

# مروزی بر داروهای غیراسترتوئیدی ضد التهابی (NSAID) در درمان امراض روماتیسمی

محله نظام پزشکی

سال نهم، شماره ۳، صفحه ۱۵۵، ۱۳۶۴

دکتر بهمن پورشادان \*

مقدمه :

تنوع روزافزون داروهای غیراسترتوئیدی ضد التهابی از یکطرف ووفور امراض روماتیسمی و پلی آرتریت‌ها از طرف دیگر و همچنین کاربرد بجا یا تابعی اقلام دارویی ذکر شده در انواع مختلف عوارض مفصلی و استخوانی لزوم مروزی دو باره براینگونه داروها را ایجاد میکند. هم‌اکنون فرآورده‌های بسیاری از این ترکیبات که بیشتر جنبه رقابتی دارد وارد بازار شده، در حالیکه اغلب این موضوع فراموش گردیده که اختلاف بیماران در پاسخ به یک نوع داروی معین از اهمیت بیشتری برخوردار است تا تنوع اقلام دارویی.

در این مقاله سعی شده است تا بطور اختصار اشاره‌ای به داروهای غیراسترتوئیدی ضد التهابی موجود نموده و مقدار مصرف و عوارض آنها و همچنین اختلاف بین آنها را یادآوری نمائیم هرچند در مورد داروهای جدید از لحاظ فارماکولوژیکی اختلاف چندانی بین آنها موجود نیست.

چگونگی اثر NSAID :

در این خصوص بین دست اندکاران اتفاق نظر وجود ندارد و موضوع مورد بحث بسیار است زیرا چگونگی بروز پدیده التهابی خود هنوز برداشتی روشن نیست. بی‌شک محركه‌هایی نظیر ترومما (Truma) عقونت مجموعه پادگن و پادتن و رسوب کریستال‌ها (Cristals) و دخالت واسطه‌های شیمیایی (نظیر برادی کینین و...) حداقل مطابق است که باید در این

زمینه گفته شود. روی همین اصل در جریان چگونگی اثر داروهای NSAID برپدیده التهاب واسطه‌های شیمیایی دیگری (سروتونین - هیستامین - پروستاگلاندین‌ها و ...) نیز دخالت دارند که شرح یک یک آنها مفصل و از حوصله این مختصر بیرون است.

باتوجه به پیچیدگی مطلب صاحب نظران آراء مختلفی درباره چگونگی اثر NSAID برپدیده التهاب ابراز نموده‌اند. فارماکولوژیستها نظرات خود را بیشتر روی پروستاگلاندین‌ها متمرکز کرده‌اند درحالیکه همه زیست شناسان روی سلول‌ها (ماکروفازها) و آنزیمهای لیزوسومال نظر دارند. بر عکس، این شناسان نقش سلول‌های لنفوцитی را در اینمور درجه اول میدانند. به حال مطالعات ده سال اخیر بیشتر محققان را متوجه این امر نموده که داروهای NSAID از طریق مانع از استنز پروستاگلاندین‌ها در بافت‌های ملتهد، موجب کاهش حساسیت گیرنده‌های درد نسبت به واسطه‌های شیمیایی پدیده التهاب می‌شوند.

پر واضح است که تجربیات بعدی مسئله را بیش از پیش روشن خواهد ساخت.

نکاتی که در تجویز NSAIDS باید مراعات شود:

۱- در آرتریت‌های حاد (آرتریت عفونی حاد - تنوسینویتها، رگ برگ شدن مفاصل) بهتر است از داروهای با نیمه عمر کوتاه استفاده شود.

بر عکس در آرتریت‌های مزمن (اسپوندیلیت آنکیلوزان و آرتریت رماتوئیدو...) داروهای با نیمه عمر طولانی ارجح است.

از عوارض معدی رودهای NSAID مورد بحث است.  
۷- احتباس نمک و آب: جزء عارضه تقریباً تمام داروهای *Nsaid* است بدین جهت هنگام تجویز این داروها بخصوص ترکیبات فنیل بوتاژون باید احتمال ایجاد احتباس نمک و آب و خطر نارسایی قلبی و خیز ریه را در نظر داشت، مخصوصاً در افراد بالای ۶۰ سال.

۸- مصرف داروهای NSAID در مدت حاملگی وزمان شیردادن در زنان باید باحتیاط فراوان همراه باشد. یک مورد تشنج طفل شیرخوار بعلت مصرف ایندوماتاسین توسط مادر و خطر ایجاد عوارض مغز استخوان در بچه در مادران شیردهی که فنیل بوتاژون بکار میرند، استفاده از داروهای NSAID را در زمان حاملگی و شیردادن به سختی محدود کرده است.  
مطابق مطالعات انجام شده روی هم رفته آسپرین شاید کم خطرترین دارو از این گروه است که بتوان در زنان باردار تجویز نمود(۱). هرچند بعد از تجویز یک گرم آسپرین خوراکی غلظت معتمدابهی از آن در آندومتر و میومتر و جنین نشان داده شده است.

در دوران شیردادن معمولاً رسم برایست مادرانی که مدت نسبتاً طولانی تحت درمان با داروهای NSAID بوده اند، نباید به پجه شیر بدهند.

به رحال برابر مطالعات انجام شده از بین داروهای NSAID ترکیبات پروپیونیک اسید سالم ترین داروهایی است که میتوان در زنان شیرده مصرف نمود.

۹- کاربرد همزمان داروهای NSAID بادیگرداروها. در موقع تجویز داروهای غیر استروئیدی ضد التهابی باید مسئله تأثیر متقابل این داروهارا با دیگر داروها مد نظرداشت. این تأثیرات متقابل ممکنست بالمال موجب تشدید یا تخفیف آثار درمانی هر کدام از دو داروی تجویز شده گردد.

این تأثیرات به طرق گوناگون و در قسمتهای مختلف ارگانیسم ممکنست انجام پذیرد. در زیر فقط به پارهای از این موارد اشاره میشود.

مثلاً منیزیوم اکسید موجب کاهش جذب *Naproxen* در رودها میشود در حالیکه بیکربنات دوسنوباعث تشدید جذب ایندوماتاسین میگردد.

همچنین داروهای NSAID از طریق ترکیب با پروتئین های خون و تشکیل روابط پروتئین باند موجب تشدید و تقویت آثار درمانی مواد ضد انعقادی که در بالا اشاره شد و سولفامیدهای پائین آورنده قند خون میشوند.

۲- قبل از اینکه یک دارو را بی اثر بدانیم باید مقدار تعویز شده را کم کم زیاد نمود تابع مقدار (dose) حداکثر تزدیک شود.  
۳- در بررسی آثار درمانی و تغییر یک دارو به داروی دیگر توجه به نیمه عمر آن ضرور است. مثلاً بیماری را که تحت درمان با فنیل بوتاژون است ( نیمه عمر آن ۷۲ ساعت ) باید بلاقاصله تحت درمان با تولمتین ( Tolmetin ) ( نیمه عمر آن یک ساعت ) گذاشت.

۴- در تجویز داروهای غیر استروئیدی ضد التهابی در بیمارانی که ترکیبات ضد انعقادی مصرف میکنند، باید متوجه بود که داروهای NSAID با مکانیسم های گوناگون موجب تشدید و تقویت اثر فرآورده های ضد انعقادی میشوند. مثلاً سالیسیلاتها از طریق جلوگیری از اثر ویتامین K و خاصیت ضد تجمعی پلاکتها و فنیل بوتاژون واکسی ف بوتاژون از راه تشکیل رقابتی پروتئین باند باعث از دیاد مقدار آزاد مواد ضد انعقادی در خون و در نتیجه تشدید اثر آنها میشوند ( با مصرف فنیل بوتاژون احتیاج به کومارین تا نصف و گاه کمتر از آن تقلیل میباید ). ایندوماتاسین نیز بهمین شیوه اثر میکند.

مفنامیک اسید ( Mefenamic Acid ) نیز با مکانیسم تشکیل رقابتی پروتئین باند قدرت زیادی در تقویت و تشدید اثر مواد ضد انعقادی دارد. در حالیکه ترکیبات پروپیونیک اسید در این مورد اثر ملایمتری دارد. روی هم رفته در بیمارانی که تحت درمان با مواد ضد انعقادی هستند، بهتر است از ترکیبات پروپیونیک اسید با مقدار مورد نیاز استفاده کرد و در عین حال با توجه به زمان پرور ترمیم مقدار ضد انعقادی هارا تعدیل نمود.  
۵- در عوارض مفصلی که ماهیت التهابی ندارند ( نظری استئو- آرتروزها و آرترازیتیکی های کوتاه مدت ) بهتر است از ترکیبات ضد التهابی استفاده نشود.

۶- در درمان با داروهای NSAID عدم تحمل معدی یکی از مشکلات بزرگ بیماران و پزشکان است که گاه موجب عدم ادامه درمان شده و بیمار را مایوس و بدین و پزشک را سرگردان میکند.

داروهای NSAID هم از طریق تحریک موضعی مخاط معده یعنی برقراری دیفوزیون معکوس اسید معدی ( آسپرین بیشتر از این راه اثر میکند ) و هم از طریق دخالت در متabolism و سنتز پروستاگلاندین ها ( مسلم شده است که پروستاسیکلین و پروستا- گلاندین E<sub>2</sub> عوامل محافظتی خوبی برای مخاط معده هستند) در ایجاد عوارض و عدم تحمل معدی بیماران تأثیر میکند.  
نقش متوقف کننده های گیرنده H<sub>2</sub> ( Cimetidin ) در جلوگیری

یک نمونه اخیر Benorylate که مرکب از آسپیرین و پاراستامول است. در جدول شماره ۱ خانواده آسپیرین نشان داده شده است.

#### جدول شماره ۱ خانواده آسپیرین ( سالیسیلات اسیدها )

	( سیتریک اسید + کربنات کلسیم + آسپیرین )
خانواده	Soluble Aspirin
آسپیرین	Effervescent Aspirin
	Enteric - Coated Aspirin
	ترکیبات
	Benorylate
	Aloxiplirin
	وابسته
	Salsalate
	به آسپیرین
	Choline Magnesium Salicylate
	Diflunisal

#### ب - خانواده ایندومتاسین :

داروهای خانواده ایندومتاسین و همچنین خانواده فنیل بوتاژون شاید پرقدرت ترین داروهای غیراستروئیدی ضدالتهابی است که امروزه در دسترس قراردارند. اثر درمانی ایندومتاسین دو ساعت پس از مصرف ظاهر شده و تا ۶ ساعت ادامه دارد. بالاترین غلظت پلاسمایی آن سه ساعت بعد از مصرف ایجاد میشود.

متاسفانه عوارض آن بخصوص عارضه دستگاه عصبی مرکزی آن بویژه در افراد مسن، تجویز آن را محدود میکند. این عوارض بصورت گیجی - سرگیجه - سردرد و تیرگی شعور ( Confusion ) است ( نگارنده بیشتر عارضه آتاکسی Ataxi را مشاهده کرده است ). گاستریت منتشر و ایجاد اولسر Prepyloric از عوارض دیگر آنست. گاه تولید اولسر بی سروصدای بوده و ناگهان هماهنگ میباشد. مثلاً بطور شدید تظاهر میکند که میتواند کشنده باشد.

صرف ایندومتاسین از طریق مقعد ( Rectal )، موجب کاهش عوارض معدی آن بوده اما بهر حال جلو آنرا نمیگیرد. مقدار درمانی ایندومتاسین ۷۵-۱۵۰ میلی گرم و گاه تا ۲۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت در ۳-۴ نوبت منقسم است (۲).

دیگر از عوارض ایندومتاسین که اخیراً گزارش شده، تضعیف اثر پائین آورنده فشار خون داروهایی نظیر پروپرانول و تیازیدها است.

Sulindac : یکی از مشتقات ایندومتاسین است که نیمه عمر پلاسمایی طولانی تری دارد ( ۷ ساعت ). بنظر میرسد عوارض معدی. رودهای و دستگاه عصبی مرکزی آن کمتر از ایندومتاسین

همینطور در کلیه هایکر بنات دوسود باعث افزایش دفع سالیسیلاتها و اسکوریلیک اسید موجب کاهش دفع آنها میشود.

اینک پس از شرح این مقدمه کوتاه به توضیح یک داروهای گروه NSAID میپردازیم:

#### الف - خانواده آسپیرین :

بر اثر داشمند بزرگ پزشکی در چند قرن قبل از میلاد مسیح از خواص مسکن درد برگ درخت بید بخصوص در بر طرف کردن درد در اطفال نامبرده است. در قرن هیجدهم ( سال ۱۷۶۳ میلادی ) پوست درخت بید بوسیله ادوارد استون بعنوان ضد تب مصرف شد.

اکنون در بعضی موارد ترکیبات پروپیونیک اسید جایگزین فرآرده های آسپیرینی شده و در پاره ای از موارد آسپیرین کما کان بعنوان داروی انتخابی بیماریها مورد مصرف دارد. در انسان آسپیرین باید بمقدار ۴ گرم یا بیشتر در روز ( بیش از ۵۰ میلی گرم بازاء هر کیلو گرم وزن در روز ) بکار رود تا اثر قوی ضد التهابی آن ظاهر گردد. این مقدار آسپیرین میتواند سطح پلاسمایی ( ۰-۳۰ میلی گرم در صد میلی لیتر ) ایجاد کند. معمولاً آسپیرین با چنین مقداری خالی از عارضه نبوده، معده، روده و گوش بیش از دیگر قسمتها گرفتار این عوارض میشوند. همین امر سبب میشود که مقدار تجویز شده را کاهش دهیم. جالب اینکه کودکان سیاه پوست افریقائی نسبت به آسپیرین با مقدار بالا تحمل بهتری نشان میدهند تا هم تا های اروپایی آنها. اگر مقدار تجویز شده آسپیرین بیشتر باشد ( بیش از ۳۵ میلی گرم در صد میلی لیتر پلاسمای ) ایجاد هیپروانتیلایسیون، آکالیوز تنفسی و اسیدوز متabolیک میکند. جذب آسپیرین از معده سریع بوده و دو ساعت بعد از خوردن ( Peak level ) ایجاد میشود.

حساسیت به آسپیرین خیلی نادر بوده و بصورت آسم شدید ادم تنفسی و شوک آنافیلاکتیک است که میتواند کشنده باشد. دیگر از عوارض آن مانند هر داروی NSAID گاستریت ارزیو ( Erosive ) است که همین امر باعث شده آسپیرین هایی به بازار عرضه گردد که جذب روده ای دارند ( Enteric coated ) هرچند در مرور جذب منظم این نوع آسپیرین پزشکان اتفاق نظر ندارند. گاه جهت کاهش اثر تحریکی آن بر معده آسپیرین را با دارو یا داروهای دیگر ترکیب میکنند که یک نمونه آن آسپیرین و آلومینیوم اکسید است ( Aloxiplirin ) و گاه جهت تقویت اثر درمانی آن آسپیرین را با داروی دیگر ترکیب میکنند که

## ت - خانواده Anthranilic Acid :

این دسته داروها بیشتر بعنوان مسكن به بازار عرضه شده در حالیکه اثر ضد التهابی نیزدارند ( هرچند پزشکان در مورد این اثر آنها اتفاق نظر ندارند ) .

Flufenamic acid از این خانواده است که ۶-۳ ساعت بعد از خوردن حداکثر غلظت خونی ( Peak level ) ایجاد میکند . عدم تحمل معده مهمترین عارضه آنست .

Mefenamic acid نیز داروی دیگری از این گروه است که صرف نظر از عارضه تحریک معده روده‌ای آن قدرت زیادی در تشکیل رقابتی با اتصال پروتئین پلاسما داشته و در نتیجه تقویت و تشدید اثر داروهای ضد انعقادی دارد ( چنانچه قبل نیز اشاره شد ) .

کسانیکه نسبت به آسپیرین حساس هستند ، ممکنست در اثر مصرف مفنامیک اسید به برნکواسپاسم مبتلا شوند . Metiazinic Acid نیز بنظر میرسد که وابسته بهمین خانواده باشد .

## ث - خانواده Propionic Acid :

Ibuprofen ( ایبوپروفن ) سردسته و نخستین محصول این خانواده است که هم ضد التهابی و هم مسكن است . بنظر میرسد که قدرت کمتری از ایندومنتانین و فنیل بوتاژون داشته باشد . عدم تحمل معده از عوارض شایع تمام داروهای این خانواده است اما عارضه مغز استخوان ایجاد نمیکند . عارضه دستگاه عصبی مرکزی آن بمراتب کمتر از ایندومنتانین است ولی بثورات جلدی تولید میکند . نیمه عمر آن خیلی کوتاه است ( ۲ ساعت ) بنابراین چند بار در روز باید مصرف گردد .

Ibufenac ( ایبوفناتک ) باعث یرقان نمیشود ، مقدار درمانی آن ۲۴۰۰-۶۰۰ میلی گرم در روز و گاه بیش از این مقدار میباشد که بهتر است در ۴-۳ مرتبه تجویز شود ( ۳ ) . دو مین دارو از این خانواده Naproxen است با نیمه عمر ۱۶ ساعت که دوبار در روز تجویز میشود ( حداکثر ۷۵ میلی گرم در ۲۴ ساعت ) .

Fenprofon ( دیگر از داروهای این خانواده ) ( نیمه عمر ۲ ساعت ) ، Ketoprofen ( نیمه عمر ۲ ساعت ) و Fluriprofen ( نیمه عمر ۲ ساعت ) را میتوان نام برد .

Indoprofen و Fenbufen ( Fenbufen ) نیز دو ترکیب دیگر از آنهاست . Carprofen شاید جدیدترین ترکیب این خانواده باشد . رویهمرفتۀ اختلاف بین ترکیبات متعدد این دسته بسیار جزئی است .

باشد و کمتر از آسپیرین موجب تحریک معده گردد . مقدار درمانی آن ۱۵۰-۲۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت است که در ۲-۳ نوبت تجویز میشود .

## پ - خانواده فنیل بوتاژون :

مشتق از پرازوولون و یکی از قویترین داروهای NSAID است . بیشتر از دیگر داروهای NSAID موجب احتباس نمک و آب شده در نتیجه خطرناک‌سایی قلبی و خیز رید آن بیشتر است ( بخصوص در افراد مسن ) .

Iodin Uptake هیپوتیروئیدی بعلت کاهش از عارض دیگر آنست . جذب آن سریع و حداکثر غلظت پلاسمای آن بعد از ۲ ساعت ایجاد میشود . عارض معده‌روده‌ای و بثورات جلدی نیز نسبتاً شایع است .

نظر به طولانی بودن نیمه عمر آن ( ۷۲ ساعت ) مصرف یکبار در روز آن توصیه میشود و اما عارضه نادر ولی خطرناک آن عارضه مغزاً استخوان است ( آگرانولوسیتوز ، ترمبوستیتوپنی و گاه آپلازی مغزاً استخوان ) .

گفتنی است که هر سال حداقل ۲۵ تن در انگلستان در اثر عارض فنیل بوتاژون فوت میکنند .

۸۷٪ از بیماران در طی سه ماه اول مصرف فنیل بوتاژون دچار عارض خونی آن میشوند . عارضه شدید مغزاً استخوان معمولاً در درمانهای طولانی ایجاد میشود در حالیکه ایدیوسنکرازی بطور ناگهانی تظاهر میکند .

بهمین جهت مصرف مداوم آن توصیه نمیشود و در مصارف معمولی باشد . هر هفته یکبار فرمول شمارش بیمار کنترل شود . رویهمرفتۀ بهتر است بجای فنیل بوتاژون از ترکیبات کمتر سمی استفاده شود و همچنین در افراد بالای ۶ سال باحتیاط زیاد تجویز گردد .

حداکثر اثر درمانی آن با مقدار ۲۷۰ میلی گرم در روز ظاهر شده و تجویز بیش از این مقدار تأثیری در افزایش اثر مفید آن ندارد .

Oxyphenbutazone : یکی از متابولیت‌های فنیل بوتاژون است که قدرت درمانی و عوارض آن شبیه فنیل بوتاژون است . Azapropazon و Feprazon خانواده فنیل بوتاژون است که آثار درمانی و عارض آنها شبیه داروهای ترکیبات جدید پروپیونیک اسید است ولی عارض خونی با آن گزارش نگردیده ، اما احتباس نمک و آب و عدم تحمل معده شایع است .

عوارض آن خفیفتر است نیمه عمر آن طولانی (بیش از ۳۰ ساعت)، بنابراین مصرف یکبار در روز آن ارجح است. ترکیبات دیگر این خانواده **Sudoxicam** و **Isoxicam** است. داروی دیگر **Ro 12-0067** است که اثر تعریکی کم بر معده دارد.

#### جدول شماره ۲ - دیگر ترکیبات NSAID

دیگر ترکیبات NSAID و فرآورده‌های جدید	خانواده ایندوماتاسین	Indomethacin Sulindac
	خانواده فنیل بوتاژون	Phenylobutazone Oxyphenbutazone Azapropazone Feprazone
	خانواده:	Mefenamic Acid Flufenamic Acid Metiazinic Acid
	Anthranilic Acid	
	خانواده:	Ibuprofen Naproxen Flurbiprofen Ketoprofen Fenoprofen Indoprofen Fenbufen Carprofen
	Propionic Acid	
	خانواده:	Alclofenac Diclofenac Fenclofenac
	Arylacetic Acid	
	Heteroaryl Acetic Acid	Tolmetin
	Benzoxazole مشتقات	Benoxyaprofen
Oxicam	خانواده	Piroxicam Sudoxicam, Isoxicam

#### تقویت اثر داروهای NSAID :

قابل ملاحظه است که تاکنون جهت امکان تقویت آثار درمانی داروهای NSAID مطالعات زیادی انجام نگرفته است و در این وهگذر نتایج بالینی بدست آمده با بررسی‌های فارماکولوژیکی مطابقت ندارد.

مثل ایندوماتاسین در حالیکه از نظر فارماکولوژیکی مقدار پلاسمایی آن خیلی ناچیز و نزدیک صفر است از لحاظ بالینی خشکی مفاصل صبحگاهی را برطرف میکند.

نکته مهم در درمان با این داروها اینست که بعلت کوتاه بودن نیمه عمر آنها باید تجویز چند بار در روز انجام شود و الانه تنها آثار درمانی آنها ظاهر نمیگردد، بلکه امکان ایجاد عوارض نیز در کار است.

#### ج- خانواده Arylacetic Acid :

نخستین محصول ترکیبی این دسته **Alclofenac** است با نیمه عمر  $\frac{1}{2}$  ساعت که در ۱۰٪ بیماران موجب بشورات پوستی میشود. عدم تحمل معده با آن نیز شایع است.

دومین داروی این گروه **Fenclofenac** است که شبیه قبلی است و اخیراً ادعا میکنند که در درمان آرتربیت رماتوئید تاثیر زیادی دارد.

فنکلوفناک با ساعت اختلال در آزمون عملی تیروئید میشود بدین جهت دوهفته قبل از انجام آزمون تیروئید درمان با این دارو باید قطع شود.

سومین داروی این خانواده **Diclofenac** است با نیمه عمر حدود ۴ ساعت، بشورات جلدی با آن بشدت دو داروی قبلی نیست اما عدم تحمل معده شایع است و در آزمون (Test) تیروئید اختلال ایجاد نمیکند.

#### ج- خانواده Hetero Arylacetic Acid :

تولمتین (Tolmetin) مهمترین ترکیب این خانواده است که از نظر شیمیائی شبیه ایندوماتاسین و از لحاظ خواص شبیه ترکیبات پروپیونیک اسید است. نیمه عمر آن خیلی کوتاه (یک ساعت) و عوارض آن عدم تحمل معده و بشورات جلدی است. مقدار درمانی آن ۳۰-۴۰ میلی گرم بازاء هر کیلوگرم وزن در ۲۶ ساعت است که در چهار مرتبه تجویز میشود (۴).

#### ح- مشتقات Benzoxazole :

**Benoxyaprofen** از این دسته است. در تجربیات حیوانی نتایج خوبی داشته، در مقایسه با دیگر ترکیبات پروپیونیک اسید دارای حداقل قدرت جلوگیری از سنتز پروستاگلاندین است. همچنین تا اندازه‌ای اثر روی مهاجرت مونونوكلترها (Mononuclear) است که احتمالاً از طریق اثر بر پروستا-گلاندین میباشد. بنظر میرسد عارضه معده روده‌ای آن ملایمتر باشد درحالیکه عارضه پوستی بصورت حساسیت به نور ایجاد میکند. نیمه عمر آن طولانی است (۳۰ ساعت) و تجویز یکبار در روز را ایجاب میکند.

#### خ- خانواده Oxicam :

**Piroxicam** سردسته این خانواده است و در مقایسه با داروی قبلی

یا ایبوپروفن و آسپیرین، تاتحقیقات بعدی رهنمودهای بهتری را در این زمینه بدست ما بددهد.

#### تزریق داخل مفصلی داروهای NSAID :

احتمالاً گروه NSAID تنها گروه دارویی است که پس از مصرف خوراکی غلظت بالایی درمایع سینوویال ایجاد می‌کند (باستثنای آسپیرین). مثلاً ۲۴ ساعت پس از خوردن یک NSAID غلظت دارو درمایع سینوویال پیشتر از غلظت پلاسمایی آنست بهمین علت برای بدست آوردن نتایج بالینی بهتر امکان تزریق داخل مفصل آسپیرین را ممکن نماید که بررسی کرده‌اند. معمولاً غلظت آسپیرین درمایع سینوویال بعد از مصرف خوراکی آن، پائین است. اخیراً ضمن تعریفیاتی بررسی شده که تزریق مفصلی آسپیرین اثری بهتر از پلاسبو (Placebo) ندارد<sup>(۵)</sup>.

به حال کاربرد مفصلی ترکیبات NSAID ممکنست در آینده امید بخش باشد هرچند دفع سریع دارو از حفرات مفصلی چه لام از مشکلات عده این طرز درمان است.

#### طب سوزنی و امراض رماتیسمی :

در پایان این مقاله بی‌مناسب نیست که از لحاظ ارتباط موضوع نیز اشاره‌ای به تلاشهای پزشکان سوزنی جهت پیدا کردن راهی برای درمان یا حداقل برطرف کردن درد در امراض رماتیسمی بنماییم.

شیوع عوارض داروهای NSAID بخصوص عارضه عدم تحمل معده امکان استفاده بسیاری از بیماران را از داروهای مزبور در درازمدت سلب نموده و درنتیجه عده معتبره ای از بیماران از درمان دارویی روگردان شده‌اند.

بهمین جهت در درمان امراض رماتیسمی مزمن (اعم از آرتربیتیها - آرتروزها - بورسیت‌ها و...) علاوه بر درمانهای دارویی و غیردارویی (ترموترابی - هیدروترابی - حمام پارافین و...) در چند سال اخیر درمان بطريقه طب سوزنی نیز بطرز گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته است.

کشف ترکیبات شیمیایی (اندورفین) و بالا رفتن غلظت آن درخون و غده هیپوفیز که بدنبال سوزن زدن در نقاط طب سوزنی پدید می‌آید<sup>(۶)</sup>، به این موضوع مبنای کامل‌العلمی بخشیده است (هرچند تفسیر همه آثار درمانی این طرز درمان تنها از طریق تأثیر اندورفین، هنوز قانع کننده نیست).

برابر نتایج بدست آمده در بعضی بیمارستانهای انگلستان بسیاری از عوارض مفصلی بخصوص بورسیت‌ها و تاندوسته‌های مزمن و تعدادی از استئوآرتزوژها و همچنین فیبروزیت‌ها<sup>(۷)</sup> بدرا

و باز بطور بالینی مشاهده شده که ترکیب سالیسیلات و پارا-ستامول (Benorylat) نتایج بهتری از آسپیرین تنها داشته است. و همینطور ترکیب استروئید و فنیل بوتاژون (اخیراً کمتر بکار می‌برد) آثار بالینی قویتری از فنیل بوتاژون دارد.

اخیراً بین ایندومتانسین و Haloperidol سینرژیسم دارویی را گزارش کرده‌اند (هرچند احتمال بروز عوارض دستگاه عصبی مرکزی بیشتر می‌شود).

تفویت اثر داروهای NSAID با محركهایی نظیر کافئین و آمفتابین از ارزش قابل ملاحظه‌ای برخوردار است (ترکیب آسپیرین و کافئین مدت‌های است که در پزشکی بکار می‌برد بی‌آنکه کنترل قابل توجهی از نظر وجود سینرژیسم دارویی بین آنها بعمل آمده باشد).

یک از سینرژیسم‌های جالب توجه تقویت اثر NSAIDS توسط پروبنسید Probenecid است.

مثلاً کاربرد همزمان پروبنسید و ایندومتانسین موجب افزایش غلظت پلاسمایی ایندومتانسین می‌شود، بنابراین در اینگونه موارد مقدار تجویز شده ایندومتانسین را ناید کاهش داد.

همچنین پروبنسید باعث تقویت اثر Ketoprofen و بقیه داروهای گروه NSAID می‌گردد.

#### تجویز همزمان دو داروی NSAID :

بر عکس مورد قبلی، در این باره مطالعات بسیاری شده است. اما نتایج بالینی با بررسی‌های فارمالوژیکی هماهنگ ندارد. مطابق نتایج بدست آمده از تجربیات روی حیوانات تجویز همزمان آسپیرین با داروهای خانواده پروپیونیک اسیدوتولمتین و دیکلوفنالک موجب کاهش سطح پلاسمایی داروهای اخیر می‌شود. درحالیکه تجویز توأم آسپیرین با ایبوپروفن (۳۶۰۰ میلی گرم آسپیرین و ۱۶۰۰ میلی گرم ایبوپروفن در روز) از نظر بالینی اثر جمعی (Additive) دارند. عده‌ای ادعا کرده‌اند که بین Naproxen و آسپیرین در بیماران رماتوئیدی سینرژیسم دارویی وجود دارد و عده‌ای از رماتولوژیستها با این سینرژیسم اعتقادی ندارند. همچنین در حیوانات ثابت نشده که کاربرد همزمان دو داروی NSAID تأثیر فوق العاده‌ای در کاهش پدیده التهابی داشته باشد و بر عکس ادعاهای این تجویز گاه موجب تشدید عوارض داروها می‌گردد.

رویه‌مرفته مطالعات انجام شده نتایج مشابهی را ارائه نکرده و شایسته است در تجویز همزمان دو داروی NSAID جانب احتیاط را رعایت نمود و در صورت بکاربردن باید دونوع دارو از دو خانواده مختلف NSAID باشد مثل ایندومتانسین و

**خلاصه:**

در این گفتارداروهای NSAID موجود در بازار بطور خلاصه‌ای نام برده شد و مقدار درمانی و عوارض عده آنها و همچیزی نکاتی را که هنگام تجویز این داروها باید رعایت گردد بررسی شد.

از کاربرد همزمان دو دارو از این گروه و نیز تأثیرات متقابل این داروها با تعدادی از داروهای دیگر و امکان استعمال داخلی مفصل آنها و در پایان اشاره‌ای به درمان بطریقه طب سوزنی از نظر ارتباط موضوع نمودیم.

هرچند مقاله مختصر و نقائص بسیار دارد، امید است که تاندازه‌ای مفید و قابل استفاده باشد.

بطریقه طب سوزنی بخوبی جواب داده‌اند و نتایج این طرز درمان حداقل برابر با فیزیوتراپی و گاه بهتر از آن بوده است. در ارتباط با همین بحث در ششمین کنگره جهانی طب سوزنی (پاریس ۱۹۷۹) موارد موفقیت آمیز درمان در انواع بورسته‌های مفصل شانه و بعضی از استئوآرتروزهای مفصل زانو گزارش گردید و مطابق همین گزارشها در بورسته‌های مفصل شانه نقاطی روی نصف النهارهای روده بزرگ و کوچک و عده و جهت درمان آرتربزیهای زانو نقاطی بر نصف النهارهای مثانه، کیسه صفراء و کبد سوزن زده می‌شود.

امید می‌رود که در آینده نزدیک مشکل درمان آرتربزیهای مزمن که یکی از مشکلات عدیده درمانی است تاندازه‌ای بر طرف گردد.

**REFERENCES :**

- 1- Bird, H. A., Wright, V.: *Applied Drug Therapy of the Rheumatic Diseases*. P. 18, Boston 1982.
- 2- Stone, B.: *Practical Rheumatology*. p. 186, London 1981.
- 3- Moskowitz, R.: *Clinical Rheumatology*: p. 244, 1982.
- 4- Calabro, J.: *Current Therapy*, p. 775, Massachusetts, 1980.
- 5- Bird, H. A.: Wright, V.: *Applied Drug Therapy of the Rheumatic Diseases*. p. 228, London. 1983.
- 6- Revue de Société Internationale D' Acupuncture. p. 27, 1979, Paris.
- 7- Revu d' International de Rhumatologie 1983, XIII, No. 46-1, p. 61, Paris.