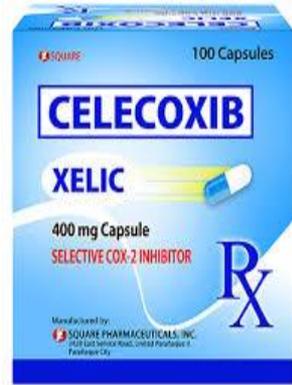


مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs
NSAIDS



المحاضرة التاسعة
د. ظلة المثللي



مسارات حمض الأراشيدني Arachidonic Pathway

حمض الأراشيدني Arachidonic Acid حمض دسم مؤلف من 20 ذرة كربون وهو الطليعة الأساسية للبروستاغلاندينات والمرتبات المشابهة. يوجد هذا الحمض كأحد مكونات الفوسفوليبيدات في غشاء الخلية (بشكل أساسي فوسفاتيديل إينوزيتول Phosphatidylinositol وليبيدات معقدة أخرى).

➤ يتحرر حمض الأراشيدني الحر من فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي بتأثير أنزيم الفوسفوليباز A_2 (Phospholipase A_2) بشكل أساسي بالإضافة إلى أنزيمات محلّمة أخرى عبر عملية تتم السيطرة عليها من قبل الهرمونات ومحفّزات أخرى.

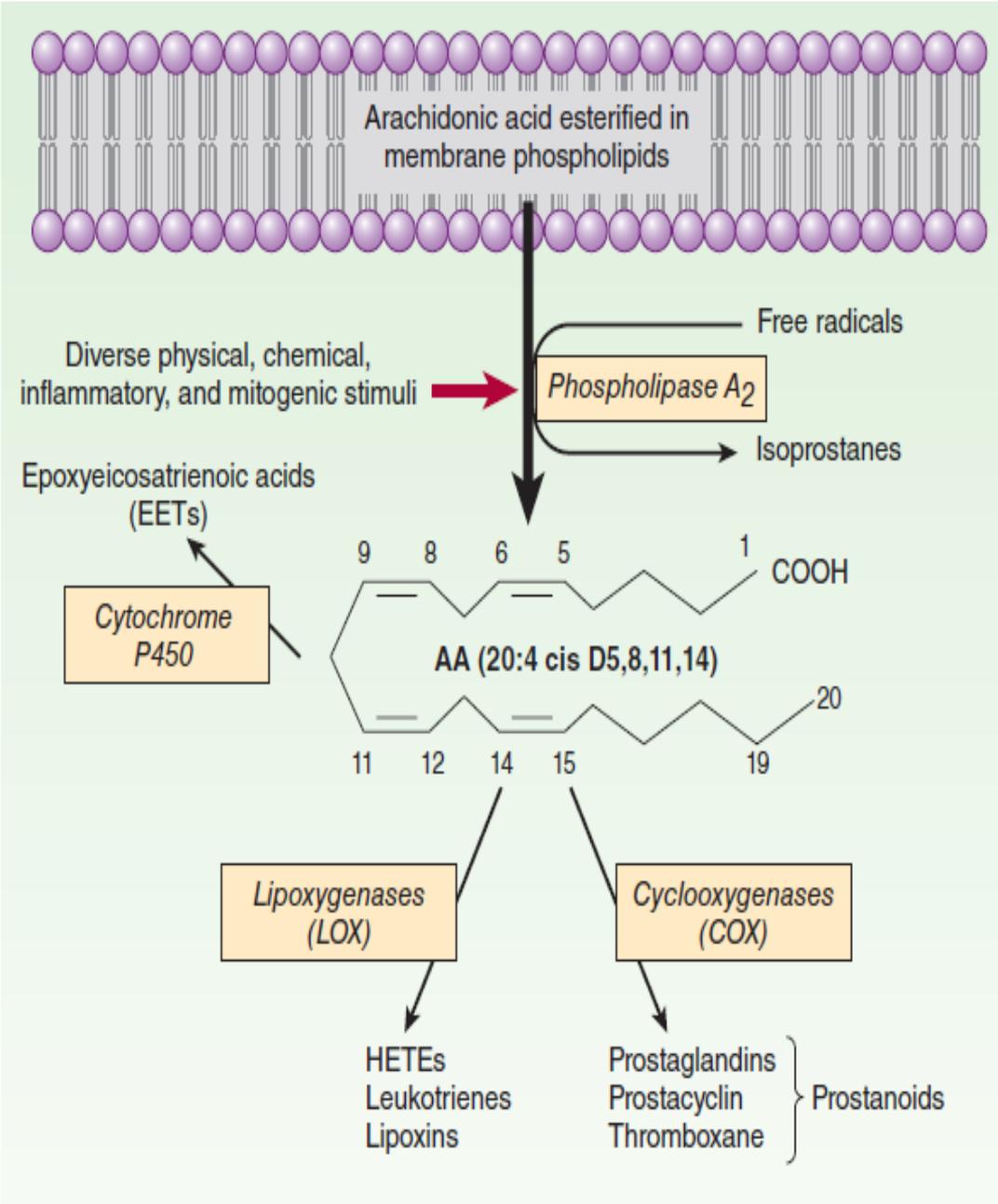
➤ يتم تحويل حمض الأراشيدني الحرّ بسرعة عن طريق أنزيمات السيكلوأوكسيجناز أو ليبوكسيجناز أو إيبوكسيجناز، حيث يحدّد الأنزيم أي الإيكوزانويدات سيتم إنتاجها.

➤ هنالك مساران رئيسيان لاصطناع الإيكوزانويدات بدءاً من حمض الأراشيدني:

1. مسار السيكلوأوكسيجناز Cyclooxygenase (COX) Pathway: يؤدي هذا المسار إلى تشكيل جميع الإيكوزانويدات ذات البنى الحلقية أو البروستانويدات (بروستاغلاندينات، ترومبوكسانات وپروستاغليين Prostacyclin).

2. مسار الليبوكسيجناز Lipooxygenase (LOX) Pathway: بدلاً مما يحدث في المسار الأول، يمكن للعديد من أنزيمات LOX أن تؤثر على حمض الأراشيدني معطية مجموعة من حموض HPETEs غير الثابتة والتي يتم تحويلها إلى أحد المرتبات التالية وذلك بحسب النسيج:

- حموض الـ HETEs وهي مشتقات مهذرجسلة لحموض HPETEs
- أو لوكوترينات Leukotriens (متبّطاتها مفيدة في علاج الربو التحسسي المتوسط الشدة والشديد)
- أو ليبوكسينات Lipoxins



مسار السايكلو أوكسجيناز Cyclooxygenase Pathway

أنزيمات السايكلو أوكسجيناز Cyclooxygenases: تُعرّف أيضاً بالأنزيمات المصنّعة للبروستاغلاندين H (prostaglandin H synthases) هي أنزيمات موجودة في جميع الخلايا الحيوانية من اللافقاريات وحتى الإنسان.

■ عند البشر، يوجد شكلان فراغيان لأنزيم السايكلو أوكسجيناز COX هما: Cyclooxygenase-1 (COX-1) المسؤول عن الإنتاج الفيزيولوجي للبروستانويدات، في حين يؤدي Cyclooxygenase-2 (COX-2) إلى تزايد إنتاج البروستانويدات في مواقع المرض والالتهاب.

■ على الرغم من أن الأنزيمين يتشابهان بنسبة 60% في تتالي الحموض الأمينية بينهما إلا أنهما يختلفان في الخواص الخلوية، الجينية، الفيزيولوجية، الإراضية والفارماكولوجية. وكنتيجة لذلك فإن كلاً من هذين الأنزيمين يُنتج مجموعات مختلفة من منتجات الإيكوزانويد التي تدخل في مسارين مختلفين.

■ يتم التعبير عن COX-1 بنينويماً، ينظم نشاطات فيزيولوجية هامة مثل التوازن الداخلي الوعائي، المحافظة على الجريان الدموي الكلوي والهضمي، الوظيفة الكلوية، تكاثر خلايا مخاطية المعدة والأمعاء، وظائف الصفائح وتشكل الخثرات.

■ في حين أن التعبير عن COX-2 محرض أي يتم عند الحاجة ويلعب دوراً في إنجاز وظائف متخصصة محدّدة مثل الالتهاب، الحمى، الألم، نقل المحفز الألمي في النخاع الشوكي، تحريض الإنقسام (وخاصةً في الظهارة المعدية المعوية)، التكيف الكلوي للشدة، الإباضة، تشكل المشيمة والتقلصات الرحمية في المخاض. كما يتم التعبير عنه بنينويماً في نسيج معينة مثل الدماغ والكلية والعظام.

أنزيمات السايكلو أوكسجيناز COX-1 COX-2

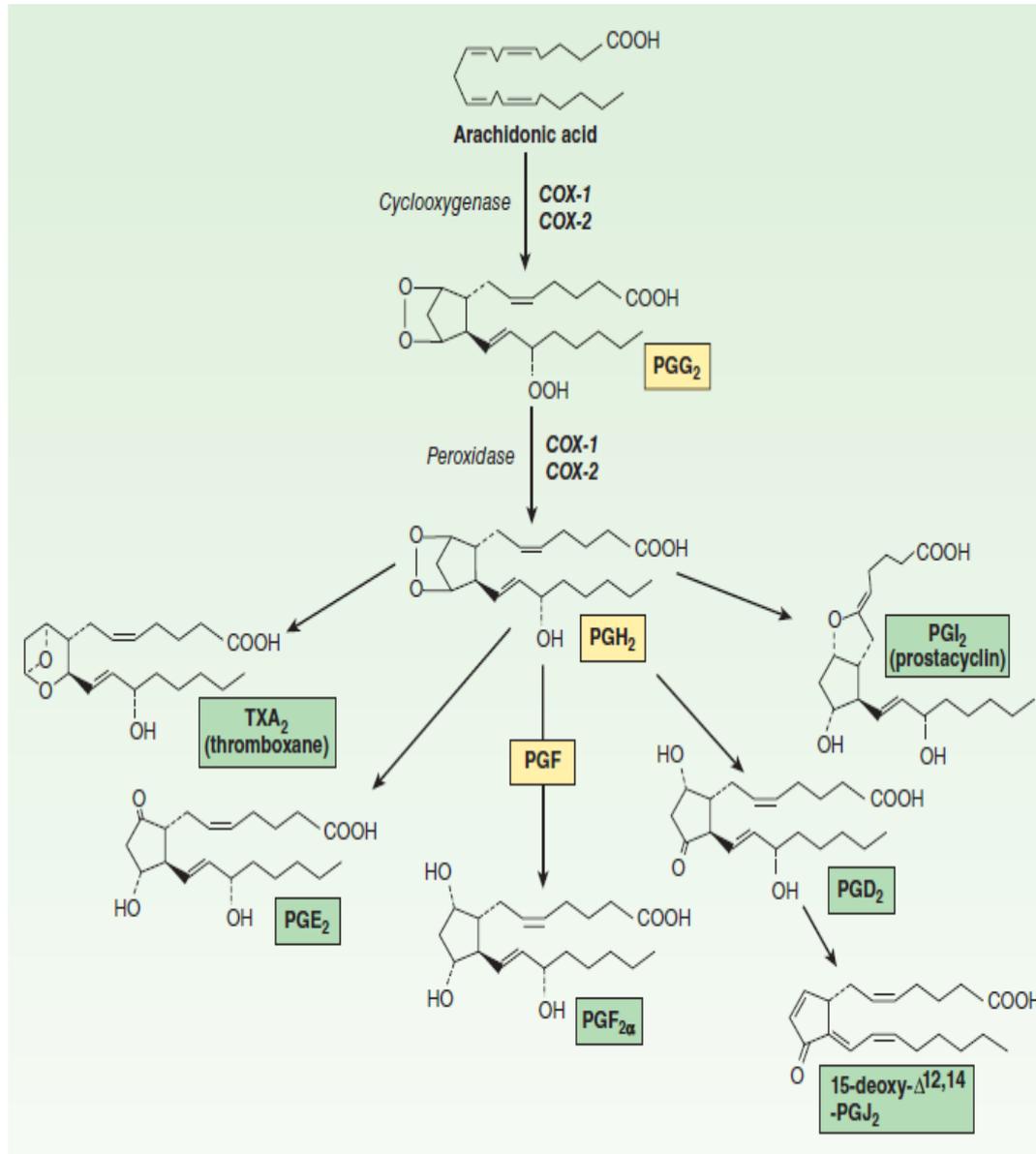


COX-2 has a larger and more flexible substrate channel than COX-1, and COX-2 has a larger space at the site where inhibitors bind.

■ 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 له COX-2 مساحة أكبر في الموقع الذي ترتبط به المتبّطات عادةً ← سمحت الاختلافات البنيوية بين الأنزيمين بتطوير متبّطات إنتقائية للـ COX-2.

■ من الأمور التي تميّز COX-2 أيضاً بأنه يمكن أن ينتشط التعبير عنه بواسطة الهرمونات القشرية السكرية Glucocorticoids (مثل الكورتيزون) مما يساهم بالتأثيرات المضادة للإلتهاب المميزة لهذه الأدوية.

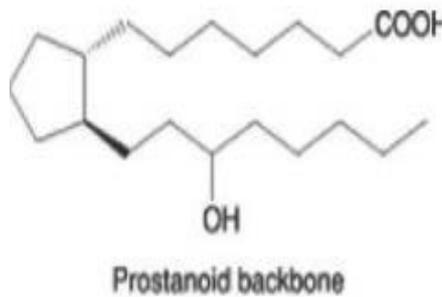
Prostaglandin Synthesis اصطناع البروستاغلاندين



الإيكوزانويدات والبروستاغلاندينات

Eicosanoids & Prostaglandins

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



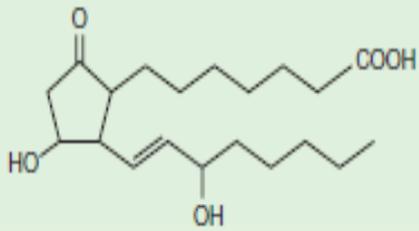
البروستاغلاندينات (PGs) هي عائلة كبيرة من المركبات المتشابهة بنيويًا، لكل منها تأثيرات حيوية فعّالة ونوعية. اسمها مشتق من اكتشافها لأول مرة في الجهاز البولي التناسلي للذكور. تتشارك جميعها في بنية كيميائية تُسمى بروستانونيد Prostanoid مؤلفة من حمض كربوكسيلي ذي 20 ذرة كربون ويحوي حلقة سيكلوبنتان ومجموعة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

تُقسم البروستاغلاندينات إلى 3 مجموعات فرعية: PG_1 , PG_2 , PG_3 وتشير الأرقام إلى عدد الروابط المضاعفة الموجودة في الجزيء. مع العلم بأن المجموعة PG_2 هي الأكثر انتشاراً لأنها مشتقة مباشرة من حمض الأراشيدني.

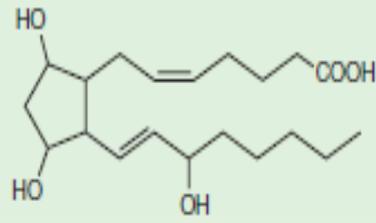
يُعدّ PGH_2 الوصلة الأساسية في مسار السيكلوأوكسيجناز لأنه يمثل الطبيعة التي يتشكّل منها PGD_2 , PGE_2 , $PGF2\alpha$, $thromboxane A_2 (TxA_2)$, $prostacyclin (PGI_2)$. ويتحدّد توزع هذه الإيكوزانويدات في النسيج المختلفة بحسب نمط التعبير عن الأنزيمات المختلفة المصنّعة للبروستاغلاندين (PG synthases).

تلعب البروستاغلاندينات أدواراً حيوية هامّة لا يتعلّق 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 الإفقار من خلال التوسع الوعائي المتواسط بـ PGE_2 وتنظيم الجريان الدموي. كما أن PGE_2 يلعب دوراً في تفعيل الخلايا الإلتهابية.

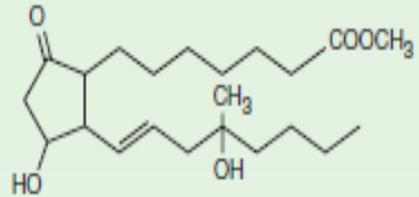
بعض مشابهاات PG



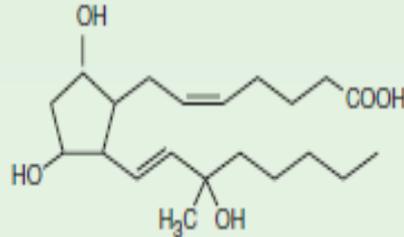
Alprostadil
(prostaglandin E₁)



Prostaglandin F_{2α}
(PGF_{2α})

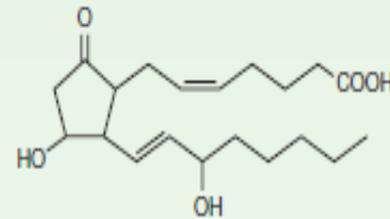


Misoprostol
(prostaglandin E₁ analog)

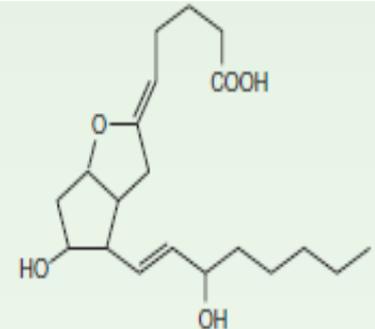


Carboprost tromethamine
(prostaglandin F_{2α} analog)

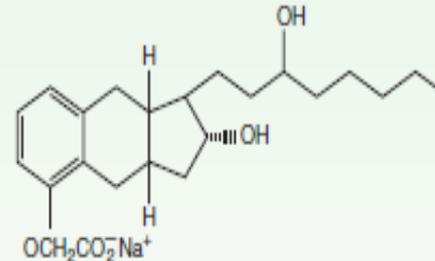
يحفز إفراز المخاط في بطانة المعدة فله تأثير واق لها
يسبب إجهاض لأنه يزيد من تقلصات الرحم



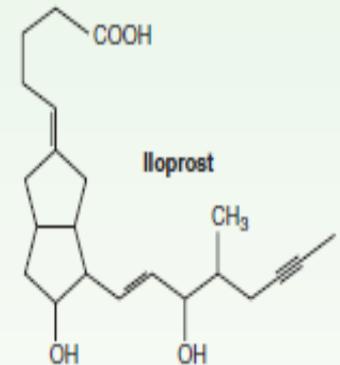
Dinoprostone
(prostaglandin E₂, PGE₂)



Epoprostenol
(prostacyclin, PGI₂)



Treprostinil sodium



Iloprost

الثرومبوكسان والبروستاسايكلين Thromboxane & Prostacyclin (PGI₂)

الثرومبوكسان (TxA₂) Thromboxane: تعبر الصفائح عن مستويات عالية من الأنزيم المصنع للثرومبوكسان (thromboxane synthase) لكنها لا تحوي الأنزيم المصنع للبروستاسايكلين (PGI₂) ← TxA₂ هو منتج الإيكوزانويد في الصفائح.

■ يبلغ العمر النصفى لـ TxA₂ فقط 10-20 ثانية قبل أن تتم حلمته إلى الشكل TxB₂ غير الفعال. ويؤدي ارتباط TxA₂ بمستقبله (مرتبط بالبروتين G_q) إلى تقبض وعانى قوي + التصاق وتكدس الصفائح.

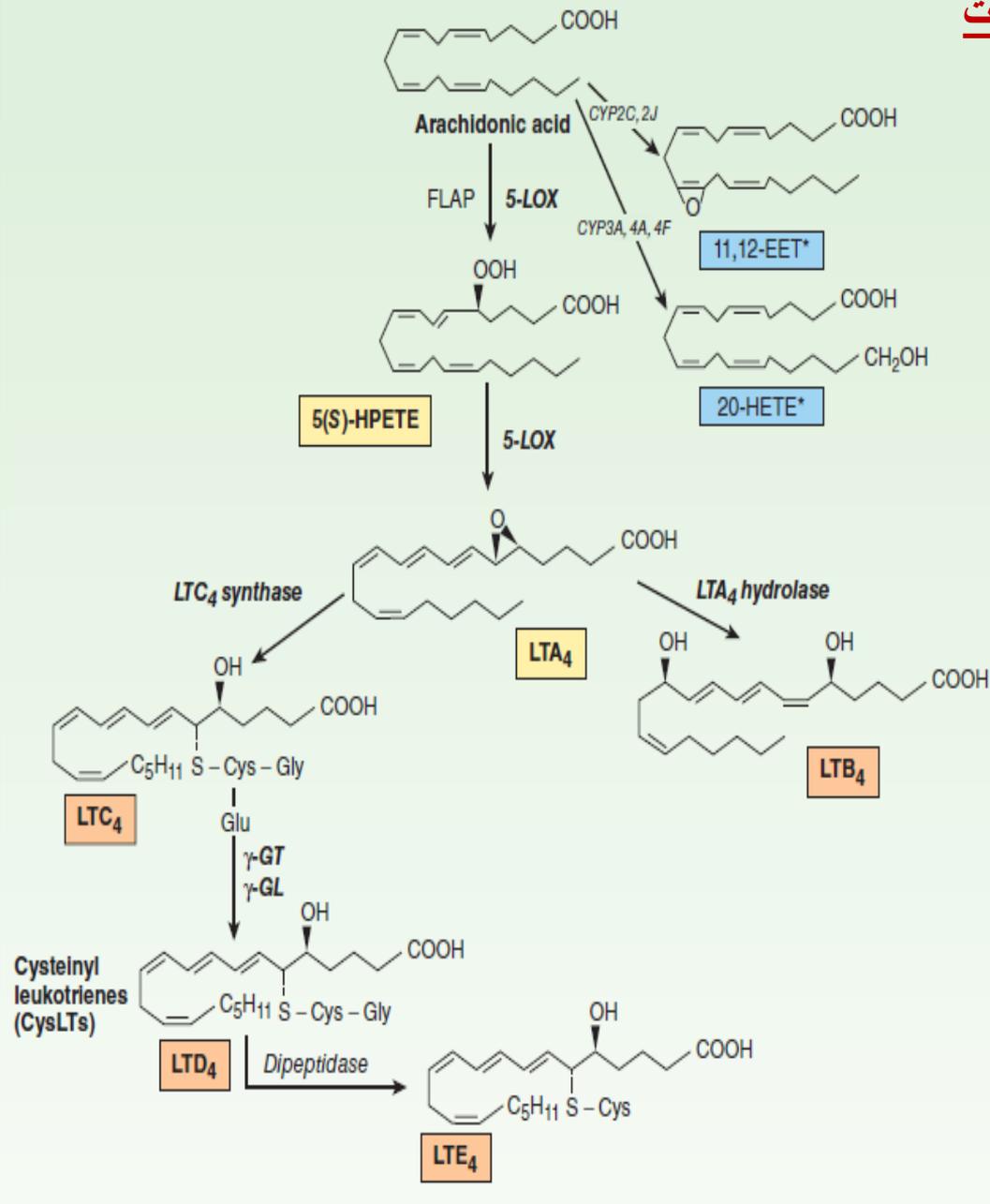
البروستاسايكلين (PGI₂) Prostacyclin: تعبر البطانة الوعائية عن الأنزيم المصنع للبروستاسايكلين (prostacyclin synthase) لكنها لا تحوي الأنزيم المصنع للثرومبوكسان ← PGI₂ هو منتج الإيكوزانويد الرئيسي في البطانة الوعائية.

■ يؤدي ارتباط PGI₂ بمستقبله (مرتبط بالبروتين G_s) إلى توسع وعانى + توسع وريدي + تثبيط لتكدس الصفائح. ← PGI₂ هو حاصر فيزيولوجي لـ TxA₂. وتعد تأثيرات PGI₂ الموسعة للأوعية (كما هو الحال مع PGE₂) حامية للخلايا.

■ تجدر الإشارة إلى أن تأثيرات TxA₂ المقبضة للأوعية والمفعلة للصفائح أقوى نسبياً من تأثيرات PGI₂ الموسعة للأوعية والمنبئة للصفائح وبالتالي فإن التوازن الموضعي بين مستويات كل منهما هو أمر هام في تنظيم ضغط الدم الجهازى وتشكل الخثرات Thrombogenesis.

مسار الليبواوكسيجيناز Lipooxygenase Pathway

- أنزيمات الليبواوكسيجيناز **Lipoxygenases**: هي الأنزيمات التي تتوسط 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 يمثل بدوره الطليعة التي يتشكل منها جميع اللوكوترينات الفعالة حيويًا.
- كما تتوسط أنزيمات LOX تحويل 15-HETE و LTA_4 إلى ليپوكسينات Lipoxins.
- اللوكوترينات **Leukotrienes**: يبدأ اصطناعها الحيوي بتحويل 5-HPETE إلى LTA_4 من قبل 5-LOX الذي يتوسط أول خطوتين في اصطناع اللوكوترينات. ثم يتم تحويل LTA_4 إلى:
 - ✓ LTB_4 في العدلات وكريات الدم الحمراء.
 - ✓ LTC_4 في خلايا ماست، الحمضات، الأسات والبالعات.
- ← تلعب اللوكوترينات أدواراً هامة في مختلف الإستجابات الإلتهابية والتهاب المفاصل. بالإضافة إلى أنها وسائط هامة في الأمراض الوعائية والتصلب العصيدي.
- الليپوكسينات Lipoxins: (أي منتجات تفاعل الليبواوكسيجيناز lipooxygenase interaction products) هي مشتقات لحمض الأراشيدني، 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 الليپوكسين واللوكترين الموجودة مما دعى إلى الاعتقاد بأنها تلعب دور عوامل منظمة سلبية negative regulators لعمل اللوكوترينات.
- بما أن إنتاج الليپوكسين يبدو هاماً لإنهاء العملية الإلتهابية فإن اختلال التوازن الداخلي لليپوكسين – لوكترين يمكن أن يكون عاملاً هاماً في إمراضية pathogenesis المرض الإلتهابي.



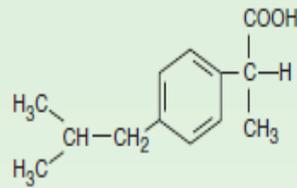
مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

- مضادات الالتهاب غير الستيرويدية هي مجموعة من المركبات غير المتشابهة كيميائياً وتختلف عن بعضها في فعاليتها الخافضة للحرارة antipyretic، المسكنة للألم analgesic والمضادة للالتهاب anti-inflammatory.
- تعمل بشكل رئيسي من خلال تثبيط أنزيمات السيكلوأكسجيناز التي تتوسط الخطوة الأولى في الإصطناع الحيوي للبروستانويدات ← إنقاص اصطناع البروستاغلاندينات مؤدية إلى تأثيرات مفيدة وأخرى غير مرغوبة.
- لقد أدى حدوث مشاكل وعائية قلبية خطيرة مع استخدام مثبطات 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 عُنونة NSAIDs التقليدية و *Celecoxib* 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 تتراد 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 وانتقاب 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 أثبتت فعاليته لدى المرضى من أجل الوقاية من المشاكل الوعائية القلبية ويُستخدم بشكل شائع لهذا الغرض أكثر منه للسيطرة على الألم.

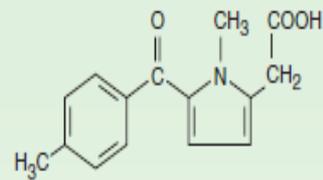
بعض أنواع ال NSAIDs

Propionic acid derivative



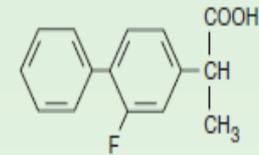
Ibuprofen

Pyrrolealkanoic acid derivative



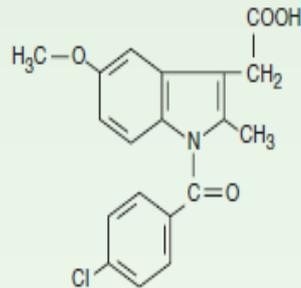
Tolmetin

Phenylalkanoic acid derivative



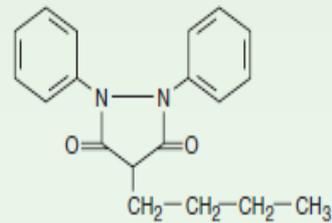
Flurbiprofen

Indole derivative



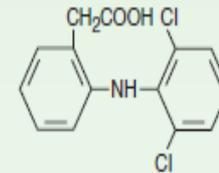
Indomethacin

Pyrazolone derivative



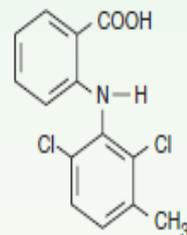
Phenylbutazone

Phenylacetic acid derivative



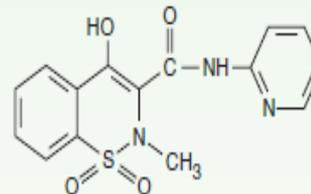
Diclofenac

Fenamate



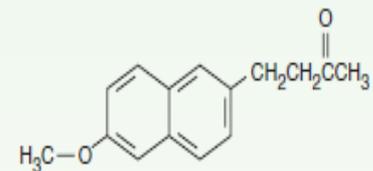
Meclofenamic acid

Oxicam



Piroxicam

Naphthylacetic acid prodrug



Nabumetone

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

1. *Salicylates* (الساليسيلات أو الصفصافات): تتضمن *Aspirin* (الأسبرين أو أستيل حمض الصفصاف أو أستيل ساليسليك أسيد Acetylsalicylic Acid) ومشتقاته.

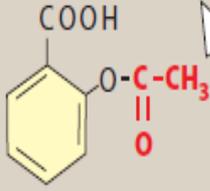
❖ آلية العمل: الأسبرين هو حمض عضوي ضعيف يتميز عن باقي NSAIDs بأنه يوسّئ (وبالتالي يثبط) أنزيمات السيكلوأكسجيناز بشكل غير عكوس. أما باقي NSAIDs، بما فيها الساليسيلات فهي مثبطات عكوسة لـ COX.

■ يتم نزع أستلة الأسبرين بسرعة بواسطة أنزيمات الإستيراز في الجسم معطياً الساليسيلات ذات التأثيرات المسكنة للألم، الخافضة للحرارة والمضادة للالتهاب:

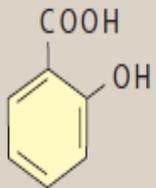
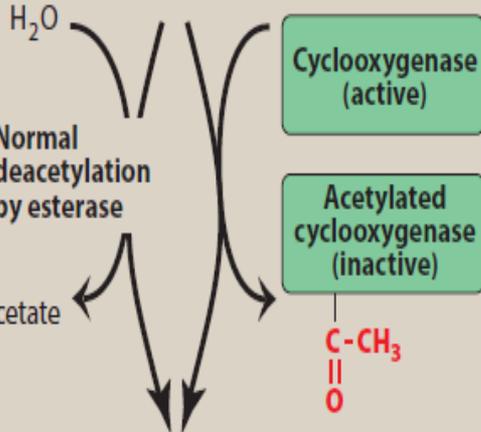
✓ تأثيرات الساليسيلات الخافضة للحرارة والمضادة للالتهاب تعود بشكل أساسي إلى تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات في مراكز تنظيم الحرارة في الوطاء والمواقع الهدفية المحيطة.

✓ بتثيبتها لاصطناع البروستاغلاندينات تمنع الساليسيلات أيضاً تحسيس مستقبلات الألم للمحفزات الكيميائية والميكانيكية. بالإضافة إلى أن الأسبرين يمكن أن يثبط المحفز الألمي في مواقع دماغية تحت قشرية (الثلاموس والهيپوثلاموس).

Acetyl group that is transferred to cyclooxygenase



Aspirin
(Acetylsalicylic acid)



Salicylic acid
(Salicylate)

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

❖ التأثيرات على مختلف أجهزة وأعضاء الجسم:

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

1. التأثيرات المضادة للإلتهاب: يثبط الأسبرين فعالية COX ← يُنقص من اصطناع PGs ← يعدل جوانب الإلتهاب التي تتواسطها البروستاغلاندينات. كما يثبط الأسبرين الإلتهاب في إلتهاب المفاصل لكنه لا يمنع تطور المرض ولا يؤدي إلى الشفاء (علاج عَرَضِي).

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.

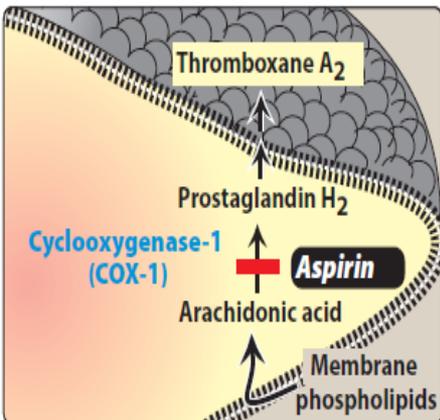
3. التأثير الخافض للحرارة: تحدث الحمى عندما ترتفع نقطة ضبط set-point المركز المنظم للحرارة في الوطاء. يمكن أن يحدث ذلك بسبب اصطناع PGE_2 الذي يتحفّز عند تحرّر أحد العوامل داخلية المنشأ المنتجة للحرارة (مولدات الحرارة pyrogen) مثل السيتوكينات من الكريات البيض المفعلة نتيجة خمج، فرط حساسية، سرطان أو إلتهاب. وهكذا فإن الساليسيلات تُخفض حرارة الجسم لدى المرضى عن طريق تثبيط اصطناع وتحرّر PGE_2 . حيث يقوم الأسبرين بإعادة ضبط المركز المنظم للحرارة بحيث يعود إلى الوضع الطبيعي فينقص حرارة الجسم بسرعة لدى المرضى عن طريق التخلص من الحرارة كنتيجة للتوسع الوعائي المحيطي والتعرق.

■ مع ملاحظة عدم تأثير الأسبرين على درجة حرارة الجسم الطبيعية.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

4. التأثيرات التنفسية: بالجرعات العلاجية، يزيد الأسبرين من التهوية السنخية. لكن الجرعات العالية تؤثر مباشرة على مركز التنفس في البصلة مؤديةً إلى فرط تهوية وقلع تنفسي. في حين تؤدي الجرعات السمية إلى شلل تنفس مركزي.
5. التأثيرات الهضمية: يثبط PGI_2 عادةً إفراز الحمض المعدي في حين يحفز كل من PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$ اصطناع المخاط الواقي في المعدة والأمعاء الدقيقة. بوجود الأسبرين، لا يتم تشكيل هذه البروستانويدات ← زيادة إفراز الحمض المعدي ونقص الوقاية المخاطية ← انزعاج شرسوفي epigastric distress، تقرح، 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 المغلفة معوياً لا تساعد إلا قليلاً في حل هذه المشكلة
- قد تساعد بعض الأدوية في منع القرحة المعدية و/أو المعوية مثل مثبطات مضخة البروتون Proton-pump inhibitors (PPIs) التي يمكن استخدامها أيضاً لعلاج القرحة المحرّضة بـ NSAID وخاصةً 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 الـ PPIs في التئام ومنع تشكل القرحة.
6. التأثيرات على الصفائح: يحفز TxA_2 تكس الصفائح، في حين أن PGI_2 ينقص من تكسها.
- الجرعات المنخفضة (60-81 ملغ يومياً) من الأسبرين يمكن أن تثبط إنتاج TxA_2 في الصفائح بشكل غير عكوس نتيجة لتثبيط COX. وبما أن الصفائح لا تمتلك نواة لذلك فهي غير قادرة على اصطناع أنزيم جديد وبما أن نقص TxA_2 يستمر لمدة حياة الصفيحة (3-7 أيام) ← تكس الصفائح (الخطوة الأولى في تشكل الخثرة) ينخفض ← تأثير مضاد للتخثر + إطالة زمن النزف.
- بالإضافة إلى ذلك، يثبط الأسبرين COX في الخلايا البطانية ← نقص تشكل PGI_2 فيها لكن الخلايا البطانية تمتلك نواة وبالتالي قادرة على اصطناع COX جديد ← PGI_2 متوفر لإحداث تأثيره المضاد لتكس الصفائح.
7. التأثيرات على الكلية: يمكن أن تسبب جميع الـ NSAIDs ما عدا الأسبرين حدوث التهاب كلية خلالي.



مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

أهم الإستخدامات العلاجية للساليسيلات والأسبرين:

1. مضادة للالتهاب، خافضة للحرارة ومسكنة للألم:

- تُستخدم مشتقات حمض الصفصاف في علاج النقرس gout، الحمى الرثوية Rheumatic fever، التهاب المفاصل العظمي (الفصال العظمي) Osteoarthritis (OA) والتهاب المفاصل الرثياني أو الروماتويدي Rheumatoid Arthritis (RA).
- ومن الحالات الشائعة التي يتم تسكين الألم فيها ألم الرأس، ألم المفاصل والألم العضلي.

2. تطبيقات خارجية External Applications:

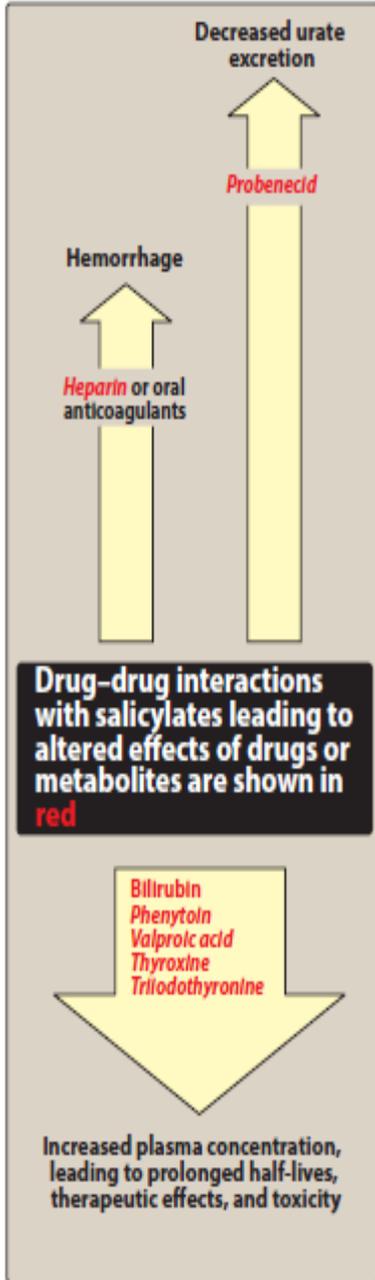
- يُستخدم حمض الصفصاف *Salicylic acid* موضعياً لعلاج الندوب Calluses والثآليل Warts.
- كما يُستخدم مرهم صفصافات المتيل *Methyl salicylate* كمضاد للتهيج الجلدي cutaneous counterirritant.

3. تطبيقات قلبية وعائية Cardiovascular Applications:

- يُستخدم الأسبرين لتنشيط تكس الصفائح. حيث يُستخدم وقائياً بجرعات منخفضة من أجل:
 - a. إنقاص خطورة معاودة هجمات الإقفار العابرة (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 معينة.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)



أهم التأثيرات الجانبية للساليسيلات والأسبرين:

1. التأثيرات الهضمية: أكثر التأثيرات الهضمية شيوعاً للساليسيلات هي الإنزعاج الشرسوفي، الغثيان والإقياء. كما أن النزف الهضمي المجعري 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 ويحتجز هناك ← غالباً ما يؤدي إلى أذية مباشرة للخلايا. يجب تناول الأسبرين مع الطعام وكميات كبيرة من السوائل للحد من عسر الهضم. كما يمكن إعطاء PPI بالمشاركة معه.
2. التأثيرات على الدم: بما أن الأسبرين يؤدي إلى إطالة زمن النزف وتثبيط تكديس الصفائح ← 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 الشرى urticaria، تشنج قصبي أو وذمة وعائية.
5. متلازمة راي Reye's syndrome: لقد ترافق إعطاء الأسبرين وغيره من الساليسيلات خلال الأخماج الفيروسيّة (إنفلونزا ري الماء Chickenpox) مع تزايد الإصابة بمتلازمة راي (التهاب كبد شديد وغالباً مميت مع وذمة دماغية). تحدث بشكل خاص لدى الأطفال ← يُعطى للأطفال أسيتامينوفين بدلاً عن الأسبرين عند الحاجة لخفض الحرارة. كما يمكن إعطاء Ibufrofen 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)

- ١١. *Propionic acid derivatives* (مشتقات حمض البروبيونني): أهمها
 - *Ibuprofen* (أيبوبروفن) أول المركبات التي كانت متوافرة ضمن هذه المجموعة
 - *Naproxen* (ناپروكسن)
 - *Fenoprofen* (فنيوبروفن)
 - *Ketoprofen* (كيتوبروفن)
 - *Flurbiprofen* (فلوربايبروفن)
 - *Oxaprozin* (أوكسابروزين)

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

ملاحظة هامة: على الرغم من أن هذه الأدوية تغير من وظيفة الصفائح وتطيل زمن النزف، إلا أنها لا تُستخدم للوقاية من تكثس الصفائح كما هو الحال مع الأسبرين وإنما يُعد تثبيط تكثس الصفائح هنا أثراً جانبياً للدواء وليس استطباً دوائياً. والسبب في ذلك أن ارتباط الأسبرين بالـ COX غير عكوس ← تثبيطه لتكثس الصفائح طويل الأمد ← يُستخدم للوقاية، في حين أن ارتباط هذه المركبات بالـ COX عكوس ← تثبيطها لتكثس الصفائح قصير الأمد ← لا تقيد في الوقاية.

- نظراً إلى أن تأثيراتها الهضمية أقل شدة من الأسبرين فقد أصبحت تستخدم على نطاق واسع في العلاج المزمن لالتهاب المفاصل الرثياني (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 الستيرويدية

Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

III. *Indol Acetic acids* (مرکبات إندول حمض الخل): أهمها

✚ *Indomethacin* (ايندوميثاسين)

✚ *Sulindac* (سولينداك)

✚ *Etodolac* (إتودولاك)

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

IV. *Fenamates* (فنامات): أهمها

✚ *Mefenamic Acid* (حمض ميفناميك)

✚ *Meclofenamate* (مكلوفنامات)

- 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 انحلافي في بعض الحالات.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

V. *Oxicam derivatives* (مشتقات الأوكسيكام): أهمها

‡ *Piroxicam* (بيروكسيكام)

‡ *Meloxicam* (ملوكسيكام)

■ آلية عملها: يثبط *Meloxicam* كلا أنزيمي الـ COX مع أفضليةً للارتباط بـ COX-2 لكن بجرعته العالية يصبح عبارة عن NSAID غير إنتقائي يثبط COX-1 و COX-2.

■ تُستخدم لعلاج RA، التهاب المفاصل العظمي، التهاب الفقار المُقسط.

■ عمرها النصفى طويل مما يسمح باستخدامها مرة يومياً وتُطرح عن طريق البول.

■ يمكن أن تحدث اضطرابات هضمية لدى المرضى المعالجين بالـ *Piroxicam*.

■ بالجرعات الصغيرة إلى المتوسطة للـ *Meloxicam* يسبب تهيجا هضمياً أقل من المشاهد مع *Piroxicam*.

VI. *Phenyl acetic acids* (مركبات فينيل حمض الخل): أهمها

‡ *Diclofenac* (دايكولوفناك)

‡ *Tolmetin* (تولمتين)

‡ *Ketorolac* (كيتورولاك)

■ إن المركبين الأولين مرخص باستخدامهما لعلاج RA، التهاب المفاصل العظمي، التهاب الفقار المُقسط.

■ *Diclofenac* أكثر فعالية من *Indomethacin* أو *Naproxen*، ويوجد منه مستحضرات عينية.

■ *Tolmetin* مضاد التهاب، خافض حرارة، مسكن ألم فعال. عمره النصفى 5 ساعات.

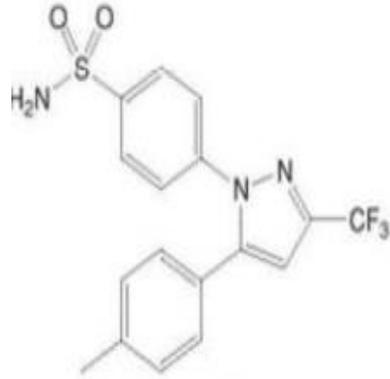
■ التأثيرات الجانبية لهذين المركبين مشابهة لباقي NSAIDs.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

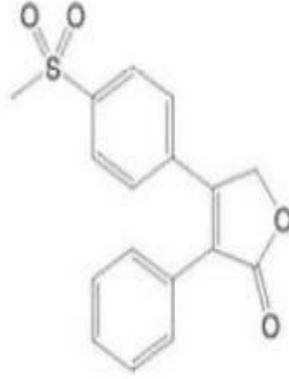
Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

- **Ketorolac** مسكّن ألم فعال لكن تأثيراته المضادة للالتهاب متوسطة.
- يمكن إعطاؤه فمويًا، حقنًا عضليًا في علاج الألم اللاحق للجراحة، بالتطبيق الموضعي لالتهاب الملتحمة التحسّسي.
- يُستقلّب كبديًا 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 بآلم خفيف، والذين هم بحالات مزمنة. ويجب ألا تتجاوز الجرعة 40 ملغ/يوم.
- يمكن أن يسبب هذا الدواء قرحات معدية ونزف هضمي و/أو انتقاب في المعدة أو الأمعاء.

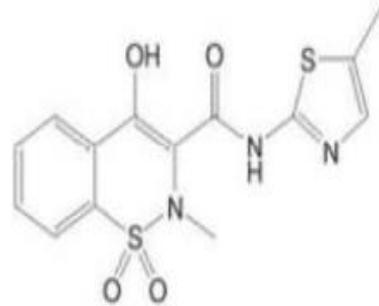
مثبطات Cox-2 الانتقائية



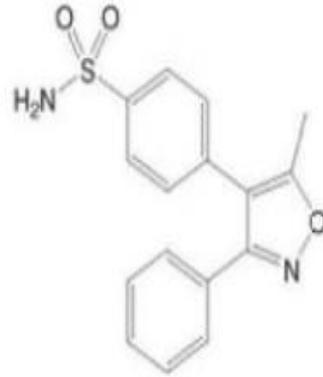
Celecoxib



Rofecoxib



Meloxicam



Valdecoxib

➤ مثبطات COX-2 الانتقائية هي مشتقات لحمض الكبريت كارهة للماء.

➤ كما هو الحال بالنسبة للـNSAIDs التقليدية، فإن هذه المركبات تسدّ القناة الكارهة للماء المؤدية إلى الموقع الفعال لأنزيمات COX وبالتالي تثبطها.

➤ ومن الجدير بالذكر، بأن مثبطات COX-2 الانتقائية 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 الانتقائية أكبر من أن تصل إلى القناة الكارهة للماء للـCOX-1.

➤ تُبدي المثبطات الانتقائية لـ COX-2 إنتقائية أكثر بـ 100 مرة تقريباً مقارنةً بـ COX-1.

NSAID كبير الحجم مثل
مثبطات COX-2 الانتقائية

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

Non Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs)

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

◆ *Celecoxib* (سيلوكسيب): مثبط انتقائي لـ COX-2 أكثر بكثير من COX-1، حتى أنه بتراكيزه العلاجية التي يمكن تحقيقها في الكائن الحي لا يثبط COX-1.

- على عكس تثبيط COX-1 بواسطة الأسبرين (سريع وغير عكوس) فإن تثبيط COX-2 متعلق بالزمن وعكوس.
- مصرح باستخدامه لعلاج RA، التهاب المفاصل العظمي والألم. وعلى عكس الأسبرين فهو لا يثبط تكدس الصفائح و لا يطيل 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 المعرضين للقرحات والذين يتناولون الأسبرين و *Celecoxib* يجب أن يوصف لهم أيضاً مثبطات مضخة بروتون *PPIs* (مثبطات للحمض المعدي) لتجنب القرحات المعدية.

■ حرانكه الدوائية: يُمتص بسرعة بعد إعطائه الفموي، يُستقلب بشدة عن طريق الكبد. عمره النصفى حوالي 11 ساعة وبالتالي فهو يُعطى مرة واحدة يومياً عادةً كما يمكن تقسيم الجرعة بحيث يُعطى مرتين في اليوم.

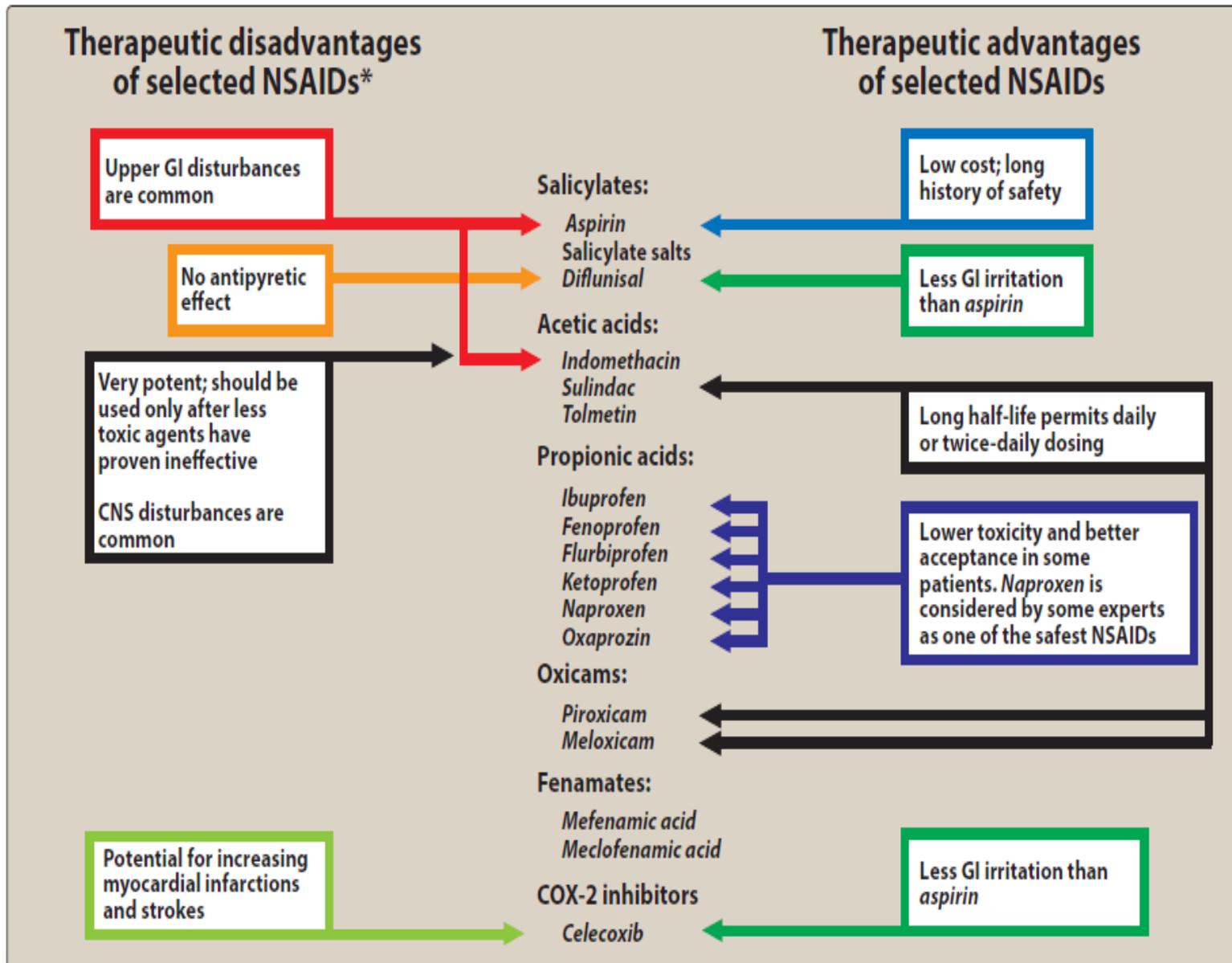
■ يجب خفض الجرعة اليومية المنصوح بها إلى النصف لدى المرضى الذي لديهم مشاكل كبدية، كما يجب تجنب إعطائه للمرضى الذين لديهم قصور كلوي مزمن، فشل كبدي أو مرض قلبي شديد.

■ أهم تأثيراته الجانبية: ألم رأس، ألم بطني، عسر هضم وإسهال. ويمكن أن يؤدي إلى سمية كلوية كما في باقي *NSAIDs*.

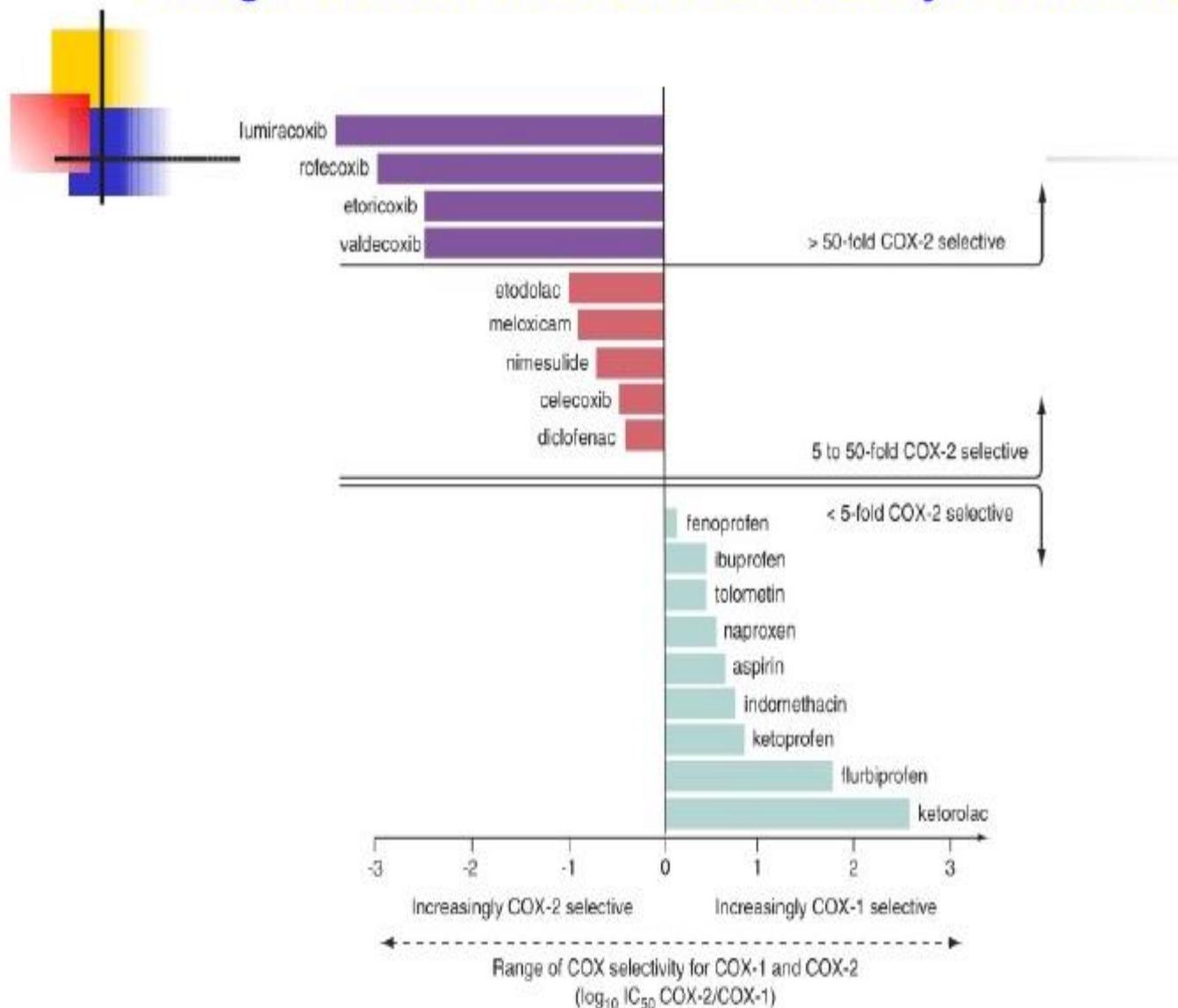
■ يُعد مضاد استقلاب في المرضى الذين لديهم حساسية لـ *Sulfonamides* (السلفوناميدات: صادات حيوية) و عندها يُنصح بإعطاء *NSAID* غير انتقائي مع *PPI*.

■ بسبب تأثيره على الأنزيمات الكبدية واستقلابه بها ← تداخلاته الدوائية كثيرة.

ملخص الإيجابيات والسلبيات العلاجية لل NSAIDs



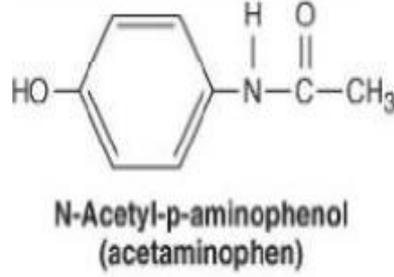
Range of COX-1 and COX-2 selectivity of NSAIDs



COX = cyclooxygenase; IC50 = concentration of NSAID that inhibits COX by 50%,

مسكن ألم لا ينتمي لل NSAIDs

Acetaminophen=Paracetamol



Acetaminophen (أسيتامينوفين) أو Paracetamol (پاراسيتامول): أحد أهم الأدوية المستخدمة في علاج الألم الخفيف إلى المتوسط عندما لا يكون التأثير المضاد للالتهاب ضرورياً. هو المستقلب الفعال للفيناسيتين Phenacetin (طليعة دواء) وهو المسؤول عن تأثيره المسكن للألم.

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

■ حرانكه الدوائية: يُعطى فموياً، يُستقلب كبدياً وأحد مستقلباته (بنزوكينون Benzoquinone) شديد الفعالية وهام في الجرعات العالية لأنه سام للكبد والكلية. عمره النصفى 2-3 ساعات.

■ استطبباته: مسكّن ألم وخافض حرارة لكنه ليس مضاد التهاب. لا يؤثر على مستويات حمض البول وليس له خواص مثبّطة لتكدس الصفائح. 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 مساعد لمضادات الإلتهاب.

Acetaminophen=Paracetamol

■ يُفضل الباراسيتامول على الأسبرين في كل من الحالات التالية:

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

– مرضى الناعور أو الهيموفيليا (عدم تخثر الدم)

– المرضى الذين لديهم قصة مَرَضِيَّة بالقرحة المَعِدِيَّة peptic ulcer

– المرضى الذين يسبب لهم الأسبرين تشنجات قصبية

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

– مرضى النقرس gout الذين يتناولون الأدوية الطارحة لحمض البول

uricosuric agents مثل *Probenecid* (بروبينسيد)

■ أهم تأثيراته السمية هي السمية الكبدية والكلى التي تظهر بشكل خاص مع الجرعات العالية للدواء. في حين أنه دواء آمن بالجرعات العادية.

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

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

