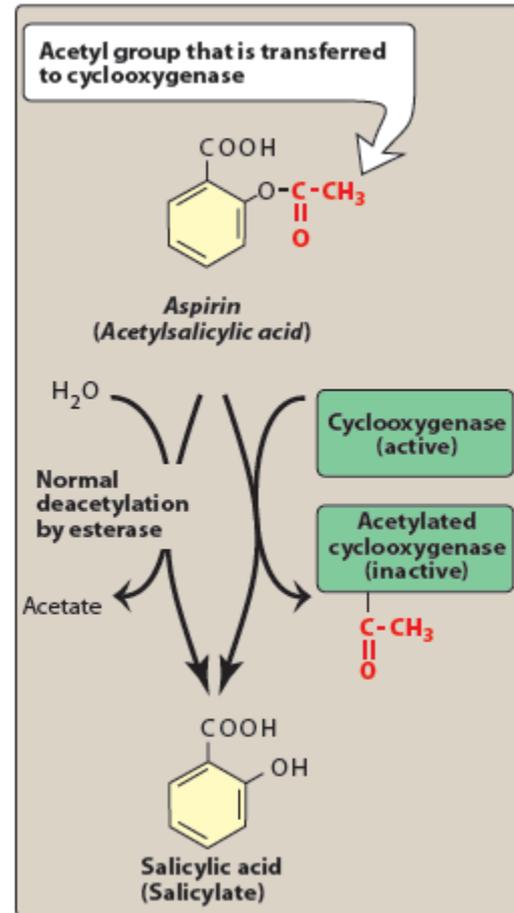
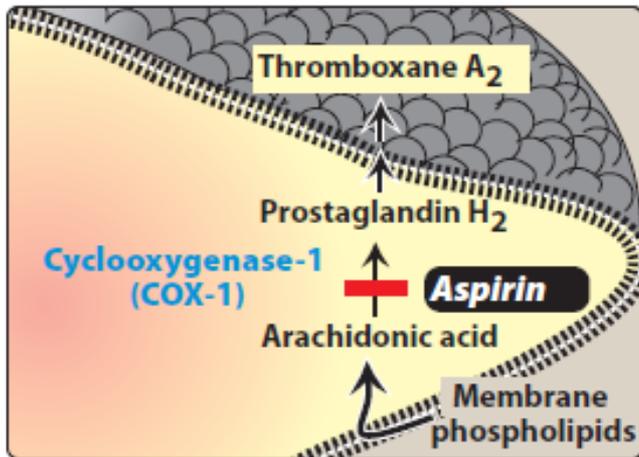
Pharmacokinetics:

- After oral administration, the un-ionized salicylates are passively absorbed partly from the stomach and mostly from the upper small intestine.
- Aspirin is rapidly deacetylated by esterases in the body, thereby producing salicylate.
- Salicylates (except for diflunisal) cross both the blood-brain barrier and the placenta and are absorbed through intact skin (especially methyl salicylate).

Aspirin

Mechanism of action:

- Aspirin irreversibly inhibits platelet COX so that aspirin's antiplatelet effect lasts 8–10 days (the life of the platelet).
- In other tissues, synthesis of new COX replaces the inactivated enzyme so that ordinary doses have a duration of action of 6–12 hours.



يُعمل irreversible inhibition للـ COX enzyme بخصي الدواء بح يضل يعمل inhibition بشكل دائم للإستريم لحد ما يتجدد مرة ثانية خلال الإستريم
اله عمر قصير و يتجدد كل ٨-١٠ ايام معناها حبة الـ Aspirin المضروبه تعطى مفعول من ٨-١٠ ايام بس هذا بحكي صحتي
منطقي لأنه بسير نتي انتاج لـ prostaglandins ثانية بتغطي على الأثرية اليك لسا موجود بس ما بتتغل قاتأثير الـ Aspirin من ٦-١٢ ساعة
ولما يعمل inhibition للـ COX-1 فهو يقلل انتاج الـ PGE2 و اليك نتيحتها يقل انتاج الـ Thromboxane A2 الي وظيفته platelet aggregation
و اذا قلنا هاي العملية بح تقل عملية الـ clotting

Aspirin

- Aspirin has 3 therapeutic dose ranges:
 - The low range (<300 mg/d) is effective in reducing platelet aggregation.
 - intermediate doses (300–2400 mg/d) have antipyretic and analgesic effects.
 - high doses (2400–4000 mg/d) are used for an anti-inflammatory effect.
- In the presence of other NSAIDs, aspirin is now rarely used as an anti-inflammatory medication.
- Its primary use is as an anti-platelet drug.
- Because aspirin inhibits platelet aggregation and prolongs bleeding time, aspirin should not be taken for at least 1 week prior to surgery.

سُخِّل ال Aspirin يتخلف حسب ال dose :-

- اذا كانت low dose (اقل من 300mg/d) ← Anti-platelet

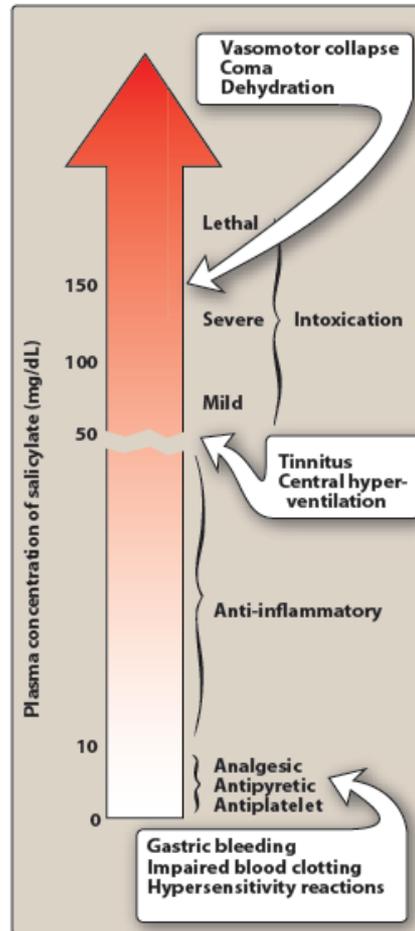
- Anti-pyretic ← intermediate dose

- Anti-inflammatory ← high dose

ال Aspirin زمان كانوا الناس يفتروه كثير للصداع زي استخدام ال ibuprofen بس هما ليل وهار استخدامه محصور بس باك anti-platelet

اللي يستخدم Anti-platelet او Anti-coagulant وده يعيل عملية فالدوا مع يعيل تجمع الدم و يقلل ال clotting فاللي يستخدم Aspirin بشكل يومي وده بيدير باله انه ما ينجرح نهائيًا لأنه الجرح مع ياخذ وقت طويل لحتى يلتئم و نفسه اللي وده يعيل عملية جراحة لازم اهل احب يوقف الدوا قبل أسبوع من العملية حتى ما يصير مضاعفات او ترفيع كثير انشاء العملية

Dose-dependent effects of salicylates



Salicylate toxicity

- Salicylate intoxication may be mild or severe.

الأسبرين Aspirin له toxicity منمية salicylate toxicity و يشير في عنا مجموعة من الأعراض

- The mild form is called salicylism and is characterized by nausea, vomiting, marked hyperventilation, headache, mental confusion, dizziness, and tinnitus (ringing or roaring in the ears).

و اذا كانت ال dose كثير عالية يمكن الأعراض تظهر اكثر

- When large doses of salicylate are administered, severe salicylate intoxication may result. The symptoms listed above are followed by restlessness, delirium, hallucinations, convulsions, coma, respiratory and metabolic acidosis, and death from respiratory failure.

Reye syndrome

- **Aspirin and other salicylates given during viral infections** have been associated with an increased incidence of Reye syndrome, which is an often fatal, **fulminating hepatitis with cerebral edema**.
- This is especially encountered in children, who, therefore, should be given acetaminophen instead of aspirin when such medication is required to reduce fever. Ibuprofen is also appropriate.

الـ Aspirin والـ NSAIDs نوعي تخليه لشخص عنده viral infection لأنه يعلوا reye syndrom يعني بصير في عندهم hepatitis التهاب في الكبد و الفيروس الي موجود بالرة يمكن ينتقل للكبد و هاد يمكن يعجل liver failure و يمكن بصير عنده cerebral edema (تجمع السوائل على الدماغ) حتى الكحل الي صار عنده viral infection و ارتفعت حرارته ما متقبل تخليه اي نوع من انواع الـ NSAIDs

في بعض الـ اسخدام بصير عنده Aspirin resistance يعني هو بتخدم الـ Aspirin بشكل يومي و يبطل بجديرا الجسم يستجيب للـ Aspirin

Aspirin-induced asthma

استخدام ال Aspirin بكل يومي حكا يعرف الشخص الي يستخدمه انه يغير عنده Asthma

- It has long been known that 5–10% of asthmatics are exquisitely sensitive to aspirin, so that ingestion of even a very small dose causes profound bronchoconstriction and symptoms of systemic release of histamine, such as flushing and abdominal cramping.
- Because this reaction to aspirin is not associated with any evidence of allergic sensitization to aspirin or its metabolites and because it is produced by any of the NSAIDs, it is thought to result from inhibition of prostaglandin synthetase (cyclooxygenase), shifting arachidonic acid metabolism from the prostaglandin to the leukotriene pathway.
- Support for this idea was provided by the demonstration that leukotriene pathway inhibitors impressively reduce the response to aspirin challenge and improve overall control of asthma on a day-to-day basis.

Salicylate Drug Interactions

- Salicylate is roughly 80% to 90% plasma protein bound (albumin).
 - Aspirin can displace other highly protein-bound drugs, such as warfarin, phenytoin, or valproic acid, resulting in higher free concentrations of these agents.
- Being an organic acid, salicylate is secreted into the urine and can affect uric acid excretion.
 - At low doses of aspirin (less than 2 g/day), uric acid secretion is decreased,
 - whereas at high doses, uric acid secretion may be unchanged or increased.
- Therefore, aspirin is avoided in gout or in patients taking probenecid.

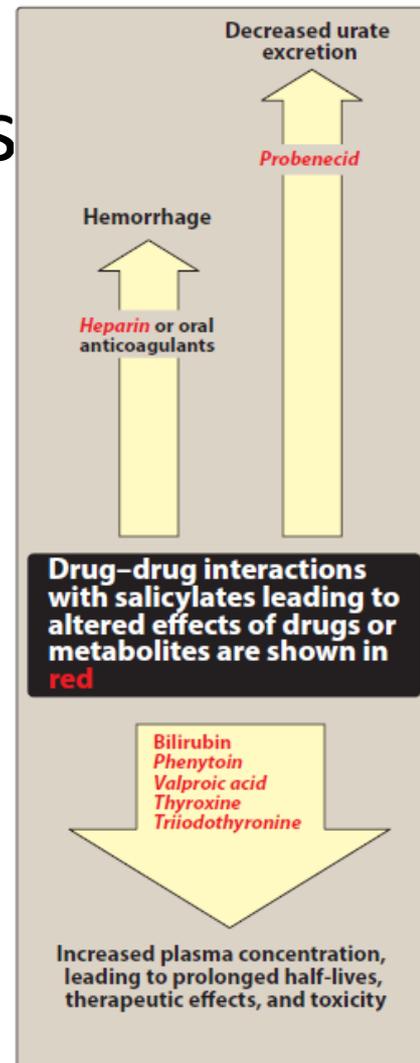


Figure 36.13

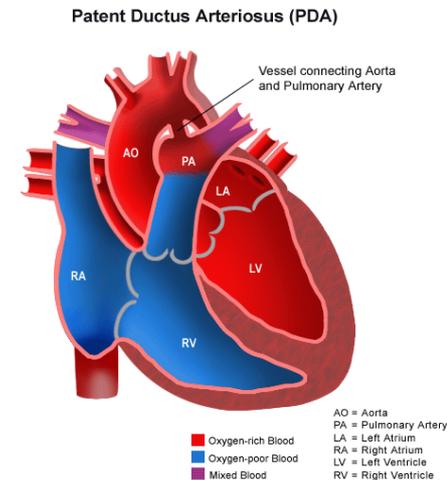
Drugs interacting with salicylates.

ال salicylate drugs الهم ارتباط عالي مع ال Albumin في الدم من 80-90% و هذا الاتي يمكن يعرفه الشخص اليك سيستخدم ادوية ال
High protein binding activity انه يشير في عنده drug interaction زي ال Aspirin مع ال warfarin او Aspirin مع phenytoin
Aspirin مع digoxin او اي دوا له ارتباط عالي بالبروتين و low therapeutic index

Aspirin يزيد ال reabsorption ال uric acid فهو يرفع ال uric acid بالجسم فيزيد مشكلة ال gout اذا كان المرقي عنده gout

Propionic acid derivatives

- **Ibuprofen** was the first in this class of agents to become available in the United States. It has been joined by **naproxen**, **fenoprofen**, **ketoprofen**, **flurbiprofen**, and **oxaprozin**.
- All of these drugs possess anti-inflammatory, analgesic, and anti-pyretic activity.
- All are well absorbed on oral administration.
- Oxaprozin has the longest half-life and is administered once daily.
- Ibuprofen is used IV to close a patent ductus arteriosus (PDA). **Patent ductus arteriosus** is a congenital disorder in the heart wherein a neonate's ductus arteriosus fails to close after birth.



اشهر واحد من هاذ المجموعة اللى هو ال ibuprofen و هو اكثر NSAID مستخدم و من سنين هارت الناس تتجه لـ naproxen اكثر
لأنه ال GI SE اقل منه من ال ibuprofen فهاذ المجموعة من الادوية افضل نوعية من نوعيات ال NSAIDs يعني ال Absorption اقل احسن
و ال SE اقل حسب القرية

ال ibuprofen يحكم يعطى ١٧ واه استخدام لحالات ال patent ductus arteriosus اللى هي تكون عند الجنين بيها امه لأنه ما عنده ريتين منهيير
الدم يدخل من ال right ventricle و يرد يدخل عن طريق قلب ال left ventricle و هاذ القلب اسمه ductus arteriosus و المفروضه لا ينولد الطفل
يسكر القلب لأنه الطفل اول ما ينولد و يفتح نمه و يعيل الرتين تبعه بفتح و بصير يتنفس فترات عند بعض الاطفال ما يسكل و يجربا معهم
ال ibuprofen و يعطوه ١٧ فباعه على تكبير القلب و اذا ما زيل بعملوه عملية

Acetic acid derivatives

- This group of drugs includes **indomethacin, sulindac, tolmetin** and **etodolac**.

Indomethacin uses:

1. An ophthalmic preparation is efficacious for conjunctival inflammation and to reduce pain after traumatic corneal abrasion.
2. Gingival inflammation is reduced after administration of indomethacin oral rinse.
3. Epidural injections produce a degree of pain relief similar to that achieved with methylprednisolone in post laminectomy syndrome (chronic back and/or leg pain that occurs after spinal surgery).

من أشهرهم الـ indomethacin وهو واحد من الـ NSAIDs القام حياً و معروف على الـ indomethacin انه هو اكثر دوا الـ SE الـ GI يعني هو يبل induction الـ ulcer بشكل كبير لذلك نجد ما لبعوا ibuprofen و naproxen بار استخدامه قليل جداً ناستخدامات الـ indomethacin هي topical فقط و يستخدوه الـ ophthalmic الـ conjunctival preparations الـ هو التهاب الحنجرة من جوا و يستخدم الـ gingival inflammation التهاب اللثة او يمكن نغطي الـ epidural injection ابريق الـ spinal cord للناس اللى بجلوا عملية بالـ spinal cord بغيره اياه بعد العملية بكم ساعة لأنه يصير عنده الم في الرجلين

COX-2 selective inhibitors

- COX-2 selective inhibitors (**celecoxib** and **meloxicam**) were developed in an attempt to inhibit prostaglandin synthesis by the COX-2 isozyme induced at sites of inflammation without affecting the action of the constitutively active “housekeeping” COX-1 isozyme found in the GI tract, kidneys, and platelets.
- They selectively bind to and block the active site of the COX-2 enzyme much more effectively than that of COX-1.
- **Celecoxib** was the first member of a newer NSAID subgroup, the cyclooxygenase-2 (COX-2)-selective inhibitors, which were developed in an attempt to lessen the gastrointestinal toxicity associated with COX inhibition while preserving efficacy. Unfortunately, clinical trials involving some of the highly selective COX-2 inhibitors have shown a higher incidence of cardiovascular thrombotic events than the nonselective drugs.

ال non selective COX-2 inh يثبط بلوك لـ COX-1 و COX-2 سبب يجعل SE كثير فطوره وا هاي الادوية حتى تقلل من ال SE يعني هاي الادوية اللي طورهها تجعل بلوك سبب لـ COX-2 اللي هو مسؤول عن ال inflammation معانا ط تقلل انتاج ال PG التي لها دور بحماية المعدة فال GI SE يح- تكون مش موجوده لكن هاي الادوية وجبوا انه ال cardiovascular SE

في اول دوا ال ثقل من

هاي المحبوسه اسمه rofecoxib و اسمه التجاري كان Vioxx انقل عليه دراسات واخذ approval من ال FDA بعيرها صارت بتجرب تقاربه كثير انه هاد الدرا جزء من ال ال اخذوه هاد عندهم myocardial infarction و جزء منهم هاد عندهم angina و جزء منهم heart failure و جزء منهم فات فانسحب الدوا من الاسواق بعدين طلعت ادوية صبيحة عدلوا عليها و قللوا من ال cardiovascular SE و في الاضلة عدك هاي الادوية : celecoxib و اسمه التجاري celebrex و برهينه سبب يستخدموها يكونوا لسا حذرين من ال cardiovascular risk ... اذا المريض عنده اي مشكله بالقلب ننوي ياخذ selective COX-2 inhibitor و اذا شخصه بده يستخدمه فما لازم يستخدمه اكثر من 7 ايام

COX-2 selective inhibitors

- COX-2 inhibitors have analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory effects similar to those of non-selective NSAIDs but with an approximate halving of GI adverse effects.
- However, because COX-2 is constitutively active within the kidney, recommended doses of COX-2 inhibitors cause renal toxicities similar to those associated with traditional NSAIDs.
- **Rofecoxib** and **valdecoxib**, two previously marketed, selective COX-2 inhibitors, were withdrawn from the market because of their association with increased cardiovascular thrombotic events.

Therapeutic disadvantages of selected NSAIDs*

Upper GI disturbances are common

No antipyretic effect

Very potent; should be used only after less toxic agents have proven ineffective

CNS disturbances are common

Potential for increasing myocardial infarctions and strokes

Salicylates:

Aspirin
Salicylate salts
Diflunisal

Acetic acids:

Indomethacin
Sulindac
Tolmetin

Propionic acids:

Ibuprofen
Fenoprofen
Flurbiprofen
Ketoprofen
Naproxen
Oxaprozin

Oxicams:

Piroxicam
Meloxicam

Fenamates:

Mefenamic acid
Meclofenamic acid

COX-2 inhibitors

Celecoxib

Therapeutic advantages of selected NSAIDs

Low cost; long history of safety

Less GI irritation than aspirin

Long half-life permits daily or twice daily dosing

Lower toxicity and better acceptance in some patients. *Naproxen* is considered by some experts as one of the safest NSAIDs

Less GI irritation than aspirin

Choice of NSAIDs

للي بلجب دور كبير في اختيار ال NSAIDs هو حالة المرفه و ال SE

- All NSAIDs, including aspirin, are about equally efficacious with a few exceptions:
 - Tolmetin seems not to be effective for gout
 - Diflunisal does not have antipyretic effect
- Thus, NSAIDs tend to be differentiated on the basis of toxicity and cost-effectiveness. For example, the GI and renal side effects of ketorolac limit its use.
- Some surveys suggest that indomethacin and tolmetin are the NSAIDs associated with the greatest toxicity, while ibuprofen is the least toxic.

Choice of NSAIDs

- The relatively expensive, selective COX-2 inhibitor celecoxib is probably safest for patients at high risk for GI bleeding but may have a higher risk of cardiovascular toxicity.
- Celecoxib or a nonselective NSAID plus omeprazole or misoprostol may be appropriate in patients at highest risk for GI bleeding; in this subpopulation of patients, they are cost-effective despite their high acquisition costs.
- The choice of an NSAID thus requires a balance of efficacy, cost-effectiveness, safety, and numerous personal factors (eg, other drugs also being used, concurrent illness, compliance, medical insurance coverage), so that there is no best NSAID for all patients.

Therapeutic disadvantages of selected NSAIDs*

Upper GI disturbances are common

No antipyretic effect

Very potent; should be used only after less toxic agents have proven ineffective

CNS disturbances are common

Potential for increasing myocardial infarctions and strokes

Salicylates:

Aspirin
Salicylate salts
Diflunisal

Acetic acids:

Indomethacin
Sulindac
Tolmetin

Propionic acids:

Ibuprofen
Fenoprofen
Flurbiprofen
Ketoprofen
Naproxen
Oxaprozin

Oxicams:

Piroxicam
Meloxicam

Fenamates:

Mefenamic acid
Meclofenamic acid

COX-2 inhibitors

Celecoxib

Therapeutic advantages of selected NSAIDs

Low cost; long history of safety

Less GI irritation than aspirin

Long half-life permits daily or twice daily dosing

Lower toxicity and better acceptance in some patients. *Naproxen* is considered by some experts as one of the safest NSAIDs

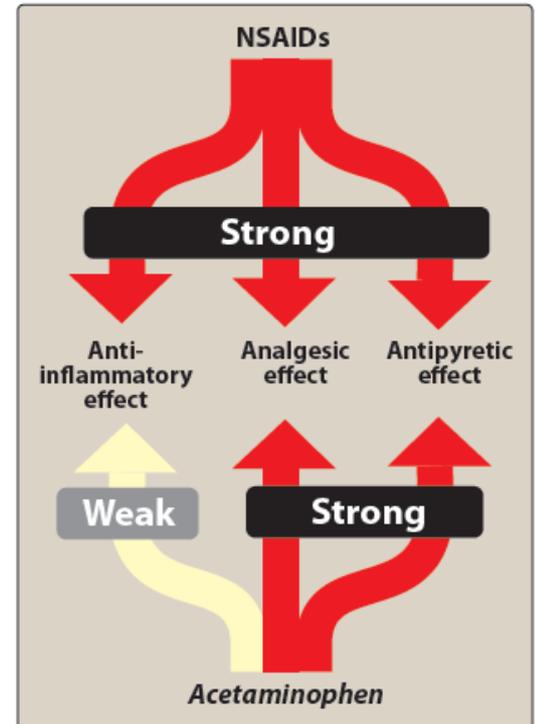
Less GI irritation than aspirin

Acetaminophen

- Acetaminophen (paracetamol) is one of the most important drugs used in the treatment of mild to moderate pain when an anti-inflammatory effect is not necessary.

Pharmacokinetics ① oral ② rectal ③ IV

- Acetaminophen is administered orally. Absorption is related to the rate of gastric emptying, and peak blood concentrations are usually reached in 30–60 minutes.
- The half-life of acetaminophen is 2–3 hours and is relatively unaffected by renal function.
- The drug is also available in intravenous and rectal formulations.



فهم - ال Acetaminophen من من مجموعة ال NSAID

- لا له anti-inflammatory effect هو فقط analgesic و anti-pyretic و هو واحد من الأدوية التي very safe واستخدامه
لحالات ال mild to moderate pain بس اذا واحد عنده ألم قوي كثير فاحب يجاوب فعنه ال Acetaminophen بيخاف واحد عنده arthritis
او out فاحب يربط فعنه هاد الدواء فال NSAID اقوى بكثير

Acetaminophen

Mechanism of Action

- The mechanism of analgesic action of acetaminophen is unclear.
- The drug is only a weak COX-1 and COX-2 inhibitor in peripheral tissues, which accounts for its lack of anti-inflammatory effect.
- Evidence suggests that acetaminophen may inhibit a third enzyme, COX-3, in the CNS.

Effects

- Acetaminophen is an analgesic and antipyretic agent; it lacks antiinflammatory or antiplatelet effects.

Acetaminophen

Indications:

- The drug is useful in mild to moderate pain such as headache, myalgia, postpartum pain. الم العضلات
بعضها مع علاج الألم إلى حد ما فنقدر نتحمه
- For mild analgesia, acetaminophen is the preferred drug in patients allergic to aspirin or when salicylates are poorly tolerated.
- It is preferable to aspirin in patients with hemophilia or a history of peptic ulcer and in those in whom bronchospasm is precipitated by aspirin.
- Acetaminophen alone is inadequate therapy for inflammatory conditions such as rheumatoid arthritis, although it may be used as an analgesic adjunct to anti-inflammatory therapy.
- It is preferred to aspirin in children with viral infections.

Dosage

- Acute pain and fever may be effectively treated with 325–500 mg four times daily and proportionately less for children. initial dose
- Dosing in adults is now recommended not to exceed 4 g/d, in most cases.

أكثر من 4g في اليوم ليس سمي و سبب liver failure (بعضها أقصى حتى 8 حبات باليوم)

يفضل للأطفال الذي عدم viral infection لا التجأ لـ NSAID و استخدم بالاحتياطات فهو تترك الحرارة

Acetaminophen

Toxicity:

- In therapeutic dosages, acetaminophen has negligible toxicity in most persons.
- However, when taken in overdose or by patients with severe liver impairment, the drug is a dangerous hepatotoxin.
- Early symptoms of hepatic damage include nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal pain.
- Doses greater than 4 g/d are not usually recommended and a history of alcoholism contraindicates even this dose.

السمية متكرزة في liver لأنه أصل الأيض المتأصل بهير ثم ال liver عن طريق N-acetylcysteine
عندما العقدة انه تبييل 4 g/d وانا قلت كمية ال N-acetylcysteine التي تبطل الأيض من الجسم -ح تبطل كافيّة فالأيض
-ح يبطل عبره metabolism في liver و هير يضر الخلايا تحت في liver

كل ارتفاع الجرعة -ح يضر hepatotoxicity أكثر فممكن يوصل لـ Liver failure و هاد الأثر نبيد أكثر اذا المريض يستخدم كحول

Questions??