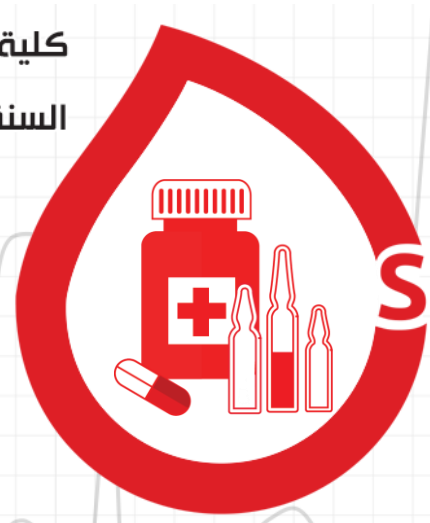




مسكنات الألم (1)

المسكنات المحيطية NSAIDs (1)



22/06/2020

د. سفير حبيب 15

السلام عليكم ^_^

نبدأ معكم بقسم جديد، سنتحدث فيه عن مسكنات الألم واستعمالاتها السريرية؛ حيث يعتبر تدبير الألم من أهم وظائف الطاقم الطبي، فلنبدأ...

مقدمة

- ❖ يُعتبر تدبير الألم Pain Management من أهم التحديات السريرية التي تواجه الأطباء والعاملين في مجال الصحة.
- ❖ يُمكن وصف الألم بأنه إحساس مزعج¹، يحدث نتيجة لسلسلة من العمليات:
 - الكيميائية الحيوية (تحرر وسائط وارتباطها بمستقبلاتها).
 - العصبية (توليد ونقل السيالة).
- ← وذلك في كل من الجهاز العصبي المركزي CNS والجهاز العصبي المحيطي PNS.

أنواع الألم

← يمكن تقسيم الألم إلى نوعين:

1. الألم السريع:

- يُوصف بالحاد Acute، الماض، الثاقب أو الكهربائي.
- يمكن للدماغ تحديد منطقة الألم السريع بدقة بالغة.
- عادةً ما يُثار هذا الألم بالتنبيه الميكانيكي (رض) أو الكيميائي.

alkamal



22330415

¹ الألم هو السبب الرئيسي الذي يدفع المريض لمراجعة الطبيب (الشكوى الأشيع)، فقد يعاني المريض من أعراض أخرى غير الألم ولكنه قد يهملها.

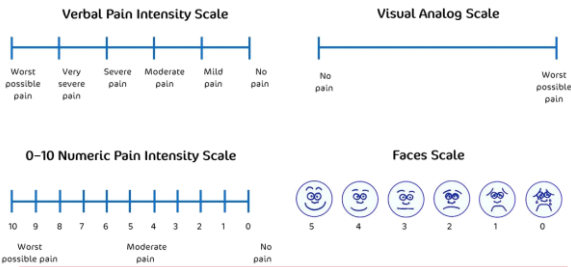
2. الألم البطيء:

- يُوصف **بالعزمن Chronic**، المُوَجع، الغثياني أو المُحرق (الحارق).
- لا يستطيع الدماغ تحديد منطقة الألم البطيء بدقة، بل يقتصر على **جزء رئيسي** من الجسم.

تقييم شدة الألم

- ◀ يُعتبر الألم **عَرَض ذاتي Subjective** وليس بعرض موضوعي Objective؛ أي أن عملية تقييم شدة الألم **تعتمد على تقدير المريض ووصفه للحالة** (تتعلق بالمريض نفسه).
- ◀ يختلف الارتكاس (الاستجابة) تجاه الألم من شخص إلى آخر، بمعنى أن هناك أشخاص لديهم القدرة على تحمل الألم بشكل كبير على عكس بعض الأشخاص الذين يشعرون بالألم عند أقل شدة مسببة للألم.
- ◀ إذاً تقييم شدة الألم ليس تقييم موضوعي دقيق كما هو الحال عند قياس الحرارة أو الضغط الشرياني أو تركيز السكر في الدم، ففي الحالات السابقة نستطيع تحديد درجة حرارة الجسم أو الضغط الشرياني عند المريض بدقة، بينما في تقييم شدة الألم لا يوجد مقياس دقيق.
- ◀ وعلى الرغم من ذلك، لا بدّ من تقييم الشدة بشكل أو بآخر²، لذا تم الاعتماد على بعض المقاييس التي تمكن من تقييم شدة الألم **بالاعتماد على المريض نفسه**، ومنها³:

1. **مقياس شدة الألم اللفظي**: اعتماداً على إجابة المريض (الألم شديد، متوسط، خفيف أو..).
2. **مقياس شدة الألم الرقمي**: نطلب من المريض أن يقيس شدة ألمه من 10.
3. **مقياس تعابير الوجوه**: بالاعتماد على تعابير وجه المريض، والهدف من هذا المقياس هو إيجاد **وسيلة قريبة من الموضوعية** لتحديد شدة الألم وقياسها، إلا أنه وبالرغم من ذلك يعد هذا المعيار غير دقيق تماماً⁴.
4. **مقياس النظير البصري**⁵.



المقاييس الأربعة لتقييم شدة الألم

² حيث نستطيع التفريق بين بعض الأمراض من خلال شدة الألم المرافقة لها كالكولنجات الكلوية والمرارية (أرشييف).
³ اكتفى الدكتور بعرض صورة مقياس الألم ولم يفصل بالشرح عنها لعدم دقتها وعدم أهميتها الكبيرة.
⁴ كون الارتكاس للألم مختلف بين المرضى، كما أن تقديرنا لشدة ألم المريض اعتماداً على تعابير الوجه مختلف (أرشييف).
⁵ أداة للقياس المستمر للخصائص أو السلوكيات الشخصية التي لا يمكن قياسها بشكل مباشر (أرشييف).

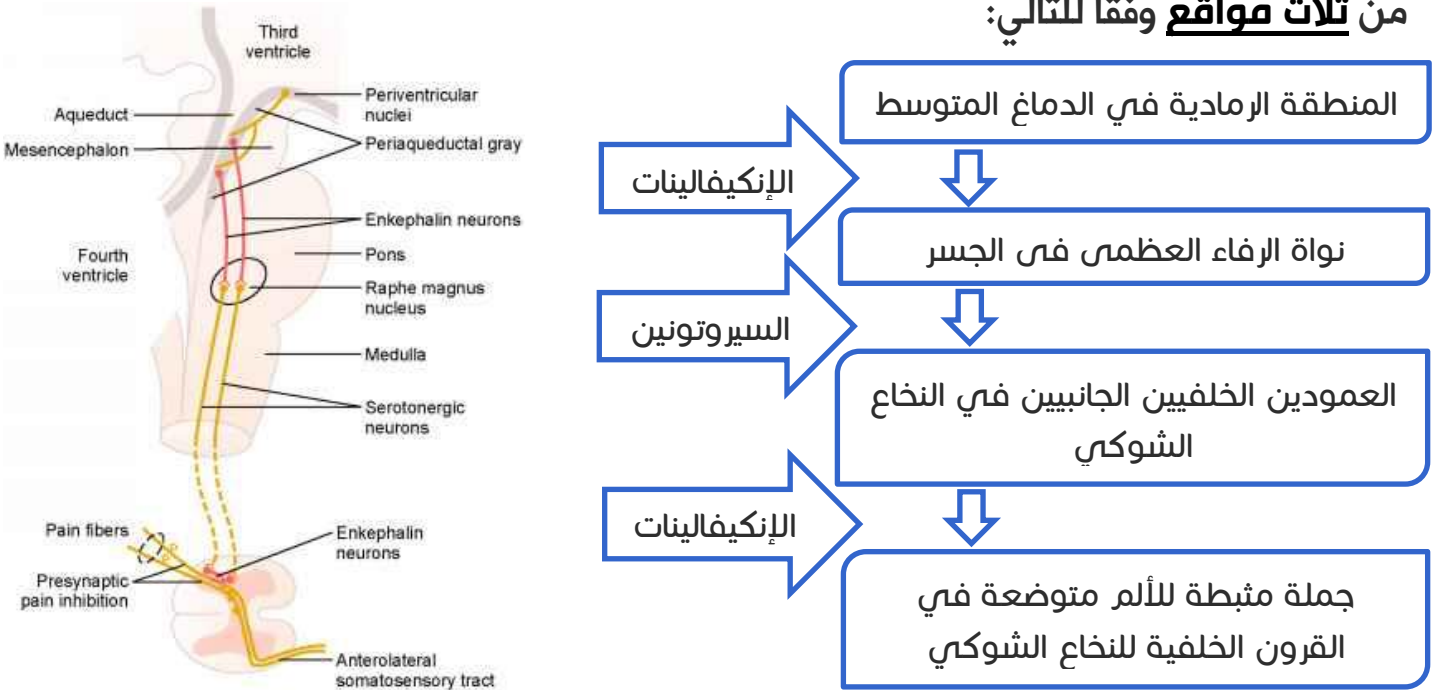
الوسائط الالتهابية المؤثرة على مستقبلات الألم

وهي الوسائط التي تؤدي إلى تنبيه مستقبلات الألم، منها⁶:

1. **السايتوكينات Cytokines**: الانترلوكينات (1, 6, 8)، عامل التنخر الورمي ألفا TNF α .
2. **الإيكوزانويدات Eicosanoids**: البروستاغلاندين PGE2، اللوكوترينات LTB4 و LTD4.
3. **الهستامين** (بارتباطه مع H1).
4. **البراديكينين** (بارتباطه مع B2).
5. **السيروتونين** (بارتباطه مع 5-HT₁).
6. **شوارد الهيدروجين**.
7. **ATP**.

جملة تسكين الألم الطبيعية⁷

❖ يعود سبب اختلاف الارتكاس الألمي بين الأشخاص جزئياً إلى قدرة الدماغ في تنظيم درجة دخول الإشارات الألمية إلى الجملة العصبية وذلك **نتيجة تفعيل جملة التسكين الطبيعية** والتي تتألف من **ثلاث مواقع** وفقاً للتالي:



الإنكيفالينات هي أحد الإندورفينات (المورفينات داخلية المنشأ) التي تلعب دوراً في تسكين الألم عند الإنسان، كما أن السيروتونين يلعب دوراً في هذا المجال أيضاً⁸.

⁶ أول أربعة هي الأكثر تأثيراً في سبيل الألم.

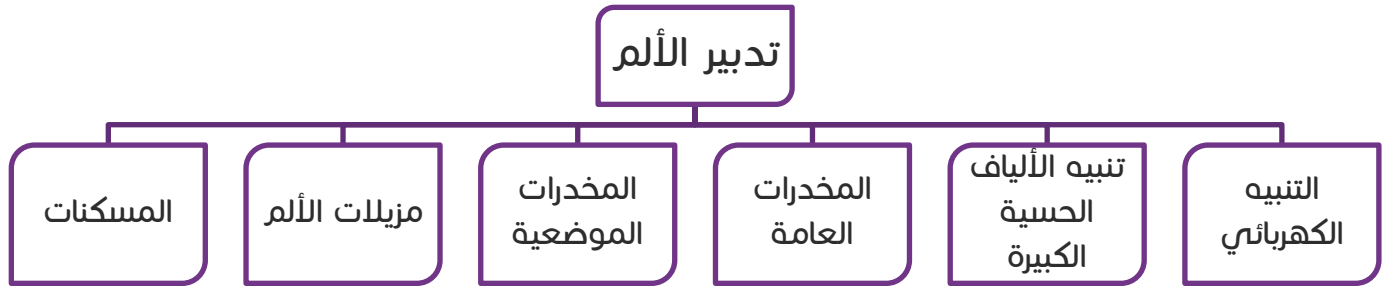
⁷ فقرة من الأرشيف ولم يذكرها الدكتور خلال المحاضرة.

⁸ ومنه نجد أن للسيروتونين دوراً في تفعيل الألم وآخر في تثبيطه وذلك حسب مكان ارتباطه.

تدبير الألم Pain Management

❖ يُمكن تدبير الألم والتعامل معه بإحدى الطرق التالية:

1. **التنبية الكهربائي:** في المنطقة الرمامدية في الدماغ المتوسط أو في نواة الرفاه العظمى.
2. **تنبيه الألياف الحسية الكبيرة:** الواردة من مستقبلات اللمس المحيطية.
3. **المخدرات العامة:** حيث تزول جميع الإحساسات وأولها حس الألم.
4. **المخدرات الموضعية:** حيث يزول حس الألم موضعياً.
5. **مزيلات الألم Antalgics:** تُستخدم لمعالجة السبب الذي أدى للألم.
6. **المسكنات Analgesics:** تُستخدم لتسكين الألم (وهذا ما سنفصل فيه خلال هذا القسم).



مزيلات الألم Antalgics

7. مضادات الالتهاب:

- كمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية التي تمتلك تأثيرين: مسكن للألم ومضاد للالتهاب.

2. مضادات الإنتان:

- كالمضادات الحيوية والتي تؤدي إلى قتل العامل الممرض ومن ثم إزالة سبب الألم.

3. مضادات التشنج:

- تستخدم لمعالجة الألم ذو المنشأ التشنجي، وتعد المرخيات العضلية الأفضل في هذا المجال (إذاً هي ليست مسكنات للألم وإنما معاكسات للتشنج العضلي).
- مثل إعطاء الأتروبين أو السكوبولامين في تشنجات الأنبوب الهضمي أو الديازيبام⁹ في تشنجات العضلات الهيكلية.

⁹ مقلد مركزي لـ GABA.

4. مضادات نقص الأكسجة القلبية:

- كأن يكون لدينا مريض يعاني من نوبة خناق صدر فنعطيه موسع وعائي (النتروغليسرين تحت اللسان) فيخف الألم¹⁰.
- لكن يجب معرفة أن النتروغليسرين ليس مسكن ألمي ولكن تأثيره الموسع للأوعية يُحسّن التروية الدموية للقلب ويقلّل من الحمل على العضلة القلبية¹¹ (وبالتالي قلّل من حاجة القلب إلى الأوكسجين)، وبالتالي يؤدي لارتياح المريض بتأثير مزيل للألم.

المسكنات Analgesics

← هي أدوية قادرة على **تخفيف أو تعطيل** الشعور بالألم بآليات مختلفة عن طريق رفع عتبة الشعور بالألم، أو معاكسة بعض الوسائط العصبية التي تتدخل في آلية الألم.

الاختلاف الرئيسي بين المسكنات ومزيلات الألم:

- المسكنات أدوية **عَرَضِيَّة** تتوجه نحو علاج الألم كعَرَض عن طريق التأثير على السبيل الألمي سواءً بالمحيط أو النخاع أو الدماغ **دون أن تتناول السبب المُحدث للألم**، على عكس المزيلات التي تعمل على إزالة مسببات الألم الرئيسية (علاج جذري).
- ← **مثال (1)**: لدينا مريض يعاني من التهاب لوزات أو التهاب بلعوم جرثومي، نعطيه أسبرين أو باراسيتامول (أدوية مسكنة للألم) تُخفّض الحرارة مؤقتاً وتُسكّن الألم، ولكن الحرارة والألم سوف يعودان عند زوال تأثير الدواء المسكن، أما عندما نعطي المريض مضاد حيوي نكون قد توجهنا لعلاج السبب المُحدث للألم والحرارة وهو الالتهاب الجرثومي الذي يعاني منه المريض.
- ← **مثال (2)**: في حال كان لدينا مريض يعاني من التهاب مفاصل، فإننا عندما نعطيه مضادات التهاب غير ستيروئيدية مثل الديكلوفيناك Diclofenac (الدكلون وهو مضاد التهاب غير ستيروئيدي NSAIDs) يكون توجهنا العلاجي **مزيل للألم**، لأن السبب الرئيسي للألم هو الالتهاب، وبالتالي فإننا نستفيد من الديكلوفيناك كدواء مزيل للألم (يعاكس الالتهاب الحاصل) ومسكن له في الوقت نفسه.

¹⁰ يفرّق النتروغليسرين الاحتشاء القلبي عن خناق الصدر، فزوال الألم بعد إعطاء النتروغليسرين يدل على أن المريض ليس لديه احتشاء.

¹¹ توضيح: يعمل النتروغليسرين على التقليل من الحمل القلبي (حجم/ضغط الدم الذي يملأ البطين قبيل الانقباض وهو يرتبط بالعود الوريدي) Preload من خلال توسيع الأوردة "بجرعته المنخفضة"، والحمل البعدي Afterload (الضغط الذي يتوجب على القلب التغلب عليه لضخ الدم ضمن الشرايين وهو يرتبط بضغط الشرياني) من خلال توسيع الشرايين "بجرعته المرتفعة" (أرشيف).

إذاً يمكن اختصار تعريف المسكنات بأنها:

- أدوية قادرة على تخفيف أو تعطيل الإحساس الألمي.
- أدوية **عرضية** تؤثر على الطريق الألمي في المحيط والنخاع الشوكي والدماغ، دون أن تطلال السبب المحدث للألم.

نميز نوعين من المسكنات، وهي:

1. **المسكنات المحيطية:** كمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

2. **المسكنات المركزية:**

A. مورفينية. B. غير مورفينية.

اختيار المسكن المناسب:

- لا يوجد مسكن ألم يمكن استعماله لجميع أنواع الألم، إنما يكون التوجه للمسكن الأكثر ملائمةً حسب نوع الحالة المرضية وفقاً للتالي:

1. في حالة الصداع أو الآلام المفصلية الخفيفة أو متوسطة الشدة:

- **مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs** هي الخيار الأفضل¹².

2. في حالة الآلام الحادة أو المزمنة الناجمة عن الأورام:

- **المورفينات Opioids** هي الخيار الأفضل.

3. أما في حالة الألم من منشأ عصبي¹³:

- يستجيب جيداً لمضادات الاختلاج Anticonvulsant (كالبريغابالين¹⁴ Pregabalin).
 - أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (أميتربتيلين¹⁵ Amitriptyline).
 - أو مثبطات عود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين SNRIs (كالدولوكسيتين Duloxetine).
- ← وتكون هذه الأدوية أكثر فعالية من الـ NSAIDs والمورفينات.

¹² كما ذكرنا، تُعتبر مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مسكنة للألم ومضادة للالتهاب في نفس الوقت بحالة التهاب المفاصل، فهي تقوم بتدبير الألم بطريقتين مختلفتين، لذلك تعتبر الأفضل بحالة التهاب المفاصل.

¹³ مثل الألم الجذعي أسفل الظهر أو آلام التهاب الأعصاب المحيطية الناجم عن السكري.

¹⁴ مشابه للغابا.

¹⁵ يثبط عود التقاط السيروتونين بشكل رئيسي والنورإينفرين بشكل ثانوي من قبل النهايات العصبية قبل المشبكية.

نتقل الآن لدراسة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs بشيء من التفصيل...

مضادات الالتهاب¹⁶ غير الستيروئيدية Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)

- ❖ هي مجموعة كبيرة من الأدوية المتغايرة كيميائياً والتي تعمل على إنقاص حساسية مستقبلات الألم تجاه التنبهات الألمية في النهايات العصبية.
- ❖ تمنع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs اصطناع الإيكوزانويدات وخاصة البروستاغلاندينات (PGs) والثرومبوكسانات (TXs)، وذلك نتيجة تثبيطها لإنزيمات الـ Cyclo-Oxygenases (COXs).
- ❖ وعند توقف اصطناع الإيكوزانويدات المنبهة لمستقبلات الألم ترتفع عتبة الألم وتنقص الحساسية في النهايات العصبية المحيطة ويظهر التأثير المسكن للألم.
- ❖ تصنف الـ NSAIDs ضمن مجموعتين رئيسيتين وذلك حسب اصطفائيتها تجاه إنزيمات الـ Cyclo-Oxygenases:

1. غير انتقائية:

- تثبّط إنزيمات الـ COX1 والـ COX2، حيث أن معظم الـ NSAIDs غير نوعية تجاه إنزيمات الـ COX.

2. انتقائية:

- جزيئات حديثة تثبّط بشكل نوعي الـ COX2¹⁷، حيث أدخلت في المعالجة عام 2000، ومنها الـ Rofecoxib والـ Celecoxib.



¹⁶ من المهم التفريق بين مضادات الالتهاب والصادات الحيوية، فمضادات الالتهاب تُعتبر من مسكنات للألم لأنها تحد من الحدّثة الالتهابية بشكل رئيسي، أما الصادات من مزيلات الألم حيث تتوجه لقتل العنصر الممرض المسبب للألم.

¹⁷ الـ COX2 هو الإنزيم الذي يسبب الظواهر الالتهابية المرضية بشكل أساسي، أما COX1 مسؤول عن الحدّثات الفيزيولوجية الطبيعية.

❖ كما تختلف الـ NSAIDs من حيث تأثيراتها أيضاً:

- بعضها يمتلك تأثير مسكن أقوى من التأثير المضاد للالتهاب¹⁸.
- بعضها الآخر يمتلك تأثير مضاد للالتهاب أقوى من التأثير المسكن.

❖ إذاً تمتلك مضادات الالتهاب غير الستيرويدية أفعال مختلفة بحسب انتقائيتها تجاه COX1 أو¹⁹ COX2 وتأثيراتها، ونميز منها ما يلي:

1. المسكنات الصرفة:

- لها تأثير مسكن فقط.

2. المسكنات الخافضة للحرارة:

- لها تأثير مسكن وخافض للحرارة، مثل الباراسيتامول.

3. المسكنات المضادة للالتهاب:

- لها تأثير مسكن ومضاد للالتهاب، مثل الديكلوفيناك.

اصطناع الإيكوزانويدات

◀ يتم اصطناع الإيكوزانويدات ابتداءً من حمض الأراشيدونيك الذي يتحرر من الفوسفوليبيدات النسيجية بواسطة أنزيم الفوسفوليباز A2، إذ يتحرر نتيجة وجود أذية نسيجية.
 ◀ ثم يخضع الحمض السابق لأحد السبيلين:

1. سبيل سايكلوأوكسجيناز: الذي يعطي البروستاغلاندينات (مثل البروستاسايكلين PGI2) والثرومبوكسانات، وذلك عن طريق إنزيمات Cyclo-Oxygenases (COX-1, COX-2).

2. سبيل الليوأوكسجيناز: الذي يعطي اللوكوترينات، وذلك عن طريق إنزيمات الـ Lipoxygenase.

COX-1, Cox-2:

- يوجد إنزيم الـ COX-1 بشكل طبيعي في الجسم، حيث يعمل على تنظيم العمليات الخلوية الطبيعية مثل: حماية المعدة من التركيز الحمضي الزائد، تجمع الصفائح تجنباً لحدوث النزف، وظائف الكلية وغيرها...

¹⁸ مثل الباراسيتامول الذي يؤثر على COX3 الموجودة بالدماغ بشكل رئيسي.

¹⁹ فقد تملك بعض الأدوية تأثيرات على COX2 أكبر من COX1 أو العكس أو قد تملك هذه الأدوية تأثيرات متساوية على نوعي الإنزيمات.

- يتم تحريض تصنيع إنزيم الـ COX-2 وتفعيله في الحالات الالتهابية بواسطة عوامل متعددة مثل TNF- α و IL-1، حيث يكون إنزيم COX-2 مسؤولاً عن المظاهر المرافقة للالتهاب وارتفاع الحرارة (الحمى) والألم.
👉 وبالتالي فإن:

1. تثبيط الـ COX-2:

- هو المسؤول عن التأثير المضاد للالتهاب والمسكن للألم للـ NSAIDs.

2. تثبيط الـ COX-1:

- هو المسؤول عن التأثير المضاد لتجمع الصفائح والتأثيرات الأخرى غير المرغوبة لها (وخاصة الأسبرين).

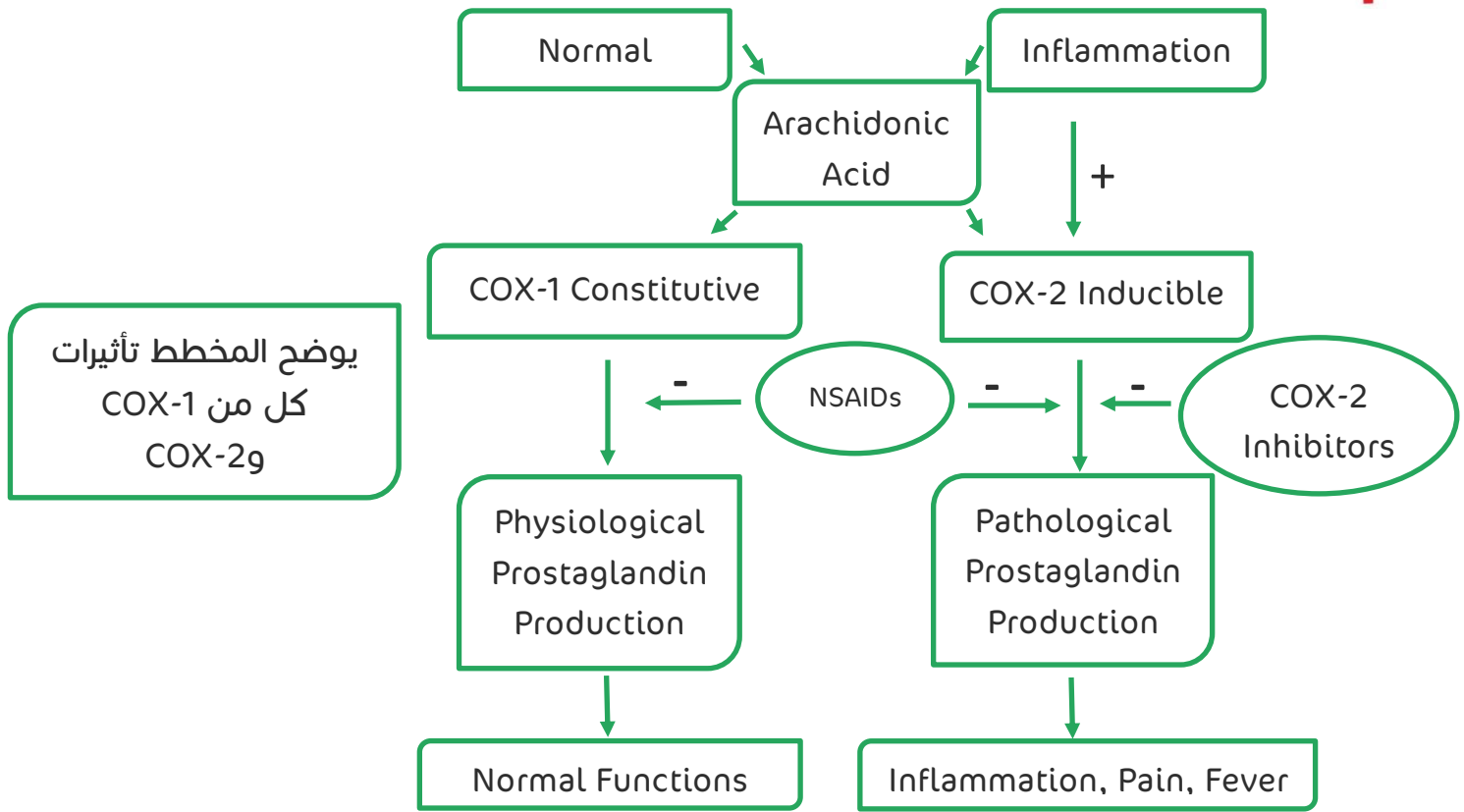
يعد الـ COX-1 مسؤول عن وظائف حيوية ضرورية للجسم ولكنه يرتفع أيضاً عند الالتهاب فيتضاعف 2 إلى 4 أضعاف.

كيف نشط اصطناع البروستاغلاندينات واللوكوترينات المؤثرة على مستقبلات الألم؟

- يتم ذلك إما عن طريق مثبطات إنزيمات الـ COX1 أو مثبطات الـ COX2، مثل الأسبرين والـ NSAIDs التي توقف سبيل السايكلوأوكسجيناز وتمنع تشكل الـ PGs بشكل أساسي بالإضافة للثرومبوكسانات.
- أما بالنسبة للوكوترينات فيتثبط اصطناعها عن طريق الزيروتون. (للاطلاع)
- كما يتثبط اصطناع كليهما بالقشرانيات الستيرويدية التي تثبط عمل الفوسفوليباز A2.

👉 جدول مقارنة بين أنزيمات الـ COX الثلاث:

المثبطات	الوظيفة	التعبير	COX
عن طريق NSAIDs (مثل الـ Aspirin)	✓ لها دور في الألم العضوي ✓ وظيفة الصفائح الدموية ✓ حماية المعدة	بشكل طبيعي (بنوي) Constitutive) في جميع أنحاء الجسم	COX-1
عن طريق NSAIDs ومثبطات COX2 {مثل: Celecoxib (Celebrex)}	✓ بشكل طبيعي: لدونة/ مرونة المشابك ✓ مُحَرِّض: التهاب، ألم، حمى	بشكل مُحَرِّض Inducible وبشكل طبيعي في الدماغ والكلية	COX-2
الأسيتامينوفين (الباراسيتامول) وبعض الـ NSAIDs	✓ لها دور في مسارات الألم (وليس مسارات الالتهاب)	بشكل طبيعي في القلب والدماغ	COX-3



التأثيرات الفارماكولوجية لـ NSAIDs

7. التأثيرات المضادة للالتهاب:

- تنتج الظواهر الالتهابية عند الإنسان بشكل أساسي عن فعل إنزيمات الـ COX2.
- لذلك تعمل الـ NSAIDs على تثبيط إنزيمات الـ COX2، وبالتالي فهي **تثبط الجواب الالتهابي** الذي يتم بواسطة بـ (الـ PGs، الهيستامين، السيروتونين، البراديكينين، اللوكوترينات).

2. التأثيرات (المسكّنة) (تثبيط سبيل الـ COX2):

- كما نعلم؛ لا تحدث البروستاغلاندينات ألاماً بذاتها، وإنما تعمل على تحسيس النهايات العصبية عن طريق خفض عتبة الاستجابة للمنبهات الميكانيكية والكيميائية، وبالتالي السماح لكميات قليلة من **الوسائط الالتهابية** الأخرى (الهيستامين، السيروتونين، البراديكينين...) بزيادة تفعيل النهايات الحسية الألمية بشكل كافي لتحريض الألم.
- تعمل الـ NSAIDs على **انقاص حساسية مستقبلات الألم** تجاه التنبيهات الألمية في النهايات العصبية وذلك من خلال تثبيط الـ COX2 وتثبيط إنتاج الـ PGs.
- فهي ترفع من عتبة تنبيه المستقبلات الألمية في الألياف C، وبالتالي تخلق ضرورة زيادة كمية كل من الهيستامين والبراديكينين اللازمة لتفعيل هذه المستقبلات الحسية الألمية.

3. التأثيرات الخافضة للحرارة:

- تثبّط المسكنات الخافضة للحرارة اصطناع PGE2، الذي يزداد عادةً إثر الالتهاب نتيجة زيادة تراكيز الساييتوكينات وبقية الوسائط الالتهابية ($TNF\alpha$, Interferon α , Interferon β) و IL 1B, IL6، والتي تساهم في رفع الحرارة.

4. التأثيرات المضادة للسرطان:

- بيّنت دراسات إحصائية عديدة وجود تناسب عكسي بين استعمال الأسبرين وخطر حدوث سرطان الكولون، أي أن الأسبرين يُساهم في إنقاص خطر الإصابة بسرطان الكولون.
- ولكن إلى الآن لم تُحدد آلية تأثير الأسبرين أو المقدار المطلوب أو فترة الاستعمال اللازمة للحصول على التأثير الأعظمي المضاد للسرطان.

5. تأثيرات أخرى:

- تعمل الـ NSAIDs على تثبيط حركية الرحم مؤديةً إلى زيادة زمن الحمل؛ حيث تمتلك بعض البروستاغلاندينات تأثيراً مقبضاً للعضلات الملس الرحمية مثل $PGF2\alpha$.
- بعض الـ NSAIDs (وعلى طليعتها الأسبرين) تملك تأثيراً مضاداً لتجمع الصفائح، وبالتالي تفيد في الوقاية من الحوادث القلبية الوعائية²⁰.
- تمتلك الـ NSAIDs تأثيرات طفيفة على الضخ الدموي الكلوي عند الأشخاص ذوي النتاج القلبي الطبيعي؛ حيث تعد عامل مؤهب للإصابة بقصور كلوي وظيفي.

الاستعمالات السريرية للـ NSAIDs

← تستعمل الـ NSAIDs للاستفادة من تأثيراتها:

👉 المضادة للالتهاب.

👉 المسكنة: تفيد في معالجة الآلام ضعيفة ومتوسطة الشدة، حيث تستعمل لتسكين الآلام²¹

(المفصالية، العضلية، الوعائية، السننية، عسر الطمث وآلام السرطان الانتقالية العظمية).

👉 الخافضة للحرارة.

👉 الخافضة لكالسيوم الدم في سياق فرط كالسيوم الدم.

²⁰ لكن معظمها تزيد خطر الإصابة بالحوادث القلبية الوعائية كما سيرد لاحقاً، فهي تساعد على حدوث النزوف المجهرية.

²¹ وغالباً ما نلحظ للانتقال إلى مسكنات أقوى عند الانتقال لمرحلة مرضية أكثر تقدماً لأن تأثيرات الـ NSAIDs ضعيفة في التسكين (أرشيف).

يمكن استعمالها أيضاً في:

- معالجة النقرس²².
- الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية مثل احتشاء العضلة القلبية (كاستخدام الأسبرين).
- الوقاية من سرطان الكولون.
- الوقاية أو التخفيف من أعراض داء الزهايمر.

يجب الانتباه أن الجرعة المعطاة في حال كون المريض طفلاً تتناسب مع وزنه (أرشفيف).

الحرائك الدوائية لـ NSAIDs

الامتصاص والتوزيع:

- تتصف الـ NSAIDs بتوافر حيوي كبير عند إعطائها بالطريق الفموي، أي تمتص بشكل جيد في الأنبوب الهضمي.
- تنتشر بشكل جيد في مختلف الأنسجة.
- ترتبط ببروتينات البلازما بنسب عالية فوق 90% (عدا الـ Paracetamol)²³.

التصفية:

- يتراوح نصف عمرها الحيوي بين بضع ساعات (غالبية الأدوية) وأكثر من 48 ساعة (بيروكسيكام ²⁴(Piroxicam).
- معظم هذه الأدوية تستقلب في الكبد وتطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية.

بالتالي يجب الانتباه لوظائف الكبد والكلية عند إعطاء هذه الأدوية.



²² فهو مرض ذو آلية التهابية، لكن يُستثنى من ذلك الأسبرين، حيث سيرد معنا لاحقاً أنّ من مضادات استقلاب الأسبرين النقرس.

²³ حيث سنلاحظ لاحقاً أن الجرعات العالية من الباراسيتامول يمكن أن تسبب التهاب كبد حال للخلايا.

²⁴ وبالتالي يجب تحديد الجرعة المطلوبة للشخص من الـ NSAIDs حسب نصف العمر الحيوي للدواء.

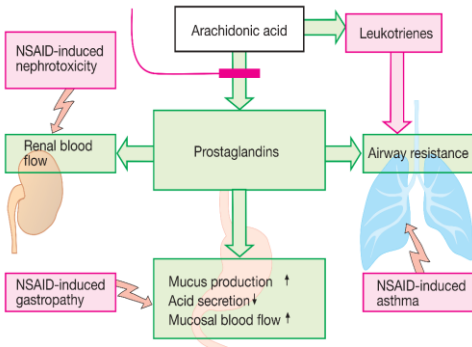
التأثيرات غير المرغوبة لـ NSAIDs

7. تأثيرات هضمية:

- آلام معدية، عسر الهضم، التهاب المعدة، النزوف²⁵، تقرحات بمستوى المعدة أو الاثني عشر.
- قد تتراوح تأثيراتها على المعدة من تخريش بسيط وحتى تشكيل قرحة معدية نازفة.
- تحدث هذه التقرحات بسبب:
 - نقص تصنيع البروستاسايكليين PGI_2 الذي يعمل عادةً على تثبيط الإفراز الحمضي المعدي.
 - نقص تصنيع PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$ المحفزان لتصنيع المخاط الحامي للمعدة والأمعاء الدقيقة.
- ← حيث يؤدي أخذ الـ NSAIDs التي تثبط إنزيم COX-1 إلى خفض المستويات المفيدة من البروستاغلاندينات؛ وبالتالي نقص حماية المعدة (كما في حال أخذ الأسبرين الأكثر انتقائية لـ COX1) وحدوث النزوف والتقرحات.

2. تشنج قصبي:

- إن الـ NSAIDs تقوم بتثبيط سبيل السايكلوأوكسجيناز مما ينقص من تصنيع البروستاغلاندينات، لكنها لا تقوم بتثبيط تصنيع اللوكوترينات الذي يتم عن طريق سبيل الليبوأوكسجيناز.
- فيحدث استغلال لحمض الأراشيدونيك (الذي يفترض تحويله لبروستاغلاندينات) في تصنيع الليكوترينات LT.
- بالتالي سيحدث هنا زيادة في إنتاج اللوكوترينات التي تُعتبر **من أقوى المقبضات القصبية**، مما يدفعنا للحذر عند إعطاء مرضى الربو الـ NSAIDs (باستثناء الباراسيتامول).



3. تأثيرات كلوية:

- يمكن أن تحدث **قصوراً كلوياً وظيفياً** عند المصابين بتجفاف خارج خلوي أو لدى مشاركتها مع مثبطات الـ Angiotensin II²⁶، ويمكن أن تتطور الإصابة إلى قصور كلوي عضوي، وذلك بسبب تأثيراتها المقبضة للأوعية الكلوية (حيث تعمل البروستاغلاندينات على توسيع الأوعية الكلوية).

²⁵ يحدث نزف مجهري في جميع الـ NSAIDs، ولكن عند استعمالها بجرعات كبيرة ولفترات طويلة فقد تؤدي إلى نزف هضمي واضح سفلي أو علوي.

²⁶ يعد التجفاف خارج الخلوي عامل مؤهب للإصابة بقصور كلوي وظيفي نتيجة نقص التروية الكلوية، كذلك في جملة الرينين-أنجيوتنسين-الدوستيروون يكون المنتج النهائي الألدوستيروون الذي يؤدي لحبس الماء والصوديوم، أما مثبطات Angiotensin II سوف تثبط إفراز الألدوستيروون مما يؤدي إلى زيادة التجفاف ونقص حجم البلاسما، بالإضافة لانخفاض فعالية الأنجيوتنسين الرافعة للضغط الأمر الذي ينقص التروية الكلوية.

4. تأثيرات أخرى:

- تناقص في مقاومة العضوية تجاه العوامل الإنتانية كالجراثيم والطفيليات، لأنها تؤثر على الوسائط الالتهابية مثل الانترلوكينات.
- تأثيرات أليرجيائية (أليرجية) جلدية، دموية وكلوية²⁷.
- التهاب كبد حال للخلايا كالتسمم بالباراسيتامول بجرعاته العالية التي قد تكون مهددة للحياة.
- تأثيرات دموية خطيرة وأحياناً مميتة، كغياب المحببات وعدم تصنع نقوي بعد استعمال الـ Phenylbutazone²⁸.

وكما ذكرنا أعلاه، فإن التأثير الفارماكولوجي الاصطفائي الرئيسي للـ NSAIDs هو تثبيط إنزيمات الـ COX2، بينما تنتج تأثيراتها غير المرغوبة من تثبيط الـ COX1.

مضادات استطب الـ NSAIDs

يُمنع استعمال الـ NSAIDs في الحالات التالية:

1. القرحة المعدية والعفجية:

- فنبحث عن أدوية أخرى للوصول للتأثير المرغوب، وفي حال الضرورة القصوى لاستعمال الـ NSAIDs نقوم بتخفيض الجرعة وإرفاقها مع المعالجة الوقائية للمعدة عن طريق إعطاء مضادات هيستامين H2 أو مثبطات مضخة البروتون.

2. الحمل في الثلث الأخير:

- معظم الـ NSAIDs خطيرة في أول ثلثين من الحمل، وإن كان ولا بد من استعمال أدوية للتسكين أو خفض الحرارة فيفضل استخدام الأسيتامينوفين (Acetaminophen) (باراسيتامول Paracetamol)، أما في الثلث الأخير من الحمل فيجب تجنب جميع أنواع الـ NSAIDs بسبب خطر حدوث إغلاق مبكر للقناة الشريانية.

3. الإرضاع:

- حيث تفرز ضمن الحليب، وتكمن الخطورة بإمكانية إصابة الطفل بمتلازمة راي.

²⁷ حيث توجد نسبة من الناس تعاني من حساسية تجاه بعض الـ NSAIDs، كما في بعض حالات استخدام إير الكلون، عندها تدعى هذه الحالة بمتلازمة كونيس Kounis التي سنتناولها لاحقاً في هذه المحاضرة.

²⁸ من أقدم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ولم يعد يستعمل حالياً لدى الإنسان.

4. الأمراض النزفية:

- إما الولادية أو المكتسبة، وخطر حدوث نزوف.

5. التحسس لبعض هذه المركبات.

6. استعمال مضادات التخثر الفموية.

تذكر: يحدث النزف بسبب تثبيط الـ NSAIDs لسبيل السيكلوأوكسجيناز الذي يعطي الثرومبوكسان TXA2 A2 والذي يقوم عادةً بتجميع الصفائح.

كما نعلم فإن الأدوية المضادة للحساسية تستخدم كحل علاجي لحالات التحسس، إذاً كيف يمكن أن تسبب هذه الأدوية حساسية ضمن تأثيراتها الجانبية؟ (أرشيف)

- يمكن لمضادات الهيستامين ذات التأثير العلاجي المضاد للتحسس أن تسبب تحسناً بذاتها، وكذلك الستيروئيدات السكرية التي تثبط المناعة تستطيع إحداث حالات تحسسية.
- يعتمد هذا على بنية الدواء الكيميائية وليس تأثيراته الدوائية؛ حيث ينجم ذلك عن الاختلافات الفردية في الآليات المناعية.

احتياطات استعمال الـ NSAIDs

✍ **يجب الحذر** عند استخدام الـ NSAIDs في الحالات التالية التي تعد مضادات استقلاب نسبية:

1. القصور الكلوي:

- خشية تفاقم القصور أو حدوث التنخر الحليمي، حيث نراقب وظيفة الكلية بكشف معدل تصفية الكرياتينين ونخفض الجرعات مع زمن الاستعمال في حال تطلب الأمر.

2. المرأة أثناء الدورة الطمثية:

- بسبب زيادة النزف.

3. منع الحمل عند المرأة باستعمال اللولب:²⁹

- خشية حدوث الحمل بسبب النزوف الشعرية المحدثة في مخاطية الرحم من قبل هذه الأدوية ولاسيما الأسبرين، فتؤدي إلى تحرك اللولب من مكانه.

²⁹ من أرشيف ولم تذكر هذه السنة.

4. التداخلات الجراحية:

- بسبب زيادة زمن النزف لذلك لا بد من إيقافها قبل أيام من العمل الجراحي؛ حيث يوقف الأسبرين قبل العمل الجراحي بـ 7-10 أيام، وهي فترة حياة الصفائح الدموية التي أثر عليها.

5. الاستعمال المتزامن مع أدوية أخرى:

- مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، الهيبارينات، حالات الخثرات، مضادات التخثر الفموية أو مضادات تجمع الصفائح الدموية، والتي قد تترافق مع زيادة خطر النزف.

مضادات التخثر الفموية يمكن أن تكون مضادات استطباب أو احتياطات استعمال وذلك حسب الـ NSAID المستخدم، فليست جميعها تمتلك نفس الفعالية المثبطة لتجمع الصفائح.

6. استعمال الكورتيكوستيروئيدات السكرية:

- بسبب خطر حدوث النزف³⁰.

7. وجود سوابق قرحة معدية عفجية:

- هنا نوازن بين الإيجابيات والسلبيات فإذا كان لا بد من استخدامها نخفض الجرعة ونعطي معها أدوية تقي المعدة مثل مثبطات مضخة البروتون أو مضادات الهيستامين H2.

الـ NSAIDs والحوادث القلبية الوعائية

دراسات ونتائج

في عام 2004، تم سحب أحد الـ NSAID والمسَمَّى (VIOXX*) Rofecoxib (مثبط انتقائي لـ COX2)، وذلك بسبب زيادة خطر حدوث الحوادث القلبية الوعائية.

- حيث تبين أنه سبب حدوث 140,000 نوبة قلبية في USA خلال خمس سنوات من تسويقه.
- فيما بعد، تبين أن زيادة خطر الأمراض القلبية الوعائية لا تقتصر على الـ Rofecoxib بل تشمل **معظم الـ NSAIDs** (يستثنى الأسبرين والباراسيتامول من ذلك).
- كما يمكن لـ NSAIDs أن تسبب زيادة في الضغط الشرياني³¹ بالإضافة لقصور القلب.

³⁰ بالإضافة لكونها مضادات التهاب قوية من الأساس.

³¹ فكما ذكرنا سابقاً يكون لبعض البروستاغلاندينات تأثيراً موسعاً وعائياً.

- لكن بعض الدراسات السابقة أشارت إلى أن Naproxen قد يكون أكثر أماناً من بقية الـ NSAIDs، لكن بعض الخبراء يعتقدون بأن الأدلة غير كافية لتأكيد سلامته.

في عام 2005:

- نُهت الـ Food and Drug Administration (FDA) (وكالة الدواء والغذاء الأمريكية) إلى أن تناول بعض الـ NSAIDs كالـ Ibuprofen أو الـ Naproxen يؤدي إلى زيادة خطر حدوث:
 - النوبات القلبية (احتشاء القلب) Heart Attacks.
 - السكتة الدماغية Stroke.

قامت الـ FDA عام 2015 بخطوة غير اعتيادية وهي زيادة التنبيه حول خطر الأمراض القلبية الوعائية مع الـ NSAIDs، وتضمنت التحذيرات ما يلي:

- يزداد خطر النوبات القلبية والحوادث الدماغية الوعائية حتى بالمعالجة قصيرة الأمد، فقد يبدأ هذا الخطر بعد عدة أسابيع من استعمال الـ NSAIDs.
- يزداد الخطر عند استعمال جرعات كبيرة ولفترات طويلة.
- يكون الخطر أكبر (أو أعظمي) عند المرضى الذين لديهم أمراض قلبية سابقة.

وفي عام 2017 قامت دراسة حشدية Cohort (BMJ, 9may) بتحليل البيانات الصحية لهئات الآلاف من المرضى المُعالجين بالـ NSAIDs في أوروبا وكندا، وقد أشارت إلى النتائج التالية:³²

- تناول الـ NSAIDs بما فيها الـ Naproxen يترافق مع زيادة خطر حدوث احتشاء القلب MI.
- خطر حدوث احتشاء القلب مع الـ Celecoxib مشابه تقريباً للـ NSAIDs التقليدية (غير الانتقائية) وهو أقل من الـ Rofecoxib.
- كان خطر حدوث الـ MI أكبر أثناء الشهر الأول من استعمال الـ NSAID.
- يزداد الخطر عند استعمال جرعات كبيرة من الـ NSAIDs.
- يبدو أن استعمال الـ NSAIDs أكثر من شهر لا يزيد معدل الخطورة مقارنة مع المدة الأقصر.

اعتمدت الدراسة السابقة على تحليل المعطيات الكمية فقط، وذلك لاستحالة إمكانية إجراء دراسات أخرى أخلاقياً، فلا يمكننا تعريض الأشخاص الخاضعين للدراسة للخطر بعدما أظهرت النتائج وجوده وحدوث الاحتشاء.

³² من الأرشيف ولم ترد في السلايدات هذه السنة.

يختلف تفسير النتائج باختلاف المراجع ولكن يبقى التفسير الأقوى هو ما يلي: (الأهم ضمن الفقرة)

- تنجم الحوادث القلبية الوعائية عموماً عن **اختلال التوازن بين:**
 - Prostacyclin (PGI₂)
 - Thromboxane
- أي اختلال التوازن بين العوامل المضادة لتجمع الصفائح والعوامل المؤدية لتجمع الصفائح، حيث ينزاح التوازن نحو زيادة إمكانية حدوث الخثرات.
- وذلك لأن التثبيط الانتقائي لـ COX-2 يؤدي إلى زيادة التخثر من خلال تثبيط تشكل الـ PGI₂ الوعائي، بينما عدم التأثير على الـ COX-1 يؤدي إلى تشكل الـ TXA₂ (وبالتالي انزياح التوازن إلى زيادة العوامل المخثرة للدم).
- من العوامل الأخرى التي تساهم في السمية القلبية الوعائية لمثبطات COX-2:
 1. تسريع تشكل العصيدة الشريانية (من خلال التأثير على الاندوثيليوم الوعائية ومنعها من تصنيع البروستاسايكلين الوعائي).
 2. ارتفاع أو عدم ثبات الضغط الشرياني.
 3. خطر انكسار معاوضة قصور القلب.
- بالإضافة لانعدام دور الـ PGI₂ الوعائي الذي يتميز بكونه:
 - عاملاً داخلياً مضاد لاضطرابات نظم القلب.
 - وله دور موسع وعائي أيضاً، فعندما نعاكسه سيزداد خطر المشاكل الوعائية القلبية.
- تثبيط الـ COX-2 قد يكون مؤدياً بشكل خاص أثناء احتشاء القلب لأن الـ PGI₂ والـ TXA₂ يتحرران من مكان الاحتشاء بشكل كبير والتوازن بينهما يؤثر على حجم الاحتشاء وخطر اضطرابات النظم.

يختلف الأسبرين من حيث تأثيراته في المجال القلبي الوعائي عن معظم الـ NSAIDs، حيث يُستخدم الأسبرين Aspirin كمضاد تجمع صفائح، وبالتالي يُستعمل للوقاية من الأمراض القلبية الوعائية.

Diclofenac والحوادث القلبية الوعائية

- قامت العديد من الدراسات الحشدية Cohort بتحليل البيانات الصحية لمئات الآلاف من المرضى المعالجين بالـ Diclofenac.

وقد أشارت دراسة دنماركية حديثة (BMJ, 9 Sep, 2018) إلى النتائج التالية:³³

1. يزداد معدل حصول الحوادث القلبية الوعائية عند المرضى المعالجين بالـ Diclofenac بالمقارنة مع المرضى غير المعالجين بأي دواء (OD=1.5) أو المرضى المعالجين بالـ Naproxen (OD=1.3)، الـ Ibuprofen (OD=1.2) أو الـ Paracetamol (OD=1.2).
2. تشمل الحوادث القلبية الوعائية كلاً من احتشاء القلب (1.9)، قصور القلب (1.7)، السكتة الدماغية (1.6)، الرجفان الأذيني أو الرفرفة الأذيني (1.2).
3. يزداد الخطر بالجرعات الكبيرة (< 100 ملغ / اليوم) وعند الاستعمال المديد.
4. **يجب عدم استعمال الـ Diclofenac خلال الـ 6-12 شهراً التالية لاحتشاء القلب.**

متلازمة Kounis المحرزة بالـ Diclofenac:

- قد يؤدي حقن الـ Diclofenac في حالات نادرة إلى حدوث احتشاء قلب MI أو توقف قلب.
- تحدث التأثيرات السابقة نتيجة **ارتكاس تحسسي شديد يدعى متلازمة كونيس Kounis**.
- يوجد شكلان من هذه المتلازمة التي وصفت لأول مرة عام 1991:
 1. **الشكل الأول Type 1**: يحدث فيه تشنج في الشرايين الاكليلية الطبيعية نتيجة التحسس.
 2. **الشكل الثاني Type 2**: يحدث فيه تمزق اللوحة العصيدية في الشرايين الاكليلية المصابة بالتصلب العصيدي.
- تدعى هذه المتلازمة أيضاً **خناق الصدر التحسسي** أو **التناذر الإكليلي التحسسي الحاد**.
- من الأدوية التي قد تسبب متلازمة Kounis:
 - ◆ NSAIDs (مثل الديكلوفيناك).
 - ◆ مضادات الهيستامين.
 - ◆ بعض المضادات الحيوية (مثل الـ Penicillin).
- تم وضع بعض المعايير لاستخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بأمان...

تناول الـ NSAIDs بأمان

- ❖ استعمال أحد الـ NSAIDs لتسكين الصداع أو تناوله لعدة أيام لتخفيف ألم في الكتف مثلاً لا يسبب نوبة قلبية أو سكتة دماغية، لكن الاستعمال المطول هو الذي يسبب الخطر³⁴.

³³ من الأرشيف ولم تعرض هذه السنة ضمن المراجع.

³⁴ المقصود الاستعمال المطول لدى الأصحاء، فمثلاً يمكن أن يسبب استعمال واحد لـ NSAIDs عند مريض القرحة نزوفاً هضمية.

❖ في ضوء تحذيرات الـ FDA ما يلي:

7. مرضى القلب:

- من الأفضل تجنب الـ NSAIDs إذا كان ذلك ممكناً.
- استخدام البدائل كالباراسيتامول الذي يُعتبر آمناً في هذه الحالة³⁵.
- بالإضافة إلى إمكانية اللجوء للمسكنات المورفينية في بعض الحالات.

2. غير مرضى القلب:

- يجب تناول أقل جرعة فعالة مع إنقاص مدة تناول الدواء.
- عدم تناول أكثر من NSAID بنفس الوقت.
- يجب محاولة استعمال بديل للـ NSAIDs كالباراسيتامول.
- إذا لم يكن هناك أي بديل للـ NSAID لمعالجة التهاب مفاصل أو ألم مزمن آخر، حاول وقف الدواء لمدة أسبوع واستبدله بالـ Paracetamol وذلك بشكل دوري خلال مدة استخدامه.
- الباراسيتامول هو الخيار رقم واحد لتسكين الألم وخفض الحرارة.

يجب طلب المساعدة الطبية فوراً في حال وجود ألم صدري أو صعوبة في التنفس أو ضعف مفاجئ أو صعوبة في النطق³⁶ أثناء تناول أحد الـ NSAIDs.

📌 في النهاية نقدم لكم مجموعة من الفيديوهات المساعدة على الدراسة:

فيديو يوضح عمل إنزيمي الـ COX-1 والـ COX-2 وآلية تأثير الـ NSAIDs عليهما كمسكنات ألم



فيديو للتعرف على التناذر الاكليلي الحاد



فيديو يوضح التأثير الهضمي للـ NSAIDs



³⁵ على الرغم من أنه من أحد الـ NSAIDs، إلا أن تأثيراته القلبية الوعائية أسلم لأن تأثيره ينحصر بالـ COX3 الدماغية تقريباً.

³⁶ يعتبر أحد أعراض السكتة الدماغية.