مسكنات الألم المركزية والمحيطية
الأفيون و NSAIDs

المحاضرة التاسعة

د. طلة المللي

أهم الزمر الدوائية ذات التأثير المسكن للألم

1. شادّات المستقبِلات الأفيونية Opioid Receptor Agonists
2. مضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)
3. مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقة Tricyclic Antidepressants (TCAs)
4. مضادات الإختلاج والصرع (حاصرات قنوات Na^+ Anticonvulsants
5. حاصرات مستقبِلات الغلوتامين NMDA
6. الشادات الأدرينرجية
7. شادّات مستقبِلات السيروتونين $5HT_1$ لها تطبيقات نوعية في العلاج الحاد لآلام الشقيقة

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs

مسارات حمض الأراشيدي
Arachidonic Pathway

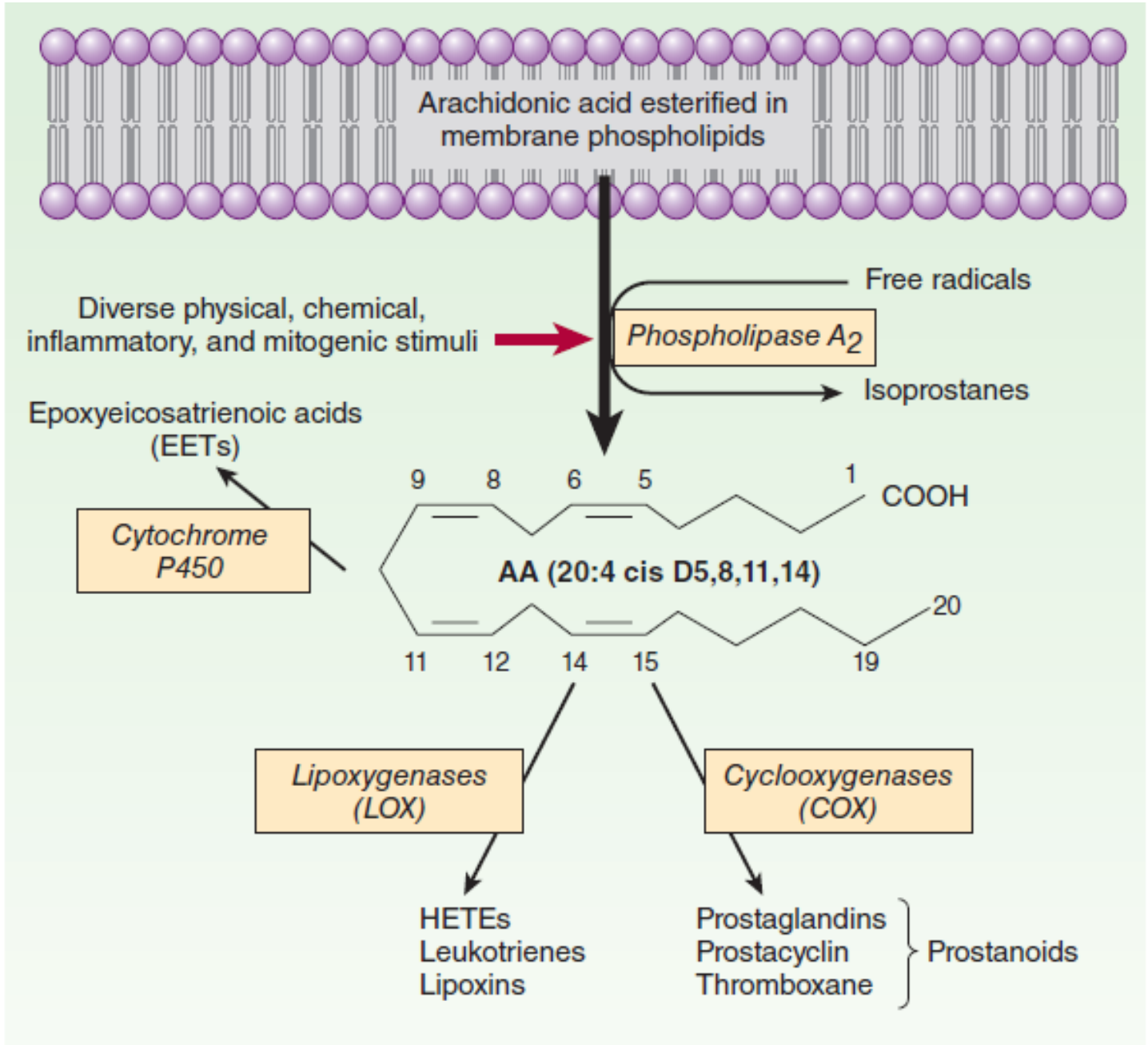
حمض الأراشيدي Arachidonic Acid حمض دسم مؤلف من 20 ذرة كربون وهو الطليعة الأساسية للبروستاغلاندينات والمركّبات المشابهة. يوجد هذا الحمض كأحد مكوّنات الفوسفوليبيدات في غشاء الخلية (بشكل أساسي فوسفاتيديل إينوزيتول Phosphatidylinositol وليبيدات معقّدة أُخرى).

- يتحرر حمض الأراشيدي الحر من فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي بتأثير أنزيم الفوسفوليباز A_2 (Phospholipase A_2) بشكل أساسي بالإضافة إلى أنزيمات محلمِهة أُخرى عبر عملية تتم السيطرة عليها من قِبَل الهرمونات ومحفّزات أُخرى.
- يتم تحويل حمض الأراشيدي الحرّ بسرعة عن طريق أنزيمات السيكلوأوكسيجِناز أو ليبوكسيجِناز أو إيبوكسيجِناز، حيث يحدّد الأنزيم أي الإيكوزانونيدات سيتم إنتاجها.

- هنالك مساران رئيسيّان لاصطناع الإيكوزانونيدات بدءاً من حمض الأراشيدي:

1. **مسار السيكلوأوكسيجِناز** Cyclooxygenase (COX) Pathway: يؤدي هذا المسار إلى تشكيل جميع الإيكوزانونيدات ذات البنى الحلقية أو **البروستانونيدات** Prostanoids (بروستاغلاندينات، ترومبوكسانات وبروستاسيكلين Prostacyclin).

2. **مسار الليبوكسيجِناز** Lipoxygenase (LOX) Pathway: بدلاً عما يحدث في المسار الأول، يمكن للعديد من أنزيمات LOX أن تؤثر على حمض الأراشيدي معطيةً مجموعة من حموض HPETEs غير الثابتة والتي يتم تحويلها إلى أحد المركّبات التالية وذلك بحسب النسيج:
   - حموض الـ HETEs وهي مشتقات مهدْرَكْسلة لحموض HPETEs
   - أو لوكوترينات Leukotriens (مثبطاتها مفيدة في علاج الربو التحسّسي المتوسط الشدة والشديد)
   - أو ليبوكسينات Lipoxins

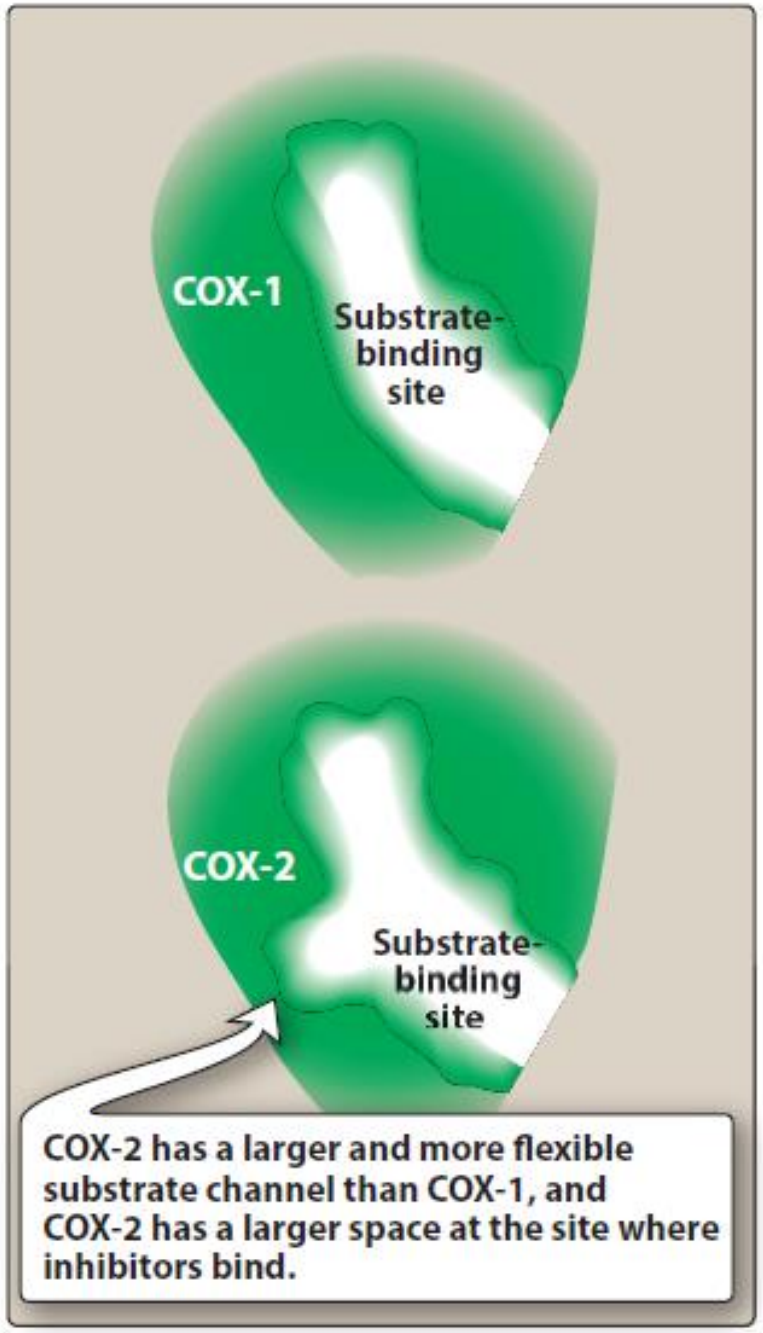

Arachidonic acid esterified in membrane phospholipids
Free radicals
Diverse physical, chemical, inflammatory, and mitogenic stimuli
Phospholipase A2
Isoprostanes
Epoxyeicosatrienoic acids (EETs)
9 8 6 5 1
COOH
Cytochrome P450
AA (20:4 cis D5,8,11,14)
20
11 12 14 15 19
Lipoxygenases (LOX)
Cyclooxygenases (COX)
HETEs
Leukotrienes
Lipoxins
Prostaglandins
Prostacyclin
Thromboxane
Prostanoids

مسار السايكلو أوكسجيناز Cyclooxygenase Pathway

أنزيمات السيكلوأوكسيجِناز Cyclooxygenases: تُعرَف أيضاً بالأنزيمات المصنِّعة للپروستاغلاندين H (prostaglandin H synthases) هي أنزيمات موجودة في جميع الخلايا الحيوانية من اللافقاريات وحتى الإنسان.

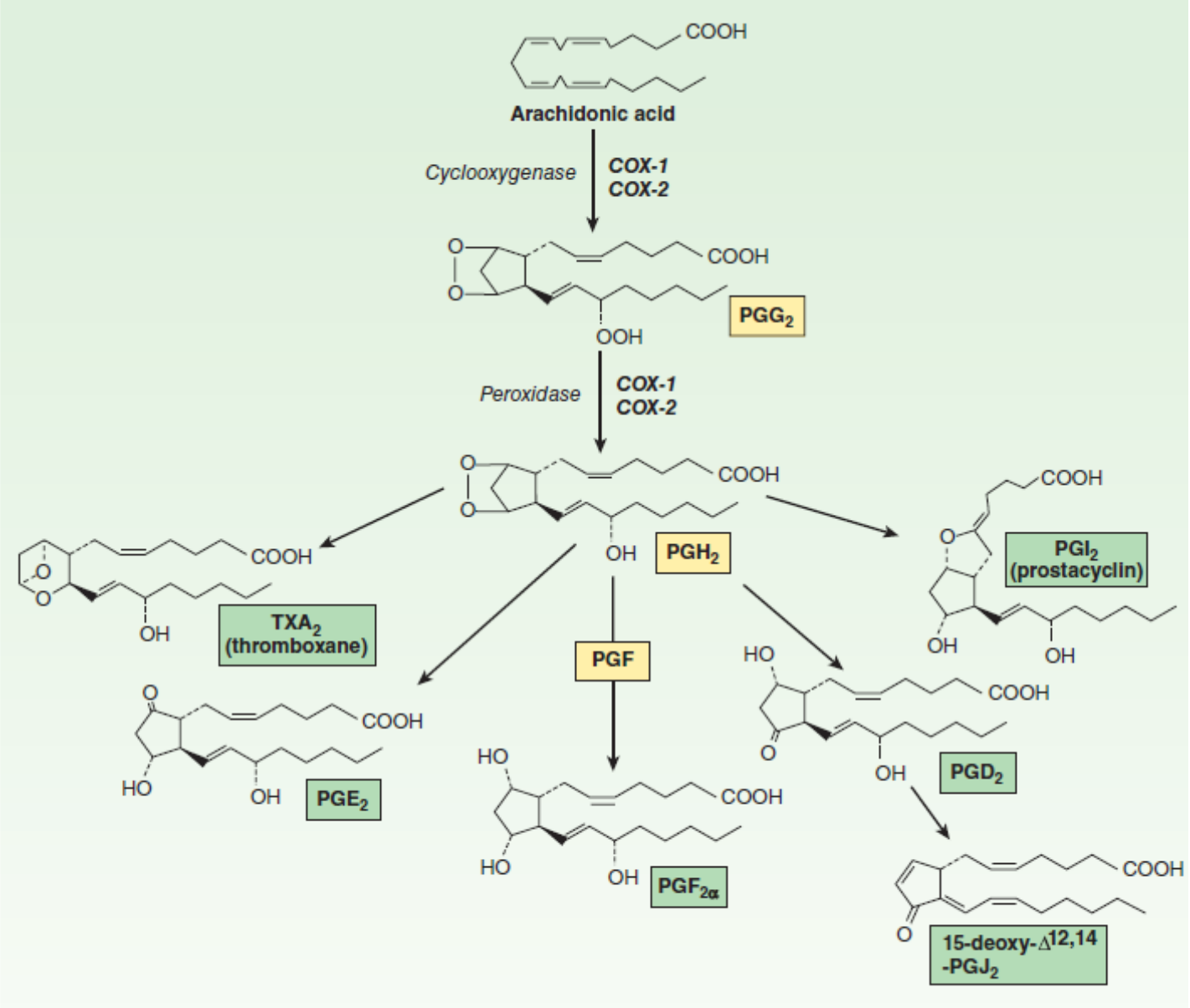
- عند البشر، يوجد شكلان فراغيان لأنزيم السيكلوأوكسيجناز COX هما: (*COX-1*) Cyclooxygenase-1 المسؤول عن الإنتاج الفيزيولوجي للپروستانوئيدات، في حين يؤدي (*COX-2*) Cyclooxygenase-2 إلى تزايد إنتاج الپروستانوئيدات في مواقع المرض والإلتهاب.
- على الرغم من أن الأنزيمين يتشابهان بنسبة 60% في تتالي الحموض الأمينية بينهما إلا أنهما يختلفان في الخواص الخلوية، الجينية، الفيزيولوجية، الإمراضية والفارماكولوجية. وكنتيجة لذلك فإن كلاً من هذين الأنزيمين يُنتج مجموعات مختلفة من منتجات الإيكوزانوئيد التي تدخل في مسارين مختلفين.
- يتم التعبير عن *COX-1* بنيوياً، ينظّم نشاطات فيزيولوجية هامّة مثل التوازن الداخلي الوعائي، المحافظة على الجريان الدموي الكلوي والهضمي، الوظيفة الكلوية، تكاثر خلايا مخاطيّة المعدة والأمعاء، وظائف الصفيحات وتشكل الخثرات.
- في حين أن التعبير عن *COX-2* محرَّض أي يتم عند الحاجة ويلعب دوراً في إنجاز وظائف متخصّصة محدَّدة مثل الإلتهاب، الحمّى، الألم، نقل المحفِّز الألمي في النخاع الشوكي، تحريض الإنقسام (وخاصةً في الظهارة المَعِديّة المعوية)، التكيف الكلوي للشدة، الإباضة، تشكل المشيمة والتقلصات الرحمية في المخاض. كما يتم التعبير عنه بنيوياً في نسج معينة مثل الدماغ والكلية والعظام.

أنزيمات السايكلو أوكسجيناز COX-1 COX-2



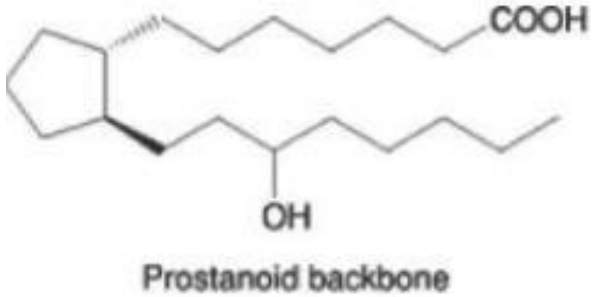
- يختلف الشكل الفراغي للمواقع الرابطة للركازة Substrate-Binding Sites قليلاً بين الأنزيمين. فمثلاً: يمتلك *COX-2* قناة لارتباط الركازة أكبر وأكثر مرونة من التي يمتلكها *COX-1* كما أن لـ *COX-2* مساحة أكبر في الموقع الذي ترتبط به المثبّطات عادةً ← سمحت الإختلافات البنيوية بين الأنزيمين بتطوير مثبّطات إنتقائية للـ *COX-2*.
- من الأمور التي تميّز *COX-2* أيضاً بأنه يمكن أن يتثبط التعبير عنه بواسطة الهرمونات القشرية السكرية Glucocorticoids (مثل الكورتيزون) مما يساهم بالتأثيرات المضادة للإلتهاب المميزة لهذه الأدوية.

Prostaglandin Synthesis اصطناع البروستاغلاندين



الإيكوزانوئيدات والبروستاغلاندينات
Eicosanoids & Prostaglandins

➢ تعمل جميع مضادات الإلتهاب غير الستيرونيدية NSAIDs من خلال تثبيطها لاصطناع البروستاغلاندينات. وبالتالي فإن معرفة آلية تأثير الـNSAIDs يتطلب الفهم الجيد لتأثيرات البروستاغلاندينات واصطناعها الحيوي.

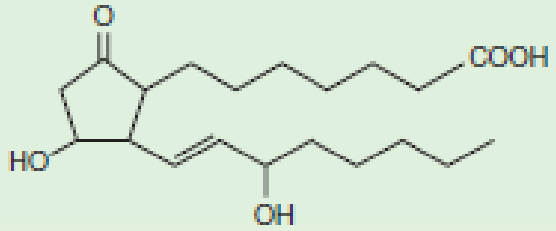


Prostanoid backbone

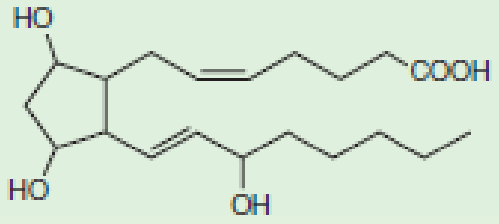
البروستاغلاندينات Prostaglandins (PGs) هي عائلة كبيرة من المركبات المتشابهة بنيوياً، لكل منها تأثيرات حيوية فعّالة ونوعية. اسمها مشتق من اكتشافها لأول مرة في الجهاز البولي التناسلي للخروف الذَكَر. تتشارك جميعها في بنية كيميائية تُسمى **بروستانونيد Prostanoid** مؤلّفة من حمض كربوكسيلي ذي 20 ذرة كربون ويحوي حلقة سيكلوبنتان ومجموعة OH-على الكربون 15. يُطلق عليها أحياناً اسم **إيكوزانونيدات Eicosanoids** لأن "eicosa-" تعني 20 (عدد ذرّات الكربون).

- تُقسم البروستاغلاندينات إلى 3 مجموعات فرعية: PG_1, PG_2, PG_3 وتشير الأرقام إلى عدد الروابط المضاعَفة الموجودة في الجزيء. مع العلم بأن المجموعة **PG_2** هي الأكثر انتشاراً لأنها مشتقّة مباشرةً من حمض الأراشيدي.
- يُعدّ **PGH_2** الوصلة الأساسية في مسار السيكلوأوكسيجناز لأنه يمثّل الطليعة التي يتشكّل منها PGD_2, PGE_2, $PGF2\alpha$, thromboxane A_2 (TxA_2), prostacyclin (PGI_2). ويتحدّد توزّع هذه الإيكوزانونيدات في النسج المختلفة بحسب نمط التعبير عن الأنزيمات المختلِفة المصنِّعة للبروستاغلاندين (PG synthases).
- تلعب البروستاغلاندينات أدواراً حيوية هامّة لا يتعلق جميعها مباشرةً بالإلتهاب. وبشكلٍ خاص، يلعب **PGE_2** أدواراً حافظة وهامّة يُطلق عليها أدوار "**حامية للخلايا Cytoprotective**" يتم فيها حماية أعضاء مثل مخاطية المعدة، العضلة القلبية والپارانشيم الكلوي من تأثيرات الإقفار من خلال التوسع الوعائي المتواسَط بـ **PGE_2** وتنظيم الجريان الدموي. كما أن **PGE_2** يلعب دوراً في تفعيل الخلايا الإلتهابية.

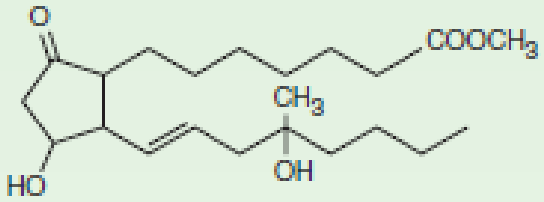
بعض مشابهات PG



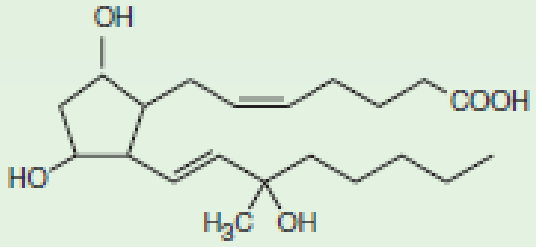
Alprostadil
(prostaglandin E_1)



Prostaglandin $F_{2\alpha}$
($PGF_{2\alpha}$)

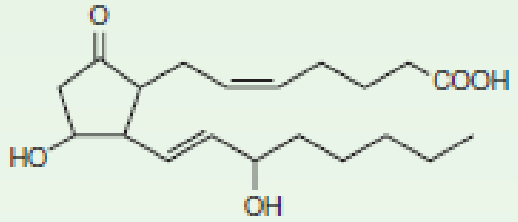


Misoprostol
(prostaglandin E_1 analog)

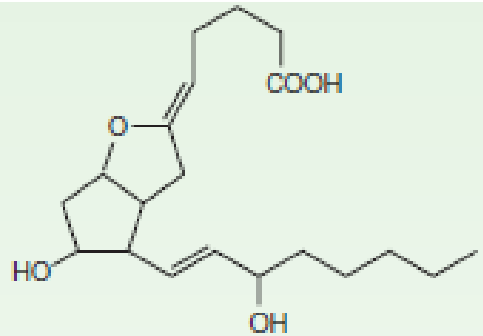


Carboprost tromethamine
(prostaglandin $F_{2\alpha}$ analog)

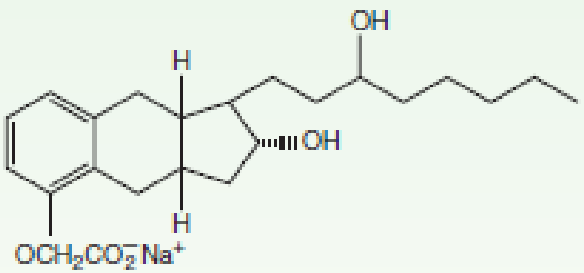
يحفز إفراز المخاط في بطانة المعدة فله تأثير واق لها
يسبب إجهاض لأنه يزيد من تقلصات الرحم



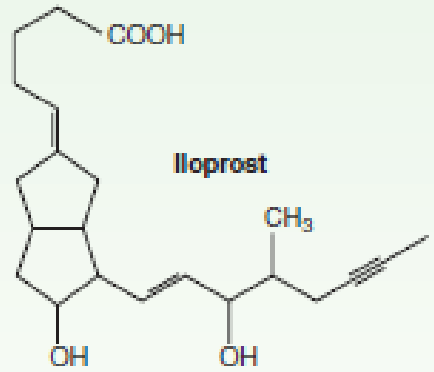
Dinoprostone
(prostaglandin E_2, PGE_2)



Epoprostenol
(prostacyclin, PGI_2)



Treprostinil sodium



Iloprost

الثرومبوكسان والبروستاسايكلين
Thromboxane & Prostacyclin (PGI2)

الترومبوكسان (TxA_2) Thromboxane: تعبّر الصفيحات عن مستويات عالية من الأنزيم المصنِّع للترومبوكسان (thromboxane synthase) لكنها لا تحوي الأنزيم المصنِّع للپروستاسيكلين (PGI_2) ← TxA_2 هو منتَج الإيكوزانونيد في الصفيحات.

- يبلغ العمر النصفي للـ TxA_2 فقط 10-20 ثانية قبل أن تتم حلمهته إلى الشكل TxB_2 غير الفعّال. ويؤدي ارتباط TxA_2 بمستقبله (مرتبط بالبروتين G_q) إلى تقبض وعائي قوي + التصاق وتكدُّس الصفيحات.

الپروستاسيكلين (PGI_2) Prostacyclin: تعبّر البطانة الوعائية عن الأنزيم المصنِّع للپروستاسيكلين (prostacyclin synthase) لكنها لا تحوي الأنزيم المصنِّع للترومبوكسان ← PGI_2 هو منتَج الإيكوزانونيد الرئيسي في البطانة الوعائية.

- يؤدي ارتباط PGI_2 بمستقبِله (مرتبط بالبروتين G_s) إلى توسّع وعائي + توسّع وريدي + تثبيط لتكدُّس الصفيحات.
← PGI_2 هو حاصر فيزيولوجي لـ TxA_2. وتُعد تأثيرات PGI_2 الموسّعة للأوعية (كما هو الحال مع PGE_2) حامية للخلايا.

- تجدر الإشارة إلى أن تأثيرات TxA_2 المقبّضة للأوعية والمفعّلة للصفيحات أقوى نسبياً من تأثيرات PGI_2 الموسّعة للأوعية والمثبّطة للصفيحات وبالتالي فإن التوازن الموضعي بين مستويات كل منهما هو أمر هام في تنظيم ضغط الدم الجهازي وتشكّل الخثرات Thrombogenesis.

مسار الليبوأوكسيجيناز Lipooxygenase Pathway

أنزيمات الليبوكسيجناز Lypoxygenases: هي الأنزيمات التي تتواسط إنتاج حموض HPETEs.

- عند البشر، يوجد 3 أشكال فراغية أساسية لأنزيم LOX هي: 5-lipoxygenase (5-LOX)، 12-LOX و 15-LOX.
- إن 5-HPETE الذي ينتج عن 5-LOX هو الطليعة المباشرة لتشكيل اللوكوترين LTA_4 والذي يمثّل بدوره الطليعة التي يتشكل منها جميع اللوكوترينات الفعالة حيوياً.
- كما تتواسط أنزيمات LOX تحويل 15-HETE و LTA_4 إلى ليبوكسينات Lipoxins.

اللوكوترينات Leukotrienes: يبدأ اصطناعها الحيوي بتحويل 5-HPETE إلى LTA_4 من قِبَل 5-LOX الذي يتواسط أول خطوتين في اصطناع اللوكوترينات. ثم يتم تحويل LTA_4 إلى:

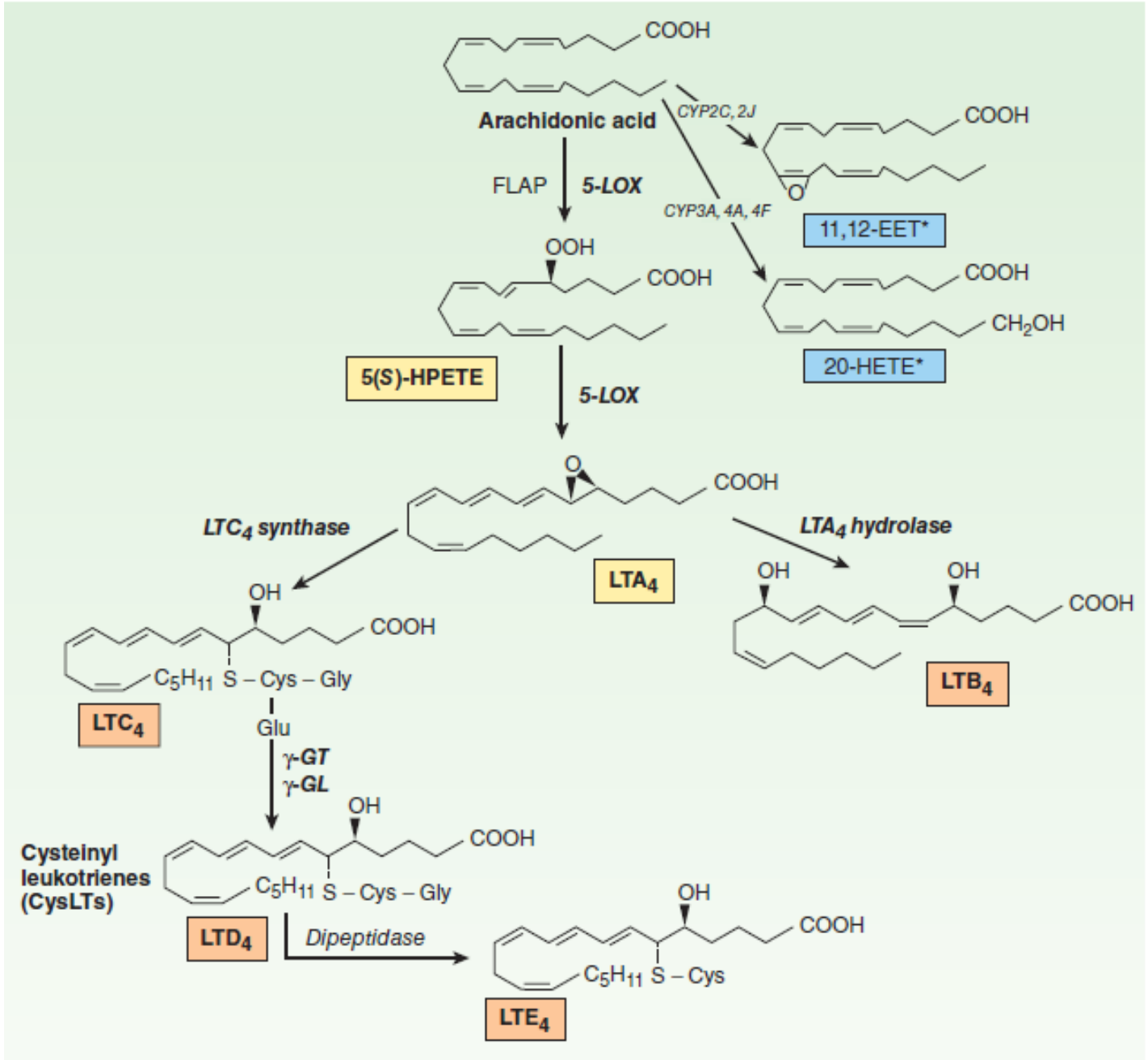
- ✓ LTB_4 في العدِلات وكريات الدم الحمراء.
- ✓ LTC_4 في خلايا ماست، الحمِضات، الأسسات والبالعات.

← تلعب اللوكوترينات أدواراً هامّة في مختلف الإستجابات الإلتهابية والتهاب المفاصل. بالإضافة إلى أنها وسائط هامة في الأمراض الوعائية والتصلب العصيدي.

الليبوكسينات Lipoxins: (أي منتجات تفاعل الليبوكسيجناز lipoxygenase interaction products) هي مشتقات لحمض الأراشيدي، أهمها LXA_4 و LXB_4. وظيفتها تعديل أفعال وتأثيرات اللوكوترينات والسيتوكينات كما أنها هامة للتعافي من الإلتهاب.

- في مواقع الإلتهاب، هناك علاقة عكسية بين كميات الليبوكسين واللوكوترين الموجودة مما دعى إلى الإعتقاد بأنها تلعب دور عوامل منظّمة سلبية negative regulators لعمل اللوكوترينات.
- بما أن إنتاج الليبوكسين يبدو هاماً لإنهاء العملية الإلتهابية فإن اختلال التوازن الداخلي ليبوكسين ــ لوكوترين يمكن أن يكون عاملاً هاماً في إمراضيّة pathogenesis المرض الإلتهابي.

الاصطناع الحيوي لليكوترينات



مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

- مضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية هي مجموعة من المركبات غير المتشابهة كيميائياً وتختلف عن بعضها في فعالياتها الخافضة للحرارة antipyretic، المسكّنة للألم analgesic والمضادة للإلتهاب anti-inflammatory.

- تعمل بشكل رئيسي من خلال تثبيط أنزيمات السيكلوأوكسجيناز التي تتواسط الخطوة الأولى في الإصطناع الحيوي للبروستانونيدات ← إنقاص اصطناع البروستاغلاندينات مؤدية إلى تأثيرات مفيدة وأخرى غير مرغوبة.

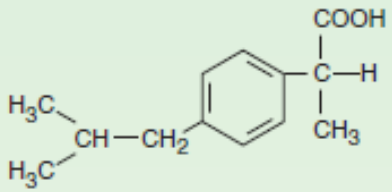
- لقد أدى حدوث مشاكل وعائية قلبية خطيرة مع استخدام مثبّطات COX-2 إلى سحب الدوائين ***Rofecoxib*** و ***Valdecoxib*** من السوق، بينما لا يزال ***Celecoxib*** متوافراً لمرضى التهاب المفاصل الرثياني.

- بالإضافة إلى ذلك، فقد أوصت الـ FDA بتحديث عَنْوَنة NSAIDs التقليدية و الـCelecoxib بحيث تتضمن ما يلي:

1. تحذير حول المخاطر المحتملة للمشاكل الإنسدادية الوعائية القلبية الخطيرة، الصدمة، احتشاء العضلة القلبية والتي يمكن أن تكون مميتة مع إضافة تحذير بأن الخطورة تتزايد مع طول مدة الاستخدام وبأن المرضى بأمراض وعائية قلبية يمكن أن يكونوا في خطر أكبر.
2. تحذير بأنها مضادة للاستطباب في علاج الألم في الفترة المحيطة بالجراحة perioperative pain في الجراحات المتعلقة بالشريان الإكليلي.
3. ملاحظة بارتفاع خطورة الإصابة بآثار جانبية هضمية خطيرة بما فيها النزف والتقرُّح وانثقاب المعدة أو الأمعاء الذي يمكن أن يكون مميتاً. يمكن أن تحدث هذه الآثار في أي وقت خلال العلاج وبدون أعراض تحذيرية. تكون الخطورة بالإصابة بمشاكل هضمية خطيرة أكبر لدى المرضى الكبار بالسن. مع العلم بأن الأسبرين أثبت فعاليته لدى المرضى من أجل الوقاية من المشاكل الوعائية القلبية ويُستخدم بشكل شائع لهذا الغرض أكثر منه للسيطرة على الألم.

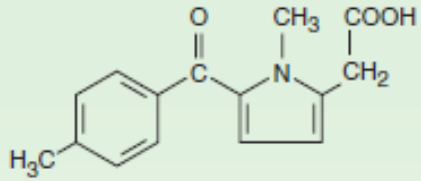
بعض أنواع ال NSAIDs

Propionic acid derivative



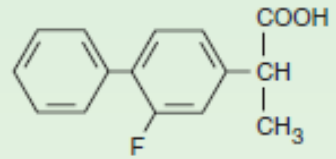
Ibuprofen

Pyrrolealkanoic acid derivative



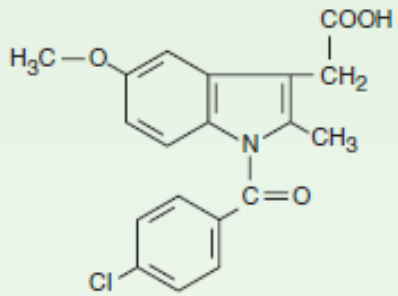
Tolmetin

Phenylalkanoic acid derivative



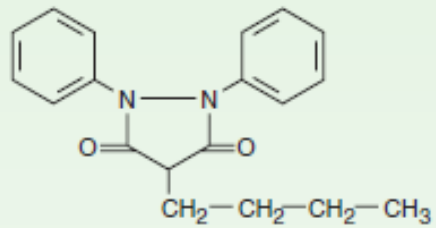
Flurbiprofen

Indole derivative



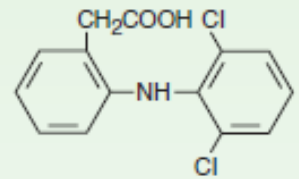
Indomethacin

Pyrazolone derivative



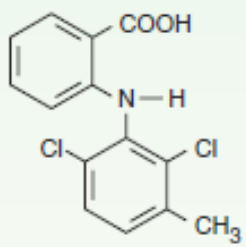
Phenylbutazone

Phenylacetic acid derivative



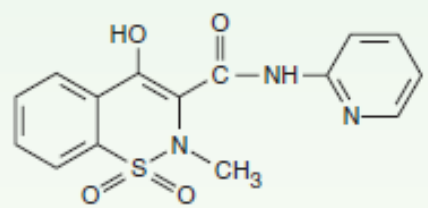
Diclofenac

Fenamate



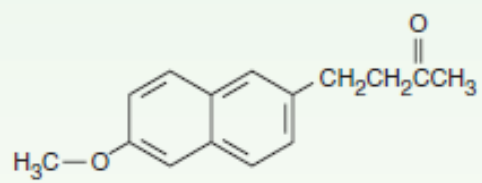
Meclofenamic acid

Oxicam



Piroxicam

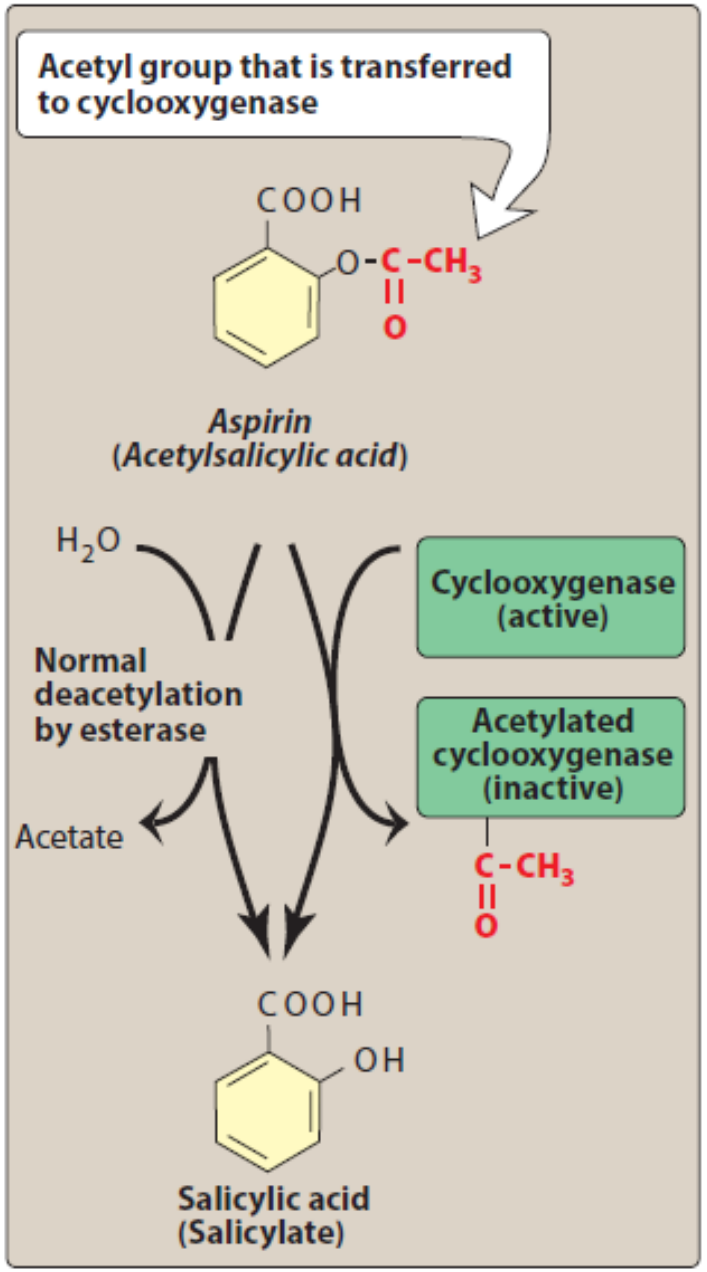
Naphthylacetic acid prodrug



Nabumetone

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)



I. *Salicylates* (الساليسيلات أو الصفصافات): تتضمن *Aspirin* (الأسبرين أو أسِتيل حمض الصفصاف أو أستيل ساليسيليك أسيد Acetylsalicylic Acid) ومشتقاته.

❖ **آلية العمل**: الأسبرين هو حمض عضوي ضعيف يتميز عن باقي NSAIDs بأنه يؤسِتل (وبالتالي يثبط) أنزيمات السيكلوأوكسجيناز بشكل غير عكوس. أما باقي NSAIDs، بما فيها الساليسيلات فهي مثبطات عَكوسة للـ COX.

- يتم نزع أسَتلة الأسبرين بسرعة بواسطة أنزيمات الإستراز في الجسم معطياً الساليسيلات ذات التأثيرات المسكنة للألم، الخافضة للحرارة والمضادة للإلتهاب:

✓ تأثيرات الساليسيلات الخافضة للحرارة والمضادة للإلتهاب تعود بشكل أساسي إلى تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات في مراكز تنظيم الحرارة في الوطاء والمواقع الهدفية المحيطية.

✓ بتثبيطها لاصطناع البروستاغلاندينات تمنع الساليسيلات أيضاً تحسيس مستقبِلات الألم للمحفِّزات الكيميائية والميكانيكية. بالإضافة إلى أن الأسبرين يمكن أن يثبط المحفز الألمي في مواقع دماغية تحت قشرية (الثلاموس والهيبوثلاموس).

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

❖ **التأثيرات على مختلف أجهزة وأعضاء الجسم:**

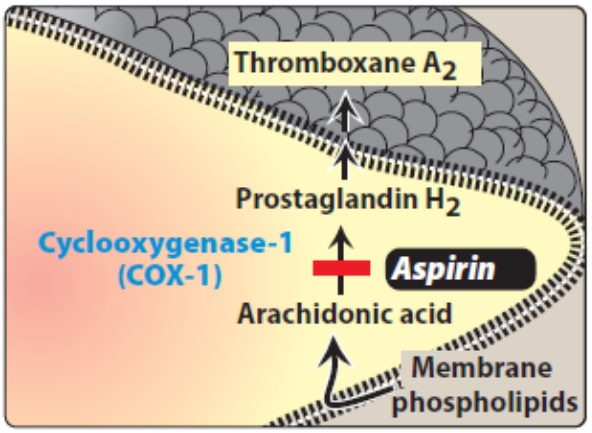
- للـNSAIDs بما فيها الأسبرين 3 تأثيرات علاجية رئيسية هي تسكين الألم analgesia، تخفيض الحرارة antipyrexia وخفض الإلتهاب anti-inflammation. لكن ليس لكل الـNSAIDs نفس الفعالية في إحداثها لهذه التأثيرات:

1. **التأثيرات المضادة للإلتهاب**: يثبط الأسبرين فعالية COX ← يُنقِص من اصطناع PGs ← يعدّل جوانب الإلتهاب التي تتواسطها البروستاغلاندينات. كما يثبط الأسبرين الإلتهاب في إلتهاب المفاصل لكنه لا يمنع تطور المرض ولا يؤدي إلى الشفاء (علاج عَرَضي).
2. **التأثير المسكن للألم**: البروستاغلاندين PGE_2 يزيد من حساسية النهايات العصبية لتأثير البراديكينين والهيستامين وغيرها من الوسائط الإلتهابية التي تتحرر موضعياً خلال العملية الإلتهابية وبالتالي فإن إنقاص اصطناع PGE_2 من قِبَل الأسبرين وغيره من NSAIDs يؤدي إلى تثبيط حس الألم.
   - تُستخدم الساليسيلات بشكل أساسي في تدبير الألم الخفيف إلى متوسط الشدة الناتج عن الإضطرابات العضلية الهيكلية أكثر من تلك الناشئة عن الأحشاء. وتُعد المشاركات بين الأفيونات و NSAIDs فعالة في علاج الألم المرافق للسرطان.
3. **التأثير الخافض للحرارة:** تحدث الحمى عندما ترتفع نقطة ضبط set-point المركز المنظّم للحرارة في الوطاء. يمكن أن يحدث ذلك بسبب اصطناع PGE_2 الذي يتحفّز عند تحرّر أحد العوامل داخلية المنشأ المنتجة للحرارة (مولّدات الحرارة pyrogen) مثل السيتوكينات من الكريات البيض المفعّلة نتيجة خمج، فرط حساسية، سرطان أو إلتهاب. وهكذا فإن الساليسيلات تُخفض حرارة الجسم لدى المرضى عن طريق تثبيط اصطناع وتحرّر PGE_2. حيث يقوم الأسبرين بإعادة ضبط المركز المنظّم للحرارة بحيث يعود إلى الوضع الطبيعي فيُنقِص حرارة الجسم بسرعة لدى المرضى عن طريق التخلص من الحرارة كنتيجة للتوسع الوعائي المحيطي والتعرّق.
   - مع ملاحظة عدم تأثير الأسبرين على درجة حرارة الجسم الطبيعية.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

4. **التأثيرات التنفسية:** بالجرعات العلاجية، يزيد الأسبرين من التهوية السنخية. لكن الجرعات العالية تؤثر مباشرةً على مركز التنفس في البصلة مؤديةً إلى فرط تهوية وقلاء تنفسي. في حين تؤدي الجرعات السمية إلى شلل تنفس مركزي.
5. **التأثيرات الهضمية:** يثبط PGI_2 عادةً إفراز الحمض المَعِدي في حين يحفز كل من PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$ اصطناع المخاط الواقي في المعدة والأمعاء الدقيقة. بوجود الأسبرين، لا يتم تشكيل هذه البروستانونيدات ← زيادة إفراز الحمض المَعدي ونقص الوقاية المخاطية ← إنزعاج شُرسوفي epigastric distress، تقرّح، نزف وفقر دم بنقص الحديد.
   - يمكن أن تؤدي جرعات أسبرين 1-4.5 غ/اليوم إلى فقدان 2-8 مل دم في البراز/اليوم. والمستحضرات المغلّفة معوياً لا تساعد إلّا قليلاً في حلّ هذه المشكلة
   - قد تساعد بعض الأدوية في منع القرحات المَعِدية و/أو المعوية مثل مثبطات مضخة البروتون Proton-pump inhibitors (PPIs) التي يمكن استخدامها أيضاً لعلاج القرحة المحرّضة بـNSAID وخاصّة بالنسبة للمرضى الذين يجب أن يستمر علاجهم بـ NSAID. كما يمكن أن تكون مضادات الهيستامين (H_2-antihistamines) مثل رانيتيدين مفيدة لتخفيف عسر الهضم الناتج عن NSAIDs، لكنها ليست بفعالية الـPPIs في التئام ومنع تشكل القرحة.
6. **التأثيرات على الصَفيحات:** يحفّز TxA_2 تكدّس الصفيحات، في حين أن PGI_2 ينقص من تكدّسها.
   - الجرعات المنخفضة (60-81 ملغ يومياً) من الأسبرين يمكن أن تثبط إنتاج TxA_2 في الصفيحات بشكلٍ غير عكوس نتيجةً لتثبيط COX. وبما أن الصفيحات لا تمتلك نواة لذلك فهي غير قادرة على اصطناع أنزيم جديد وبما أن نقص TxA_2 يستمر لمدة حياة الصُفَيحة (3-7 أيّام) ← تكدس الصفيحات (الخطوة الأولى في تشكل الخثرة) ينخفض ← تأثير مضاد للتخثر + إطالة زمن النزف.
   - بالإضافة إلى ذلك، يثبط الأسبرين COX في الخلايا البطانية ← نقص تشكُّل PGI_2 فيها لكن الخلايا البطانية تمتلك نواة وبالتالي قادرة على اصطناع COX جديد ← PGI_2 متوفّر لإحداث تأثيره المضاد لتكدّس الصفيحات.
7. **التأثيرات على الكلية:** يمكن أن تسبب جميع الـNSAIDs ما عدا الأسبرين حدوث التهاب كلية خِلالي.



مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

أهم الإستخدامات العلاجية للساليسيلات والأسبرين:

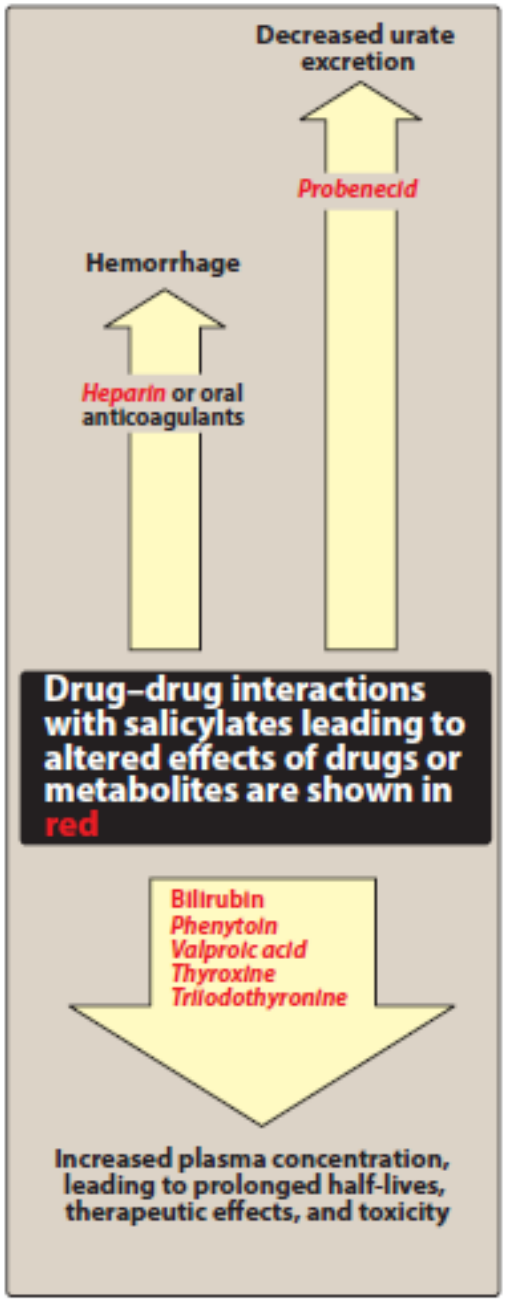
1. **مضادة للإلتهاب، خافضة للحرارة ومسكنة للألم:**
   - تُستخدم مشتقات حمض الصفصاف في علاج النقرس gout، الحمى الرثوية Rheumatic fever، التهاب المفاصل العظمي (الفُصال العظمي) Osteoarthritis (OA) والتهاب المفاصل الرّثياني أو الروماتويدي Rheumatoid Arthritis (RA).
   - ومن الحالات الشائعة التي يتم تسكين الألم فيها ألم الرأس، ألم المفاصل والألم العضلي.

2. **تطبيقات خارجية External Applications:**
   - يُستخدم حمض الصفصاف *Salicylic acid* موضعياً لعلاج الندوب Calluses والثآليل Warts.
   - كما يُستخدم مرهم صفصافات المتيل *Methyl salicylate* كمضاد للتهيّج الجلدي cutaneous counterirritant.

3. **تطبيقات قلبية وعائية Cardiovascular Applications:**
   - يُستخدم الأسبرين لتثبيط تكدس الصفيحات. حيث يُستخدم وقائياً بجرعات منخفضة من أجل:

   a. إنقاص خطورة معاودة هجمات الإقفار العابرة Transient Ischemic Attacks (TIAs) والسكتة stroke أو الموت عند الذين تعرّضوا سابقاً لنوبة TIA أو سكتة.
   b. إنقاص خطورة الموت عند الذين يعانون من احتشاء عضلة قلبية حاد.
   c. إنقاص خطورة احتشاء العضلة القلبية المعاود غير المميت و/أو الموت عند مرضى الإحتشاء والذبحة الصدرية.
   d. إنقاص خطورة احتشاء العضلة القلبية والموت المفاجئ عند مرضى الذبحة الصدرية الثابتة المزمنة.
   e. إنقاص خطورة المشاكل القلبية الوعائية عند المرضى الذين يخضعون لعمليات وعائية معيّنة.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)



أهم التأثيرات الجانبية للساليسيلات والأسبرين:

1. **التأثيرات الهضمية:** أكثر التأثيرات الهضمية شيوعاً للساليسيلات هي الإنزعاج الشُّرسوفي، الغثيان والإقياء. كما أن النزف الهضمي المجهري موجود لدى كل المرضى المعالجين بها تقريباً.
   - ملاحظة: الأسبرين هو حمض ضعيف وغير متشارد في PH المعدة ← يعبر بسهولة إلى داخل الخلايا الظهارية المخاطية حيث يتشارد بأخذه شحنة سالبة ويُحتجَز هناك ← غالباً ما يؤدي إلى أذية مباشرة للخلايا. يجب تناول الأسبرين مع الطعام وكميات كبيرة من السوائل للحدّ من عسر الهضم. كما يمكن إعطاء PPI بالمشاركة معه.
2. **التأثيرات على الدم:** بما أن الأسبرين يؤدي إلى إطالة زمن النزف وتثبيط تكدس الصفيحات ← لا يجب تناوله لفترة أسبوع على الأقل قبل إجراء الجراحة. وعند إعطاء الساليسيلات يمكن أن يتوجب خفض جرعة مضادات التخثر ويجب مراقبة المرضى بحذر.
3. **التأثيرات التنفسية:** بالجرعات السمية، تسبب الساليسيلات تثبيط تنفسي وعدم معاوضة تنفسية.
4. **فرط التحسس:** حوالي 15% من المرضى الذين يتناولون الأسبرين تحصل لديهم تفاعلات فرط تحسس. تتضمن أعراض الحساسية الشَّرى urticaria، تشنج قصبي أو وذمة وعائية.
5. **متلازمة راي Reye's syndrome:** لقد ترافق إعطاء الأسبرين وغيره من الساليسيلات خلال الأخماج الفيروسية (إنفلونزا جدري الماء Chickenpox) مع تزايد الإصابة بمتلازمة راي (التهاب كبد شديد وغالباً مميت مع وذمة دماغيه). تحدث بشكلٍ خاص لدى الأطفال ← يُعطى للأطفال أسيتامينوفِن بدلاً عن الأسبرين عند الحاجة لخفض الحرارة. كما يمكن إعطاء Ibuprofen هنا.
6. **حالة الحمل:** بما أن الساليسيلات تُطرح في حليب الأم، يجب تجنب إعطاء الأسبرين خلال فترة الحمل والإرضاع.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

II. *Propionic acid derivatives* (مشتقات حمض البروبيوني): أهمها

- ***Ibuprofen*** (أيبيوبروفِن) أول المركبات التي كانت متوافرة ضمن هذه المجموعة
- ***Naproxen*** (ناپروكسِن)
- ***Fenoprofen*** (فِنوبروفِن)
- ***Ketoprofen*** (كيتوبروفِن)
- ***Flurbiprofen*** (فلوربايبروفِن)
- ***Oxaprozin*** *(أوكسابروزين)*

- آلية عملها: مثبطات عكوسة لأنزيمات COX وبالتالي فهي تثبط اصطناع البروستاغلاندينات ولكن ليس اللوكوترينات.
- تمتلك جميعها فعالية خافضة للحرارة، مسكنة للألم ومضادة للإلتهاب.

ملاحظة هامّة: على الرغم من أن هذه الأدوية تغير من وظيفة الصفيحات وتطيل زمن النزف، إلّا أنها لا تُستخدم للوقاية من تكدّس الصفيحات كما هو الحال مع الأسپرين وإنما يُعد تثبيط تكدّس الصفيحات هنا أثراً جانبياً للدواء وليس استطباباً دوائياً. والسّبب في ذلك أن ارتباط الأسپرين بالـ COX غير عَكوس ← تثبيطه لتكدس الصفيحات طويل الأمد ← يُستخدم للوقاية، في حين أن ارتباط هذه المركّبات بالـ COX عَكوس ← تثبيطها لتكدُّس الصفيحات قصير الأمد ← لا تفيد في الوقاية.

- نظراً إلى أن تأثيراتها الهضمية أقل شدة من الأسپرين فقد أصبحت تستخدم على نطاق واسع في العلاج المزمن لالتهاب المفاصل الرَّثَياني (RA) والتهاب المفاصل العظمي (OA).
- امتصاصها جيد عن إعطائها عن طريق الفم، تُستقلب كبدياً وتُطرح عن طريق الكلية. يتمتع ***Oxaprozin*** بأطول عمر نصفي فيما بينها ويُعطى مرة واحدة يومياً.
- أهم تأثيراتها الجانبية هضمية فتتراوح بين عسر الهضم والنزف.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

III. *Indol Acetic acids* (مركّبات إندول حمض الخل): أهمها
- ***Indomethacin*** (إيندومِثاسين)
- ***Sulindac*** (سولِينداك)
- ***Etodolac*** (إتودولاك)

- آلية عملها: مثبطات عكوسة لأنزيمات COX وبالتالي فهي تثبط اصطناع الـ PGs.
- تمتلك جميعها فعالية خافضة للحرارة، مسكنة للألم ومضادة للإلتهاب لكنها لا تُستخدم عادةً لخفض الحرارة.
- ***Indomethacin*** فعّال كمضاد التهاب لكن سميته تحد من استخدامه إلا في التهاب المفاصل النقرسي الحاد والتهاب المفاصل العظمي الوركي Osteoarthritis of the hip.
- ***Sulindac*** طليعة دواء غير فعّال وعلى الرغم من أنه أقل فعالية من ***Indomethacin*** إلّا أنه مفيد في علاج RA، التهاب المفاصل العظمي، النقرس الحاد والتهاب الفَقار المُقَسّط ankylosing spondylitis.
- تأثيراتها الجانبية مشابهة لكنها أقل شدة من باقي NSAIDs وخاصة ***Etodolac*** لأن مشاكله الهضمية أقل شيوعاً.

IV. *Fenamates* (فِنامات): أهمها
- ***Mefenamic Acid*** (حمض مِفِناميك)
- ***Meclofenamate*** (مِكلوفِنامات)

- ليس لها أفضلية على باقي NSAIDs كمضادات التهاب.
- يمكن أن تكون تأثيراتها الجانبية مثل الإسهال شديدة كما أنها تترافق مع التهاب الأمعاء.
- يمكن أن تسبب فقر دم انحلالي في بعض الحالات.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

V. *Oxicam derivatives* (مشتقّات الأوكسيكام): أهمها
- ***Piroxicam*** (پيروكسيكام)
- ***Meloxicam*** (مِلوكسيكام)

- آلية عملها: يثبط *Meloxicam* كِلا أنزيمَي الـ COX مع أفضلية للارتباط بـ COX-2 لكن بجرعاته العالية يصبح عبارة عن NSAID غير إنتقائي يثبط COX-1 و COX-2.
- تُستخدم لعلاج RA، التهاب المفاصل العظمي، التهاب الفَقار المُقَسّط.
- عمرها النصفي طويل مما يسمح باستخدامها مرة يومياً وتُطرح عن طريق البول.
- يمكن أن تحدث اضطرابات هضمية لدى المراضى المعالجين بالـ ***Piroxicam***.
- بالجرعات الصغيرة إلى المتوسطة للـ ***Meloxicam*** يسبب تهيجا هضمياً أقل من المشاهَد مع ***Piroxicam***.

VI. *Phenyl acetic acids* (مركّبات فِنيل حمض الخل): أهمها
- ***Diclofenac*** (دايكلوفِناك)
- ***Tolmetin*** (تولمِتين)
- ***Ketorolac*** (كيتورولاك)

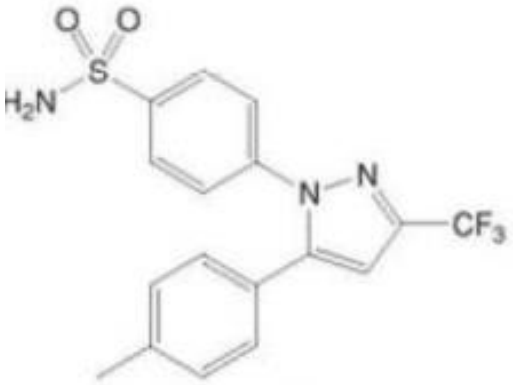
- إن المركّبين الأوّلين مرخّص باستخدامهما لعلاج RA، التهاب المفاصل العظمي، التهاب الفَقار المُقَسّط .
- ***Diclofenac*** أكثر فعالية من ***Indomethacin*** أو ***Naproxen***، ويوجد منه مستحضرات عينية.
- ***Tolmetin*** مضاد التهاب، خافض حرارة، مسكن ألم فعال. عمره النصفي 5 ساعات.
- التأثيرات الجانبية لهذين المركّبين مشابهة لباقي NSADIs.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

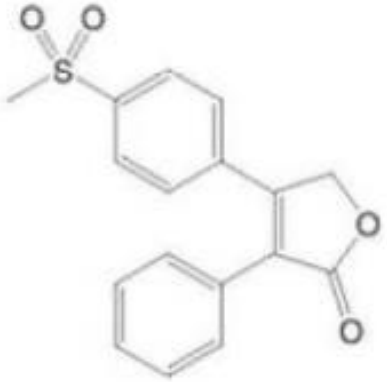
- ***Ketorolac*** مسكّن ألم فعال لكن تأثيراته المضادة للالتهاب متوسطة.
- يمكن إعطاؤه فموياً، حقناً عضلياً في علاج الألم اللاحق للجراحة، بالتطبيق الموضعي لالتهاب الملتحمة التحسُّسي.
- يُستقلَب كبدياً ويُطرح هو ومستقلباته عن طريق البول.
- يوصى باستخدامه للعلاج قصير الأمد للألم المتوسط الشدة إلى الشديد لمدة 5 أيام بعد إعطاء الجرعة الأولى بالحقن الوريدي أو العضلي في عيادة الطبيب أو في المشفى.
- يجب تجنب هذا الدواء عند المرضى الأطفال، والمرضى بألم خفيف، والذين هم بحالات مزمنة. ويجب ألا تتجاوز الجرعة 40 ملغ/يوم.
- يمكن أن يسبب هذا الدواء قرحات مَعديّة ونزف هضمي و/أو انثقاب في المعدة أو الأمعاء.

مثبطات Cox-2الإنتقائية

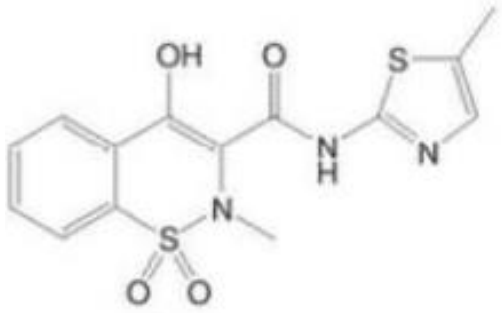
- مثبطات COX-2 الإنتقائية هي مشتقات لحمض الكبريت كارهة للماء.
- كما هو الحال بالنسبة للـNSAIDs التقليدية، فإن هذه المركبات تسدّ القناة الكارهة للماء المؤدية إلى الموقع الفعّال لأنزيمات COX وبالتالي تثبطها.
- ومن الجدير بالذكر، بأن مثبطات COX-2 الإنتقائية هي جزيئات أكبر حجماً عموماً من NSAIDs.
- تثبط هذه الجزيئات COX-2 بشكلٍ مفضل على COX-1 لأن القناة الكارهة للماء في COX-2 أكبر من القناة في COX-1 ← مثبطات COX-2 الإنتقائية أكبر من أن تصل إلى القناة الكارهة للماء للـCOX-1.
- تُبدي المثبطات الإنتقائية لـ COX-2 إنتقائية أكثر بـ 100 مرة تقريباً مقارنةً بـ COX-1.



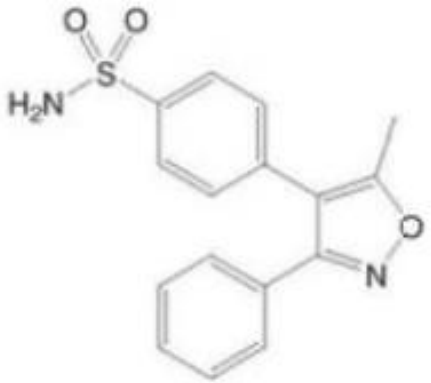
Celecoxib



Rofecoxib



Meloxicam



Valdecoxib

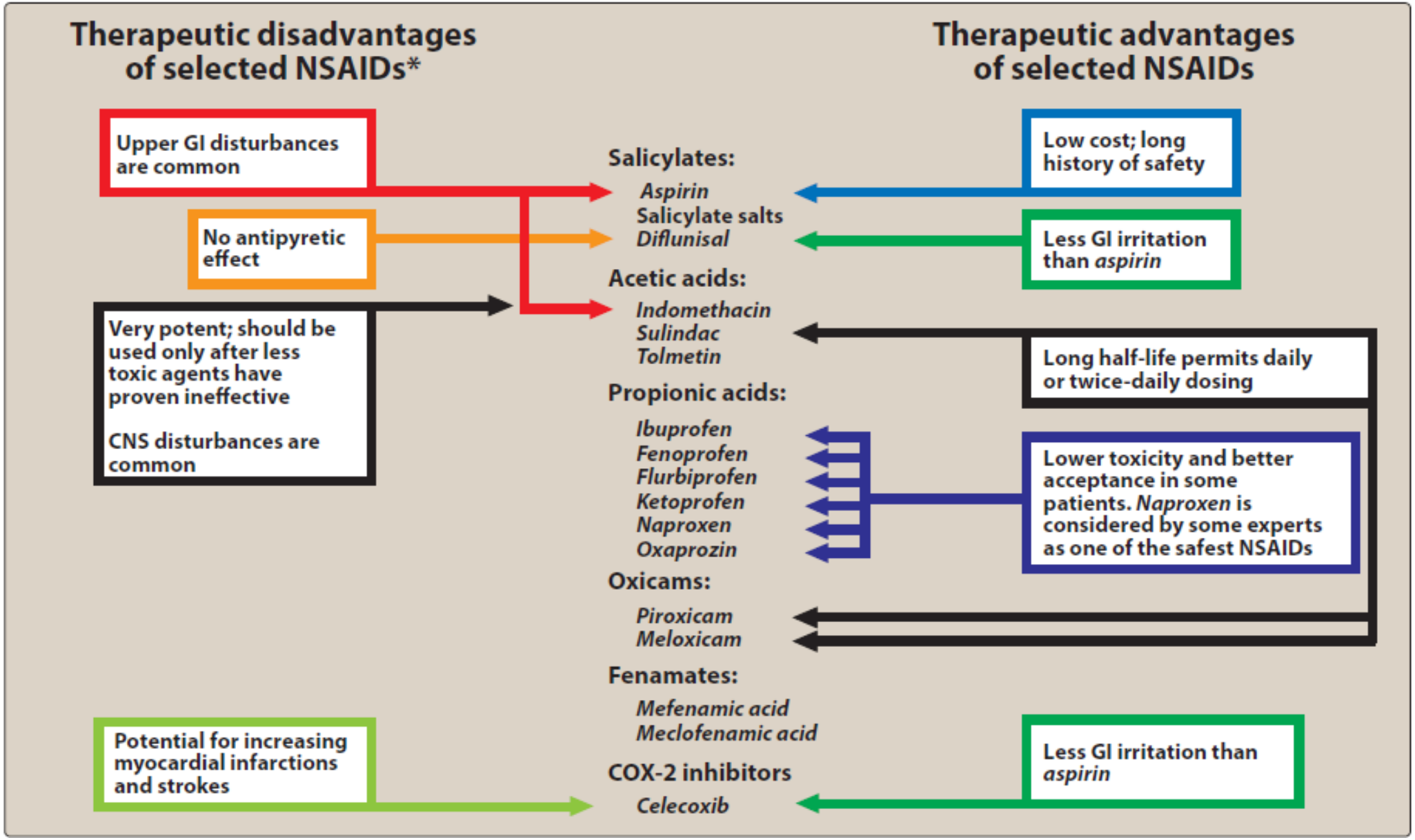
NSAID كبير الحجم مثل
مثبطات COX-2 الإنتقائية

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

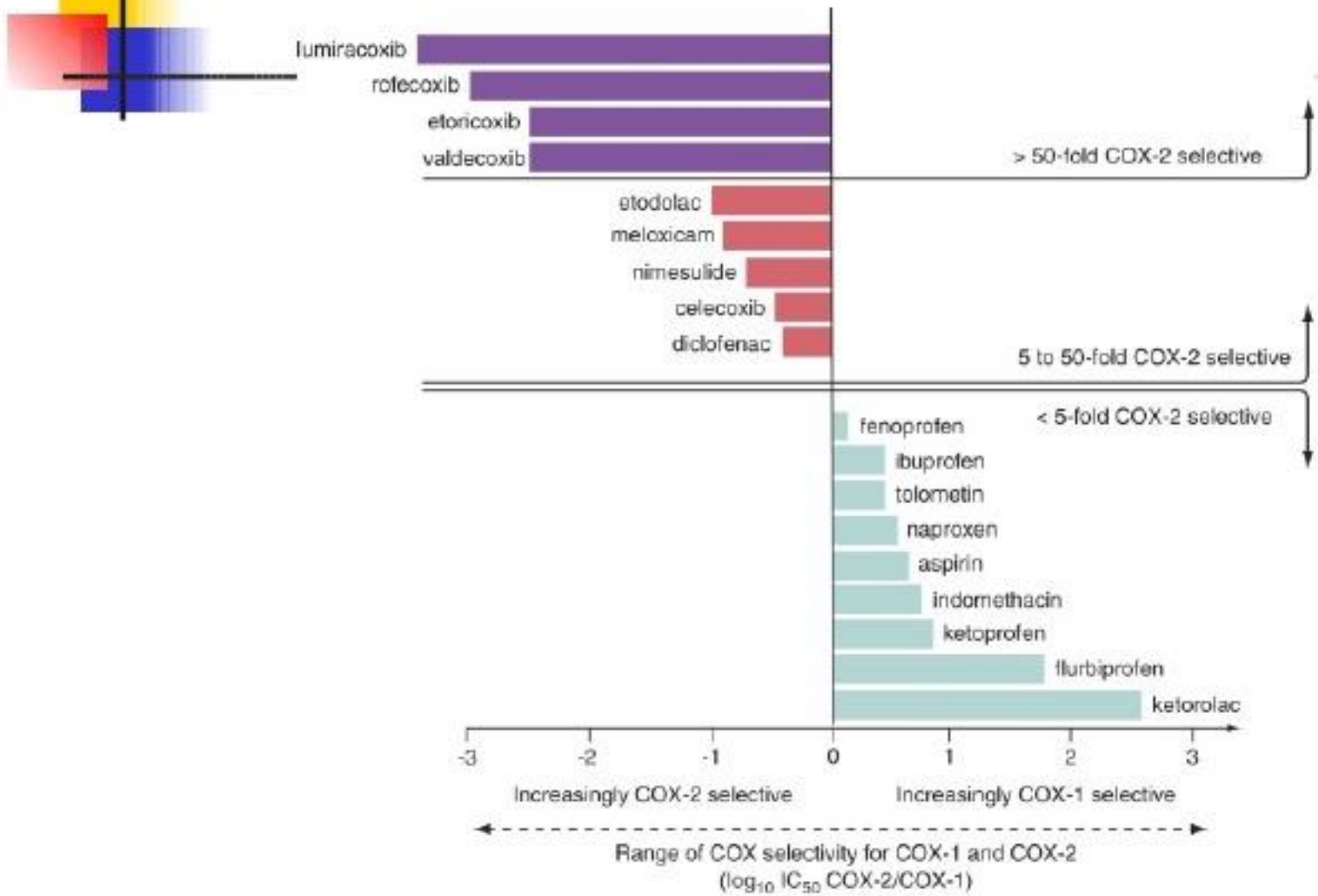
VI. *COX2 Inhibitors* (مثبطات COX-2): أهمها

- ***Celecoxib*** (سِلِكوكسيب): مثبّط انتقائي لـ COX-2 أكثر بكثير من COX-1، حتى أنه بتراكيزه العلاجية التي يمكن تحقيقها في الكائن الحي لا يثبّط COX-1.
  - على عكس تثبيط COX-1 بواسطة الأسبرين (سريع وغير عكوس) فإن تثبيط COX-2 متعلّق بالزمن وعَكوس.
  - مصرّح باستخدامه لعلاج RA، التهاب المفاصل العظمي والألم. وعلى عكس الأسبرين فهو لا يثبط تكدس الصفيحات و لا يُطيل زمن النزف.
  - يتشابه مع باقي ***NSAIDs*** في فعاليته في علاج الألم وخطورة تسببه بمشاكل قلبية وعائية. لكنه عندما يتم العلاج به بدون الأسبرين فإن تسببه بحدوث نزف هضمي وعسر هضم يكون أقل وبالطبع فإن هذه الفائدة تختفي عند إعطاء الأسبرين معه ← من أجل المرضى المعرّضين للقرحات والذين يتناولون الأسبرين و ***Celecoxib*** يجب أن يوصف لهم أيضاً مثبطات مضخة بروتون ***PPIs*** (مثبطات للحمض المعدي) لتجنب القرحات المَعدية.
  - حرائكه الدوائية: يُمتص بسرعة بعد إعطائه الفموي، يُستقلب بشدة عن طريق الكبد. عمره النصفي حوالي 11 ساعة وبالتالي فهو يُعطى مرة واحدة يومياً عادةً كما يمكن تقسيم الجرعة بحيث يُعطى مرتين في اليوم.
  - يجب خفض الجرعة اليومية المنصوح بها إلى النصف لدى المرضى الذي لديهم مشاكل كبدية، كما يجب تجنّب إعطائه للمرضى الذين لديهم قصور كلوي مزمن، فشل كبدي أومرض قلبي شديد.
  - أهم تأثيراته الجانبية: ألم رأس، ألم بطني، عسر هضم وإسهال. ويمكن أن يؤدي إلى سمّيّة كلوية كما في باقي ***NSAIDs***.
  - يُعد مضاد استطباب في المرضى الذين لديهم حساسية للـ ***Sulfonamides*** (السلفوناميدات: صادّات حيوية) وعندها يُنصح بإعطاء ***NSAID*** غير انتقائي مع ***PPI***.
  - بسبب تأثيره على الأنزيمات الكبدية واستقلابه بها ← تداخلاته الدوائية كثيرة.

ملخص الإيجابيات والسلبيات العلاجية لل NSAIDS

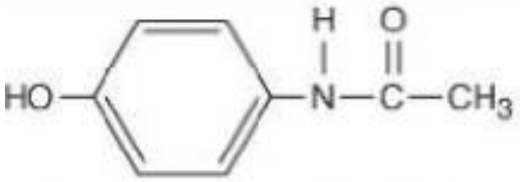


Range of COX-1 and COX-2 selectivity of NSAIDs



COX = cyclooxy-genase; IC50 = concentration of NSAID that inhibits COX by 50%,

مسكن ألم لا ينتمي لل NSAIDs
Acetaminophen=Paracetamol



N-Acetyl-p-aminophenol
(acetaminophen)

+ ***Acetaminophen*** (أسيتامينوفين) أو ***Paracetamol*** (باراسيتامول): أحد أهم الأدوية المستخدمة في علاج الألم الخفيف إلى المتوسط عندما لا يكون التأثير المضاد للإلتهاب ضرورياً. هو المستقلَب الفعّال للفِناسِتين Phenacetin (طليعة دواء) وهو المسؤول عن تأثيره المسكن للألم.

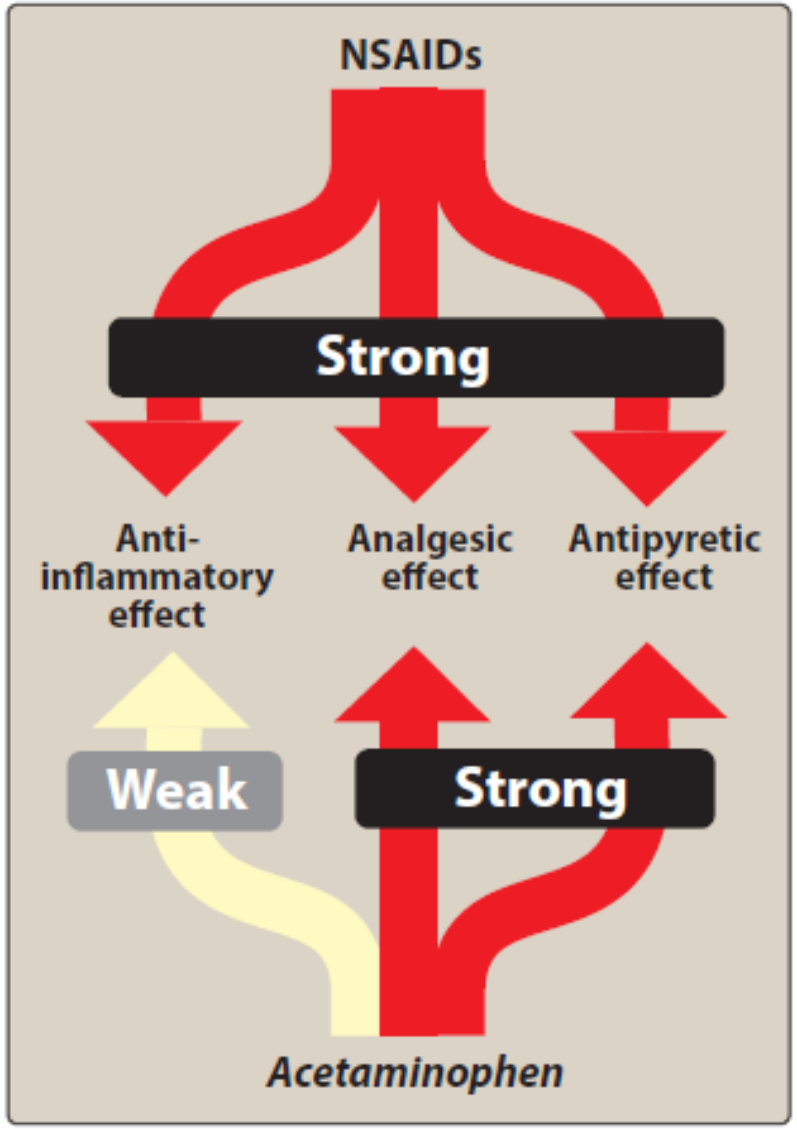
- آلية عمله المتوقّعة: مثبّط لاصطناع البروستاغلاندينات في CNS مما يفسر خصائصه المسكنة للألم والخافضة للحرارة، في حين أنه مثبّط ضعيف للـ COX-1 و COX-2 في النسج المحيطية ولذلك فإن تأثيراته المضادة للإلتهاب ضعيفة جداً ومهملة.

- حرائكه الدوائية: يُعطى فموياً، يُستقلَب كبدياً وأحد مستقلَباته (بنزوكينون Benzoquinone) شديد الفعالية وهام في الجرعات العالية لأنه سام للكبد والكلية. عمره النصفي 2-3 ساعات.

- استطباباته: مسكّن ألم وخافض حرارة لكنه ليس مضاد التهاب. لا يؤثر على مستويات حمض البول وليس له خواص مثبطة لتكدس الصفيحات. مفيد في علاج الألم الخفيف إلى المتوسط مثل ألم الرأس، الألم العضلي، آلام النفاس

- غير كافٍ بمفرده لعلاج الحالات الإلتهابية مثل التهاب المفاصل الرثياني على الرغم من إمكانية استخدامه كمسكن ألم مساعِد لمضادات الإلتهاب.

Acetaminophen=Paracetamol



- يُفضل الپاراسيتامول على الأسپرين في كل من الحالات التالية:

– يُعد الپاراسيتامول هو الدواء المفضل لتسكين الألم الخفيف mild analgesia لدى المرضى الذين لديهم حساسية للأسپرين أو عند وجود مشكلة في تحمل الساليسيلات

– مرضى الناعور أو الهيموفيليا (عدم تخثر الدم)

– المرضى الذين لديهم قصة مَرَضية بالقرحة المَعديّة peptic ulcer

– المرضى الذين يسبب لهم الأسپرين تشنجات قصبية

– الأطفال المصابين بأخماج ڤيروسية (مثل الإنفلونزا أو جدري الماء)

– مرضى النقرس gout الذين يتناولون الأدوية الطارحة لحمض البول uricosuric agents مثل ***Probenecid*** (پروبِنسيد)

- أهم تأثيراته السمية هي السمية الكبدية والكلوية التي تظهر بشكل خاص مع الجرعات العالية للدواء. في حين أنه دواء آمن بالجرعات العاديّة.

- يُعطى بجرعة 325-500 ملغ، 4 مرّات يومياً للبالغين وتخفض الجرعة لدى الأطفال.

- تحذير: لا يجب أن تتجاوز الجرعة اليومية من الپاراسيتامول 4-6 غ/يوم مع العلم أن تناول 15 غ يمكن أن يكون مميتاً.

الشقيقة Migrain

❖ صداع الشقيقة **Migraine headaches**: حالة من الألم المنتشِر التلقائي، تتضمن آليات مرضية فيزيولوجية محدَّدة وفريدة، لم تُفهم بكاملها حتى الآن. وهنالك نمطان رئيسيّان لآلام رأس الشقيقة:

1. شقيقة غير مصحوبة بمرحلة الأَوْرة (سُمّيت سابقاً الشقيقة الشائعة) هي ألم رأس شديد، وحيد الجانب ونابض يدوم نموذجياً 2-72 ساعة. غالباً ما تتفاقم بالنشاط الفيزيائي وتترافق مع غثيان وإقياء ورُهاب ضوئي Photophobia ورُهاب صوتي Phonophobia. حوالَي 85% من مرضى الشَقيقة لا يعانون من الأَوْرة.
2. شقيقة مصحوبة بمرحلة الأَوْرة (سُمّيت سابقاً الشقيقة التقليدية) وهنا يُسبق الصداع بأعراض عصبية تُسمى الأَوْرة (يمكن أن تكون بصرية، حسية و/أو تسبب اضطرابات حركيّة وكلاميّة)، لكنّها غالباً ما تكون بصريّة وتحصل قبل حوالي 20-40 دقيقة من بدء الصداع.

- في كلا النمطين، تكون الإناث أكثر عرضةً للإصابة بـ 3 مرّات من الذكور.
- النظرية الأساسية في تفسير الفيزيولوجيا الإمراضية لهذه الآلام تتضمن 4 أحداث:

1. أولاً، وقبل حدوث الصّداع، يحصل تفعيل متبوع بنزع تفعيل للعصبونات في منطقة معيّنة من القشرة الدماغية. ترتبط هذه الظاهرة باضطرابات حسّية مميّزة **للأَوْرة الشقيقيّة Migraine Aura** مثل اضطرابات الساحة البصرية.
2. تتحرّر ببتيدات عصبية وخاصّة **CGRP** (ربّما بتحفيز من القشرة الدماغية المستثارة) في أوعية الأم الجافية.
3. من قِبَل أوعية الأم الجافية، يتم تفعيل وتحسيس عصبونات العصب مثلث التوائم الواردة نتيجة التحرر الموضعي لببتيدات عصبية ووسائط إلتهابية.
4. يؤدي التفعيل الشديد لعصبونات المثلث التوائم (ذات الألياف مرتفعة العتبة) إلى تحسيس مركزي يؤدي بدوره إلى فرط الإحساس بالألم.

- وبالتالي يمكن اعتبار نوبة الشقيقة على أنها تظاهر حادّ لاستثارية مركزية ومحيطية متقطّعة وشاذّة.

Migrain Therapy علاج الشقيقة

❖ مركّبات عائلة التريبتان **Tripran**: هي شادّات لمستقبِل السيروتونين، تُعد علاجاً فعّالاً للشقيقة عند معظم لكن ليس كل المرضى. وأكثر هذه المركّبات دراسةً هو ***Sumatriptan*** (سوماتريبتان).

▪ **آلية العمل**: شادّات إنتقائية لنمطين فرعيّين محدّدين لمستقبل السيروتونين هما: $5\text{-}HT_{1B}$ و $5\text{-}HT_{1D}$. بتفعيلها للمستقبِلات، تُنقِص هذه الأدوية كلّاً من التفعيل الحسّي الألمي في المحيط ونقل حسّ الألم عن طريق العصب مثلث التوائم في جذع الدماغ حيث تُنقِص التحسيس المركزي.

▪ بالإضافة إلى أنها تسبب تقبضاً وعائياً معاكِسةً بذلك التوسع الوعائي الذي يُعتقَد بأنه أحد مكوّنات الفيزيولوجيا الإمراضية لنوبات الشقيقة.

▪ يمكن أن تخفف مركّبات التريبتان الألم والأعراض الأُخرى المرافِقة لنوبة الشقيقة الحادة بحيث تمّت الإستعاضة بها عن المقبّض الوعائي ***الإرغوتامين*** Ergotamine الذي كان يُستخدم في علاج الشقيقة.

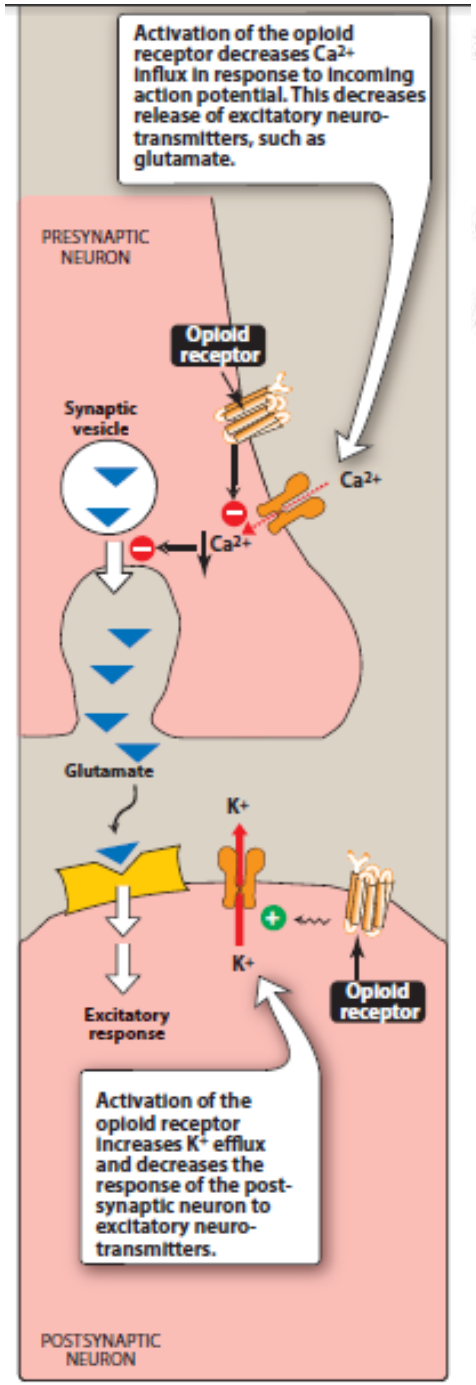
- ***Sumatriptan*** يمكن أن يُعطى تحت الجلد، فموياً أو بالإستنشاق الأنفي.
- ***Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan*** أيضاً من مركّبات التريبتان المتوافرة للإعطاء الفموي.
- NSAIDs والأفيونات يمكن أن تكون فعّالة في علاج الصداع الحاد للشقيقة.

▪ على الرغم من فعالية مركبات التريبتان في تخفيف الأعراض الحادة للشقيقية فهناك أصناف دوائية أُخرى تُستخدم للوقاية والتخفيف من تكرارية النوبات أو الهجمات. ومن أهم الأدوية المستخدَمة للوقاية من الشقيقة migraine prophylaxis: حاصرات β الأدرينرجية (***Propranolol***)، Valproic acid، TCAs (***Amitriptyline***)، وحاصِرات قناة الكالسيوم (***Verapamil***). حيث يتم إنتقاء الدواء اعتماداً على شدة وتكرارية نوبات الشقيقة، تكلفة الدواء والآثار الجانبية. لم يثبت أيٌّ منها درجة عالية من النجاعة لذلك هناك حاجة إلى تطوير أدوية أكثر فعالية للوقاية من الشقيقة.

شادات المستقبلات الأفيونية

Opioid Receptor Agonist

آلية تأثير الأفيونات



❖ الأفيونات: تُحدث تسكين الألم عن طريق تأثيرها في الدماغ، جذع الدماغ، النخاع الشوكي والنهايات المحيطية للعصبونات الواردة الأولية:

✓ في الدماغ: تعدّل الأفيونات المزاج وتؤدي إلى التهدئة وتخفض من الإستجابة العاطفية للألم.

✓ في جذع الدماغ: تزيد الأفيونات فعالية العصبونات النازلة المثبّطة في النخاع الشوكي وتأثيرها هنا يؤدي أيضاً إلى الغثيان وتثبيط التنفس.

✓ في النخاع الشوكي: تثبط الأفيونات تحرُّر الوسائط العصبية من الحويصلات المشبكية في العصبونات الواردة الأولية وتؤدي إلى فرط استقطاب (وبالتالي تثبيط) العصبونات بعد المشبك.

✓ في النهايات المحيطية للعصبونات الأولية: يؤدي تحفيز المستقبِلات الأفيونية إلى إنقاص تفعيل هذه العصبونات.

← عمل الأفيونات على هذه المواقع المتسلسلة له تأثير تآزري في تثبيط نقل المعلومات من المحيط إلى الدماغ.

➢ تثبط الپپتيدات الأفيونية النقل المشبكي وتتحرر في عدّة مواقع من CNS بالإستجابة لمحفّز مؤذي. وأهم هذه الپپتيدات الأفيونية داخلية المنشأ:

– بيتا إندورفين β-endorphin (تؤثر على المستقبِلات μ, δ)

– إنكفالينات Enkephalins (تؤثر على المستقبِلات μ, δ)

– دينورفينات Dynorphins (تؤثر على المستقبِلات κ)

➢ تنتمي المستقبِلات الأفيونية إلى عائلة المستقبِلات المرتبِطة بالبروتين G، وتُقسم إلى 3 أقسام: μ, δ, κ مع العلم أن المستقبِلات الأفيونية μ هي التي تتواسط تسكين الألم المحرَّض بالمورفين Morphine-induced analgesia.

شادات المستقبلات الأفيونية Opioid Receptor Agonist

❖ تُعد الشادات الأفيونية هي الزمرة الرئيسية المستخدَمة في التدبير الحاد للألم متوسّط الشدة إلى الشديد.

آلية العمل والتأثيرات الجانبية الرئيسية:

■ تعطي الشادات الأفيونية تأثيراتها المسكّنة للألم وغيرها بالتأثير على المستقبِلات الأفيونية μ في الدماغ، جذع الدماغ، النخاع الشوكي والنهايات المحيطية الواردة الأولية. وتؤدي إلى حدوث التأثيرات الجانبية التالية:

– حدوث تثبيط تنفسي لتأثيرها على المستقبِلات الأفيونية في مركز التحكم بالتنفس في البصلة medullary respiratory control center

– حدوث غثيان وإقياء لتأثيرها على المستقبِلات الأفيونية في منطقة المستقبِل الكيميائي في البصلة medullary chemoreceptor zone

– حدوث إمساك لتأثيرها على المستقبِلات الأفيونية في السبيل المعوي المعدي

– حدوث تهدئة، تشوُّش، دوار ونشوة.

– غالباً ما يترافق استخدامها مع حدوث تحمُّل، اعتياد فيزيائي مع ظهور أعراض سحب عند إيقافها المفاجئ، وإدمان. وهنا تجدر الإشارة إلى أهمية الموازنة بين خطورة الإدمان على الأفيون مقابل التقصير في علاج الألم undertreatment of pain باستخدام الأفيونات.

أهم المركّبات المستخدَمة:

✦ *Morphine* (مورفين)، *Codeine* (Methylmorphine) (كودئين أو مِتيل مورفين) ومشتقاتها نصف الصنعية هي أكثر الأفيونات استخداماً للسيطرة على الألم.

■ يُعد المورفين الأفيون المرجعي الذي تُقارن به باقي الأفيونات، يخضع للإستقلاب بالمرور الكبدي الأول مما يُخفض من توافره الحيوي عند تناوله فموياً. ويمكن أن يساهم تراكم أحد مستقلَباته لدى المرضى بداء كلوي مزمن في سمية الأفيون.

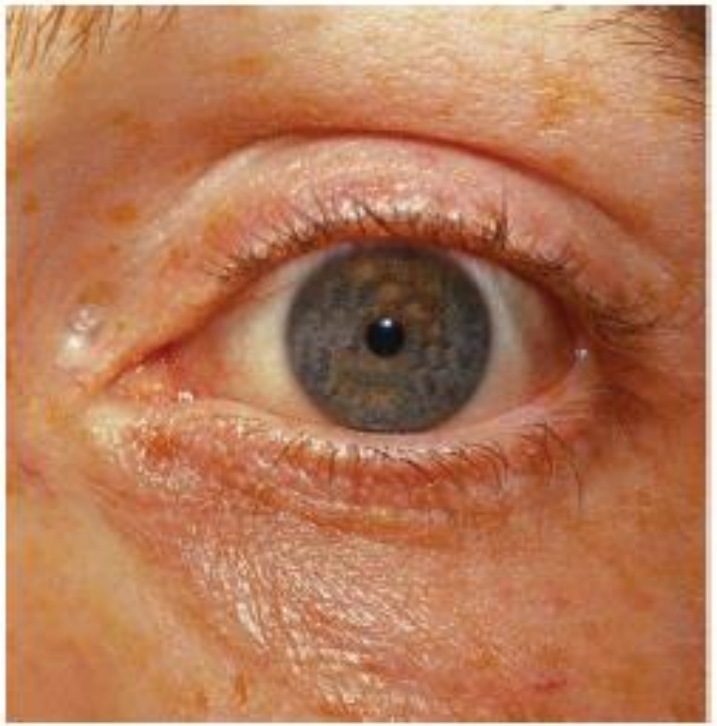
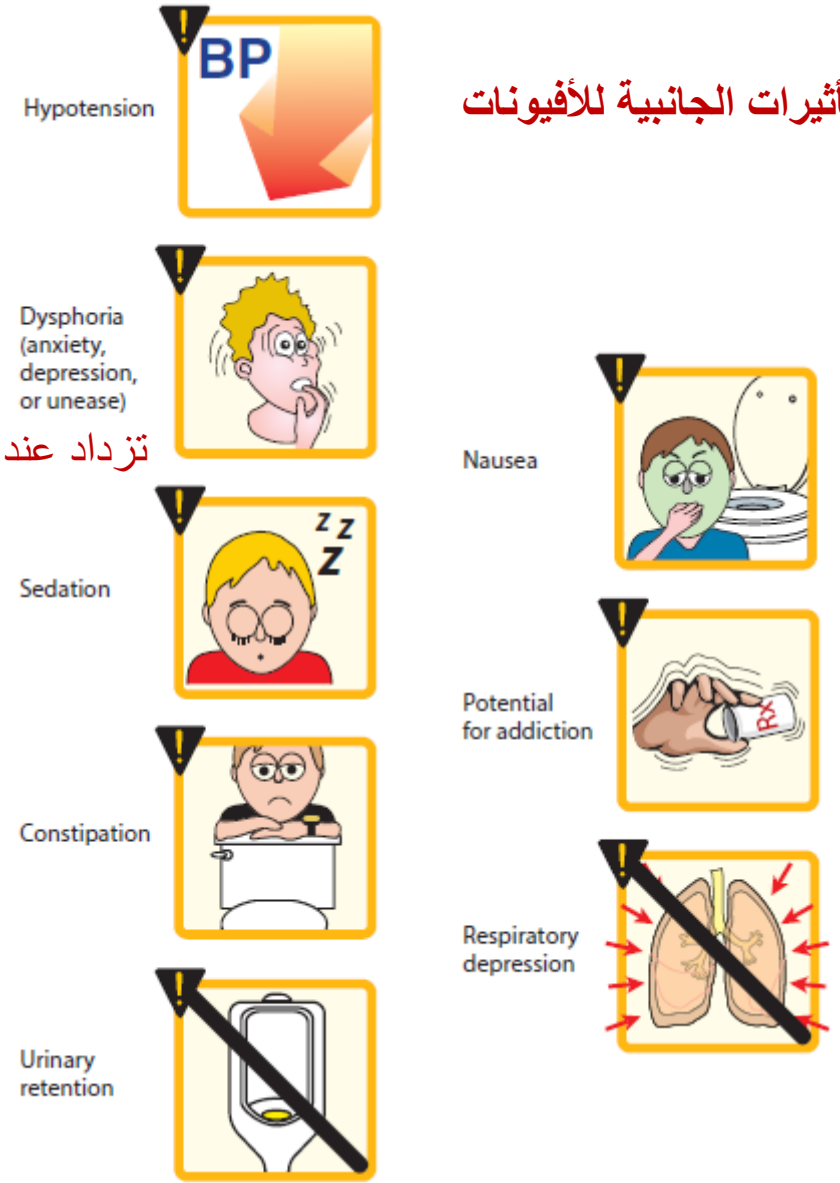


Figure 14.8
Characteristic pinpoint pupil associated with *morphine* use.

الإدمان على المورفين يسبب
تضيق شديد في بؤبؤ العين

التأثيرات الجانبية للأفيونات



تزداد عند المشاركة مع TCA & MAOI

شادات المستقبلات الأفيونية Opioid Receptor Agonist

- يوجد المورفين بعدة أشكال صيدلانية مثل **المستحضرات الفموية مديدة التحرر** والتي تُستخدم بشكل خاص لتخفيض عدد الجرعات اللازمة في اليوم لتسكين الألم. تحوي هذه المستحضرات على جرعة عالية من الأفيون مصمَّمة لتتحرر على مدى 12-24 ساعة. لسوء الحظ، بسبب احتوائها على جرعات عالية وانتشار استخدامها فقد ترافق استخدام هذه المستحضرات مديدة التحرر مع ازدياد حدوث معاقرة المورفين وخاصة عندما يُعاد تصنيعها بشكل غير قانوني بحيث تحرر الجرعة مرةً واحدة وليس على مدى ساعات.
- يمكن أن يُعطى أيضاً بالحقن الوريدي **IV** أو تحت الجلد **SC** في أجهزة تسكين الألم المتحكَّم بها من قِبَل المريض والتي تُستخدم في علاج ألم السرطان والآلام الشديدة الحادّة للصدمة، الحروق، العمليات الجراحية.
- يمكن أن يساعد إعطاء المورفين داخل القراب أو فوق الجافية على تسكين ألم شديد الفعالية عن طريق تحقيق تراكيز عالية موضعية في القرن الظهري للنخاع الشوكي. مع العلم أن إعطاءه بالحقن فوق الجافية يؤدي إلى تأثير أطول أمداً مما إذا أُعطي حقناً لأن المورفين محبّ للماء نسبياً وبالتالي فهو بطيء الإنتشار من CNS إلى الدوران الجهازي.

- ***Codeine*** (كودئين) هو شادّ أفيوني طبيعي. أقل فعالية من المورفين في علاج الألم لكنه شائع الإستخدام لتأثيراته المضادة للسعال (antitussive, cough-suppressing) والمضادة للإسهال لأن توافره الحيوي الفموي أعلى بكثير من المورفين. أما تأثيره المسكن للألم فينتج بشكل أساسي من نزع المِتيل منه في الكبد وتحويله إلى مورفين الذي يتميز بفعالية أكبر بوضوح كشادّ للمستقبل μ الأفيوني.

- ***Oxycodone*** (أوكسي كودون) و ***Hydrocodone*** (هايدروكودون) هي مشتقّات نصف صنعية، أكثر فعالية من الكودئين. متوافرة كمستحضرات فموية وغالباً ما تُستخدم بالمشاركة مع ***Acetaminophen*** (أسيتامينوفين).

شادات المستقبلات الأفيونية Opioid Receptor Agonist

الشادّات الصنعية Synthetic Agonists: وهي تتألف من مجموعتين رئيسيتين:

– مركّبات الفِنيل هِبتيل أمين Phenylheptylamines مثل المِثادون Methadone

– مركّبات الفِنيل بيبِريدين Phenylpiperidines مثل الفِنتانيل Fentanyl و مِبريدين Meperidine

- ***Methadone*** (مِثادون) يُستخدم بشكل شائع في علاج الإدمان الدوائي على الأفيونات (مثل الهيروئين) لكن يمكن استخدامه في تدبير الألم، حيث يدوم تأثيره المسكّن للألم 4-8 ساعات لذلك فهو يُستخدم غالباً لتحقيق تسكين ألم طويل الأمد للألم المزمن في مرضى المراحل النهائية للسرطان.
- ***Fentanyl*** (فِنتانيل): مثال عن شاد أفيوني صنعي قصير الأمد (عمره النصفي مشابه للمورفين) لكنه أشد فعالية من المورفين بـ 75-100 مرّة. وبسبب محبته الشديدة للدسم فإن توافره الحيوي جيد عند إعطائه بمختلف الطرق. مثلاً: يُعطى عبر الأغشية المخاطية الفموية buccal transmucosal على شكل أقراص مص lozenges مما يفيد في تجنب العلاج بالحقن لدى المرضى الأطفال. كما يمكن إعطاؤه عبر الأدمة transdermally على شكل لصاقة تحرر الدواء ببطء عبر الزمن لإعطاء تسكين ألم جهازي طويل الأمد (تُلصَق مرة كل 72 ساعة في البداية ثم مرة كل 6 أيام لاحقاً).
- ***Alfentanyl*** (ألفِنتانيل) و ***Sufentanil*** (سوفِنتانيل) مشابهة بنيوياً لـ ***Fentanyl*** لكن الدواء الأول أكثر فعالية من فِنتانيل بينما الدواء الثاني فهو أقل فعالية.
- ***Remifentanyl*** (رِميفِنتانيل): هو أحدث مركبات الفنيل بيبِريدين التي تم تطويرها، يُستقلَب ويُطرح بسرعة. ويتطلب زوال تأثيره السريع عند استخدامه خلال التخدير أن يُعطى بالمشاركة مع دواء طويل الأمد للمحافظة على تسكين الألم بعد العملية postoperatively.
- ***Meperidine*** (مِبريدين): نجاعته في تسكين الألم مشابهة للمورفين (75-100 ملغ منه مكافئة لـ 10 ملغ مورفين)، مستقلبه السام Normeperidine يمكن أن يسبب استثارية في CNS ونوبات بالإضافة إلى أن عمره النصفي طويل وإطراحه كلوي لذلك يجب الحذر من التسمم الدوائي عند إعطائه بجرعات متكررة في حالات مرض الكلية المزمن.

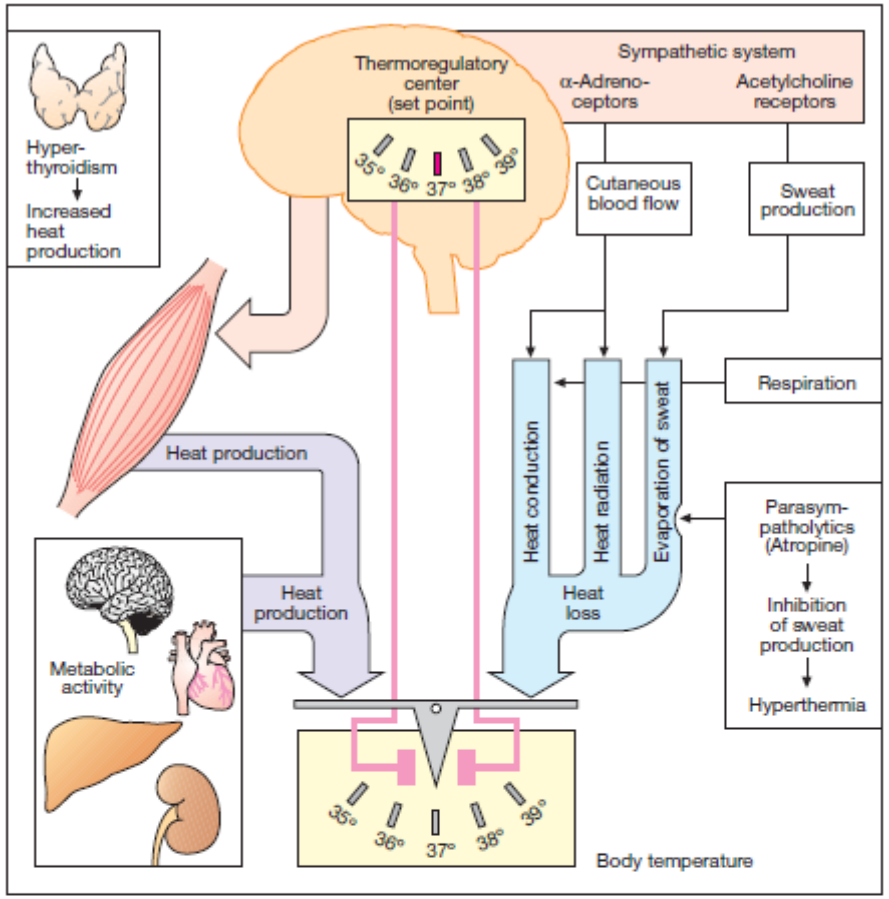
شادات المستقبلات الأفيونية Opioid Receptor Agonist

بالإضافة إلى المركّبات السابقة تم تطوير مجموعة من الأدوية ذات تأثيرات شادّة و/أو حاصِرة للأنماط μ و κ من المستقبِلات أفيونية. وهي تتضمن:

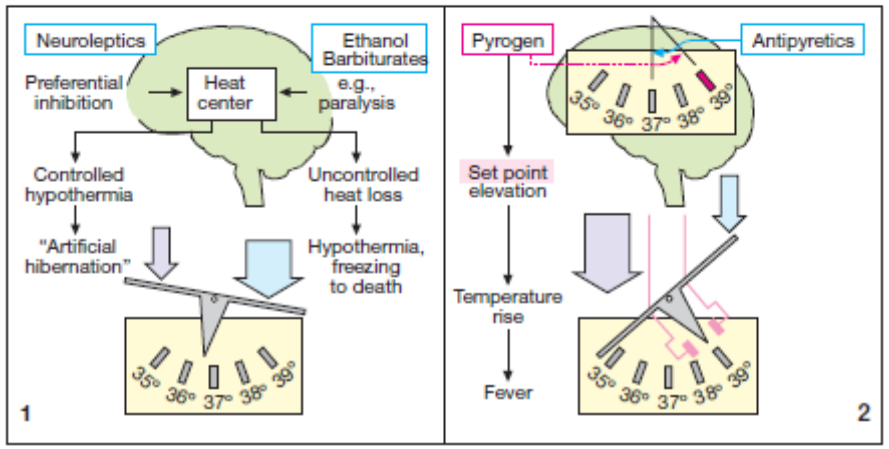
- ***Nalbuphine*** (نالبيوفين): شادّ **κ** قوي + حاصِر **μ**. مسكن ألم فعال يُعطى وريدياً. لكنه بالجرعات العالية يمكن أن يؤدي إلى حدوث تثبيط تنفس غالباً ما يكون مقاوِماً لعكسه بتناول ***Naloxone***.
- ***Buprenorphine*** (بيوپرِنورفين): حاصِر **κ** قوي + شادّ **μ** جزئي. مسكّن ألم فعّال وطويل الأمد، يُفضّل استخدامه تحت اللسان لتجنب استقلابه بالمرور الكبدي الأول. يمكن استخدامه في تدبير الإعياد على الأفيون. لكنه مقاوم لعكس تأثيراته بالـ***Naloxone***.
- ***Butorphanol*** (بيوتورفانول): شادّ **κ** قوي + شادّ **μ** جزئي. مسكّن ألم مشابه للمركّبين السابقين لكنه يمكن أن يؤدي إلى أعراض تهدئة أقوى.

حاصرات المستقبلات الأفيونية Opioid Receptor Antagonists: تُستخدم لعكس التأثيرات الجانبية المهدّدة للحياة الناتجة عن إعطاء الأفيون وخاصة التثبيط التنفسي. ومن هذه الحاصرات:

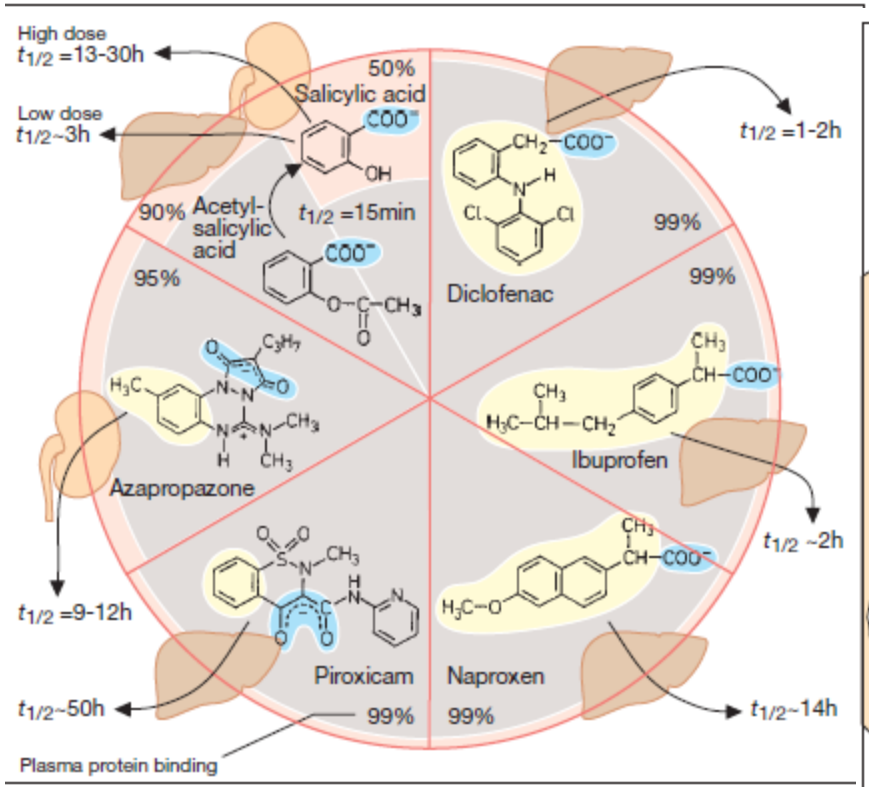
- ***Naloxone*** (نالوكسون): حاصِر أفيوني وهو مشتق صنعي لـ ***Oxymorphone*** يُعطى حقناً وريدياً. لكن بما أن عمره النصفي أقصر من المورفين فلا يجب أن يُترك المريض دون مراقبة مباشرةً بعد نجاح العلاج بـ Naloxone، أي أن المراقبة يجب أن تستمر حتى التأكد من أن المورفين لم يعد موجوداً في جسم المريض.
- ***Naltrexone*** (نالترِكسون): حاصر أفيوني يُعطى فموياً للمرضى خارج المشفى Outpatients نموذجياً لإزالة السمية لدى الأفراد المدمنين على الأفيونات.
- ***alvimopan*** (ألفيموپان) حاصر للمستقبلات **μ** المحيطية فقط يُستخدم للتخفيف من انسداد الأمعاء بعد الجراحة ولتلطيف التأثيرات الهضمية للتناول المزمن للأفيون.



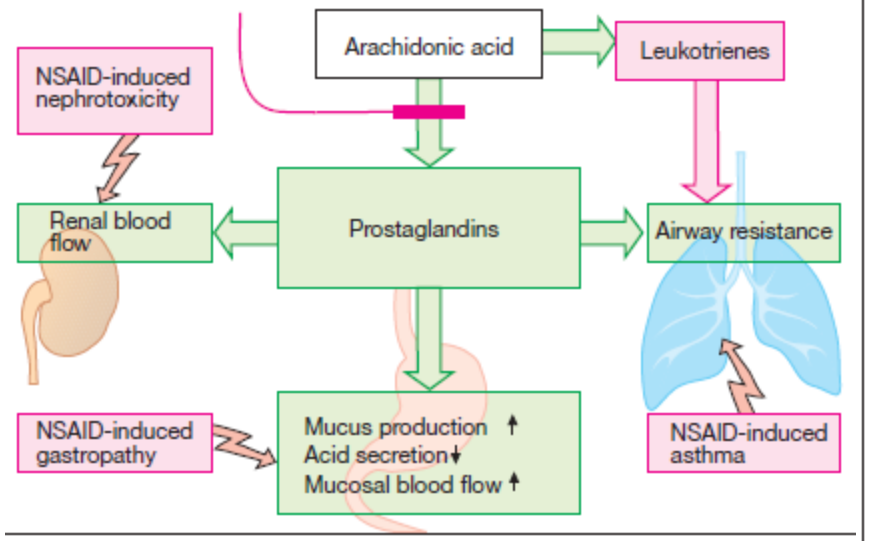
A. Thermoregulation

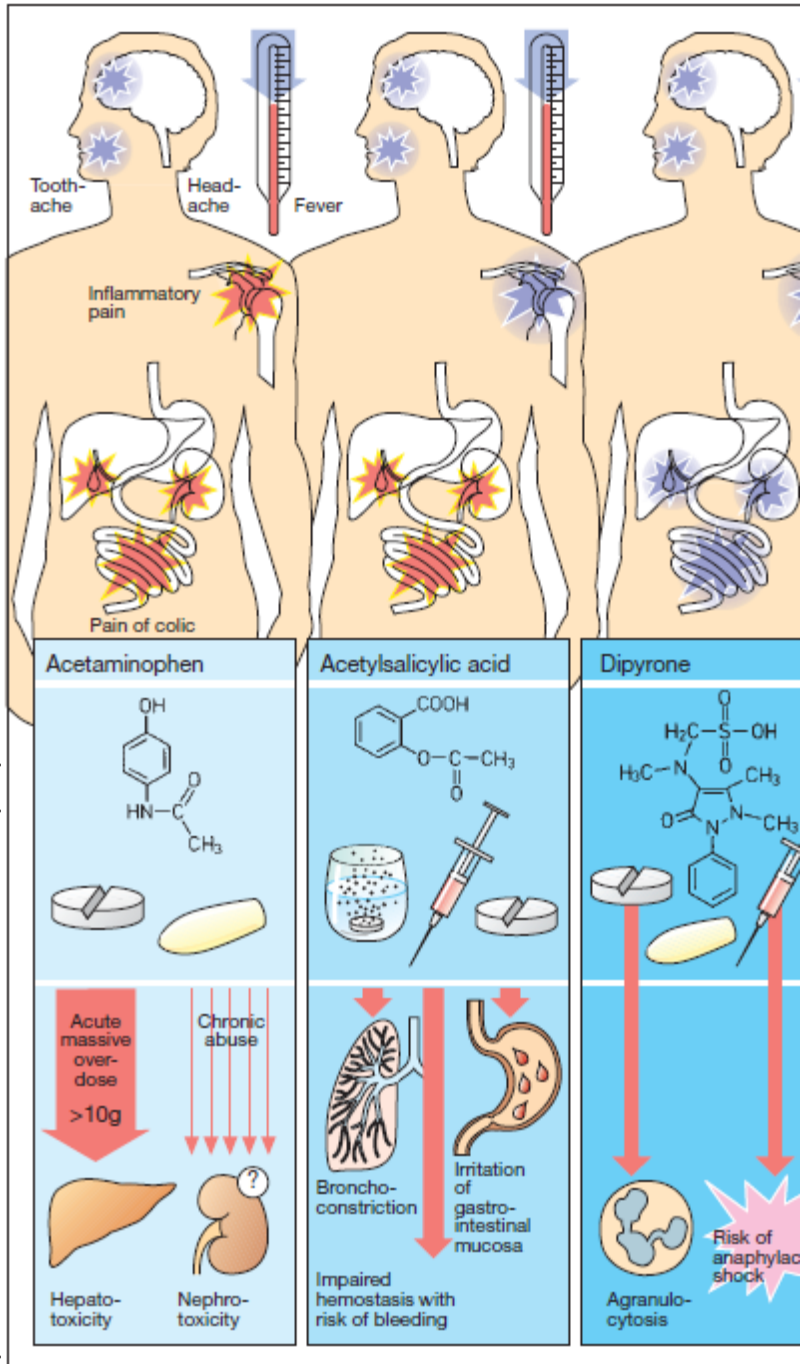


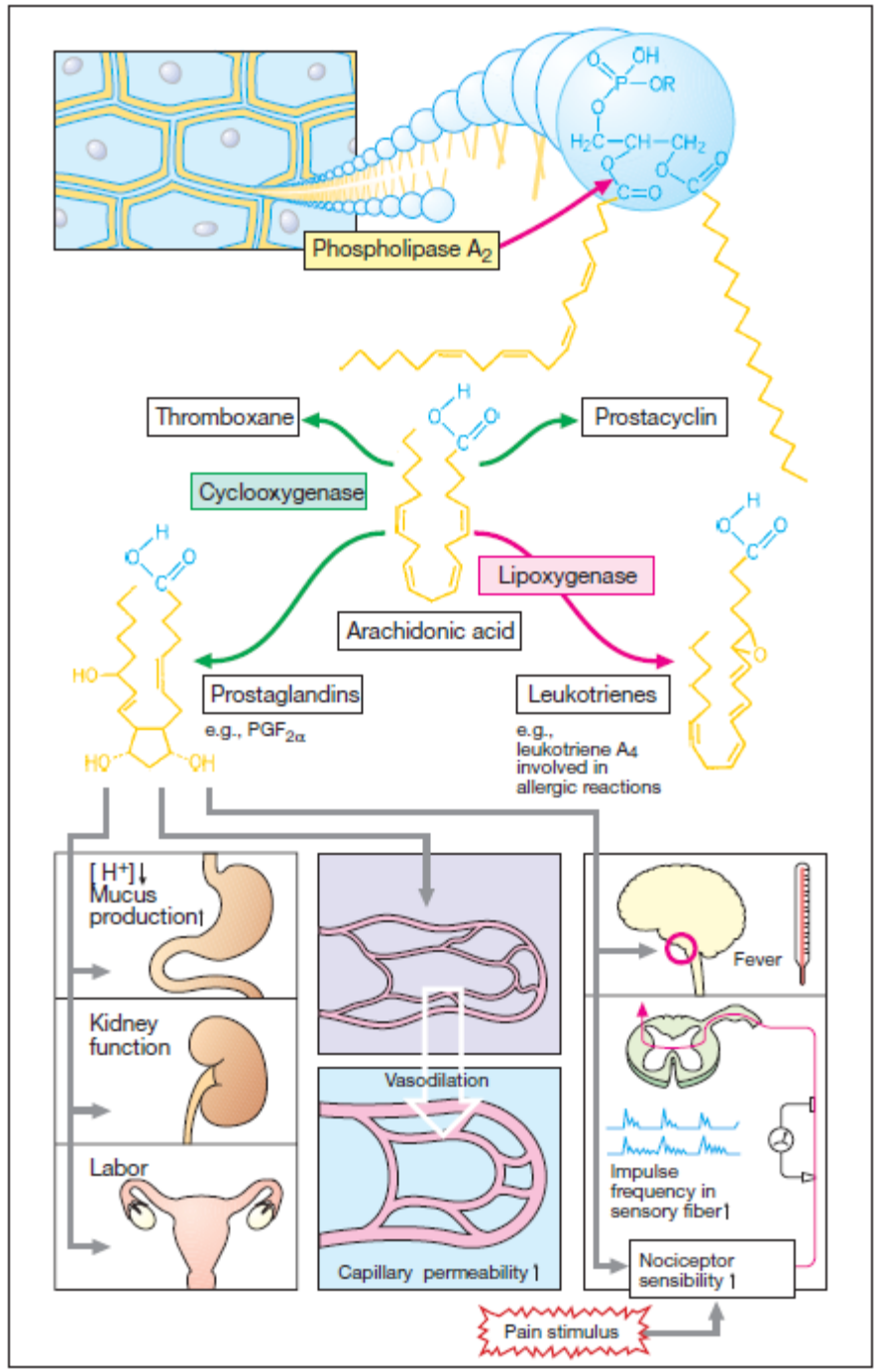
B. Disturbances of thermoregulation



Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)






Phospholipase A_2
Thromboxane
Prostacyclin
Cyclooxygenase
Lipoxygenase
Arachidonic acid
Prostaglandins
e.g., $PGF_{2\alpha}$
Leukotrienes
e.g., leukotriene A_4 involved in allergic reactions
[H^+]↓ Mucus production↓
Kidney function
Labor
Vasodilation
Capillary permeability↑
Fever
Impulse frequency in sensory fiber↑
Nociceptor sensibility↑
Pain stimulus