مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية

د. محمود الجوبي

محتوى مجاني غير مخصص للبيع التجاري

المداواة السريرية | clinical pharmacology

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

نعود إليكم بمحاضرتنا هذه لنتحدث عن زمرة دوائية بالغة الأهمية، مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية

أعطى الدكتور هذه المحاضرة بإيجاز شديد لكنه مطالب بها كاملة، علما أنها غير موجودة في أرشيف الشام واعتمد الدكتور محاضرة د. أحمد بكور من العام السابق

الفهرس

العنوان	الصفحة
الالتهاب	3
البروستاغلاندينات	3
سبيل السيكلوأوكسيجيناز	5
سبيل الليبوأوكسيجيناز	6
تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية	6
مشتقات حمض البروبيونيك	14
مثبطات COX 2 التفضيلية	17
مثبطات COX 2 الانتقائية	17

مقدمة

- ❖ **الالتهاب** هو استجابة طبيعية تحمي الأنسجة من الأذيات المحدثة بالرضوض الفيزيائية والمواد الكيميائية الضارة والعوامل الإنتانية
- ❖ يمثل الالتهاب دور الجسم الهادف إلى تعطيل أو تخريب العوامل الغازية وإزالة المواد المهيجة مما يتيح الفرصة لترميم أنسجته
- ❖ عادة ما تتوقف العملية الالتهابية عند حدوث الشفاء التام ولكن التحريض غير الملائم لجهاز المناعة قد يؤدي إلى التهاب كما في التهاب المفاصل الرثياني
- ❖ **مثال:**
  - في الحالة الطبيعية يمكن لجهاز المناعة أن يميز بين الذات والغير أما في التهاب المفاصل الرثياني فإن كريات الدم البيضاء تعتبر الغشاء الزليلي (النسيج الذي يغذي الغضروف والعظم) للمفصل جسما غريبا وتبدأ هجوماً التهابياً، يؤدي تفعيل الكريات البيضاء إلى تفعيل اللمفاويات التائية والتي تقوم بتجميع الوحيدات و البالعات و التي بدورها تفرز في الجوف الزليل السايتوكينات المحرضة على الالتهاب بما فيها العامل المنخر للأورام ألفا و الانترلوكين يؤدي هذه السايتوكينات إلى:
  - زيادة الارتشاح الخلوي في البطانة بسبب تحرر الهيستامين والكينينات والبروستاغلاندينات الموسعة للأوعية
  - زيادة إنتاج البروتين الارتكاسي C من قبل الخلايا الالتهابية (وهو واسم التهابي)
  - زيادة إنتاج وتحرر الأنزيمات الحالة للبروتين (انزيمات الكولاجيناز والميتالوبروتيناز) من قبل الخلايا الغضروفية (المسؤولة عن المحافظة على الغضروف) مؤدية إلى تحلل الغضروف وتضييق المسافة المفصلية زيادة نشاط كاسرات العظم مؤدية إلى تآكلات بؤرية في العظم ونقص تمعدن العظم حول المفاصل تظاهرات مرضية جهازية تشمل القلب والرئتين والكبد
  - أيضا تشارك الخلايا البائية في الالتهاب وتنتج العامل الرثياني وأضداد ذاتية أخرى بهدف استمرار الالتهاب.

تؤدي هذه الآليات الالتهابية إلى أذية نسيجية مترقية تتمثل في أذيات وتآكلات في المفصل وعجز وظيفي وألم وانخفاض نوعية الحياة.

الالتهاب

- ❖ في الالتهاب تحدث خمسة مظاهر سريرية اشتقت تسميتها من الأصل اللاتيني وهي:
  - ☜ الاحمرار Rubor (redness)
  - ☜ الحرارة Calor (heat)
  - ☜ الألم Dolor (pain)
  - ☜ نقص الوظيفة Functio laesa (loss of function)

☜ التورم Tumor (swelling)

البروستاغالنديناتات

- ❖ تعمل جميع مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية من خلال تثبيط اصطناع البروستاغالنديناتات ولهذا فإن فهم عمل هذه الأدوية يتطلب معرفة تأثيرات وكيفية اصطناع البروستاغالنديناتات في الجسم
- ❖ وهي مشتقات للحموض الدسمة غير المشبعة ذات البنية الحلقية والحاوية على 20 ذرة كربون

دور البروستاغالنديناتات كوسائط موضعية (Mediators Local):

- ❖ يتم إنتاج البروستاغلانديناتات والمركبات المتعلقة بها بكميات صغيرة في جميع الأنسجة عمليا
- ❖ وهي عموما تؤثر موضعيا في الأنسجة (أي حيث أنتجت) وتستقلب بسرعة إلى منتجات غير فعالة في مقرات تاثيرها ولهذا فإنها لا تتواجد في تراكيز هامة في الدوران
- ❖ يعد كل من الثرومبوكسان و اللوكوترينات و HpETE(hydroperoxyeicosatetraenoic acid مركبات شحمية تصطنع من الطليعة نفسها للبروستاغلانديناتات وتستخدم كسبل حيوية مختلفة

اصطناع البروستاغالنديناتات:

- ❖ يعد **الحمض الدسم الأراشيدونيك** ذي **العشرين** ذرة كربون الطليعة الرئيسية للبروستاغلانديناتات والمركبات المتعلقة به
- ❖ حمض الأراشيدونيك هو حمض دهني أوميغا-6 (ω -6) متعدد عدم الإشباع (4 روابط مزدوجة) وهو مشتق من حمض الأراشيديك.
- ❖ اشتقت التسمية في كل من حمض الأراشيدونيك وحمض الأراشيديك من الكلمة اللاتينية arachis والتي تعني فستق العبيد حيث أن حمض الأراشيديك يوجد كمكّون فيها، في حين أن حمض الأراشيدونيك لا يوجد بشكل طبيعي ولا في فستق العبيد ولا في النباتات الأخرى.
- ❖ يتحرر حمض الأراشيدونيك من جزيئات الدهن الفوسفوري عن طريق الإنزيم PLA2 فوسفوليباز A2 والذي يفصم الحمض الدهني، كما يتشّكل ثنائي الغليسيريد عن طريق ليباز ثنائي أسيل الغليسيرول.
- ❖ لا يعد حمض الأراشيدونيك من الأحماض الدهنية الأساسية، وهو لا يوجد بشكل طبيعي في النباتات، ولكن يوجد في الأغذية ذات المصدر الحيواني مثل اللحوم والبيض ومشتقات الحليب.
- ❖ ينتج هذا الحمض عند الحيوانات من الحمض الدهني الأساسي حمض اللينولييك (حمض زيت الكتان)، وذلك عبر حمض غاما-لينولينيك (GLAوحمض ثنائي هومو-غاما-لينولينيكDGLA)
- ❖ يكثر وجود حمض الأراشيدونيك في الدهون الفوسفورية في الأغشية الخلوية، وخاصة في مناطق الدماغ والعضلات والكبد.

❖ يتم استقلاب حمض الأراكيدونيك في جسم الإنسان بإحدى ثالث طرق:

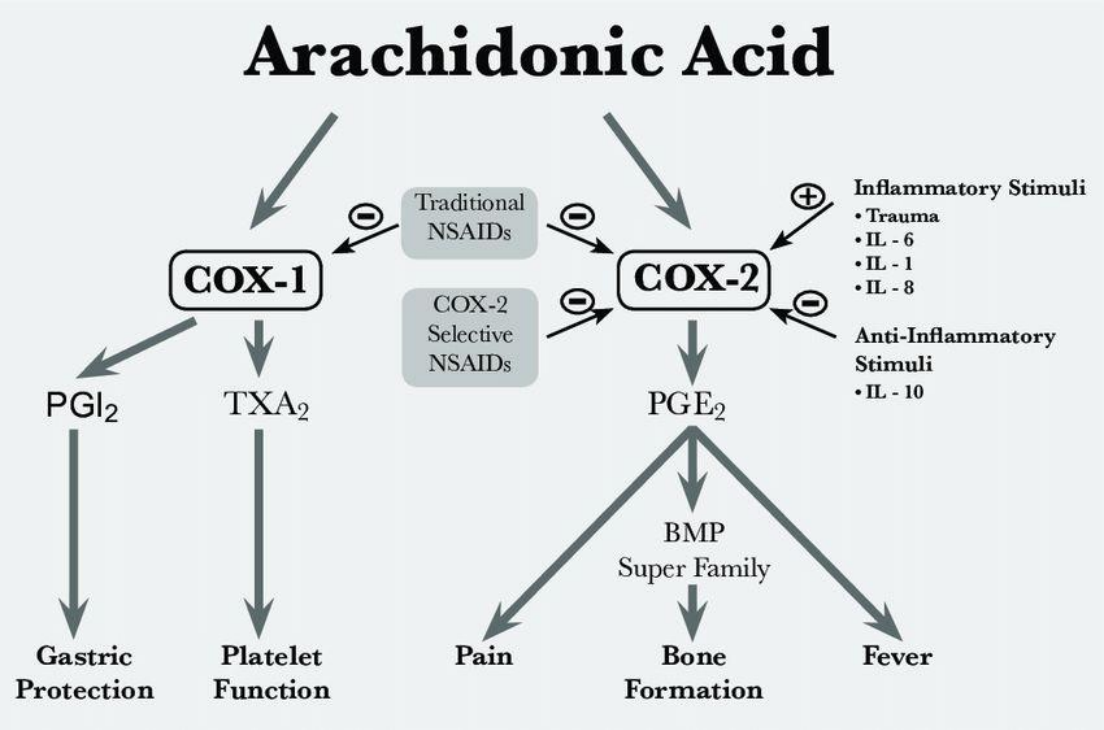
- عبر إنزيمات سيكلوأكسجيناز لتعطي مركبات بروستاغلاندين
- عبر إنزيمات ليبوأكسجيناز لتعطي مركبات لوكوترين
- عبر سيتوكروم بي450 تحدث عملية تشكيل إيبوكسيد أو إضافة هيدروكسيل ليعطي مركبات EETsأو HETEs.

دور البروستاغالنديات في الجسم

❖ تعمل البروستاغلانديات ومستقبلاتها داخلية المنشأ كمركبات إشارة موضعية تعدل من استجابة نمط معين من الخلايا وتختلف تأثيراتها كثيرا بحسب الأنسجة المختلفة

مثال يؤدي تحرر الترومبوكسان A2 من الصفيحات إلى تحريض دخول عدد جديد منها في عملية التراص الصفيحي بينما تحدث مستوياته المرتفعة في أنسجة أخرى استجابة مختلفة ففي العضلة الملساء يؤدي إلى تقلص فيها

❖ كما تصنف البروستاغلانديات من بين الوسائط الكيميائية التي تتحرر في سياق العمليات الالتهابية والتحسسية



سبيل السايكلوأوكسيجيناز

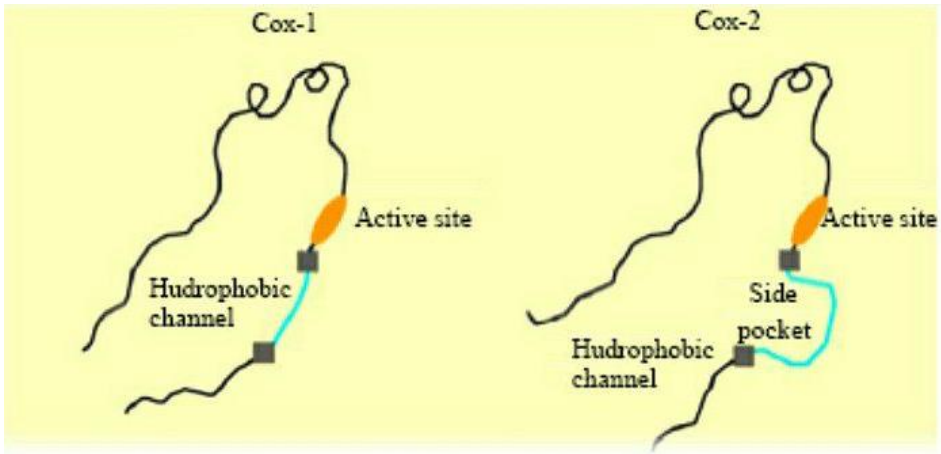
❖ تصطنع جميع البروستاغالاندينات ذات البنية الحلقية (البروستاغالنديناتـ البروستاسايكلينات والترومبوكسانات) ضمن سبيل السايكلوأوكسيجيناز:

❖ يحول الـ COX حمض الأراشيدونيك إلى بروستاغلاندين PGH2 ، طليعة السلسلة الثانية من البروستانوئيدات.

❖ تحتوي هذه الأنزيمات على موقعين فعالين:

- هيم hemeذو فعالية بيروكسيداز، مسؤول عن إرجاع PGG2إلى PGH2 .
- موقع سيكلوأوكسجيناز حيث يتحول حمض الأراشيدونيك إلى بروستاغلاندين هيدروبيروكسي بروستاغلاندين G2 أو (PGG2).

❖ عرف حاليا ثلاث إيزوفورمات: COX-3 وCOX-2 و COX-1
❖ تعبر النسج المختلفة عن مستويات مختلفة من COX-1 و COX-2 رغم أن كال الأنزيمين يعاملن بشكل أساسي
❖ بنفس الأسلوب، إلا أن التثبيط الانتقائي يمكن أن يؤدي إلى اختلاف في التأثيرات الجانبية.
❖ يعتبر COX-1 أنزيم بنيوي constitutive ، يوجد في معظم خلايا الثدييات و هو المسؤول عن اصطناع البروستانوئيدات وهي أنزيمات حماية تنظم العمليات الخلوية العادية كحماية الخلايا المعدية العادية و الاستتباب
❖ الدموي والوظيفة الكلوية .
❖ من ناحية أخرى COX-2 هو مكون أساسي في بعض النسج كالدماغ والكلية والعظام ويعد أنزيما في البالعات الكبيرة المفعلة والخلايا الأخرى في مواقع الالتهاب.
❖ مواقع ارتباط الركائز والتحفيز مختلفة قليلا بين COX-2 و COX-1 فمثال يملك COX – 2 قناة ركيزة مرنة و كبيرة، مقارنة مع COX – 1 كما أنه يملك مقرا واسعا يمكن للمثبطات أن ترتبط به.



❖ إن الاختلافات البنيوية بين COX – 1 و COX – 2 أتاحت المجال لظهور مثبطات COX – 2الاصطفائية و هناك ميزة أخرى لـ COX – 2 هي أن وجودها في الأنسجة يتثبط الستيروئيدات القشرية السكرية و الذي قد يظهر في سياق تأثيرها الهام المضاد للالتهاب.
❖ تعد مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs التقليدية المثبطات الرئيسية للـ COX
❖ إنّ مثبطات الـ COX التقليدية غير انتقائية وتقوم بتثبيط كل أنواع الـ COX ويكون لتثبيط اصطناع البروستاغلاندين و الترومبوكسان تأثير بتقليل الالتهاب، وكذلك بتأثيرات خافضة للحرارة ومضادة للتخثر antithrombotic ومسكنة.
❖ يعد تهيج الغشاء المخاطي من أكثر التأثيرات الضارة شيوعا NSAIDsعلى اعتبار أن للبروستاغلاندينات عادةً دور وقائي في السبيل الهضمي. بعض مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية هي أيضاً أدوية حامضية وهذا قد يسبب ضرر إضافي على الجهاز الهضمي.

- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأحدث الانتقائية للـ COX-2هي الميزة الأساسية للـ celecoxib و rofecoxib والأفراد الأخرى لهذه الزمرة الدوائية.
- بما أن COX-2 نوعية للنسيج الملتهب، يترافق بتخريش معدي أقل بكثير مع مثبطات COX-2 ،مع خطورة منخفضة للتقرح الهضمي.
- لا يبدو أن انتقائية COX-2 تنفي التأثيرات الجانبية الأخرى للـ NSAIDs ،غالباً وعلى نحو خاص خطورة مرتفعة للفشل الكلوي، وهناك دليل يدل على زيادة في خطورة النوبات القلبية والخثار والسكتة من خلال زيادة الترومبوكسان غير المتوازنة مع البروستاسايكلينات(التي تنخفض بواسطة تثبيط COX-2) سُحب Rofecoxi عام 2004 بسبب هذه المشاكل.
- بعض مضادات الالتهاب اللاالستيروئيدية الانتقائية للـCOX-2 ،مثل celecoxibو etoricoxib ،ما زالت في السوق.

سبيل الليبو أوكسيجيناز

- يمكن أن تتبادل عدة أنزيمات ليبوأكسجيناز عملها على حمض الأراشيدونيك لتعطي 5 HPTET، 12HPTET، HPTET15 و التي تعد مشتقات بيروكسيدية غير ثابتة تحول بدورها إلى المشتقات الهيدروكسيلية الموافقة HETES1 أو لوكوترينات أو ليبوكسينات بحسب النسيج.
- تفيد الأدوية المضادة للوكوترينات مثل زيليوتون والزافيرلوكاست والمونتيلوكاست في علاج الربو.

تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

A. السالسيلات: Na.salicylate salicylamide Aspirin Diflunisal
B. Ketorolac Diclofenac : Phenyl Acetic acid
C. Piroxicam : Oxicams
D. مشتقات البيرازولون : Analgin Phenylbutazone Oxyphenbutazone Azapropazone
E. مشتقات حمض البروبيونيك : Flurbiprofen Ketoprofen - Naproxen،Ibuprofen
F. الفينامات: Mafenamic acid، Flufenamic acid
G. مثبطات COX-2 التفضيلية: Meloxicam, Nebumatone, Nimesulide
H. مثبطات COX-2 الانتقائية: Paracoxib Lumiracoxib Valdecoxib Celecoxib Rofecoxib

- **آلية عمل NSAIDs:**
  - تثبط السايكلوأوكسيجيناز:
    - NSAIDs التقليدية تثبط كل من COX-1 و COX-2(و هذا التثبيط يكون عكوسا ماعدا الأسبرين) و لكنه ينقص إنتاج البروستاغلاندينات في أماكن أخرى غير أماكن الالتهاب مما يسبب مشاكل معدية ، تشنج قصبي
    - الجيل الثاني من NSAIDs نوعي للCOX-2 في المناطق الملتهبة مما يعني تأثيرات جانبية أقل.

❖ **التأثيرات العلاجية لـ NSAIDs:**

- مضادة لالتهاب
- مسكنة لألم
- خافضة للحرارة
- مضادة التصاق الصفيحات (Aspirin)
- إغلاق القناة الشريانية السالكة عند حديثي الولادة

❖ **الاستخدامات السريرية لـ NSAIDS:**

- آلام: الصداع، الأسنان، الألآم العضلية، آلام الظهر
- الحمى
- التهاب المفاصل: التهاب المفاصل الرثياني، الفصال العظمي (الداء المفصلي التنكسي)، النقرس، التهاب الفقار المقسط spondylitis ankylosing
- عسر الطمث dysmenorrhoea وبشكل خاص الإيبوبروفين
- القناة الشريانية السالكة (و بشكل خاص الأسبرين) الوقاية من الخثار (الأسبرين)

الأسبرين (Acetylsalicylic acid) وبقية الساليسيلات:

❖ يعتبر الاسبرين الدواء النموذجي لـ NSAIDS التقليدية وقد وافقت عليه FDA رسميا في 1999

❖ وهو أكثرها استعمالاً كما أنه الدواء الذي تقارن به جميع مضادات الالتهاب الأخرى.

❖ **آلية عمله:**

❖ الاسبرين هو حمض عضوي ضعيف يتميز عن بقية NSAIDS بأنه يؤستل السايكلوأوكسيجيناز بشكل غير عكوس وبالتالي يزيل فعاليته بينما تعد NSAIDS بما فيها بقية الساليسيلات مثبطات عكوسة السايكلوأوكسيجيناز.

❖ يتم نزع الأستيل بسرعة من الأسبرين بأنزيم الإستراز معطيا الساليسيلات التي تملك تأثيرات مضادة لالتهاب ومسكنة للألم وخافضة للحرارة.

❖ يعود التأثير المضاد للالتهاب والخافض للحرارة الساليسيلات بشكل أساسي إلى حصرها لاصطناع البروستاغلاندين في مراكز تنظيم الحرارة في الوطاء وأماكن التأثير المحيطية

❖ وهي فوق ذلك ومن خلال إنقاص اصطناع البروستاغلانديات تستطيع أن تمنع تحسس المستقبلات الألمية للمنبهات الألمية والكيميائية

❖ ويعتقد أن الأسبرين يثبط أيضا التنبيهات الألمية في المواضع تحت القشرية (الوطاء والمهاد)

الأفعال:

❖ تملك NSAIDS بما فيها الأسبرين ثلاثة تأثيرات علاجية رئيسية:

- إنقاص الالتهاب (مضادة للالتهاب)
- والألم (مسكنة)
- والحمى (خافضة للحرارة)

❖ وكما سيذكر لاحقا فإن جميع NSAIDS متساو تقريبا في كل هذه الأفعال:

1. التأثير المضاد للالتهاب

❖ بما أن الأسبرين يثبط نشاط السايكلوأوكسيجيناز فإنه ينقص تشكل البروستاغلاندينات وبالتالي يبدل تظاهرات الالتهاب التي تعمل فيها البروستاغلاندينات كوسائط

❖ يثبط الأسبرين الالتهاب في المفاصل لكنه لا يوقف تطور الحالة المرضية ولا يؤدي إلى هدأتها.

2. التأثير المسكن للألم

❖ يعتقد أن PGE2 يزيد حساسية النهايات العصبية لتأثير البراديكينين والهيستامين والوسائط الكيماوية الأخرى التي تتحرر موضعيا في الحدثية الالتهابية لذا ومن خلال إنقاص اصطناع PGE2 يمارس الأسبرين وبقية NSAIDs دورها المثبط لحس الألم

❖ تستخدم الساليسيلات بشكل اساسي لتخفيف الألم الخفيف إلى المتوسط والناشئ عن الاضطرابات العضلية الهيكلية أكثر من ذلك الناجم عن البنى الحشوية

إن ديفلونازال أقوى بثلاث إلى أربع مرات من الأسبرين كمسكن لألم ومضاد الالتهاب ولكنه لا يملك تأثيرا خافضا للحرارة.

3. التأثير الخافض للحرارة

❖ تحدث الحمى عندما ترتفع درجة الحرارة إلى نقطة محددة في المركز الوطائي الأمامي المنظم للحرارة يمكن أن ينتج ذلك عن اصطناع PGE2 الذي يتنبه بدوره عندما تتحرر إحدى العوامل داخلية المنشأ المحدثة للحمى من الكريات البيضاء مثل السايتوكين كاستجابة للإنتان أو فرط التحسس أو الخباثة أو الالتهاب

❖ تقوم الساليسيلات بخفض حرارة الجسم عند المصابين بالحمى عبر منع اصطناع وتحرر PGE2

❖ يعيد الأسبرين ترموستات الجسم إلى وضعيته الطبيعية ويعيد درجة حرارة الجسم إلى طبيعتها بسرعة وذلك بزيادة تبدد الحرارة من خلال توسيع الأوعية المحيطية والتعرق أما حرارة الجسم الطبيعية لا يؤثر عليها الأسبرين.

الديفلونيزال DIFLUNISAL لا يخفض الحرارة لأنه لا يعبر الحاجز الوعائي الدماغي.

4. الأفعال التنفسية

- يزيد الأسبرين **بالجرعات العلاجية** التهوية السنخية (تفك اقتران الفسفرة التأكسدية مما يؤدي إلى ارتفاع مقادير CO_2 وازدياد معدل التنفس)
- بينما تؤثر **الجرعات العالية** مباشرة على مركز التنفس البصلي مؤدية إلى فرط التهوية والقلاء التنفسي والذي عادة ما تعاوضه الكلية بشكل كاف
- أما **الجرعات السمية** فتسبب شلل التنفس المركزي والحماض التنفسي بسبب الإنتاج المستمر لـ CO_2

5. التأثيرات الهضمية

- يثبط البروستاسيكلين PGI2 في الحالة الطبيعية الإفراز الحمضي للمعدة بينما ينبه كل من PGE2 و$PGF2\alpha$ اصطناع المواد المخاطية الحامية لكل من المعدة والمعي الدقيق فبوجود الأسبرين يتوقف إنتاج تلك المواد مما يؤدي إلى زيادة الإفراز الحمضي المعدي ونقص الحماية المخاطية وقد يسبب ذلك ضائقة شرسوفية وتقرحا و / أو نزفا.
- يمكن أن يفقد المريض حوالي 9 – 8 مل من الدم عبر البراز يوميا باستخدام جرعات 2 – 5.4 غ من الأسبرين وإن المستحضرات الصيدلانية الدارئة والمغلفة معويا ذات فائدة قليلة في التعامل مع هذه المشكلة.
- أما الأدوية التي تستعمل للوقاية من القرحات المعدية والمعوية فتتضمن مشتق PGE1 (الميزوبروستول) ومثبطات مضخة البروتون (كااليزوأوميبرازول والالنسوبرازول وألوميبرازول والبانتوبرازول والرابيبرازول) التي يمكن أن تستعمل لمعالجة القرحة التي يمكن أن تسببها NSAIDs وخاصة عندما يحتاج المريض تناولها باستمرار
- مضادات الهيستامين H2 (سيميتيدين وفاموتيدين ونيزاتيدين ورانيتيدين) تخفف عسر الهضم الناجم عن NSAIDs ولكنها قد تقنّع شكاوى هضمية خطيرة وقد لا تكون بنفس فعالية مضخات البروتون لشفاء القرحة والوقاية منها

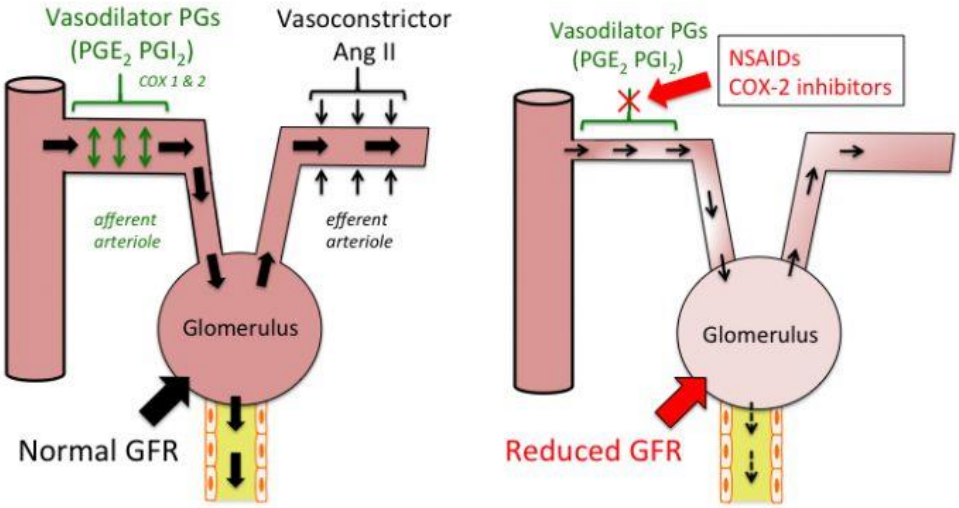
6. التأثيرات على الصفيحات

- يعزز الترومبوكسان TA2 التراص الصفيحي أما PGI2 فينقصه
- إن إعطاء جرعات منخفضة من الأسبرين (60 – 82 مغ يوميا) يؤدي إلى تثبيط غير عكوس في إنتاج الترومبوكسان الصفيحي من خلال استلة السايكلوأوكسيجيناز وبما أن الصفيحات لا تحتوي نوى فهي لا تستطيع إنتاج أنزيم جديد ويستمر نقص الترومبوكسان فيها طيلة فترة حياتها (البالغة 9 – 7 أيام)
- إن نقص TA2 ينقص تراص الصفيحات وهو المرحلة الأولى في تشكل الخثرة وبالتالي يعطي تأثيرا مضادا للتخثر وتطاولا في زمن النزف
- أيضا الأسبرين يثبط السايكلوأوكسيجيناز في الخلايا البطانية مؤديا إلى تثبيط تشكيل PGI2 ولكن الخلايا البطانية تملك نوى قادرة على إعادة تصنيع سايكلوأوكسيجيناز جديد

7. التأثير على الكلية

- تمنع مثبطات السايكلوأوكسيجيناز تركيب PGE2 وPGI2 التي تحافظ على الصبيب الدموي الكلوي وخصوصا بوجود المقبضات الوعائية الجائلة في الدم

❖ يمكن أن يؤدي تناقص تركيب البروستاغالنديات إلى احتباس الصوديوم والماء وربما يسبب ارتفاع البوتاسيوم وحدوث الوذمات عند بعض المرضى وقد يحدث أيضا التهاب كلية خلالي بأي من NSAIDs ما عدا الأسبرين.



الاستعمالات العلاجية للأسبرين:

❖ مضادة للالتهاب ، خافضة للحرارة، مسكنة للألم: تستعمل كل من الساليسيلات و مشابهاتها في علاج النقرس و الحمى الرثوية و التهاب المفاصل التنكسي و التهاب المفاصل الرثياني كما أن الصداع و آلام المفاصل و الآلام العضلية هي من الحالات الشائعة التي تتطلب تسكينا

❖ الاستخدامات الموضعية: تستخدم الساليسيلات موضعيا في عالج الثفن (مسمار القدم CORN) والشسن Calluses والثآليل وتستخدم ساليسيلات الميثيل خارجيا كمراهم جلدية مضادة للتخريش

❖ الاستخدامات القلبية الوعائية: يستعمل الأسبرين لتثبيط التراص الصفيحي وتستخدم الجرعات المنخفضة منه بشكل وقائي لـ:

☜ إنقاص نوب الإقفارية العابرة المتكررة والسكتة

☜ إنقاص خطر الوفيات عند المصابين باحتشاء عضلة قلبية حاد

☜ إنقاص حدوث احتشاء العضلة القلبية الحاد و / أو الوفاة عند الذين لديهم احتشاء عضلة قلبية سابق أو خناق صدر غير مستقر

☜ إنقاص حدوث احتشاء العضلة القلبية الحاد والموت المفاجئ عند الذين لديهم خناق صدر مستقر

☜ إنقاص الخطورة القلبية الوعائية عند المرضى الخاضعين لبعض إجراءات إعادة التوعية

الحرائك الدوائية:

▪ الإعطاء والتوزع:

❖ بعد الامتصاص الفموي تمتص الساليسيلات غير المتشردة من المعدة والأمعاء الدقيقة بشكل منفعل (يزداد انحلال المضغوطات في الـ PH العالي للأمعاء)

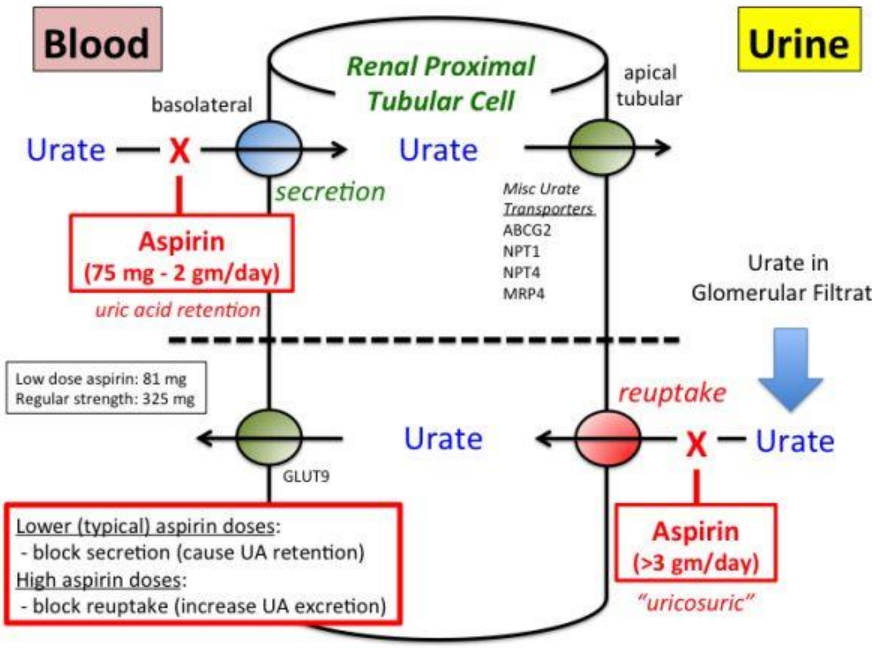
- أما الامتصاص المستقيمي للساليسيلات فهو بطيء ولا يعول عليه ولكنه طريق مفيد عند الذين يعانون من الإقياءات
- يجب تجنب إعطاء الساليسيلات عند الأطفال والمراهقين (أصغر من 25 سنة) المصابين بالحماق أو الإنفلونزا لتجنب حدوث **متلازمة REYE**
- تعبر الساليسيلات عدا الديفلونيزال من الحاجز الدموي الدماغي والمشيمة وتمتص عبر الجلد السليم (وخاصة ميتيل الساليسيلات).

الجرعة:

- تبدي الساليسيلات تأثيرا مسكنا للألم بالجرعات المنخفضة أما التأثير المضاد للالتهاب فلا يظهر إلا في الجرعات العالية.
- **مثال** إعطاء مضغوطتين من الأسبرين عيار 915 مغ و لأربع مرات يوميا ينقص من الألم (الجرعة عند الاطفال 20 – 25 مغ / كغ كل 4 – 6 ساعات و الجرعة القصوى الكلية 60 – 80 مغ / كغ / اليوم)، بينما يؤدي إعطاء 21 – 10 مضغوطة (4.1 – 6.9 غ / اليوم كجرعة بدئية ثم 6.9 – 4.5 غ جرعة الاستمرارية) إلى ظهور التأثير المضاد للالتهاب بالإضافة إلى التأثير المسكن للألم (جرعته عند الأطفال كمضاد للالتهاب 60 – 90 مغ / كغ / اليوم)
- جرعة الوقاية طويلة الأمد من احتشاء العضلة القلبية هي 82 – 261 مغ / اليوم جرعته في داء كاوازاكي 80 – 200 مغ / كغ/ اليوم على عدة دفعات وبعد زوال الحمى يعطى 8 – 20 مغ / كغ / اليوم

مصير الساليسيلات:

- يتحلمه الأسبرين بالجرعات المنخفضة العادية (650 مغ / اليوم) إلى ساليسيلات و حمض الخل بأنزيم الاستيراز الموجود في النسج و الدم و تتحول الساليسيلات في الكبد إلى مركبات مقترنة ومنحلة في الماء وتصفي بسرعة من الكلية ويكون نصف عمرها المصلي في هذه الحالة 5.9 ساعة أما إذا أعطيت بجرعات أكبر كمضادات للالتهاب (أكثر من 4 غ / اليوم) بحيث يشبع طريق الاستقلاب الكبدي يزداد نصف عمرها الحيوي ليبلغ أكثر من 25 ساعة
- يتطلب إشباع الأنزيمات الكبدية علاجا لعدة أيام وحتى أسبوع.



بما أن الساليسيلات هي حمض عضوي فهي تفرز في البول وقد تؤثر على طرح حمض البول وخاصة بجرعاتها المنخفضة التي تنقص إفراز حمض البول بينما يزداد إفرازه بالجرعات العالية.

التأثيرات الضارة للساليسيلات:

التأثيرات الهضمية:

❖ الأكثر شيوعا هي الضائقة الشرسوفية والغثيان والقيء كما تشاهد النزوف الهضمية المجهرية تقريبا عند جميع المعالجين بهذه الأدوية.

بما أن الأسبرين مركب حمضي يعبر بسرعة إلى الخلايا المخاطية حيث يتشرد (يكتسب شحنة سالبة) ويحتبس فيها ويصبح قادرا على إحداث أذية مباشرة وشديدة في الخلايا ولهذا السبب يجب أخذه مع الطعام ومع كميات كبيرة من الماء لمنع حدوث عسر الهضم كما يمكن أخذه مع ميزوبريستول أو أحد مثبطات مضخة البروتون.

التأثيرات الدموية:

❖ تؤدي الأستلة اللاعكوسة للسايكوأوكسيجيناز الصفيحي إلى إنقاص مستوى TX2 فيها وبالتالي الثبيط التراص الصفيحي وتطاول زمن النزف ولهذا السبب يجب عدم أخذ الأسبرين لمدة أسبوع على الأقل قبل الجراحة كما قد يتطلب إعطاء الساليسيلات خفض جرعة المميعات ومن الضروري مراقبة المريض بعناية وتقديم المشورة له.

جهاز التنفس:

❖ تؤدي الساليسيلات بجرعاتها السمية إلى تثبيط التنفس وحدوث حماض تنفسي مع حماض استقلابي غير معاوضين

العمليات الاستقلابية:

❖ الجرعات الكبيرة من الساليسيلات تفك اقتران الفسفرة التأكسدية وبالتالي فإن الطاقة التي تستخدم عادة في اصطناع ATP تتبدد على شكل حرارة وهذا يفسر حدوث فرط حرارة الجسم الناجم عن الساليسيلات عندما تؤخذ بجرعات سمية.

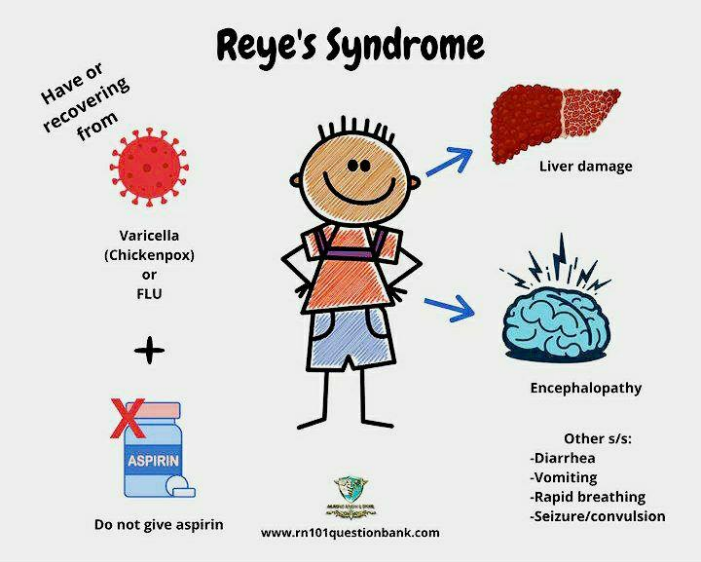
تفاعلات فرط الحساسية:

❖ يتعرض حوالي 25 ٪ من المرضى الذين يتناولون الأسبرين إلى تفاعلات فرط الحساسية وتتضمن الأعراض التحسسية الصريحة كال من الشرى والتقبض القصبي والوذمة الوعائية العصبية أما الصدمة التأقية المميتة فنادرة

متلازمة راي:

❖ تناول الأسبرين أو الساليسيلات الأخرى في سياق الإصابة بإنتان فيروسي يترافق مع زيادة احتمال حدوث متلازمة راي

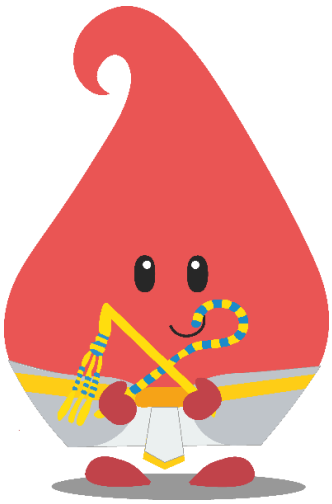
❖ وهي عبارة عن التهاب كبد صاعق مميت عادة مع وذمة دماغية وتصادف هذه الحالة بشكل خاص عند الأطفال ولهذا ينبغي إعطاؤهم لأسيتامينوفين او إيبوبروفين كخافضات للحرارة بدلا من الأسبرين



التداخلات الدوائية:

- يمكن أن تحدث تأثيرات جانبية غير مرغوبة إذا أعطيت الساليسيلات مع العديد من المجموعات الدوائية
- ولأن الأسبرين موجود في العديد من المستحضرات التي تباع دون وصفة يتوجب نصح المرضى بقراءة اللصاقات للتأكد من كمية الأسبرين فيها وذلك لتجنب تناول جرعات مفرطة.
- يرتبط 90 – 95 ٪ من الأسبرين بالبروتين ويمكن أن يزاح من مواقع ارتباطه بالبروتين مما يؤدي إلى زيادة تركيز الساليسيلات الحرة وبالعكس فإن الأسبرين قد يزيح أدوية اخرى عالية الارتباط بالبروتين (كالوارفارين والفينيتوئين وحمض الفالبرويك) مؤديا غلى تراكيز حرة أعلى منها
- يجب تجنب الاستخدام المزمن للأسبرين عند المرضى الذين يتناولون البروبينيسيد والسولفينيبيرازون لأن هذين الدواءين يزيدان الاطراح الكلوي لحمض البول بينما يعمل الأسبرين (أقل من 1 غ / يوم) على إنقاص التصفية الكلوية لحمض البول
- يمنع استعمال الكيتوروالك مع الأسبرين بسبب خطر حدوث النزف الهضمي وتثبيط تراص الصفيحات

على المرضى الذين تلقوا لقاح الحماق الحي المضعف تجنب استخدام الأسبرين لمدة ستة اسابيع على الأقل بعد التلقيح وذلك لتجنب حدوث متلازمة راي



دائماً أنصح أصدقائي وتلاميذي أن يبتعدوا عن المعارك الصغيرة التي تفرض عليهم، والتي يمكن أن تستنزف الإنسان بل وتقضي عليه.

عبد الوهاب المسيري

مشتقات حمض البروبيونيك

- إيبوبروفين Iboprofen هو اول دواء في هذه المجموعة استخداما في الولايات المتحدة ثم طرحت الادوية الأخرى بما فيها النابروكسين والفينوبروفين والكيتوبروفين والفلوربايبروفين وألوكسابروزين وجميع هذه المركبات تمتلك صفات مضادة للالتهاب ومسكنة للألم وخافضة للحرارة كما أنها قد تؤثر على وظيفة الصفيحات وتطيل زمن النزف ولها فائدة هامة في العالج المديد الالتهاب المفاصل الرثياني والتهاب العظم والمفصل وذلك نظرا لتاثيراتها الهضمية الأقل شدة من الأسبرين
- إنها مثبطات عكوسة للسايكلوأوكسيجيناز ولهذا فهي كالأسبرين تثبط اصطناع البروستاغلاندينات وليس اللوكوترينات
- جميعها جيدة الامتصاص عندما تعطى فمويا وترتبط بشكل كامل تقريبا مع الألبومين
- يملك الألوكسابروزين أطول عمر نصفي بينها ويعطى مرة واحدة يوميا

إيبوبروفين Iboprofen

- يستخدم لعلاج الأمراض الالتهابية والمفصلية مثل التهاب المفاصل الرثياني الشبابي والتهاب المفاصل المقسط والنقرس كما يستخدم لعالج الحمى وعسر الطمث والألم الخفيف إلى متوسط الشدة والشقيقة
- يستخدم بحذر عند المريض المصاب بقصور القلب الاحتقاني أو ارتفاع التوتر الشرياني أو اضطراب الوظيفة الكبدية او الكلوية أو الذي في سوابقه مرض أو نزف هضمي أو عند من يتناولون المميعات
- إلى الآن لم يحدد مدى أمانه وفعاليته للاستخدام عند الرضع دون عمر 6 أشهر
- يبدأ تأثيره المسكن خلال 90 – 60 دقيقة من تناوله ويدوم لمدة 4 – 6 ساعات
- يبدأ تأثيره المضاد للالتهاب خلال 7 أيام من تناوله ويصل لذروته خلال 2 – 1 أسبوع
- جرعته كخافض للحرارة ومسكن 5 – 20 مغ / كغ كل 6 – 8 ساعات والجرعة اليومية القصوى 40 مغ / كغ
- جرعته كمضاد التهاب لعالج التهاب المفاصل الرثياني الشبابي 90 – 70 مغ / كغ / اليوم تقسم على 9 – 4ساعات

نابروكسين Naproxen

- نفس استطبابات الإيبوبروفين
- يستخدم بحذر عند المريض المصاب بمرض هضمي أو قلبي وعائي أو اضطراب الوظيفة الكبدية او الكلوية أو عند من يتناولون المميعات.
- يجب إجراء تقييم عيني عند المريض الذي اصيب بمشاكل عينية ما (تشوش رؤية، تدني حدة البصر، اضطراب رؤية الألوان)
- خلال استخدامه يعد المسنون أكثر أهبة لحدوث التأثيرات الجانبية
- يبدأ تأثيره المسكن خلال ساعة من تناوله ويستمر لمدة 7 ساعات
- يمتص حوالي 200 ٪ من جرعته المتناولة فمويا

❖ جرعته عند الأطفال بعمر أكثر من سنتين 5.1 – 20 مغ / كغ والجرعة القصوى 20 مغ / كغ / اليوم

مشتقات حمض الخل (مشتقات INDOLE)

❖ تتضمن هذه المجموعة من الأدوية Indomethacin و Sulindac و Etodolac و جميعها مضادة للالتهاب خافضة للحرارة مسكنة للألم تعمل من خلال تثبيط عكوس للسايكوأوكسيجيناز و لكنها عموما لا تستعمل لتخفيض الحرارة

❖ على الرغم من قوة تأثير الاندوميتاسين المضادة للالتهاب فإن تأثيراته السمية قد تحدث من علاج التهاب المفاصل النقرسي الحاد والتهاب الفقار المقسط والداء التنكسي للورك

❖ يستخدم الأندوميتاسين الوريدي إغلاق القناة الشريانية عند الولدان أما Sulindac فهو طليعة دوائية غير فعالة وقريب جدا من الإندوميتاسين

مشتقات الأوكسيكام

❖ يستخدم البيروكسيكام والميلوكسيكام لعلاج التهاب المفاصل الرثياني والتهاب الفقار المقسط والتهاب العظم والمفصل التنكسي.

❖ يتميزان بطول العمر النصفي مما يسمح باستخدامهما لمرة واحدة يوميا.

❖ يطرح كل من الدواء الأصل ومستقلباته في البول وتصادف التاثيرات الهضمية عند حوالي 10 ٪ من المرضى المعالجين بالبيروكسيكام.

❖ يثبط الميلوكسيكام Meloxicam كال من cox-1 و COX-2 لكنه يفضل الارتباط بـ COX-2 كما أن تأثيراته الهضمية أقل من البيروكسيكام عندما يعطى بجرعات منخفضة إلى معتدلة أما إذا أعطي بجرعة عالية عندئذ تزول الاصطفائية و يؤثر على كل من cox-1 و COX-2

❖ يطرح البيروكسيكام ومستقلباته في البول بينما يطرح الميلوكسيكام بشكل مستقلبات بنسب متساوية في البول والبراز.

مشتقات Antranilic acid الفينامات FENAMATES

❖ لا يملك حمض الميفيناميك MEFENAMIC acid الـ MECLOFENAMIC ميزات عن بقية الـ NSAIDsكمضادات للالتهاب و قد يكون الإسهال الذي تحدثه أحيانا شديدا كما قد تسبب اذية التهابية في الأمعاء و قد ذكرت حالات من فقر الدم الانحلالي.

الأحماض الخلية متخالفة الأريل

مشتقات Aryl – acetic acid

❖ يستخدم كل من الديكلوفيناك والتولميتين Tolmetin في المعالجة طويلة الأمد لالتهاب المفاصل الرثياني والداء التنكسي والتهاب المفاصل المقسط.

الديكلوفيناك:

- أشد تأثيرا من الإندوميتاسين والنابروكسين وتتوافر منه أشكال عينية كما يتراكم في السائل المفصلي ويطرح هو ومستقلباته بشكل رئيسي في الكلية.
- يستخدم بحذر عند المصاب بقصور القلب الاحتقاني أو ارتفاع التوتر الشرياني أو اضطراب الوظيفة الكبدية او الكلوية أو الذي في سوابقه مرض أو نزف هضمي أو عند من يتناولون المميعات.
- يتظاهر فرط الجرعة منه بالقصور الكلوي الحاد والإقياء والنعاس وكثرة الكريات البيض.
- تنقص شدة تأثيره عند إشراكه مع الأسبرين.
- لا يعطى للأطفال دون عمر ستة أشهر.
- من تأثيراته الجانبية حدوث وزيز ولا يستخدم عند مريض الربو.

التولميتين:

- فهو فعال كمضاد التهاب وخافض حرارة ومسكن ألم نصف عمره الحيوي خمس ساعات

مشتقات Dihydropyrrolizine carboxylic acid

- الكيتورولاك تأثيره كمسكن قوي لكن تأثيره المضاد للالتهاب معتدل ويعطى عبر الفم أو بالحقن العضلي في معالجة الألم بعد الجراحة
- هو مضاد التهاب اللاستيروئيدي الخلالي الأول والمنتخب للتسكين حيث أن 90 مغ منه تؤمن تسكينا يعادل ذاك الناجم عن 21 مغ مورفين أو 200 مغ ميبيريدين
- لا يجوز استخدامه عند المريض الذي تطور لديه بوليبات أنفية أو تشنج قصبي أو وذمة وعائية يلي إعطائه أحد مضادات الالتهاب اللاالستيروئيدية الأخرى
- يجب خفض جرعته عند المسن واستخدامه بحذر شديد لأن تصفيته الكلوية تكون أبطأ من جهة ومن جهة أخرى لأن المسن أكثر حساسية لتأثيرات مضادات الالتهاب اللاالستيروئيدية الكلوية
- **الحرائك الدوائية:**
  - يبدأ تأثيره المسكن خلال 20 دقائق من حقنه العضلي ويصل لذروته خلال 75 – 250 دقيقة ويدوم لمدة 6– ٨ ساعات
  - يمتص بشكل جيد عبر الفم
  - يعبر المشيمة وينتشر إلى حليب الثدي

مثبطات COX 2 التفضيلية

Nabumeton

- يستطب لعالج التهاب المفاصل الرثياني والداء التنكسي وتأثيراته الجانبية قليلة
- مثبط لكلا نوعي السايكلوأوكسيجيناز مع انتقائية أكثر لـcox-2
- يستقلب في الكبد إلى مستقلبات فعالة تبدي فعالية مضادة للالتهاب وخافضة للحرارة و مسكنة للألم ثم تستقلب هذه المستقلبات الفعالة إلى مستقلبات عاطلة تطرح عبر الكلية لذلك يجب توخي الحذر عند استخدام هذا المحضر عند المصابين بانخفاض وظيفة الكبد

Nimesulide

- يستخدم كمخفف للألم الحاد، علاج آلام عسر الطمث، علاج التهاب الفقار الرثياني، خاصة في المرضى الذين لا يستطيعون تناول مضادات الالتهاب الغيرستيروئيدية الأخرى أو الذين سبب لهم تناولها أعراضا جانبية مثل آلام المعدة
- لا ينصح باستخدامه عند المرأة الحامل أو المرضع.

مثبطات COX 2 الانتقائية

A. مثبطات انتقائية عالية لأنزيم COX2.
B. مضادات التهاب قوية.
C. تملك خواصا مسكنة للألم خافضة للحرارة.
D. عالية الارتباط ببروتينات البلاسما.
E. قليلة الاحداث للاضطرابات الهضمية.
F. ليس لها تأثير على التراص الصفيحي (COX1)
G. لها تأثيرات سمية كلوية (لا ينصح باستخدامها في القصور الكلوي الشديد).
H. يوجد معدل عال لحدوث الحوادث الصمية الوعائية مع بعض من هذه ألادوية (ROFECOXIB).
I. ينصح باستخدامها لمرضى العمليات الجراحية العظمية الترميمية.
J. كذلك تستطب في البوليبات العائلية الغدية البدئية، عسر الطمث، التهاب المفاصل النقرسي الحاد، الألم العضلي.
K. الهيكلي الحاد، التهاب الفقار المقسط.

Celecoxib

- يملك انتقائية هامة لتثبيط cox-2 أكثر من cox-1 وفي الواقع فإنه لا يحصر cox-1 في الزجاج.
- بعكس التثبيط السريع وغير العكوس الذي يحدثه الأسبرين لـ cox-1 فإن تثبيطه لـ cox-2 عكوس ومعتمد على الزمن وينصح به في علاج التهاب المفاصل الرثياني والداء التنكسي ومعالجة الألم.

- كما أنه بعكس الأسبرين لا يثبط تراص الصفيحات ولا يزيد زمن النزف.
- يملك فعالية مماثلة لـ NSAIDs في معالجة الألم و في حال وجود خطر للإصابة الحوادث القلبية الوعائية كما أنه أقل إحداثا للنزف الهضمي و عسر الهضم عندما يستخدم لوحده و لكن هذه الميزة تغيب عندما يستعمل مع الأسبرين عند مرضى الخطورة العالية للقرحات (أي قصة سابقة لداء قرحي) فإنه قد يكون من الضروري استخدام مثبطات مضخة البروتون مع السيلوكسيب و الأسبرين لتجنب حدوث القرحات المعدية

- **الحرائك الدوائية**:
  - يمتص السيلوكسيب بسرعة ليصل الى تركيزه الأعظمي في غضون ثلاث ساعات تقريبا ويستقلب بشكل واسع في الكبد في جملة السايتوكروم P450 ويطرح في البول والبراز
  - عمره النصفي حوالي 22 ساعة لذلك يؤخذ عادة لمرة واحدة في اليوم ولكن الجرعة يمكن ان تقسم الى جرعتين يوميا
  - يجب تخفيض الجرعة اليومية الموصى بها بمقدار النصف عند وجود قصور معتدل في الوظيفة الكبدية ويجب تجنب استخدامه عند وجود قصور شديد في الوظيفة الكبدية والكلوية
- **التأثيرات الجانبية**:
  - من أكثر تأثيراته الجانبية شيوعا الصداع والألم البطني والإسهال وعسرة الهضم
  - يمنع إعطاء السليوكسيب عند المرضى المتحسسين على السلفونواميدات (عند وجود قصة تحسس على دواء من زمرة السلفونواميدات فمن الأفضل استخدام دواء لا نوعي من NSAIDs مع دواء مثبط لمضخة البروتون)
  - كما هي الحال مع NSAIDs فقد تحصل سمية كلوية
  - يجب تجنب السليوكسيب عند مرضى القصور الكلوي المزمن والأمراض القلبية الشديدة والقصور الكبدي.
  - المرضى الذين أبدوا ارتكاسات عند معالجتهم بالأسبرين وNSAIDs غير الانتقائية قد تحدث لديهم ارتكاسات تأقيه
  - إن الأدوية المثبطة لجملة الستوكروم P450 من نوع CYP2C9 مثل: الفلوكونازول والفلوفاستاتين والزافيرولوكاست قد تزيد المستويات المصلية للسيلوكسيب
  - يملك السيلوكسيب القدرة على تثبيط CYP2D6 مؤديا الى زيادة تراكيز بعض الأدوية مثل حاصرات بيتا ومضادات الاكتئاب والأدوية المضادة للذهان.