

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۳۵۹۹۹



دانشگاه علوم پزشکی کرمان  
دانشکده دارو سازی و علوم دارویی  
مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس

پایان نامه دکترای عمومی دارو سازی

عنوان :

بررسی اثر ضد دردی و ضد التهابی مشتق جدید ریجید شده ۴-  
بوتوکسی بنزو پیرانی ۳ و ۴- دی هیدروکسی چالکون با تستهای  
هات پلیت، فرمالین و کاراگینین در موش سوری

توسط :

۱۳۸۹/۴/۱۷

امین فنودی

استاد راهنما  
دکتر محمدرضا حیدری  
تسبیح دراز

به راهنمایی :

دکتر محمود رضا حیدری

تقدیم به پدر و مادر عزیزتر از جانم

که هیچ چیز برای تشکر از آنها کافی نیست که بدون یاری آنها

هیچ نبودم...

شکر و سپاس فراوان از استاد کرامت‌قدر

جناب آقای دکتر محمود مناخیدی

که بارها هم‌نمائی‌شان مراد طی تحصیل یاری نمودند و تلاش و پشتکار را به من

آموختند.

تقدیم به دوستان عزیزم:

این، جوان، مهدی

## خلاصه

مقدمه: گزارشات زیادی مبنی بر اثر ضد دردی و ضد التهابی ۳ و ۴-دی هیدروکسی چالکون‌ها وجود دارد. در این تحقیق اثر ضد التهابی و ضد دردی مشتق ریجید شده ۳- (۳ و ۴-دی هیدروکسی بنزیلیدین)-۷-بوتوکسی بنزوپیران-۴-اون (مشتق بوتوکسی چالکون) با تست فرمالین، هات پلیت و کاراگنین اندازه گیری شد.

روش: دوزهای ۵۰ mg/kg، ۷۵ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg از بوتوکسی چالکون تهیه شد و بصورت داخل صفاقی به موش‌ها تزریق و اثرات ضد دردی و ضد التهابی با تست فرمالین، هات پلیت و کاراگنین اندازه گیری شد. موثرترین دوز، با مرفین و ایبوپروفن مقایسه گردید.

یافته‌ها: نتایج بدست آمده نشان می دهد که دوز ۷۵ mg/kg بوتوکسی چالکون در تست های فرمالین

و کاراگنین اثر ضد دردی و ضد التهابی قابل توجهی دارد. در تست هات پلیت نیز دوز ۷۵ mg/kg در زمانهای ۴۵ و ۶۰ دقیقه اثر ضد دردی معنی داری ایجاد نمود.

موثرترین دوز چالکون در تمام زمان ها در تست های هات پلیت و فرمالین، اثر ضد دردی کمتری نسبت به مرفین ۲/۵ mg/kg داشت. داروی مذکور در تست هات پلیت در زمانهای ۴۵ و ۶۰ دقیقه و در تست فرمالین در زمان ۵-۱۰ دقیقه اثر ضد دردی بیشتری نسبت به ایبوپروفن ۲۰۰ mg/kg داشت، ولی در فاز مزمن تست فرمالین اثر ضد دردی تقریباً برابر با ایبوپروفن بود. در تست کاراگنین اثر ضد التهاب بوتوکسی چالکون در ساعات اول و سوم بیشتر از مرفین و ایبوپروفن بود که نشان می دهد اثر ضد التهابی این دارو بیشتر از اثر ضد دردی آن می باشد. اثرات خواب آلودگی در دوزهای ۷۵ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg در موش‌ها مشاهده شد.

بحث و نتیجه گیری: نتایج نشان می دهد که با تغییر روی ساختمان DHC ها، می توان به ترکیبات مؤثرتری نیز دست یافت که در نهایت، جهت استفاده از آن به عنوان داروی مسکن نیاز به مطالعات بالینی بیشتری دارد.

کلمات کلیدی: ۳- (۳و۴-دی هیدروکسی بنزیلیدین)-۷- بوتوکسی بنزوپیران-۴-ا، ضد التهابی، ضد دردی، موش سوری

### *Summary*

**Introduction:** There are many reports indicating the analgesic and anti inflammatory effects of 3, 4-dihydroxy chalcones. In this study analgesic and anti-inflammatory effects of rigid derivative 3-(3,4-dihydroxybenzylidene)-7-botoxy benzopyran-4-one (3,4- DHC), were evaluated by Formalin, Hot plate and Carageenan tests.

**Methods:** Doses of 50, 75 and 100 mg/kg of 3,4- DHC prepared and was injected intraperitoneally to mice and the analgesic and anti inflammatory effects evaluated by Formalin, Hotplate and Carageenan tests. Effective dose compared with Morphine and Ibuprofen.

**Results:** The result showed that, botoxy chalcone at the dose of 75mg/kg induced significant anti nociception and anti inflammation in Formalin and Carageenan tests.

The results showed that, at the dose of 75mg/kg of 3, 4-DHC induces significant analgesia in 45 and 60 minutes in hot plate test.

The analgesic effect of the most effective dose of 3, 4- Dihydroxy chalcone was lower than morphine (2.5 mg/kg) in both Formalin and Hot plate tests.

The analgesic effect of DHC was higher than Ibuprofen (200mg/kg) in 0-5 minute in Formalin test and in 45 and 60 minutes in Hot plate test, but in chronic phase of Formalin test was nearly equal to Ibuprofen.

In Carageenan test, the anti inflammatory effect of 3, 4-DHC was higher than Ibuprofen (200mg/kg) and morphine (2.5 mg/kg) in the first and third hours. Therefore it seems

that 3,4-DHC has better anti-inflammatory effect rather than analgesic effect. The doses of 75 and 100 mg/kg , induced lethargy in mice.

**Conclusion:** The results showed that the modification of this structure of DHC, lead to a more effective drivative with significant analgesic effect and but it need clinical trials to be used as an analgesic drug.

**Key words:** 3-(3,4-dihydroxybenzylidene)-7-botoxy benzopyran-4-one, Anti inflammation, Anti nociception, Mice.



## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
خلاصه فارسی.....	I
خلاصه انگلیسی.....	III
فهرست مطالب.....	V

## فصل اول: مقدمه

۱-۱- هدف و انگیزه.....	۲
۲-۱- التهاب.....	۳
۳-۱- درد.....	۴
۱-۳-۱- تعریف درد.....	۴
۲-۳-۱- انواع درد و کیفیت آنها.....	۴
۳-۳-۱- گیرنده‌های درد و تحریک آنها.....	۵
۴-۳-۱- ماهیت غیر سازشی گیرنده‌های درد.....	۵
۵-۳-۱- مسیر هدایت پیام‌های درد به دستگاه مرکزی اعصاب.....	۶
۶-۳-۱- درک درد.....	۶
۷-۳-۱- مکانیسم‌های کنترل مرکزی حس درد.....	۷
۴-۱- داروهای ضد درد.....	۸
۱-۴-۱- داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs).....	۸

عنوان	صفحه
۱-۴-۲- داروهای مسکن اپیوئیدی .....	۹
<b>فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها</b>	
۱-۲- دستگاه‌ها، وسایل و مواد مورد استفاده .....	۱۳
۱-۱-۲- لوازم و دستگاه‌ها .....	۱۳
۲-۱-۲- مواد مورد استفاده .....	۱۳
۲-۲- روش کار .....	۱۴
۱-۲-۲- حیوان مورد آزمایش و شرایط آزمایشگاهی نگهداری حیوانات .....	۱۴
۲-۲-۲- تهیه محلول‌های تزریقی مشتق پروپوکسی دی هیدروکسی چالکون .....	۱۴
۳-۲-۲- آزمون‌های فارماکولوژی جهت بررسی اثرات ضد-دردی و ضد-التهابی .....	۱۵
۱-۳-۲-۲- تست فرمالین Formalin test .....	۱۵
۲-۳-۲-۲- آزمون Hot Plate .....	۱۶
۳-۳-۲-۲- تست کاراگینین Carageenan test .....	۱۷
۴-۲-۲- آنالیز آماری .....	۱۸

### فصل سوم: نتایج

۱-۳- مقایسه اثر ضد درد دوزهای مختلف بوتوکسی دی هیدروکسی چالکون با گروه حامل در فاز حاد به روش فرمالین .....	۲۱
۲-۳- مقایسه اثر ضد التهابی و ضد درد دوزهای مختلف بوتوکسی دی هیدروکسی چالکون با گروه حامل در فاز مزمن به روش فرمالین .....	۲۱

عنوان	صفحه
۳-۳- مقایسه پاسخ ضد دردی مؤثرترین دوز بوتوکسی دی هیدروکسی چالکون با مرفین و ایبوپروفن به روش فرمالین در فاز حاد.....	۲۲
۴-۳- مقایسه پاسخ ضد التهابی و ضد دردی مؤثرترین دوز بوتوکسی دی هیدروکسی چالکون با مرفین و ایبوپروفن به روش فرمالین در فاز مزمن.....	۲۲
۵-۳- مقایسه اثر ضدالتهابی دوزهای مختلف بوتوکسی دی هیدروکسی چالکون با گروه حامل با تست کاراگینین.....	۲۳
۶-۳- مقایسه اثر ضدالتهابی مؤثرترین دوز بوتوکسی دی هیدروکسی چالکون با مرفین و ایبوپروفن با تست کاراگینین.....	۲۳
۷-۳- مقایسه پاسخ ضد دردی مؤثرترین دوز بوتوکسی دی هیدروکسی چالکون با مرفین و ایبوپروفن به روش Hot plate.....	۲۴

### فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۱-۴- بحث و نتیجه گیری.....	۳۴
۲-۴- پیشنهادات.....	۴۰

### فصل پنجم: منابع

منابع.....	۴۲
------------	----

# فصل اول

مقدمه

## ۱-۱- هدف و انگیزه

التهاب یک جزء مهم از سازوکارهای دفاعی بدن و یک پاسخ محافظتی و طبیعی در برابر آسیب ناشی از عوامل میکروبیولوژیک، ضربه، مواد شیمیایی و هر پدیده ای دیگر از خود نشان می دهند (۱، ۲ و ۳). پدیده التهاب بدون توجه به ماهیت عامل آسیب رسان بوجود می آید. التهاب حاد، پاسخ ابتدائی به آسیب بافت بوده و با واسطه آزاد شدن هیستامین، برادی کینین، سروتونین، پروستاگلاندین ها و لکوترین ها ایجاد می شود. در التهاب مزمن واسطه هایی مانند ایتروکین ها،  $TNF\alpha$  و ایتروفرون ها آزاد می شوند که در التهاب حاد نقش مهمی ندارند و باعث ایجاد درد و تخریب بافت ها می شوند (۲ و ۴). پروستاگلاندین ها و پروستاگلین ها به واسطه آنزیم سیکلو اکسیژناز از آراشیدونیک اسید تولید می شوند که اثرات مختلفی بر عروق خونی، پایانه های عصبی و سلول های دخیل در التهاب دارند. مسیر لپوآکسیژناز متابولیسم آراشیدونیک اسید، باعث ایجاد لکوترین ها می شود که اثر کموتاکتیک پر قدرت بر ائوزینوفیل ها و ماکروفاژ ها دارند. با توجه به این که با مهار آنزیم های سیکلوآکسیژناز و لپوآکسیژناز، می توان فرآیند التهاب را کنترل نمود امید ها در مورد درمان انواع بیماریهای التهابی و آلرژیک افزایش یافته است (۱، ۴ و ۵).

درد اصولاً یکی از مکانیسم های دفاعی بدن می باشد و زمانی ایجاد می شود که بافت های بدن تخریب شوند و بدین ترتیب موجب واکنش شخص برای دفع محرک درد زای می شود (۶).

امروزه از داروهای ضد درد و ضد التهاب صنعتی، جهت کاهش درد و التهاب استفاده می شود که با احتمال بروز عوارض جانبی از جمله ایجاد وابستگی، ایجاد زخم های گوارشی و عوارض دیگر همراه است. لذا تلاش برای کشف داروهایی که علاوه بر داشتن کارایی مطلوب، عوارض نامطلوب کمتری

نیز داشته باشند، یکی از اولویت های تحقیقاتی دنیا به حساب می آید و انتشار مقالات متعدد در زمینه بررسی داروهای ضد درد و ضد التهاب گواه مطالب فوق می باشد (۸، ۷ و ۹).

طی تحقیقات اخیر توسط پژوهشگران، گزارش شده بوتوکسی چالکون ها نقش مهمی در کاهش التهاب ایفا می کنند. بوتوکسی چالکون ها آنزیم های سیکلواکسیژناز و ۵-لیپواکسیژناز را در اپی دیدیم موش مهار می کنند و همچنین با مهار آنزیم inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS)، سنتز NO را مهار می کنند و از تولید اینترفرون گاما نیز جلوگیری می کنند (۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴ و ۱۵). در ضمن بوتوکسی چالکون ها پس از مصرف سیستمیک به سرعت متابولیزه شده و سمیت زیادی ندارند (۵ و ۱۶).

با توجه به تحقیقات و مقالات متعدد می توان نتیجه گرفت که مشتقات مختلف بوتوکسی چالکون، اثر ضد التهابی و ضد دردی مطلوب دارند که بایستی روی ترکیبات مختلف ریجید شده از چالکون ها تحقیق کرد (۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰ و ۲۱).

در این تحقیق اثرات ضد التهابی و ضد دردی ترکیب جدید ریجید شده ۳- (۳ و ۴- دی هیدروکسی بنزیلیدین)-۷- بوتوکسی بنزوپیران-۴-اون (مشتق بوتوکسی چالکون) به صورت *in vivo* با تست فرمالین، هات پلیت و کاراگینین در موش سوری نر سفید مورد بررسی قرار می گیرد که در نهایت پس از انجام تحقیقات تکمیلی می تواند منجر به ارائه پیشنهاد های لازم برای یک داروی جدید ضد درد و ضد التهاب شود.

## ۱-۲- التهاب

هنگامی که بافت ها بر اثر عوامل میکروبیولوژیک، ضربه فیزیکی، مواد شیمیایی، گرما یا هر پدیده دیگر آسیب ببینند، مواد متعددی از آنها رها می شود که سبب تغییرات ثانویه در بافت می گردد، به

مجموعه این تغییرات بافتی التهاب می گویند. مشخصات التهاب عبارتند از: ۱- اتساع عروق خونی و در نتیجه افزایش جریان خون موضعی، ۲- افزایش نفوذپذیری مویرگ ها به همراه انتشار مقدار زیادی مایع به درون فضاهای میان بافتی، ۳- غالباً لخته شدن مایع در فضاهای میان بافتی به علت نشت مقادیر بیش از حد فیبرینوژن و سایر پروتئین ها از مویرگ ها، ۴- مهاجرت تعداد زیادی گرانولوسیت و مونوسیت به درون بافت، ۵- تورم سلول های بافت آسیب دیده.

التهاب با توجه به نوع فرایند آن توسط واسطه های شیمیایی متعددی صورت می گیرد که عبارتند از: هیستامین، برادی کینین، سروتونین، پروستاگلاندین ها، فرآورده های واکنشی دستگاه انعقاد خون و چندین ماده هورمونی به نام لنفوکین که از سلول های T حساس شده آزاد می شوند. یکی از نخستین نتایج فرآیند التهاب محصورسازی ناحیه آسیب دیده از بافت های مجاور است که نهایتاً گسترش باکتری ها و فرآورده های سمی را به تأخیر می اندازد. التهاب در واقع تلاش بدن برای غیرفعال کردن و

یا تخریب ارگانیسم های مهاجم، حذف مواد محرک و فراهم آوردن تمهیدات لازم برای بازسازی بافت است (۱، ۲۳، ۲۲ و ۲۴).

۱-۳-۱- درد

۱-۳-۱- تعریف درد

درد بطور عمده یک مکانیسم طبیعی و دفاعی بدن است و هنگامی که بافت دچار آسیب می شود، به وجود می آید و موجب می شود که فرد برای دفع عامل دردزا واکنش نشان دهد (۶).

### ۱-۳-۲- انواع درد و کیفیت آنها

درد به دو نوع عمده تقسیم می‌شود: درد سریع و درد آهسته .

درد سریع حدود ۱/۱ ثانیه پس از بروز محرک در دز احساس می‌شود، در حالی که درد آهسته حداقل یک ثانیه بعد از اعمال محرک در دز احساس می‌شود و سپس به تدریج طی چند ثانیه و یا حتی چند دقیقه افزایش پیدا می‌کند. درد سریع در اکثر بافت‌های عمقی بدن احساس نمی‌شود. درد آهسته معمولاً با تخریب بافتی همراه است. چنین دردی به آزرده‌گی‌های طولانی‌مدت و غیرقابل تحمل منجر می‌شود. این نوع درد در پوست و همچنین تقریباً در تمام اعضا یا بافت‌های عمقی بدن می‌تواند ایجاد شود (۶).

### ۱-۳-۳- گیرنده‌های درد و تحریک آنها

تمام گیرنده‌های درد، پایانه‌های عصبی آزاد هستند که برای دریافت تحریکات دردناک اختصاص یافته‌اند و در تمامی بافت‌های بدن به جزء مغز وجود دارند. گیرنده‌های درد با سه نوع محرک مکانیکی، حرارتی و شیمیایی تحریک می‌شوند، در نتیجه این گیرنده‌ها را به سه نوع مکانیکی، حرارتی و شیمیایی تقسیم بندی می‌کنند. درد سریع عموماً در اثر محرک‌های مکانیکی و حرارتی ایجاد می‌شود، در حالی که درد آهسته می‌تواند توسط هر سه نوع محرک برانگیخته گردد.

محرک‌های شیمیایی مانند سروتونین، هیستامین، برادی‌کینین، استیل‌کولین، آنزیم‌های پروتئولیتیک، یون‌های پتاسیم و اسیدها از طریق ایجاد آسیب بافتی و یا ایسکمی منجر به بروز درد می‌شوند. همچنین پروستاگلاندین‌ها و ماده P باعث ازدیاد حساسیت گیرنده‌های درد می‌شوند ولی مستقیم □ آنها را تحریک نمی‌کند (۶و۲۵).



### ۱-۳-۴- ماهیت غیر سازشی گیرنده های درد

گیرنده های درد بر خلاف بیشتر گیرنده های حسی بدن، در مقابل محرک دردزا سازش پیدا نمی کنند. در واقع تحریک فیبرهای درد در برخی شرایط به تدریج افزایش می یابد، این افزایش حساسیت گیرنده های درد را، پر دردی می گویند. این عدم سازش گیرنده های درد باعث خواهد شد تا زمانی که محرک آسیب رسان دردزا وجود دارد، شخص از آن با خبر می ماند (۶).

### ۱-۳-۵- مسیر هدایت پیام های درد به دستگاه مرکزی اعصاب

با توجه به اینکه گیرنده های درد از نوع پایانه های عصبی آزاد هستند، ولی از مسیر مجزا برای ارسال پیام به دستگاه مرکزی اعصاب استفاده می کنند.

مسیر اول: فیبرهای میلین دار که از نوع آ- دلتا (A-δ) هستند، با قطر ۵-۱ میکرون و سرعت هدایت

۳۰-۶ متر در ثانیه است که به فیبرهای سریع موسومند که عمدتاً هدایت ایмпالس های مربوط به درد

سریع به سمت نخاع را بر عهده دارند. این درد غالباً تیز و سوزنی می باشد و به سرعت از بین می رود.

مسیر دوم: فیبرهای بدون میلین که از نوع C هستند، با قطر ۱/۵-۰/۲ میکرون و سرعت هدایت

۲-۰/۵ متر در ثانیه که به فیبرهای آهسته موسومند و انتقال درد مزمن را بر عهده دارند.

این سیستم دو گانه عصب گیری درد باعث می شود که درد ناشی از محرک دردزا غالباً به صورت

مضعف احساس شود. درد سریع، فرد را سریعاً از محرک آسیب رسان مطلع می کند ولی درد

آهسته، معمولاً با گذشت زمان به تدریج بیشتر می شود. این احساس در نهایت به صورت دردی

زجر آور، طولانی و غیر قابل تحمل درمی آید و فرد را وادار به رفع علت می سازد (۲۵و۶).

## ۱-۳-۶- درک درد

به نظر می‌رسد درک درد به طور عمده بایستی در مراکز تحتانی مغز مانند سیستم مشبک و تالاموس صورت گیرد. ظاهراً نواحی تحتانی، در درک درد زجرآور اهمیت دارند، زیرا در حیواناتی که ارتباط مزانسفال آنها با مراکز بالاتر قطع شده، شواهدی از درد زجرآور را در صورت آسیب دیدن هر نقطه‌ای از بدن نشان می‌دهند.

سیستم عصبی انسان توانایی ارائه نسبتاً دقیقی از محل درد سریع را در اختیار دارد، اما در مورد درد آهسته نمی‌توانیم بطور جزئی و در یک نقطه مشخص از بدن آن را احساس کنیم (۶).

## ۱-۳-۷- مکانیسم‌های کنترل مرکزی حس درد

سیستم‌های ویژه‌ای برای تنظیم و کنترل پیام‌های آوران حس درد در سیستم عصبی انسان وجود دارد:

۱- تحریک الکتریکی نقاط خاص در مغز می‌تواند بسیاری از پیام‌های قوی درد را که از ریشه‌های خلفی نخاع وارد می‌شوند، به طور کلی مهار کند.

۲- واسطه‌های شیمیایی از قبیل انکفالین و سرتونین که نقش مهم‌تری دارند، و به طور طبیعی در انتهای بعضی نورون‌های مرکزی ساخته و رها می‌شوند و می‌توانند درد را متوقف سازند.

این مواد به گیرنده‌های مخصوص خود متصل می‌شوند. این گونه تسکین ممکن است توسط داروهای ضد مرفینی و ضد انکفالین‌ها (مثلاً نالوکسان) حذف شده یا از بروز آن جلوگیری شود.

بسیاری از فیبرهای عصبی مشتق شده از نواحی مختلف مغز مانند هسته‌های دور بطنی و هسته سجافی بزرگ، در صورت تحریک انکفالین آزاد می‌سازند و نیز فیبرهای برخاسته از این نواحی که به شاخه خلفی نخاع منتهی می‌شوند، از پایانه خود سرتونین ترشح می‌کنند. سرتونین نورون‌های

موضعی نخاع را وادار به ترشح انکفالین می‌سازد. انکفالین باعث مهار پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی

در هر دو دسته فیبرهای درد نوع Aδ و نوع C می شود. تا کنون حدود ۱۲ ماده شبه افیونی درون زاد، در نقاط مختلف دستگاه عصبی شناسائی شده است (۱، ۲۷۶).

#### ۴-۱- داروهای ضد درد

مهمترین داروهایی که برای تسکین و تخفیف درد به کار می روند، شامل دو گروه زیر هستند:

##### ۱- داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی

##### ۲- داروهای مسکن اپیوئیدی

#### ۱-۴-۱- داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs)

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی عمدتاً با مهار آنزیم های سیکلواکسیژناز (و نه آنزیم های لیپواکسیژناز) عمل می کنند و این عمل باعث مهار سنتز پروستاگلاندین ها شده و در نتیجه درد تسکین می یابد. این داروها بیشتر در تسکین دردهای خفیف تا متوسط موثر هستند، به ویژه هنگامی که درد حاصل آسیب بافتی و التهاب باشد. اثر این داروها خیلی کمتر از داروهای مسکن اپیوئیدی است، اما در دردهای مزمن بعد از جراحی این داروها اثر بهتری نشان می دهند.

سالیسیلات ها می توانند از حساس شدن گیرنده های درد به محرک های شیمیایی و مکانیکی جلوگیری کنند، بطوریکه اسپرین که سر دسته این گروه از داروهاست، می تواند تحریکات درد را در مناطق ساب کورتیکال (تلاموس و هیپوتلاموس) و نخاع سرکوب کند. سالیسیلات ها همچنین موجب کاهش حساسیت عروق به برادی کینین و هیستامین، تغییر در میزان لنفوکین ها از لنفوسیت های T و مقابله با وازودیلاتاسیون می شوند و برخی از آن ها نیز موجب مهار کموتاکسی، تولید اینترلوکین ۱، کاهش تولید رادیکال های آزاد و سوپر اکسید و تداخل با حوادث داخل سلولی با واسطه کلسیم می شوند.

اصلی‌ترین عارضه جانبی این دسته از داروها تحریک معدی است که ممکن است باعث ایجاد زخم معده و خونریزی شوند. این اثر از آنجا ناشی می‌شود که  $PGF_2$  و  $PGE_{2\alpha}$  موجب تحریک سنتز و قوام موکوس معده و روده کوچک می‌شوند و از طرفی درحالت طبیعی پروستاگلندین  $PGI_2$  ترشح اسید معده را مهار می‌کند. وقفه در سنتز این واسطه‌های شیمیایی موجب افزایش ترشح اسید معده و همچنین کاهش محافظت مخاطی شده و لذا باعث ایجاد ناراحتی و درد، زخم و یا خونریزی در ناحیه اپی گاستر می‌شود. در دوزهای معمول آسپرین، به طور روزانه ۳ الی ۸ میلی لیتر خون از طریق مدفوع دفع می‌شود. این داروها با تاثیر بر عروق کلیه، موجب احتباس سدیم و آب می‌شوند و علاوه بر این ممکن است در برخی بیماران افزایش فشار خون و هیپرکالمی و نفرت بینابینی نیز ایجاد شود.

در مسمومیت خفیف با سالیسیلات‌ها عوارض و علائم سالیسیلیسم شامل تهوع، استفراغ، سردرد، گیجی و وزوز گوش ایجاد می‌شود. وقتی دوز بالایی از سالیسیلات‌ها تجویز می‌شود ممکن است سمیت سالیسیلاتی شدیدی ایجاد شود که علاوه بر علائم فوق بیمار دچار بی‌قراری، توهم، تشنج، کوما، اسیدوز تنفسی و متابولیک شده و حتی مرگ ناشی از نارسائی تنفسی نیز ممکن است رخ دهد (۲۸،۱ و ۲۹).

#### ۱-۴-۲- داروهای مسکن اپیوئیدی

اپیوئیدها ترکیبات طبیعی و یا سنتتیکی هستند که موجب اثرات شبه مرفینی می‌شوند. این داروها با اتصال به گیرنده‌های اختصاصی اپیوئیدی در سیستم عصبی مرکزی اثرات خود را اعمال می‌کنند. اثر این داروها تقلید از فعالیت واسطه‌های عصبی پتیدی درون زاد از قبیل اندورفین و انکفالین است.