المحاضرة السابعة

الأدوية المضادة للالتهاب
Anti-inflammatory Drugs

الدكتورة سلوى الدبس

العام الدراسي ٢٠٢٢-٢٠٢٣

مقدمة:

تعريف الالتهاب: هو استجابة طبيعية تحمي الأنسجة من الأذيات المُحدثة سواء كانت هذه الأذيات ذات طبيعة فيزيائية أو كيمائية أو آلية أو مناعية أو مُسببة بفعل العوامل الممرضة كالجراثيم والحُمَّات والطفيليات، تُعد الحادثة الالتهابية وسيلة يُدافع فيها البدن عن ذاته ويسعى بوساطتها إلى حصر العامل المؤذي وتعديل فعله وإزالته، ثم إعادة الأنسجة إلى حالتها الطبيعية، وهي حادثة معقدة تتداخل فيها عناصر مختلفة تدور حوادثها في النسيج الضام حيث تكثر الأوعية الدمويَّة.

تتصف الحادثة الالتهابية دوماً أياً كان العامل المسبب لها بأعراض عامة متماثلة هي الاحمرار والتورم والحرارة والألم، وتمر العملية الالتهابية **بمرحلتين متتاليتين**:

المرحلة الأولى: سريعة الحدوث، تدوم من بضع ثوان حتى عدة ساعات تسمّى المرحلة الوعائية.

المرحلة التالية: أبطأ سيراً، تتكامل في غضون عدة أيام وتدعى المرحلة الخلوية.

ماهو الفرق بين الالتهاب والإنتان؟

الالتهاب Inflammation: هو رد فعل طبيعي ووقائي من الجسم تجاه العوامل الممرضة

مثل البكتيريا والفيروسات وغيرها، يتم علاجه باستخدام أدوية مضادة للالتهاب Anti-inflammation مثل Ibuprofen, Diclofenac .

- الإنتان Sepsis: هو استجابة الجسم القصوى للعدوى الميكروبية، علاجه يكون باستخدام أدوية مضادة مثل Anti-biotic، Anti-fungal

يُعالج الالتهاب المترافق بالانتان بـ :

١- إزالة المسبب أياً كان نوعه فتستعمل المضادات الحيوية مثلاً في حالة الالتهابات الجرثومية، وتستعمل المضادات الطفيلية في حالة الالتهابات الطفيلية...

٢- العمل على تخفيف الظواهر العامة والموضعية المرافقة للعملية الالتهابية كالوذمة والألم والترفع الحروري من خلال إعطاء الأدوية المضادة للالتهاب والمسكنات وخافضات الحرارة.

مضادات الالتهاب Anti-Inflammatory Drugs

هي الأدوية التي تستطيع أن تثبط العملية الالتهابية (في مرحلة أو عدة مراحل) وتقسم إلى:

1- مضادات الالتهاب الستروئيدية **Steroidal Anti- Inflammatory Drugs**

2 - مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية **Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs**

أولاً: مضادات الالتهاب الستروئيدية Steroidal Anti- Inflammatory Drugs أو القشرانيات السكرية الكظرية Adrenal Corticosteroids

هرمونات داخلية أو مشتقة من الهرمونات الداخلية المُفرزة من قشر الكظر

آلية تأثيرها: ترتبط مضادات الالتهاب الستيروئيدية مع مستقبلات هيولية نوعية داخل الخلايا في الأنسجة المُستهدفة لتشكل معقد (هرمون- مستقبل) الذي ينتقل إلى النواة فيرتبط بعناصر المعزز المورثي DNA مما يؤدي إلى انتاج RNA يكون مسؤول عن انتاج بروتينات وأنزيمات تتوسط مجموعة من العمليات الفيزيولوجية ، مثل تثبيط الأنزيم **فوسفوليباز A2 (Phospholipase A2)** المسؤول عن تحرر حمض الأراشدونيك (وهو طليعة البروستاغلاندينات والليكوترينات) من الشحوم الفوسفورية المرتبطة بالغشاء الخلوي وبالتالي فهو يثبط الخطين الالتهابي والتحسسي.

وقد تم الحديث عنها بشيء من التفصيل في محاضرة الستيروئيدات القشرية الكظرية.

ثانياً: مضادات الالتهاب اللاستروئيدية (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) أو مسكنات الألم المحيطية.

تعتبر مضادات الالتهاب اللاستروئيدية (NSAIDs) هي الأكثر استخداماً من بين مضادات الالتهاب.

وهي مجموعة من المركبات غير المتشابهة كيميائياً وتختلف عن بعضها في فعاليتها الخافضة للحرارة antipyretic، المسكنة للألم analgesic، والمضادة للالتهاب anti-inflammatory

آلية المفعول: تعمل مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية من خلال:

تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات من حمض الأراشدونيك عن طريق تثبيط أنزيمات السايكلو أوكسيجناز(أنزيمات الأكسدة الحلقية).

البروستاغلاندينات: مواد دهنية مشابهة للهرمونات ذات بنية حلقية حاوية على ٢٠ ذرة كربون، تنشأ جميعها من الحمض الدسم غير المشبع الأراشيدونيك، (حيث يتحرر حمض الأراشدونيك من الفوسفوليبيدات النسيجية بواسطة أنزيمات الفوسفوليباز A2)، يتم تصنيع البروستاغلاندينات خلال دقائق بواسطة تفاعل كيميائي في نفس الموقع الذي تكون فيه حاجة لها كتكونها في الأنسجة التي تعرضت للإصابة ونزف الدم لتساهم في عملية الالتهاب وتجلط الدم، أما عن تسميتها بهذا الاسم لأن العالم السويدي الذي اكتشفها (فون بولار) وجدها أول مرة في السائل المنوي واعتقد أن غدة البروستات هي التي أفرزتها لذلك أطلق عليها البروستاغلاندين نسبة ل Prostate Gland، تعمل البروستاغلاندينات كمركبات إشارة موضعية لها وظائف متعددة في الجسم منها:

١- تعمل كمركبات إشارة كيميائية موضعية، حيث تتحرر من كل النسج وبشكل خاص من جدار الكريات الدموية البيضاء المفصّصة وتعمل على جعل التفاعل الالتهابي مزمناً، وتوجد بتراكيز عالية في الإنصبابات الإلتهابية.
٢- الاحساس بالألم مع ملاحظة أن البروستاغلاندين قلما يُحدث الألم لوحده ولكنه يزيد من شدة الألم المُحدث بالبراديكنين والهستامين.
٣- كما تلعب البروستاغلاندينات أدواراً حيوية هامة لا يتعلق جميعها مباشرة بالالتهاب وبشكل خاص يلعب البروستاغلاندينات PGE2 و PGI2 أدواراً حافظة وهامة يطلق عليها أدوار حامية للخلايا يتم فيها حماية الأعضاء مثل مخاطية المعدة حيث تنشط إفراز المخاط والبيكربونات في المعدة وتثبط الحمض المعدي ، كما تحمي العضلة القلبية، والنسيج الكلوي.
٤-أيضاً تعمل على ارخاء عضلات الأوعية الدموية كي تتمدد ويعود تدفق الدم إلى وضعه الطبيعي.

٥- ولها دور في تنظيم الجهاز التناسلي عند الإناث من خلال التحكم بالإباضة والدورة الشهرية، وانقباض الرحم والحث على بدء المخاض.

- بعد تحرر حمض الأراشدونيك من جدار الخلية يتعرض لسبيلين لإنتاج مركبات تضم (البروستاغلاندينات، الثرومبوكسان، البروستاسايكللين، اللوكوترين) وهذين السبيلين هما:

١- سبيل السايكلواوكسيجناز: أنزيمات السايكلو أوكسيجناز (أنزيمات الأكسدة الحلقية) تُسمى الأنزيمات المصنّعة للبروستاغلاندين، وهي أنزيمات موجودة في جميع الخلايا الحيوانية، عند البشر يوجد شكلان فراغيان للأنزيم هما:

COX1 : يعتبر أنزيم مساعد ومنظم يساهم في الإنتاج الفيزيولوجي للبروستاغلاندينات الطبيعية PG المسؤول عن عمليات الاستتباب في النسج، وحماية المعدة والكلية ومسؤول عن إنتاج الثرومبوكسان TXA2 المُنشط للخثرة والمسؤول عن تكدس الصفيحات.

COX2: وهو أنزيم يؤدي إلى زيادة إنتاج البروستاغلاندينات المرضية التي تؤدي إلى تطور الالتهاب والمرض، ويتم إفرازه بشكل أساسي من الكريات البيضاء اللمفاوية والعدلات كما أنه يفرز في الدماغ، الكلية، العظام، الجهاز التكاثري الأنثوي.

كما أنه مسؤول عن تشكل البروستاغلاندين PG I2 (البروستاسايكلين) المسؤول عن منع تجمع الصفيحات الدموية.

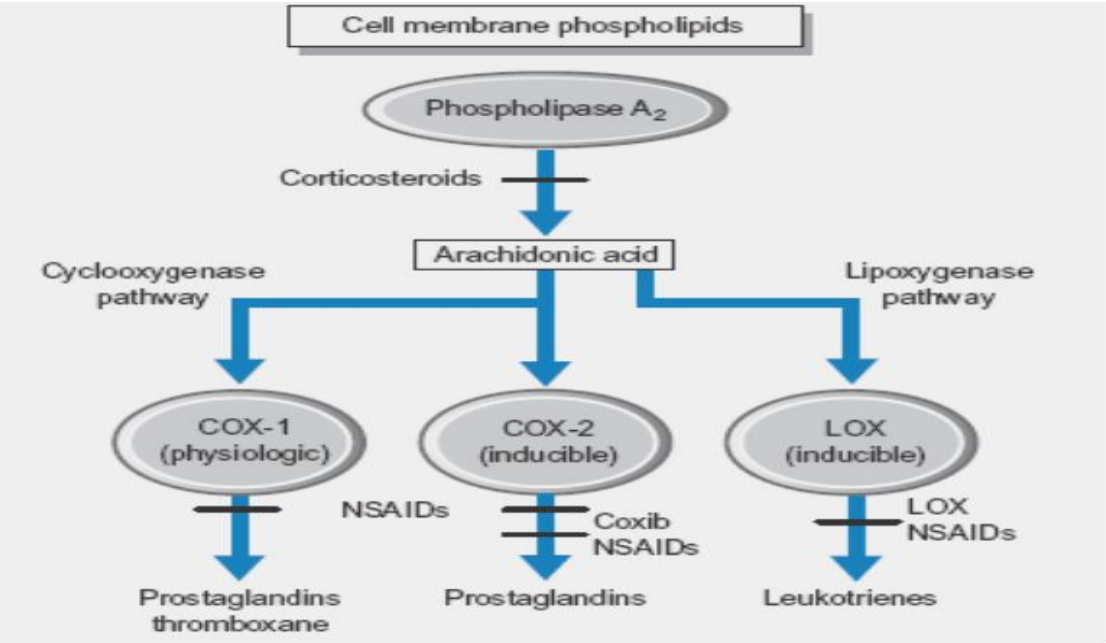
وعلى الرغم من أن الأنزيمين يتشابهان بنسبة ٦٠% في تتالي الحموض الأمينية إلا أنهما يختلفان في الخواص الخلوية، الجينية، الفيزيولوجية، الإمراضية والفارماكولوجية.

وهناك نوع ثالث من أنزيمات السايكلوأوكسيجناز تم اكتشافه حديثاً هو: COX3 يُعتقد أن تثبيطه له دور في تخفيف الألم والحمى الناتجة عن التفاعلات الالتهابية.

٢- سبيل الليبوأوكسجيناز LOX: حيث يؤدي تأثير أنزيمات الليبوأوكسيجناز على حمض الأراشدونيك إلى تشكل مشتقات بيروكسيدية غير ثابتة HPETE والتي بدورها تتحول إلى الليكوترينات LTB أو ليبوكسينات.

تلعب اللوكوترينات دوراً هاماً في مختلف الاستجابات الالتهابية والتهاب المفاصل و ردود الفعل المناعية والتحسسية.

و الشكل الآتي يوضح مكان عمل مضادات الالتهاب الستيروئيدية واللاستيروئيدية:



إذاً ال NSAIDs هي مجموعة دوائية تعمل بشكل اساسي على:

١ . كبح إنتاج البروستاغلاندينات.

٢ . التأثير على الجسيم الحال.

٣ . منع الهجرة الخلوية

تأثيراتها الأساسية:

١ . **التأثير المسكن للألم:** قد يكون عبر إنقاص حساسية الأوعية المحيطية للبراديكينين والهيستامين.

٢ . **التأثير المضاد للالتهاب:** عبر خفض إنتاج البروستاغلاندينات في الخلايا الالتهابية وبالتالي تقليل التظاهرات الالتهابية.

٣ . **التأثير الخافض للحرارة:** عبر تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات في الجملة العصبية المركزية في مركز تنظيم الحرارة.

أهم استطبابات مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية:

١- الحالات الالتهابية التي تصيب المفاصل inflammatory conditions affecting joint، النسج الرخوة soft tissues، وغيرها.
٢ - الألم بعد العمل الجراحي Postoperative pain.
٣ - المغص الكلوي Renal colic.
٤ - الصداع headache .
٥ - عسر الطمث dysmenorrhea .
٦- منع انسداد الأوعية عن طريق كبح تجمع الصفيحات (خاصة الأسبرين في الجرعات المنخفضة).
٧- مضاد حمى في الحالات الحموية.

الآثار الجانبية:

١ . **الجهاز العصبي المركزي:** صداع، طنين، دوخة، ونادراً التهاب سحايا عقيم.

٢ . **القلب والأوعية الدموية:** احتباس سوائل، ارتفاع ضغط الدم، وذمات، ونادراً احتشاء عضلة قلبية وقصور قلب احتقاني.

لا تسبب NSAIDs قصور قلب لكنها قد تفاقم أعراضه، بسبب خفضها للرشح الكبيبي حيث تسبب احتباس السوائل والأملاح، وبالتالي تشكل وذمات.

٣ . **الجهاز الهضمي:** ألم بطني، عسر هضم، غثيان، إقياء، وقرحات هضمية أو نزف هضمي، اضطراب وظائف كبد وقصور كبد نادراً.

٤ . **الدم:** قلة صفيحات بشكل نادر وندرة عدلات وفقر دم لاتنسجي، وبسبب خطر الآثار الدموية تم إيقاف استخدام الفينيل بوتازون في الولايات المتحدة.

٥ . **الرئة:** ربو وتشنج قصبي.

٦ . **الجلد:** طفح جلدي بجميع أشكاله، حكة.

٧ . **الكلية:** اضطراب وظيفة الكلية وانخفاض الرشح الكبيبي، والتهاب الكلية الخلالي الحاد، مما يؤدي إلى قصور كلوي، فرط بوتاسيوم الدم، بيلة بروتينية.

أهم الأذيات التي تسببها مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية هي الأذية الهضمية:

- ✓ قد يحدث اعتلال معدة (أذية مخاطية المعدة)، نزف هضمي، قرحة معدية أو عفجية باستخدام جرعات كبيرة من الـ NSAIDS أو استخدامها لفترة طويلة.
- ✓ أكثر من ٥٠ % من اعتلال المعدة المحرض بال NSAIDS يكون لا عرضي.
- ✓ تبلغ نسبة حدوث القرحات ١٥ - ٢٠ % وحدوث النزف ٢ - ٤ %.

✓ أظهرت الدراسات زيادة حدوث القرحات العفجية عند المرضى إيجابيي الملتوية البوابية عند أخذ NSAIDS .

آلية التأثير على المعدة:

تعمل ال NSAIDs على تثبيط الـ (cox1) الأنزيم المحول لحمض الأرشيدونيك إلى بروستاغلاندينات (مما يؤدي إلى تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات الطبيعية التي تشكل عامل حماية ووقاية للغشاء المخاطي للمعدة) مما يؤدي إلى:

١ . نقص إفراز المخاط.
٢ . نقص تدفق الدم للمخاطية.
٣ . نقص إفراز البيكربونات.

وبالتالي تسبب تخرب المخاطية وأذية الخلايا الظهارية وقرحات.

للوقاية من الآثار الهضمية الناجمة عن استخدام الـ NSAIDS:

١. استخدام الأدوية التي تحسن حماية المخاطية مثل شادات البروستاغلاندين (ميزوبروستول)
٢. استخدام كابتات الحمض مثل حاصرات مستقبلات الهيستامين ٢ بجرعات عالية أو مثبطات مضخة البروتون.
٣. استخدام مثبطات cox2 الانتقائية.
٤. علاج الإصابة بالملتوية البوابية.

يوجد تصنيفات متعددة لمضادات الإلتهاب اللاستروئيدية:

أولاً: تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية حسب تأثيرها على الأنزيمين CXO1 و COX2

- **مثبطات غير انتقائية مثبطات انتقائية: تثبط آنزيم cox بنوعيه وتضم:**
  - الساليسيلات بما فيها الأسبرين.
  - الأندوميتاسين والاتيدولاك.
  - مشتقات حمض البروبيونيك ضمنها الأيبوبروفين.
  - مشتقات فينيل حمض الخل (ديكلوفيناك).
  - بيروكسيكام والأدوية الأخرى.

- **مثبطات انتقائية تثبط cox2 انتقائياً وتضم:**
  - سيلوكوكسيب.
  - ايتوروكوكسيب.

ثانياً: تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية حسب تركيبها الكيميائي.

النمط الكيميائي	المثال
١- سالسيلاتsalicylate	الأسبرين(استيل سالسيلسك أسيد).
٢- مشتقات حمض البروبيونيك Propionicacidderivatives	ابوبروفين. كيتوبروفين. نابروكسين. فلوربيبروفين. كاربروفين.
٣- الإندولاتIndoles (إندول حمض الخل)	اندوميتاسين سوليندالك. ايتودولاك
٤- فينامات Fenamates	حمض الميفيناميك ميكلوفينامات
٥- أوكسيكام Oxicam	ميلوكسيكام بيروكسيكام.
٦- مركبات فينيل حمض الخل PHENYL ACTIC ACIDS	ديكلوفيناك كيتورولاك تولميتين
٧- مثبطات إنتقائية لـ COX2 Selective COX2 inhibitors	سيليكوكسيب ايتوريكوكسيب فالديكوكسيب

١- الساليسيلات Salicylates أوالصفصافات:

الأسبرين(أستيل سالسيليك أسيد- أستيل حمض الصفصاف):

- يؤخذ هذا المركب من لحاء شجرة الصفصاف willow،على شكل حمض السالسيليك salicylic acid كان يستخدم سابقاً كما هو لكنه ضعيف نسبياً، ويسبب أثاراً جانبية متعددة مثل زيادة حموضة المعدة واحداث قرحات هضمية، لذلك تمت أستلته من قبل العالم الألماني فيليكس هوفمان لينتج دواء الأسبرين(أستيل سالسيلك أسيد) الذي يتميز بفعاليته الجيدة وقلة آثاره الجانبية، بالمقارنة مع حمض السالسيليك غير المؤستل. يعتبر الأسبرين الدواء النموذجي لـ NSAIDs التقليدية وهو أكثرها استعمالاً، كما أنه الدواء الذي تُقارن به جميع مضادات الالتهاب الأخرى.

آلية الفعل:

الأسبرين حمض عضوي ضعيف يتميز عن باقي ال NSAIDs بكونه يُؤستِل السايكلوأوكسجناز بشكل غير عكوس وبالتالي يزيل فعاليته، بينما تعد الـ NSAIDs الأخرى جميعاً بما فيها السالسيلات مثبطات عكوسة للسايكلوأوكسيجناز.

- تأثيرات السالسيلات الخافضة للحرارة والمضادة للالتهاب تعود بشكل أساسي إلى تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات في مراكز تنظيم الحرارة في الوطاء والمواقع المحيطية المستهدفة.
- أما تأثيرها المسكن للألم يعود لتثبيط اصطناع البروستاغلاندينات المحيطية الأمر الذي يؤدي لعدم استجابة مستقبلات الألم للمحفزات الكيميائية والميكانيكة.
- كما أن الأسبرين يمكن أن يثبط المحفز الألمي في مواقع دماغية وتحت قشرية (التالاموس، والهيبوتالاموس).

الاستخدامات العلاجية:

- **التأثيرات المضادة للالتهاب والخافضة للحرارة والمسكنة للألم:** تستخدم مشتقات حمض الصفصاف في علاج الحمى الرثوية والتهاب المفاصل العظمي والتهاب المفاصل الرثياني والروماتويدي، ولعلاج ألم الرأس وألم المفاصل والألم العضلي.
- **التأثيرات على الجملة القلبية الوعائية:** حالياً أكثر استخداماته كمضاد التصاق صفيحات في الوقاية الأولية والثانوية من الأمراض القلبية الوعائية، حيث يستخدم الاسبرين لتثبيط تكدس الصفيحات، وقائياً بجرعات منخفضة من أجل انقاص خطورة المشاكل القلبية الوعائية عند المرضى الخاضعين لعمليات قلبية وعائية، كما تنقص من خطورة معاودة هجمات الاقفار العابرة عند المرضى الذين تعرضوا لأزمات قلبية، وتنقص خطورة احتشاء العضلة القلبية.
- **التأثيرات الموضعية(الخارجية):** يُستخدم حمض الصفصاف أو حمض الساليسيليك كدواء لتسهيل إزالة الطبقة الخارجية من الجلد، بالتالي يستخدم لـ:

١ . إزالة الثآليل.
٢ . التقرنات الجلدية.
٣ . الصدفية.
٤ . قشرة الرأس.
٥ . حب الشباب والسعفة.
٦ . مسمار القدم.

التأثيرات الجانبية:

التأثيرات الهضمية: إن التأثيرات الهضمية الجانبية الأكثر شيوعاً للسالسيلات هي الغثيان والقيء والقرحة المعدية والاسهال، لذلك ينبغي أخذ هذه المركبات مع الطعام ومع كميات كبيرة من السوائل لمنع حدوث عسر الهضم، كما يُمكن أخذه مع أحد مثبطات مضخة

البروتون مثل الأوميبرازول من أجل تقليل التأثيرات الجانبية الهضمية للأسبرين، كما تفيد مشاركته ببعض المستحضرات مع هيدروكسيد المعنزيوم أو هيدروكسيد الألمنيوم للحد من تأثيراته الهضمية.

التأثيرات الدموية: تؤدي السالسيلات إلى تثبيط التراص الصفيحي وتطاول زمن النزف لذلك يجب التوقف عن اعطاء الأسبرين لمدة أسبوع على الأقل قبل الجراحة.

التأثيرات التنفسية: تؤدي السالسيلات بجرعاتها السمية إلى تثبيط التنفس وحدوث حماض تنفسي مع حماض استقلابي غير معاوضين.

التجفاف: نتيجة الاقياء والتعرق وفرط الحمى والذي قد يكون مهدد لحياة الكائن الحي.

فرط الحساسية: حوالي ١٥% من الذين يتناولون الأسبرين تحصل لديهم أعراض تحسسية مثل الشرى والتقبض القصبي والوذمة الوعائية.

متلازمة راي: لقد ترافق إعطاء الاسبرين وغيره من السالسيلات عند الإصابة بالاخماج الفيروسية (جدري الماء) مع تزايد الإصابة متلازمة راي (التهاب كبد شديد وغالباً مميت مع وذمة دماغية) بشكل خاص لدى الأطفال (يعطى للأطفال أسيتامينوفين بدلاً من الأسبرين عند الحاجة لخفض الحرارة).

٢- مشتقات الحمض البروبيوني(البروبيونات).

أهمها:

- ايبوبروفين، فينوبروفين، كيتوبروفين، نابروكسين، فلوربيبروفين، أوكسابروزين.
- امتصاصها بشكل جيد عن طريق الفم، تستقلب في الكبد وتطرح عن طريق الكلية، يتمتع أوكسابروزين بأطول عمر نصفي فيما بينها ويعطى مرة واحدة يومياً.
- وجميع هذه المركبات تملك تأثيرات مضادة للالتهاب وخافضة للحرارة ومسكنة للألم، من خلال تثبيطها العكوس للسايكلوأوكسيجناز، وهي ذات فعالية مضادة للالتهاب مشابهة لفعالية الأسبرين، تستخدم في العلاج المديد لالتهاب المفاصل الرثياني والتهاب العظم والمفصل وذلك نظراً لتأثيراتها الهضمية **الأقل** من الأسبرين.

ملاحظة: على الرغم من أن هذه الادوية تغير من وظيفة الصفيحات الدموية وتطيل زمن النزف، إلا أنها لا تستخدم للوقاية من تكدس الصفيحات كما هو الحال مع الأسبرين وإنما يعد تثبيط تكدس الصفيحات هذا أثراً جانبياً للدواء وليس استطباباً دوائياً، والسبب في ذلك أن ارتباط الاسبرين بالـ cox غير عكوس وبالتالي يؤدي إلى تثبيط تكدس الصفيحات لفترة طويلة فيستخدم للوقاية، في حين أن ارتباط هذه المركبات بالـ cox عكوس وبالتالي تثبيطها لتكدس الصفيحات قصير ولا تفيد في الوقاية.

- أهم تأثيراتها الجانبية هضمية تتراوح بين عسر الهضم والنزف، إلا أن تأثيراتها الجانبية الهضمية أقل من الأسبرين.

الايبوبروفين IBUPROFEN : يمتلك آثار جانبية أقل من الأدوية الأخرى لكنه أيضا أقل فعالية ضد الالتهاب.

- ويعتبر الشكل الوريدي والفموي فعال في إغلاق القناة الشريانية السالكة عند الخدج وبنفس فعالية وكفاءة الإندوميتاسين.
- له تأثير قصير الأمد.
- تشمل التأثيرات الجانبية النادرة: ندرة العدلات وفقر الدم اللاتنسجي.

٣- الأندولات(مركبات إندول حمض الخل): منها الإندوميتاسين، سوليندالك، ايتودولاك.

آلية عملها: مثبطات عكوسة لأنزيمات cox وبالتالي تثبط اصطناع البرستاغلاندين، تملك فعالية خافضة للحرارة ومسكنة للألم ومضادة للالتهاب، لكنها لا تستخدم عادة في خفض الحرارة

- الإندوميتاسين فعال كمضاد للالتهاب لكن سميته حدت من استخدامه إلا في التهاب المفاصل النقرسي والتهاب المفاصل العظمي الوركي.
- كما يستخدم في تسريع إغلاق القناة الشريانية عند الخدج
- يثبط الفوسفوليباز ويقلل هجرة العدلات وتكاثر الخلايا اللمفاوية التائية والبائية.

الآثار الجانبية:

- صداع، وتخليط ودوخة.
- وقد يسبب احتباس السوائل و وذمات مما يفاقم قصور القلب وارتفاع الضغط، ويخفض فعالية الأدوية الخافضة للضغط.

٤- فينامات fennamates: مثل حمض الفينداميك، ميكلوفينامات.

ليس لها أفضلية على باقي NSAIDS كمضادات التهاب، تستخدم لعلاج آلام الطمث.

يمكن أن تكون تأثيراتها الجانبية شديدة مثل الاسهال، والتهاب الامعاء.

كما يمكن أن تسبب فقر دم انحلالي في بعض الحالات.

٥- مشتقات الأوكسيكام: منها بيروكسيكام، ميلوكسيكام.

آلية العمل: يثبط الميلوكسيكام كلا أنزيمي الـ COX مع أفضلية لتثبيط الـ COX٢ لكن بالجرعات العالية يصبح تأثيرها غير إنتقائي فتثبط كل من COX1 و COX2.
تستخدم لعلاج الالتهابات العظمية، التهاب الفقرات، التهاب المفاصل.
عمرها النصفي طويل مما يسمح باستخدامها مرة واحدة يومياً.

٦-مركبات فينيل حمض الخل PHENYL ACTIC ACIDS مثل ديكلوفيناك،

كيتورولاك، تولميتين.

ديكلوفيناك: يشبه كثيرا مشتقات حمض البروبيونيك وهو أكثر فعالية من إندوميتاسين و النابروكسين.

- يستخدم كمسكن ألم في الشقيقة ومضاد التهاب في التهاب الفقار المقسط والفصال العظمي والداء الرثياني

تولميتين: مضاد التهاب وخافض للحرارة ومسكن للألم فعال، عمره النصفي ٥ ساعات.

التأثيرات الجانبية لها: مشابهة للتأثيرات الجانبية لبقية ال NSAIDS.

كيتورولاك: مسكن ألم فعال، لكن تأثيراته المضادة للالتهاب متوسطة.

يمكن أن يعطى فموياً، حقناً عضلياً في علاج الألم لعد الجراحة، بالتطبيق الموضعي لعلاج التهاب الملتحمة التحسسي.

يجب تجنب هذا الدواء عند الأطفال، في حالة الآلام الخفيفة، الحالات المزمنة.

يمكن أن يسبب قرحات معدية معوية أو انثقاب في المعدة أو الامعاء.

٧-مثبطات COX2 الانتقائية مثل سيليكوكسيب ، ايتوريكوكسيب.

تثبط cox2 أكثر ١٠٠ مرة من تثبيط COX1 وبالتالي ليس لها تأثير على تنظيم وظيفة السبيل الهضمي والكلية ووظيفة الصفيحات، لكنها قد تسبب زيادة تجمع الصفيحات (بسبب نقص البروستاسايكلين).

لها فعالية مماثلة لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى:

١ . في علاج أعراض التهاب المفاصل الرثياني.

٢ . والتهاب المفاصل التنكسي.

ملاحظة: قد تزداد مخاطر حدوث الأمراض القلبية الوعائية مثل السكتة الدماغية واحتشاء العضلة القلبية عند استخدام مثبطات cox2 الإنتقائية، مما أدى إلى سحب الدوائين ريفوكوكسيب وفالديكوكسيب من السوق بينما لايزال سيليكوكسيب متوفراً، لذلك يجب ألا تستخدم لدى مرضى لديهم عوامل خطر قلبية وعائية.

سيلكوكسيب Celexoxib مثبط انتقائي لـ cox2 أكثر بكثير من cox1، وهو على عكس الاسبرين(سريع وغير عكوس) فإن تثبيط cox2 (متعلق بالزمن وعكوس) يحوي مجموعة سلفاناميد، وقد يسبب طفح جلدي، وبالتالي يجب عدم إعطائه للمرضى الذين لديهم سوابق تحسس على أدوية تحوي جذر السلفا يمتلك خطورة قلبية وعائية كلوية مرتبطة بالجرعة.

حرائكه الدوائية: يمتص بسرعة بعد إعطائه عن طريق الفم، يستقلب بشدة في الكبد، عمره النصفي ١١ ساعة وبالتالي فهو يعطى مرة واحدة يومياً، يمكن تقسيم الجرعة بحيث تعطى مرتين في اليوم.

يجب خفض الجرعة إلى النصف عند المرضى الذين لديهم شكاية كبدية، ويجي تجبن إعطائه للمرضى الذين لديهم قصور كلوي مزمن، فشل كبدي، أو مرض قلبي شديد.

• يعطى في:

١ . في الألم الحاد وعسرة الطمث البدئية.
٢ . في التهاب الفقار اللاصق.
٣ . في الفصال العظمي.
٤ . التهاب المفاصل الرثياني.

ايتوريكوكسيب

• طويل الأمد لم يرتبط استخدامه حتى الآن بزيادة مخاطر الأمراض القلبية الوعائية.
• يوجد بشكل أقراص مغلفة، يعطى في الفصال العظمي، التهاب المفاصل الرثياني، النقرس الحاد.

مركب أسيتامينوفين (الباراسيتامول) مسكن ألم لا ينتمي لـ NSAIDS:

- هو دواء مسكن للألم وخافض للحرارة، واسع الاستخدام في علاج الألم الخفيف إلى المتوسط عندما لا يكون التأثير المضاد للالتهاب ضرورياً.
- لايملك الباراسيتامول تأثير مضاد للالتهاب.
- وهو المستقلب النشط للفيناسيتين، وعلى عكس الفيناسيتين فإن الباراسيتامول ليس له أي تأثير مسرطن وليس له الكثير من الأعراض الجانبية.

آلية عمله: يكبح عمل COX3 في الجهاز العصبي المركزي وليس محيطياً مما يفسر خصائصه المسكنة للألم والخافضة للحرارة، في حين أنه يثبط بشكل ضعيف أنزيمات COX1 و COX2 في النسج المحيطية ولذلك فإن تأثيراته المضادة للالتهاب ضعيفة جداً ومهملة

استطباباته: مسكن ألم وخافض حرارة لكنه ليس مضاد للالتهاب، لا يؤثر على مستويات حمض البول وليس له خواص مثبطة لتكدس الصفيحات، ولا يسبب زيادة زمن التخثر الدموي، مفيد في علاج الألم الخفيف إلى المتوسط مثل ألم الرأس، الألم العضلي، آلام النفاس.

وهو غير كاف بمفرده لعلاج الحلات الالتهابية مثل إلتهاب المفاصل الرثياني على الرغم من إمكانية استخدامه كمسكن ألم مساعد لمضادات الالتهاب.

- يستخدم الباراسيتامول لعلاج الحمى والصداع والآلام الخفيفة.
- وليس له آثار مَعديَّة فهو لا يسبب آلام حدوث آلام معدية أو قرحات هضمية.

حرائكه الدوائية: يُمتص الدواء بسرعة عبر السبيل الهضمي ويخضع لعبور أولي هام في كل من خلايا لمعة الأمعاء والخلايا الكبدية ويتحول قسم كبير من الأسيتامينوفين في الكبد إلى مستقلبات كبريتية أو مقترنة بالحمض الغلوكوروني بينما ترجع كمية زهيدة مشكّلة مستقلب خطير(بنزوكينون) ذو قدرة كبيرة على تخريب خلايا الكبد وقد تسبب تنخر كبدي مهدد للحياة إذا ما أُعطي الأستامينوفين بجرعات سمية عالية.

ملاحظة: وقد صنّف البعض الأسيتامينوفين على أنه من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، إلا البعض الآخر رفض ضمه لزمرة مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية وذلك لأنه لا يمتلك خواص ملحوظة كمضاد للالتهاب وآلية تأثيره غير واضحة، ويوجد جدل حول عمل الأسيتامينوفين على تثبيط السيكلوأوكسيجناز في الجهاز العصبي المركزي.

يفضل الباراسيتامول على الأسبرين في الحالات الآتية:

١- تسكين الألم الخفيف عند المرضى الذين لديهم حساسية تجاه الاسبرين أو عند وجود مشكلة في تحمل السالسيلات.
٢- مرضى الناعور.
٣- المرضى الذين لديهم قصة مرضية بالقرحة المعدية.
٤- المرضى الذين يسبب لديهم الاسبرين تشنجات قصبية.
٥- مرضى النقرس GOUT الذين يتناولون الأدوية الطارحة لحمض البول مثل البروبنسيد.
٦- الأطفال المصابون بأمراض فيروسية مثل الانفلونزا أو جدري الماء.

أهم التأثيرات السمية للباراسيتامول هي:

السمية الكبدية والكلوية وبشكل خاص في الجرعات العالية للدواء، في حين أنه آمن في الجرعات العلاجية.

يجب ان لا تتجاوز الجرع اليومية من الباراسيتامول ٤-٦ غرام/ يوم.

مع العلم ان تناول جرعة مقدارها١٥غ/ يوم تسبب الموت.