16 S.P 120 20

مسكنات الألم (2)

المسكنات المحيطية NSAIDs (2)

16 د. سفير حبيب

22/06/2020

RBC Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم ^_^

نقدم لكم محاضرة جديدة سنكمل فيها حديثنا عن مسكنات الألم واستعمالاتها السريرية، وتحديداً مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) فلنبدأ...

تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs

❖ تصنّف الـ NSAIDs حسب:

1. البنية الكيميائية:

- هناك عدة زمر كيميائية ضمن هذه المجموعة الدوائية.

2. تثبيطها الاصطفائي لـ COX1 أو COX2:

- تتصف الـ NSAIDs ذات الاصطفائية للـ COX1 (مثل الأسبرين) بفعلها المضاد لتجمع الصفيحات والواقي من الأمراض القلبية الوعائية، إلا أنّها تُعرِّض المخاطية المعدية للأذية.
- في حين تمتاز مثبطات الـ COX2 الاصطفائية بتأثيرها القوي المضاد للالتهاب والمسكن للألم والخافض للحرارة؛ حيث تعتبر إنزيمات COX2 مسؤولة عن التظاهرات المرضية.
- لا تملك مثبطات الـ COX2 الاصطفائية تأثيراً مضاداً للتجمع الصفيحي.
- تكون التأثيرات غير المرغوبة (الهضمية، القلبية، الكلوية) **أقل** عند استعمال مثبطات الـ COX2 الاصطفائية[1].

alkamal
22330416

[1] أقل في المجال الهضمي والكلوي، لكنه أكثر بقليل في المجال القلبي الوعائي كما ذكرنا بالمحاضرة السابقة.

تصنيف الـ NSAIDs حسب الزمرة الكيميائية[2]

1. مشتقات حمض الخل Acetic Acid:

NSAID	Trade Name
ديكلوفيناك Diclofenac	فولتارين* Voltaren
إيتودولاك Etodolac	لودين* Lodine
إندوميثاسين Indomethacin	إندوسين* Indocin
سولينداك Sulindac	كلينوريل* Clinoril
تولميتين Tolmetin	توليكتين* Tolectin
كيتورولاك Ketorolac	تورادول* Toradol

ملاحظات:

- يُستعمل الدّيكلوفيناك Diclofenac بشكل واسع جداً، ويُعتبر الأكثر استعمالاً ضمن مجموعة مشتقات حمض الخل.
- يتميز الإندوميثاسين Indomethacin بتأثير **مضاد التهاب قوي**، لكنه أصبح قليل الاستخدام في الوقت الحاضر نظراً لتأثيراته غير المرغوبة.

2. مشتقات حمض البروبيونك Propionic Acid:

NSAID	Trade Name
إيبوبروفين Ibuprofen	أدفيل* Advil بروفين* Brufen
فينوبروفين Fenoprofen	نالفون* Nalfon
كيتوبروفين Ketoprofen	أوردس* Orudis
نابروكسين Naproxen	نابروسين* Naprosyn
أوكسابروزين Oxaprozin	دايبرو* DayPro
فلوربيبروفين Flurbiprofen	أناسايد* Anasaid

[2] فقرة من الأرشيف وذكر الدكتور ان التصنيف الكيميائي غير مهم بالنسبة لنا، وما يهمنا أكثر هو التصنيف حسب الانتقائية لـ COX-1 أو COX-2.

ملاحظات:

- يعتبر **النابروكسين Naproxen** الأفضل والأسلم من الناحية القلبية الوعائية.
- الفينوبروفين Fenoprofen والإيبوبروفين Ibuprofen من الأدوية التي تأثيراتها الجانبية **الهضمية** أقل بالمقارنة مع باقي الـ NSAIDs، وهما مستعملان على نطاق واسع جداً في الوقت الحاضر لاسيما Ibuprofen.

3. مشتقات الـ *Oxicam*:

- تتميز بمدة تأثير طويلة (أكثر من 24 ساعة)، لذلك عادةً ما تُعطى مرة واحدة يومياً.

NSAID	Trade Name
بيروكسيكام Piroxicam	فيلدين Feldene*
ميلوكسيكام Meloxicam	موبيك Mobic*
تينوكسيكام Tenoxicam	تيلكوتيل Tilcotil*

4. مشتقات حمض الساليسيليك *Salicylic Acid* (الساليسيلات):

- الأسبرين Aspirin بشكلٍ أساسي.

هناك أيضاً مشتقات البيرازولون وأنواع أخرى لم يتطرق لها الدكتور.

تصنيف الـ NSAIDs حسب اصطفائيتها لإنزيمات الـ COX[3]

الأسبرين Aspirin، بيروكسيكام Piroxicam تولميتين Tolmetin، سوليندك Sulindac، إندوميثاسين Indomethacin	اصطفائية لـ COX1
إيبوبروفين Ibuprofen، **باراسيتامول Paracetamol**	اصطفائية ضعيفة لـ COX1
سيليكوكسيب Celecoxib، روفيكوكسيب Rofecoxib، ميلوكسيكام Meloxicam، نيميسوليد Nimesulide	اصطفائية لـ COX2
نابروكسين Naproxen، فلوربيبروفين Flurbiprofen، **ديكلوفيناك Diclofenac**، نابوميتون Nabumetone، ميكلوفينامات Meclofenamate	اصطفائية متعادلة لـ COX1 وCOX2

[3] ما تحته خط هو الأهم في الجدول.

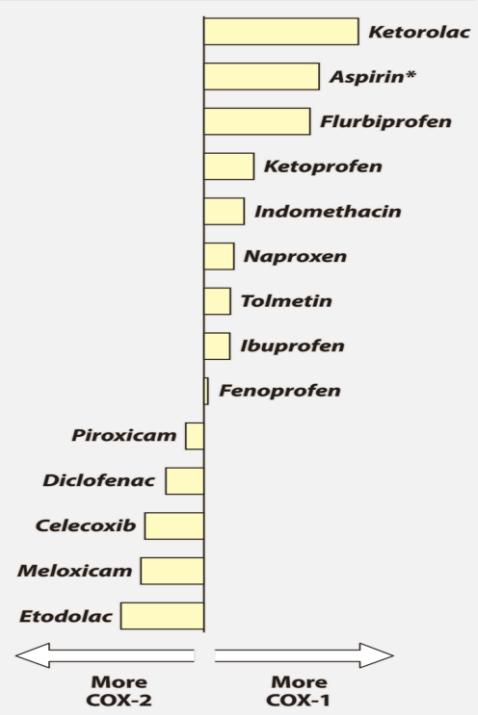
ملاحظات:

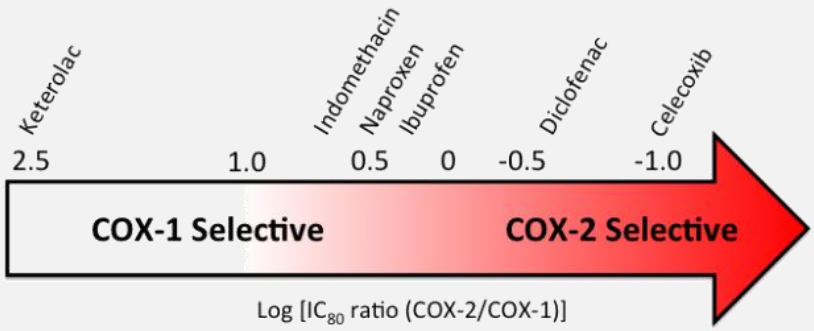
- تتعلق الاصطفائية غالباً **بالجرعة** المعطاة، فعندما نزيد الجرعة بشكل كبير **تزول** الاصطفائية[4].
- يمكن أن يصنف الباراسيتامول تحت بند الاصطفائية **لـ COX3**، لأن تأثيراته على COX1 ضعيفة نسبياً، فتعد تأثيراته الجانبية ضئيلة عند مقارنتها مع باقي الـ NSAIDs.

أهم مثبطات الـ COX2 الاصطفائية

NSAID	Trade Name	$IC_{50}(COX\text{-}2)/IC_{50}(COX\text{-}1)$[5]
سيليكوكسيب Celecoxib	سيلبريكس* Celebrex	0.001>
روفيكوكسيب Rofecoxib	فيوكس* Vioxx	0.001>
فالديكوكسيب Valdecoxib	بيكسترا* Bextra	0.001>

نلاحظ من الجدول أنه حتى يتم تثبيط COX-1 باستخدام مثبطات COX-2 الاصطفائية نحتاج لجرعة أكبر بـ 1000 مرة تقريباً من الجرعة التي تثبط COX-2، وبالتالي يمكن أن نعتبر المثبطات المذكورة انتقائية بالمطلق تقريباً (أرشيف).





اصطفائية بعض الـ NSAIDs لكل من COX1 و COX2

[4] وهذه قاعدة عامة لجميع الأدوية الانتقائية.

[5] Extra: The IC_{50} is the concentration of an inhibitor where the response (or binding) is reduced by half

IC_{50} هو تركيز المثبط الذي ينقص الاستجابة (او الارتباط) بمقدار النصف.

ننتقل الآن لدراسة بعض الـ NSAIDs بشيء من التفصيل...

باراسيتامول Paracetamol (أسيتامينوفين Acetaminophen)

❖ يُشتق من الـ Para-Aminophenol، وهو الأكثر استخداماً من بين المسكنات الخافضة للحرارة، و**الأكثر أماناً بين مسكنات الألم**.

الحرائك الدوائية

- يُمتص بسرعة بعد إعطاءه عن طريق الفم.
- يخضع لعملية الاستقلاب **بالعبور الكبدي الأولي** بشكل كبير، وبالتالي له نسبة ضياع كبيرة نوعاً ما عند إعطائه عن طريق الفم.
- يستقلب في الكبد وذلك عن طريق الارتباط بالحمض الغلوكوروني أو حمض الكبريت.
- يُطرح عن طريق الكلية في البول.

الجرعة والسميّة

1. الجرعات العادية:

- تكون بمقدار 325-1000 ملغ في الجرعة الواحدة (3-2 مرات يومياً).
- جرعة الـ 3-4 غرام تعتبر الجرعة القصوى اليومية.
- ذات تأثيرات جانبية **قليلة**.

2. الجرعات الزائدة Overdose:

- تتجاوز الـ 15 غرام.
- من الممكن أن تسبب سمية كبدية (تنخر كبدي) وقد تكون مهددة للحياة.

يعتبر الباراسيتامول من الأدوية ذات هامش الأمان الواسع.

آلية تعديل المركبات السامة من الباراسيتامول:

- يتم عادةً التخلص أو تعديل المركبات السامة من الباراسيتامول **بالسيستيئين أو الغلوتاثيون**، ولكن مع وجود الكميات المفرطة من المواد السامة، تصبح الكميات الموجودة من السيستيئين أو الغلوتاثيون غير كافية لتعديلها فتبدأ التظاهرات السامة للخلايا الكبدية بالظهور. (أرشيف)

- يمكن معالجة التسمم بالباراسيتامول باستعمال الـ **N-أسيتيل سيستيئين** N-acetylcysteine **شريطة** تطبيقه خلال 10 ساعات من تناول الجرعة الزائدة.

يجب مراقبة إنزيمات الكبد بشكل منتظم عند المرضى الذين يتناولون جرعات كبيرة من الـ Paracetamol ولفترات طويلة، حيث من الممكن أن تحدث أذية كبدية.

التأثيرات الدوائيّة

- يعتبر الأسيتامينوفين **خياراً أولياً** في تدبير الآلام الخفيفة ومتوسطة الشدة المزمنة.
- يثبط الـ Paracetamol الـ COX-3 بمستوى الدماغ (تأثير مركزي)، الأمر الذي يفسر التأثير المسكن والخافض للحرارة.
- يكون تثبيط إنزيمات الـ COX ضعيفاً في النسج المحيطة، وبالتالي تأثير الأسيتامينوفين المضاد للالتهاب ضعيف أو حتى شبه معدوم.
- ليس له تأثير على تجمع الصفيحات الدموية.

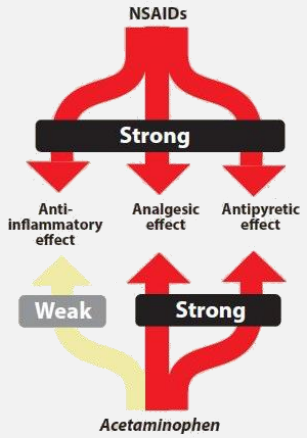
بعض الإضافات الخارجية من ليبنكوت:

- ✓ لا يُعتبر الأسيتامينوفين من الـ NSAIDs[6].
- ✓ تكون استخداماته العلاجية مسكّنة وخافضة للحرارة عند المرضى:

A. الذين لا يحتاجون للتأثير المضاد للالتهاب الذي تحدثه الـ NSAIDs.

B. الذين لديهم مخاطر مَعِدِيّة أو تطاول زمن النزف لديهم غير مرغوب.

C. عند الأطفال الذين لديهم عدوى فيروسية، وذلك لعدم قدرتنا على استعمال الأسبرين خوفاً من حدوث متلازمة راي[7].



نلاحظ جانبًا الفرق بين الـ NSAIDs والأسيتامينوفين من حيث الفعالية المضادة للالتهاب التي تملكها الـ NSAIDs والتي تكون ضعيفة لدى الأسيتامينوفين، بينما يكون التشابه بينهما بالفعل المسكن للألم والخافض للحرارة

[6] تم الاعتماد في هذا التصنيف على كون الباراسيتامول ذو تأثير مركزي وليس محيطي كما هو حال الـ NSAIDs، لكن آلية تأثيره تشمل تثبيط إنزيمات الـ COX3 حقيقةً وهذا ما يجعل تصنيفه ضمن الـ NSAIDs ممكناً.

[7] سيُشرح لاحقاً.

الأسبرين Aspirin

❖ يُعتبر الأسبرين النموذج التقليدي لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs، وقد حصل على ترخيص الـ FDA منذ عام 1939، مما يدل على توافر معطيات كثيرة عن هذا الدواء.

❖ هو عبارة عن حمض عضوي ضعيف[8]، يتميز عن بقية الـNSAIDs بأنه يثبط إنزيمات الـ COX بشكلٍ **غير عكوس Irreversible** (على عكس بقية الـ NSAIDs التي تثبط إنزيمات الـ COX بشكل عكوس Reversible).

الحرائك الدوائيّة

- يُمتص الأسبرين بشكلٍ جيد بعد إعطاءه فموياً.
- يُستقلَب في الكبد.
- يُطرَح في البول (نفس حرائك معظم الـ NSAIDs).

التأثيرات الفارماكولوجية للأسبرين

- يتميز الأسبرين بتأثيرات فارماكولوجية متعددة تعتمد بشكلٍ أساسي على تثبيطه لإنزيمات الـ COX -كما ذكرنا سابقاً- وذلك **بحسب الجرعة المعطاة**، حيث[9]:

1. في الجرعات المنخفضة:

- يعمل الأسبرين على تثبيط الـ **COX-1 الصفيحي** بشكلٍ انتقائي **وغير عكوس**، مؤدياً إلى تثبيط إنتاج الـ TXA2، وبالتالي تثبيط تجمّع الصفيحات، ويكون هذا دون أن يؤثر على إنزيمات الـ COX-1 غير الصفيحية وإنزيمات الـ COX-2.

2. في الجرعات المرتفعة:

- يثبط الأسبرين **إنزيمات الـ COX-2** (المُنشطَّة في الحالات الالتهابية)، فاقداً انتقائيته تجاه إنزيمات الـ COX1 الصفيحية، ومؤدياً إلى ظهور تأثيره المضاد للالتهاب والمسكّن للألم والخافض للحرارة، بالإضافة إلى قيامه بتثبيط إنزيمات **الـ COX-1 في المناطق الأخرى** مؤدياً إلى التأثيرات غير المرغوبة المرتبطة به كالتأثيرات الهضمية.

---

[8] لذلك يتميز بامتصاصه المَعِدي (راجع محاضرة الامتصاص من الحرائك الدوائية).

[9] ما يلي من الأرشيف ولم يذكره الدكتور في المحاضرة هذه السنة.

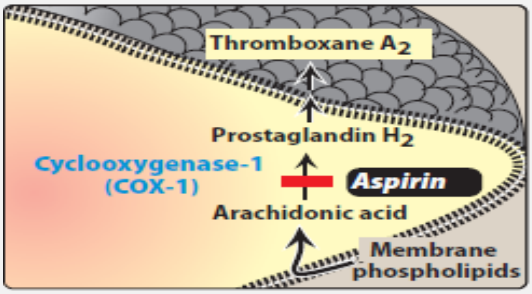
تأثيرات الأسبرين العلاجية

1. التأثير المُسكّن للألم.

2. التأثير الخافض للحرارة.

3. التأثير المضاد للالتهاب.

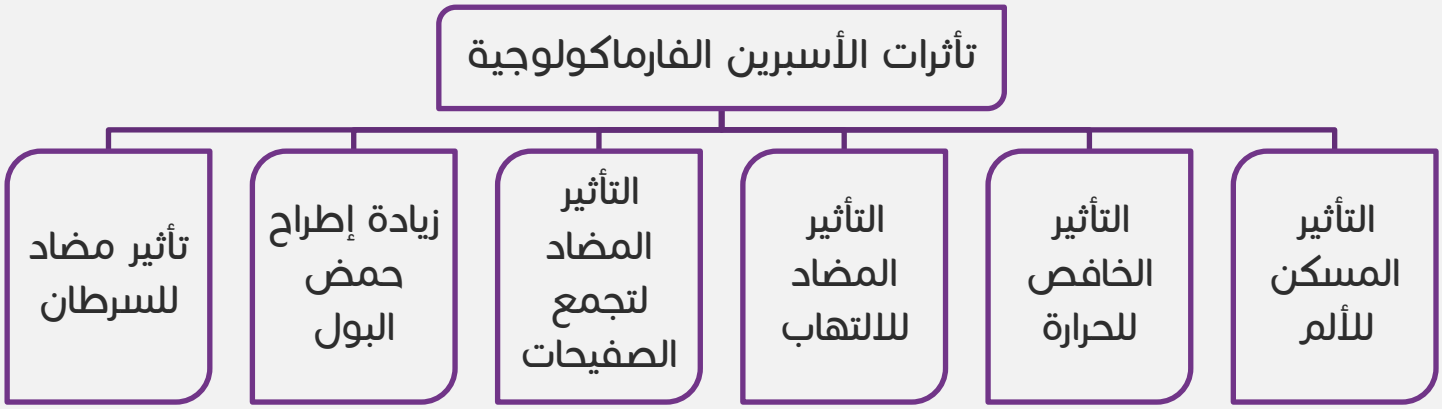
4. التأثير المضاد لتجمع الصفيحات (التأثير الأهم):



- حيث يثبط اصطناع الـ TXA2 بشكل **غير عكوس**، وبالتالي يُستخدم لتقليل خطر الحوادث القلبية الوعائية، يُستخدم الأسبرين لهذا الهدف بجرعات منخفضة، ويُعد **الاستعمال الأساسي** له، وبشكلٍ خاص في بلادنا.

5. التأثيرات الأخرى:

- **زيادة إطراح حمض البول** عن طريق المنافسة على عود امتصاصه ضمن النبيب القريب وذلك حسب الجرعة المستخدمة.
- كما أنّ له تأثير مضاد للسرطان، وبشكلٍ خاص سرطان الكولون كما مرّ معنا سابقاً.



التأثيرات غير المرغوبة للأسبرين

1. التأثيرات الهضمية (وهي التأثيرات الأساسية)[10]:

- حس انزعاج، غثيان، إقياء، نزف مجهري (يلاحظ تقريباً عند جميع المعالجين بالأسبرين)[11].
- لذلك يجب أن يترافق إعطاء الأسبرين مع الطعام وكميات كبيرة من السوائل، وذلك لتجنب الاضطرابات الهضمية وأذية المخاطية؛ حيث تقوم الأغذية بتعديل حموضة المعدة والتقليل من آثارها الضارة على جدارها.

2. التأثيرات الدموية:

- في حال تم استخدام الأسبرين كمسكن للألم أو خافض للحرارة، فيعتبر تأثيره الدموي غير مرغوب.
- حيث يعمل الأسبرين على تثبيط تجمع الصفيحات وزيادة زمن النزف، ولهذا يجب:

1. إيقاف الأسبرين Aspirin قبل أسبوع على الأقل من التداخلات الجراحية:

- يكتفي البعض بـ 3-4 أيام، إلا أنّه علمياً يجب التوقف قبل مدة 7-10 أيام؛ والتي تمثل **طول مدة حياة الصفيحات الدموية**.

حيث تعبّر هذه المدة عن الزمن اللازم لاستبدال الصفيحات المتأثرة بالأسبرين وغير القادرة على استبدال إنزيمات الـ COX المثبَّطة واصطناع الـ TXA2، وذلك لعدم احتوائها على نواة.

من الأرشيف:

- بمجرد القيام بعملية جراحية مع عدم التوقف عن تعاطي الأسبرين سيؤدي ذلك لنزوفات خطيرة عند المريض، وعند الضرورة القصوى للقيام بالعملية يجب القيام بعملية نقل الدم كحل مرافق حسب كلام الدكتور، لكن ذلك لا يلاحظ إلا في الحالات الشديدة.

2. إنقاص جرعة المميعات ومضادات التخثر عند مشاركتها مع الأسبرين Aspirin.

[10] وهي كتأثيرات الـ NSAIDs بشكل عام.

[11] حسب ليبينكوت والمراجع الأخرى: تحدث هذه الأعراض بسبب الجرعات الزائدة من الأسبرين كما سنرى لاحقاً.

3. تأثيرات أخرى:

- تسبب الجرعات **السمية** من الـ Aspirin تثبيطاً تنفسياً، بالإضافة إلى حدوث حماض تنفسي واستقلابي غير معاوض.
- ارتكاسات تحسسية عند 15% من المرضى (تتمثل بحدوث شري، تشنج قصبي، وذمة وعائية)، وحدوث صدمة تأقية قاتلة في حالات نادرة.
- يترافق استعمال الـ Aspirin وبقية الساليسيلات في **الأخماج الفيروسية** مع زيادة معدل حدوث متلازمة راي Reye's Syndrome.

متلازمة راي

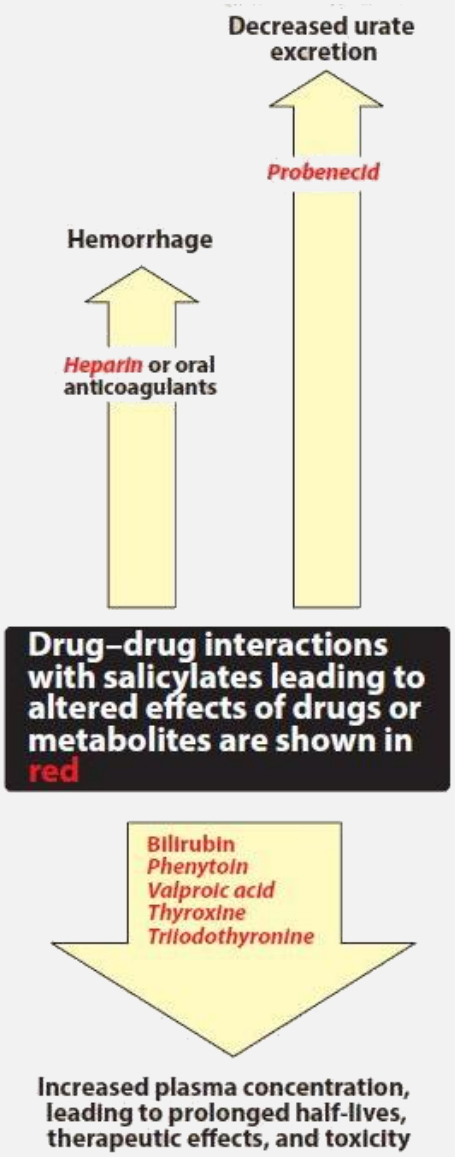
- التهاب كبد صاعق مميت مترافق مع وذمة دماغية.
- تحدث بشكلٍ خاص عند الأطفال.
- لذلك يجب استعمال Paracetamol أو Ibuprofen كخافض حرارة بديل وأكثر أماناً عند الأطفال وتجنب استعمال الأسبرين.

توضيحات خارجية:

- يحدث التثبيط التنفسي بآلية مباشرة نتيجة تخريب المادة البيضاء كما بيّنت نتائج تشريح جثة ميّتة بسبب السمية بالأسبرين.
- الآلية السمية للأسبرين: تثبيط تنفسي مركزي ← (↑PCO2 ← حماض تنفسي)، تثبيط إنزيمات حلقة كريبس وفك اقتران وتثبيط الفسفتة التأكسدية ← (تراكم حمض اللبن والأجسام الكيتونية ← حماض استقلابي).
- قد تُفسر الآلية المسببة لحدوث وذمة دماغية في متلازمة راي بتخرب الميتاكوندريا الكبدية الناتج عن الأسبرين والتكاثر الفيروسي، الأمر الذي يترافق مع تحرر محتويات الخلايا الكبدية، والتي يرتكس لها الجسم بآلية التهابية ينتج عنها الوذمة الدماغية.

التداخلات الدوائية للأسبرين

- يرتبط الأسبرين Aspirin بشكلٍ كبير ببروتينات البلاسما (90-95%)، لذلك يمكن أن يزيح العديد من الأدوية عن مواقع ارتباطها بالبروتينات مؤدياً إلى زيادة تراكيزها الحرة، مثل[12]:
  1. حمض الفالبرويك[13] Valproic Acid.
  2. الوارفارين Warfarin.
  3. الفينيتوئين[14] Phenytoin.
- بالمقابل يمكن أن يُزاح الأسبرين من مواقع ارتباطه بواسطة الأدوية السابقة مما يؤدي إلى زيادة تركيزه الحر، إذاً يمكن أن تظهر بعض التأثيرات غير المرغوبة بسبب هذا التنافس (سواء بسبب زيادة تراكيز الأسبرين أو الأدوية المتنافسة معه).
- يجب تجنب الـ Aspirin لمدة 6 أسابيع على الأقل عند الأطفال الذين تناولوا **اللقاح الحي لفيروس الحماق**، وذلك تجنباً لحدوث متلازمة راي Reye's syndrome.
- يجب تجنب **الاستعمال المزمن** لـ Aspirin عند المرضى الذين يتناولون البروبنسيد Probenecid أو سولفينبيرازون Sulfinpyrazone (**أدوية طارحة لحمض البول**).



- لأنّ الأسبرين يؤثر على إطراح حمض البول، حيث يُنقِص إطراحه[15]، لذلك يجب الحذر أيضاً من استخدام الأسبرين عند مرضى **النقرس**.
- يمنع مشاركة الـ Aspirin مع الكيتورولاك Ketorolac (مضاد التهاب غير ستيروئيدي) بسبب:
  - زيادة تثبيط تجمُّع الصفيحات الدموية.
  - زيادة خطر حدوث النزوف الهضمية.

---

[12] تتميز هذه الأدوية بنافذة علاجية ضيقة (هامش أمان ضعيف)، لذلك عند منافسة الأسبرين لها ترتفع مستوياتها في الدوران (تراكيزها البلازمية) فتسبب ظهور تأثيرات غير مرغوبة (مثل النزف في الوارفارين).

[13] Sodium valproate وهو دواء يستخدم لعلاج الصرع واضطرابات ثنائية القطب وبدرجة أقل في تدبير الصداع النصفي.

[14] دواء مضاد للاختلاج يستخدم في حالات الصرع.

[15] وكما ذكرنا سابقاً، فإن الأسبرين يؤثر حسب الجرعة على إطراح حمض البول، ولم يطالبنا الدكتور بالتفاصيل.

ملاحظة من الأرشيف:

- يجب الحذر دائماً عند المشاركة بين دواءين من الـ NSAIDs بسبب الأخطار المحتملة، فمثلاً يمكن لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أن تمنع الأسبرين من ارتباطه بإنزيمات الـ COX (تنافسه عليها) عند استخدامهما بشكلٍ متزامن، ولهذا يجب تجنب استخدام الـ NSAIDs عند المرضى الذي يتناولون الأسبرين لأهداف قلبية وعائية.

الأسبرين والحمل

- **لا ينصح عادةً بتناول الأسبرين** Aspirin **أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية** NSAIDs **عموماً أثناء الحمل.**
- **حيث تسبب الجرعات العالية من الأسبرين** Aspirin **العديد من المشاكل:**

1. في الثلث الأول:

- **الإجهاض، العيوب الخلقية.**

2. في الثلث الأخير:

- **زيادة خطر حدوث النزف الدماغي عند الخدج، وخطر الانغلاق المبكر للقناة الشريانية** Premature Closure of Ductus Arteriosus.

في الثلث الثاني والثالث من الحمل:

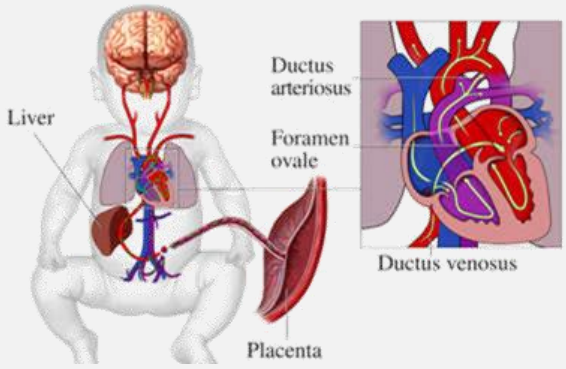
- **يمكن استعمال الأسبرين** Aspirin **بجرعات صغيرة (81 ملغ/ اليوم) في الثلث الثاني والثالث من الحمل في حال خطر حدوث مقدمة الارتعاج Preeclampsia[16] للحامل.**
  - **حيث تعاني 4% من الحوامل من الـ** Preeclampsia **(ارتفاع ضغط شرياني حملي، زيادة البروتين في البول) بعد 20 أسبوع من الحمل.**

يمكن للجرعات الصغيرة من الأسبرين Aspirin (81 mg وسطياً) أن **تقي** من خطر حصول **الولادة المبكرة** (حيث يكون له دور في تأخير الولادة) كما يمكن أن تقي من **نقص وزن الوليد**.

[16] للاستفادة من خصائصه الواقية للجهاز القلبي الوعائي (أرشيف).

- من الأفضل عدم إعطاء الـ NSAIDs للحامل إلا عند الضرورة، وفي حال احتاجت الحامل لمسكن ألم أو خافض حرارة فيُفضل إعطاءها باراسيتامول Paracetamol أو إيبوبروفين Ibuprofen كخيار أكثر أماناً.

تعرض الصورة القناة الشريانية والدوران الجنيني الذي يرتبط بالمشيمة، ويجب أن نتذكر أن تناول الأسبرين والـ NSAIDs أثناء الثلث الأخير من الحمل يزيد خطر الانغلاق المبكر للقناة الشريانية الجنينية



جرعة الأسبرين

➢ يوضّح هذا الجدول العلاقة بين الجرعة المتناولة من الأسبرين والتأثير الذي تحدثه:

التأثير Effect	الجرعة Usual dose
مضاد لتجمع الصفيحات Antiplatelet	80-160 mg
مسكّن Analgesic، خافض حرارة Antipyretic	325-1000 mg
مضاد التهاب Anti-inflammatory، طنين Tinnitus	325 mg – 6 grams
قلاء تنفسي[17] Respiratory Alkalosis	6-10 grams جرعات كبيرة – خطر سمّي
حمّى Fever، تجفاف Dehydration، حمّاض Acidosis	10-20 grams
صدمة Shock، سبات Coma	Larger than 20 grams

➢ نستنتج أن الأسبرين يُستخدم كـ:

- مضاد تجمُّع صفيحات Antiplatelet في الجرعات المنخفضة.
- مسكّن ألم Analgesic وخافض حرارة Antipyretic في الجرعات المتوسطة.
- مضاد التهاب Anti-inflammatory في الجرعات المرتفعة.

[17] أرشيف: فعلياً يعتمد حدوث القلاء/الحمّاض على جرعة الأسبرين، ففي الجرعات المضادة للالتهاب يزداد تفعيل مراكز التنفس بآلية مباشرة، مما يسبب فرطاً في التهوية ← قلاء تنفسي معاوَض عن طريق طرح الكلية للبيكربونات HCO_3^-، بينما مع الجرعات السمية يحدث تثبيط تنفسي بآلية مباشرة نتيجة زيادة كميات الأسبرين ضمن الـ CNS، الأمر الذي يؤدي لحماض تنفسي غير معاوَض، بالإضافة لحماض استقلابي ناتج عن تثبيط إنزيمات حلقة كريبس كما مرّ معنا سابقاً، فنستنتج أن تأثيرات الأسبرين السمية على الـ CNS تعتمد على تراكيزه ضمنه.

مشتقات حمض البروبيونك Propionic Acid Derivatives

❖ منها: إيبوبروفين Ibuprofen، كيتوبروفين Ketoprofen، نابروكسين Naproxen.

الحرائك الدوائيّة

- تمتص هذه الأدوية بشكلٍ جيد بعد الإعطاء الفموي.
- تستقلب في الكبد وتطرح في البول.

التأثيرات الدوائية

- تثبط هذه الأدوية إنزيمات الـ COX **بشكل عكوس**، وبالتالي تثبط إنتاج Prostaglandins لكنها لا تؤثر على إنتاج Leukotrienes، وبالتالي فهي تتميز بتأثيرات مضادة للالتهاب وخافضة للحرارة ومسكنة للألم.
- كما أنها تعدل وظيفة الصفيحات وتثبط تجمعها[18] وبالتالي لها دور في إطالة زمن النزف.
- تستخدم هذه الأدوية في:
  1. تسكين الآلام ومعاكسة الالتهاب.
  2. خفض الحرارة.

الإيبوبروفين Ibuprofen

- يعتبر الإيبوبروفين Ibuprofen من أكثر الـ NSAIDs تحملاً **وأكثرها أماناً**[19] ولاسيما في مستوى الأنبوب الهضمي.
- لذلك يُستعمل **الإيبوبروفين كخيار أولي مضاد للالتهاب** كما في حالات التهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid Arthritis (RA)، الفصال العظمي (التهاب العظم والمفاصل التنكسي) Osteoarthritis.

[18] كونه يؤثر على COX-1 رغم أنه قليل الاصطفائية لهذه الإنزيمات.

[19] هناك دراسات ومصادر أخرى تقول أنّ النابروكسين Naproxen أكثر الـ NSAIDs أماناً (في المجال القلبي الوعائي كما مرَّ معنا سابقاً)، بالإضافة إلى أنّ تأثيره المضاد للالتهاب أقوى (أرشيف).

سيليكوكسيب Celecoxib

الحرائك الدوائيّة

- يمتص بشكل جيد بعد الإعطاء الفموي.
- يستقلب في الكبد[20] (بجملة السيتوكروم CYP2C9 P450)، ويطرح في البول والبراز.
- نصف عمره الحيوي حوالي **11 ساعة** لذلك يُعطى مرة أو مرتان يومياً.

التأثيرات الدوائيّة

- مثبط انتقائي لـ COX-2، ويتميز هذا التثبيط بأنه **عكوس ومتعلق بالزمن**، وذلك بعكس تثبيط الأسبرين السريع وغير العكوس لـ COX-1.
- يُستعمل في معالجة:
  - التهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid arthritis (RA).
  - الفصال العظمي (التهاب العظم والمفاصل التنكسي) Osteoarthritis.
  - تسكين الألم.
- لا يؤثر السيليكوكسيب على تجمع الصفيحات وذلك كونه مثبط انتقائي لـ COX-2، فتأثيره على الـ COX-1 يكون محدوداً[21].
- لا يختلف الـ Celecoxib عن بقية الـ NSAIDs من حيث التأثير المسكن للألم وخطر حدوث الحوادث القلبية الوعائية.

التأثيرات غير المرغوبة

- صداع Headache.
- عسر هضم Dyspepsia.
- إسهال Diarrhea.
- ألم بطني.

يجب إنقاص جرعة السيليكوكسيب في حال وجود اذية كبدية.

[20] يجب إنقاص الجرعة بمقدار النصف في حال وجود أذية كبدية معتدلة كون استقلابه كبدي، ويجب تجنب استخدامه في الأمراض الكبدية والكلوية الشديدة، وهذا ينطبق على جميع الـ NSAIDs.

[21] بشكل أدق:ليس للسيليكوكسيب تأثيراً مضاداً لتجمع الصفيحات؛ بل على العكس، حيث يمكن للسيليكوكسيب أن يزيد من تجمع الصفيحات (راجع تأثيرات الـ NSAIDs القلبية الوعائية في المحاضرة السابقة صـ18).

مضادات الاستطباب

1. قصور كلية مزمن.
2. قصور كبد شديد.
3. أمراض القلب الشديدة.
4. المرضى الذين لديهم **سوابق ارتكاسات تحسسية** (تأقية) للأسبرين أو للـ NSAIDs غير الانتقائية الأخرى، قد يعانون من نفس المشكلة عند استعمال الـ Celecoxib[22].
5. يمنع استعمال الـ Celecoxib في حال وجود **تحسس** تجاه السلفوناميدات Sulfonamides، وينصح في هذه الحالة بإعطاء أحد أدوية الـ NSAIDs اللانوعية (أي مثبط غير انتقائي) مع أحد مثبطات مضخة البروتون PPI لحماية مخاطية المعدة من تأثير تثبيط الـ COX-1.

توضيح خارجي:

- يحتوي السيليكوكسيب Celecoxib بتركيبه الكيميائي على بنية السلفوناميد Sulfonamide، ولهذا فهو غير مُوصى به للمرضى الذين يعانون من الحساسية تجاه ما يُسمى بأدوية سلفا (أدوية تشتق من السلفوناميد ولها استعمالات عدة أهمها كمضادات للميكروبات).

التداخلات الدوائية

A. يمكن أن تسبب **مثبطات الـ CYP2C9** (فلوكونازول Fluconazole (مضاد فطري)، فلوفاستاتين[23] Fluvastatin، زافيرلوكاست[24] Zafirlukast) زيادة في التراكيز البلازمية للـ Celecoxib عن طريق تثبيط الأنزيمات المسؤولة عن استقلابه.

B. كما يمكن للـ Celecoxib أن يسبب زيادة التراكيز البلازمية لبعض الأدوية (حاصرات β، مضادات الاكتئاب، مضادات الذهان)، وذلك بسبب تثبيطه للأنزيمات المسؤولة عن استقلاب هذه الأدوية.

بما أنّ استقلاب هذه الأدوية جميعها يتم في الكبد ضمن جملة السيتوكروم P450، يجب الانتباه دائماً للمشاركات الدوائية.

[22] ينطبق هذا على أي دواء من الـ NSAIDs.

[23] دواء يستخدم لعلاج ارتفاع كوليسترول الدم ولمنع حدوث أمراض قلبية وعائية.

[24] مناهض لمستقبلات اللوكوترين، يؤخذ عن طريق الفم ويستخدم لعلاج حالات الربو المزمنة.

جدول لبعض الأمثلة عن المسكنات المحيطية وتأثيراتها[25]

الدواء	التأثير المسكن	التأثير الخافض للحرارة	التأثير المضاد للالتهاب
الأسبرين Aspirin، ديفلونيسال Diflunisal، الكيتوبروفين Ketoprofen	+ +	+	+
بينوريلات Benorylate	+	+	+ +
نابروكسين Naproxen	+	+	+ +
إيبوبروفين Ibuprofen فلوربيبروفين Flurbiprofen	+	+	+
فينبوفين Fenbufen باراسيتامول Paracetamol	+ +	+	-
إندوميثاسين Indomethacin	+	+	+ + +
سولينداك Sulindac أزابروبازون Azapropazone	+	+	+
Piroxicam Tenoxicam Nabumeton	+	+	+ +

بعض الملاحظات على الجدول:

- ✓ **نلاحظ كما ورد معنا سابقاً أنّ للباراسيتامول** Paracetamol **تأثير مضاد التهاب ضعيف مقارنةً بتأثيره المسكّن والخافض للحرارة.**
- ✓ **يعتبر الإندوميثاسين** Indomethacin **من أقوى مضادات الالتهاب، إلا أنّه محدود الاستعمال بسبب تأثيراته الجانبية، ولهذا لا يُوصف عادةً إلا في الحالات التي تحتاج مضاد التهاب قوي.**
- ✓ **يتميّز كل من البيروكسيكام** Piroxicam **والتينوكسيكام** Tenoxicam **بتأثيرهما المضاد للالتهاب القوي والمديد** Long-action Anti-inflammatory Potency.

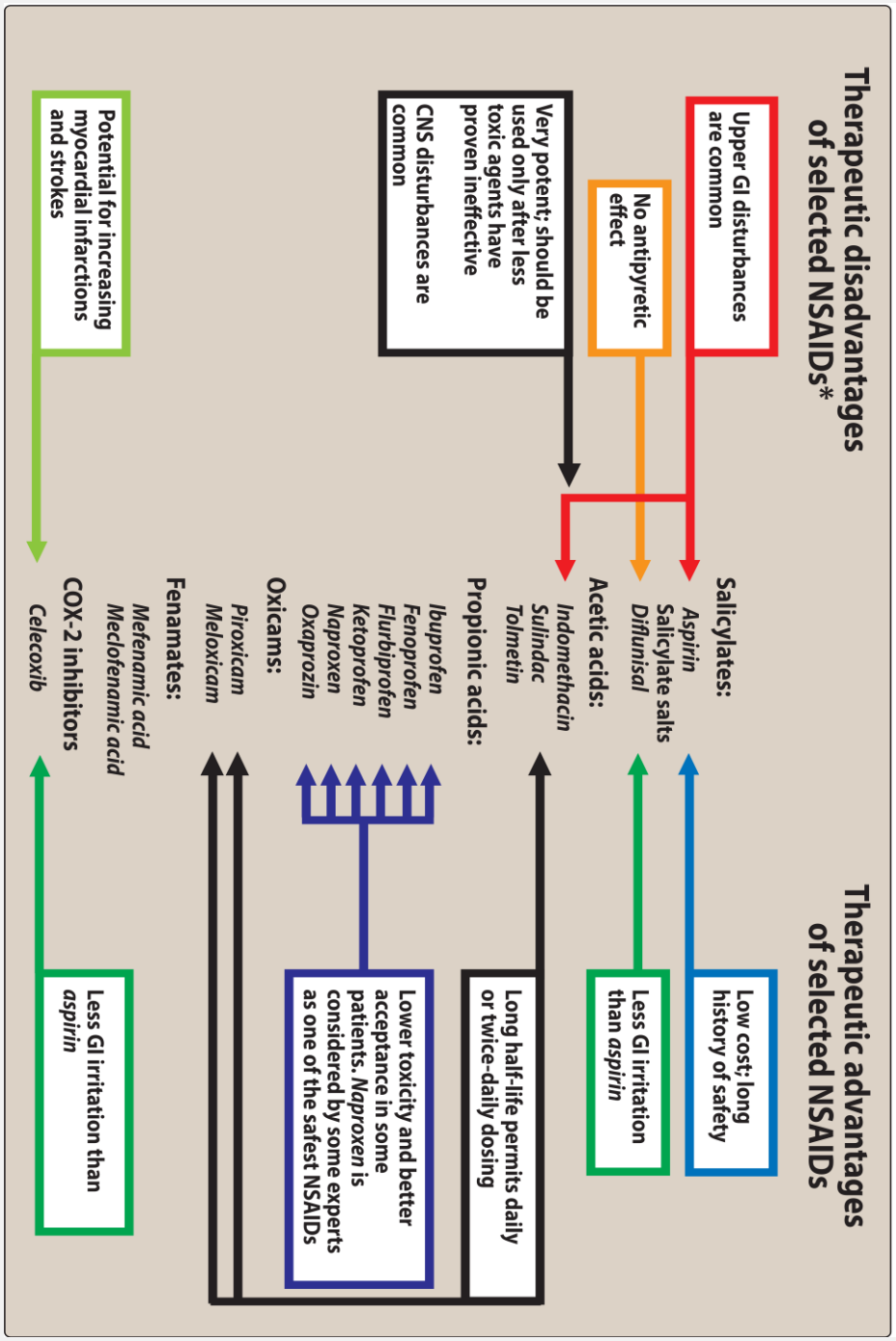
[25] من السلايدات، وذكر الدكتور انه للاطلاع.

ننهي محاضرتنا بجدول عرضه الدكتور لأهم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وأسماءها التجارية والأشكال الصيدلانية المتوافرة منها (الجدول للاطلاع)....

الدواء	الشكل الصيدلاني	الاسم التجاري
ديكلوفيناك Diclofenac	Tab: 25, 50 mg Supp: 100 mg Amp: 75 mg	Voltaren* Voldal* Xenid*
نابروكسين Naproxene	Tab 250, 500, 750, 1000 mg Supp: 250, 500 mg	Naprosyn* Aleve*
إيبوبروفين Ibuprofen	Tab: 200, 400, 600 mg Supp: 500 mg	Brufen* Advil*
فلوربيبروفين Flurbiprofen	Tab 50, 100 mg Supp: 100 mg	Cebutide*
إندوميتاسين Indomethacine	Tab: 25 mg Supp: 50, 100 mg	Indocid*
سولينداك Sulindac	Tab: 100, 200 mg	Arthrocine*
نيميسوليد Nimesulide	Tab: 100 mg	Nexen*
بروكسيكام Piroxicam	Cap: 10, 20 mg Supp: 20 mg Amp: 20 mg	Feldene* Olcam*
ميلوكسيكام Meloxicam	Tab: 7.5, 15 mg Supp: 7.5, 15 mg	Mobic*
تينوكسيكام Tenoxicam	Tab: 20 mg, Supp: 20 mg vial: 20 mg	Tilcotil*
سيليكوكسيب Celecoxib	Cap: 100, 200 mg	Celebrex*
فينيل بوتازون Phenylbutazone	Tab: 100 mg Supp: 250 mg	Butazolidin*
نابيوميتون Nabumetone	Tab: 1 mg	Nabucox*
إيتودولاك Etodolac	Tab: 100, 200, 300 mg	Lodine*

تسهيلات الحفظ

أسبرين	آسيا هي القارة رقم واحد بكؤوس العالم
	آسيا= أسبرين، واحد + كؤوس= اصطفائية لـ COX-1
ميلوكسيكام سيليكوكسيب	كسر مكسيم الروتين وعاد تسليك كتابو كرتين
	مكسيم= ميلوكسيكام، تسليك= سيليكوكسيب، كرتين= اصطفائية لـ COX-2
نابروكسين ديكلوفيناك	ركّب كاسر بروكسي ولا عاد تسأل عن العدل كلو فينك (وينك)
	بروكسي= نابروكسين، كلو فينك= ديكلوفيناك، العدل= اصطفائية متعادلة لـ COX-1 وCOX-2



صورة عرضها الدكتور تظهر أهم أدوية الـNSAIDs بشكلٍ مصنف، وأهم خصائصها وتأثيراتها.

في النهاية نقدم لكم مجموعة من الفيديوهات

فيديو كابلان عن الـ NSAIDs

فيديو كابلان عن السيتامول

فيديو عن الـ NSAIDs ومشابهات

فيديو عن رحلة الAspirin في الجسم

التأثيرات الفارماكولوجية للـ Aspirin

نصل هنا لنهاية محاضرتنا، راجين أن نكون قد وفقنا في إيصال المعلومات بشكل صحيح...