

كلية الصيدلة
السنة الثالثة

نظري

84

24

Rx3

مضادات الالتهاب اللاستيرويدية

د. رشاد مراد

الأدوية | Pharmacology

RB Pharmac

فيكونا المحاضرات فيكونا

السلام عليكم *

نكمل معكم أصدقاءنا الأعزاء بالمحاضرة الثالثة من مادة الأدوية والتي تأتي تكملة لما بدأناه في المحاضرة الأولى عن المسكنات الأفيونية للدكتور رشاد، باسم الله نبدأ ^_^

الفهرس

| | |
|---|----|
| مقدمة | 2 |
| الاستخدام السريري والتأثيرات غير المرغوبة | 3 |
| مستويات الألم والألم الحاد والمزمن | 6 |
| مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs | 10 |
| آلية عمل الـ NSAIDs وتصنيفها | 14 |
| استطبابات ومضادات استطباب الـ NSAIDs | 22 |
| ملخص لما سبق | 23 |

مقدمة

بعض الملاحظات متعلقة بالمحاضرة الأولى:

- أغلبية الأمراض تتوزع بين (قصور، نقص) Hypo و (فرط) Hyper.
- الأعراض لا تعطي دائماً الوصف الحقيقي للمرض (أي الألم في المعدة لا يعني أنه بالضرورة هناك مشكلة فيها).
- عند الألم نقيّم تبعاً للاستطباب reference ونبتعد عن مضاد للاستطباب فقد يعطى مضاد الاستطباب لمرة واحدة وليس بشكل متكرر.
- South Africa هي من الدول الأولى بالعالم في علاج الإدمان.

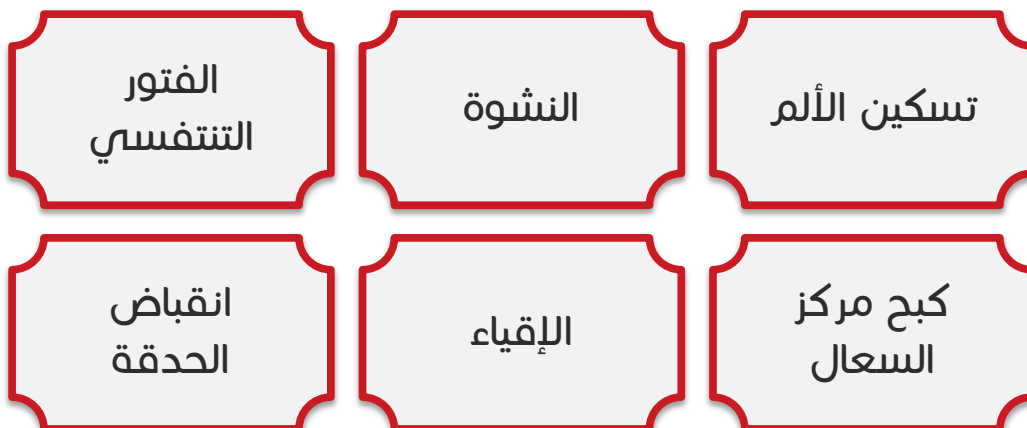
إضافة على بعض فقرات المحاضرة السابقة:

- ✓ المجموعة μ هي الأقوى بين المستقبلات الأفيونية تليها المجموعة كابا K ثم المجموعة دلتا δ .
- ✓ Morphine و diamorphine من أقوى أنواع المسكنات الأفيونية والتي تستخدم في تسكين أوجاع العديد من السرطانات.

الاستخدام السريري والتأثيرات غير المرغوبة للمسكنات الأفيونية

Clinical uses and unwanted effects

التأثيرات على الجلة العصبية المركزية CNS





وستحدث عن كل تأثير بالتفصيل:

1 تسكين الألم Analgesic:

- ✓ المسكنات الأفيونية قوية جداً حيث يُعتبر التأثير المسكن الذي يُحدثه المورفين أكثر فعالية في حالات الألم المزمن الحشوي chronic visceral pain.
- ✓ وبالإضافة لتأثيراته المضادة للألم فإن المورفين يبدّل من طبيعة الإحساس الألمي جاعلاً إياه أقل إزعاجاً للمريض (بزهزه المريض) ويشعر بأشياء مختلفة.
- ✓ يعود التأثير المسكن إجمالاً إلى تنشيط كامل للمستقبلات μ
- ✓ (أي عقاقير المجموعة الأولى).
- ✓ أما المنشطات الجزئية التي تعمل على المستقبلات μ
- ✓ (المجموعة الثالثة) فإن تأثيرها المسكن يعتبر أقل من التأثير
- ✓ الخاص بالمنشطات الكاملة.

2 النشوة Euphoria:

- ✓ وهي الشعور المبالغ فيه بالسعادة العظمى حيث يترافق استخدام المورفين مع زيادة الشعور بالنشوة (والتواسط أيضاً بالمستقبلات μ) وهذا يساهم أيضاً بشكل معتبر بتأثيرها المسكن analgesic efficacy.

3 الفتور التنفسي Respiratory depression:

- ✓ يسبب استخدام المورفين تقل حساسية مركز التنفس للتنبّه (التحريض) الذي يحدث بفعل غاز ثنائي أوكسيد الكربون CO_2 .
- ✓ حيث يعتبر التثبيط التنفسي سبباً رئيسياً للموت عند زيادة جرعة المورفين.
- ✓ ولكن في بعض الأحيان فإن التأثير على معدل التنفس يعتبر مفيد سريرياً، فعلى سبيل المثال يريح الحقن الوريدي للمورفين من **الزلة التنفسية** dyspnoea التي تترافق مع وذمة الرئة الحادة acute pulmonary oedema.



كبح مركز السعال :Suppression of the cough center

4

- ✓ تمتلك الأفيونات فعلاً مضاداً للسعال Antitussive.
- ✓ يعتبر كلا من الـ Codeine (أبسط أنواع المسكنات الأفيونية) و dextropropoxypheng لهما تأثير كبح للسعال بشكل كبير على الرغم من أن تسكينهما للألم ضعيف.

الإقياء Vomiting

5

- ✓ كما ذكرنا سابقاً فهو من المؤثرات غير المرغوبة للمسكنات الأفيونية.
- ✓ تحرض الأفيونات الإقياء لدى أكثر من ثلث الأشخاص.
- ✓ ولكن يمكن أن يحصل تحمّل لدى هؤلاء عند تكرار الجرعة.
- ✓ وعند تكرار الأفيونات القوية كالمورفين فإنها تعطى عادة بالمشاركة مع مضادات الإقياء .antiemetic

انقباض الحدقة Miosis

6

- ✓ يؤدي تحريض نواة العصب الثالث إلى تقبض حدقي (بؤبؤي).
- ✓ من علامات زيادة جرعة المورفين:

1. الحدقة النقطية pinpoint pupils
2. السبات coma
3. التنفس البطيء slow respiration

الحدقة النقطية:

هي الحدقة المقبضة،
والتي لا تستجيب للتنبيه.

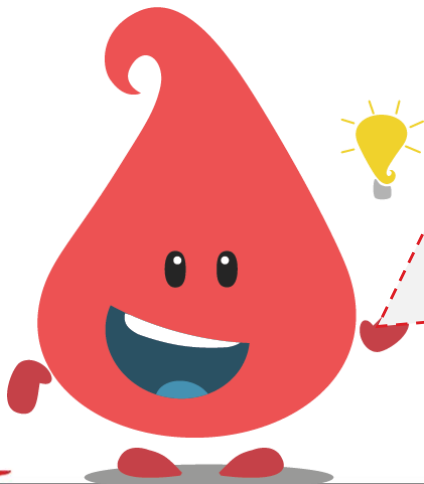
↩ يُعطى الأشخاص المعتمدين على المورفين أو الهيروئين Morphine-or heroin-dependent عقار الميثادون Methadone بدلاً عن المورفين أو الهيروئين.

↩ كما يستخدم الـ بوبرينورفين buprenorphine مؤخراً بدلاً عن الميثادون methadone لأن أعراض الانسحاب منه أخف حتى من الميثادون methadone.

↩ كل الأدوية المسكنة نصف عمرها الحيوي قصير (ذات تأثير وقتي لس كبير).

← استقلابها كبدي، طرحها كلوي،

نصف عمرها قصير إلى متوسط (4-5 ساعات تقريباً)..



من التأثيرات غير المرغوبة للمسكنات الأفيونية:

على الجملة العصبية المركزية CNS:

1. تثبيط التنفس أو الفطور التنفسي respiratory depression

الإقياء vomiting : ويكون إما مخبطي بسبب حدوث اضطرابات في الأمعاء أو مركزي بسبب إشارات من المخ يرسلها ببعض الحالات.

على المحيط:

1. الإقياء بسبب اضطرابات المعدة الحاصلة والغثيان nausea

2. الإمساك constipation

3. قلة الشهية anorexia

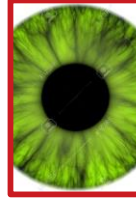
2. آثار الاعتماد وانسحاب الدواء الفيزيولوجية هي:

(هام التفريق بينها وبين تأثيرات المسكنات الأفيونية المحيطية والمركزية).



فقدان الشهية

anorexia



توسع الحدقة

dilated pupils



الاكتئاب

depression



الضعف

weakness

زيادة معدل التنفس
increased respiratory
rate

القلق

insomnia



إسهال

diarrhea



حمى

pyrexia



تشنجات في السبيل المعدي المعوي، وفي العضلات الهيكلية

gastrointestinal skeletal muscle cramps

↩ نلاحظ أن الآثار الناتجة عن انسحاب المسكنات الأفيونية تعاكس تماماً التأثيرات الناتجة عن هذه الأدوية.

ذكرنا سابقاً:

➤ جرعة الصيانة maintenance dose:

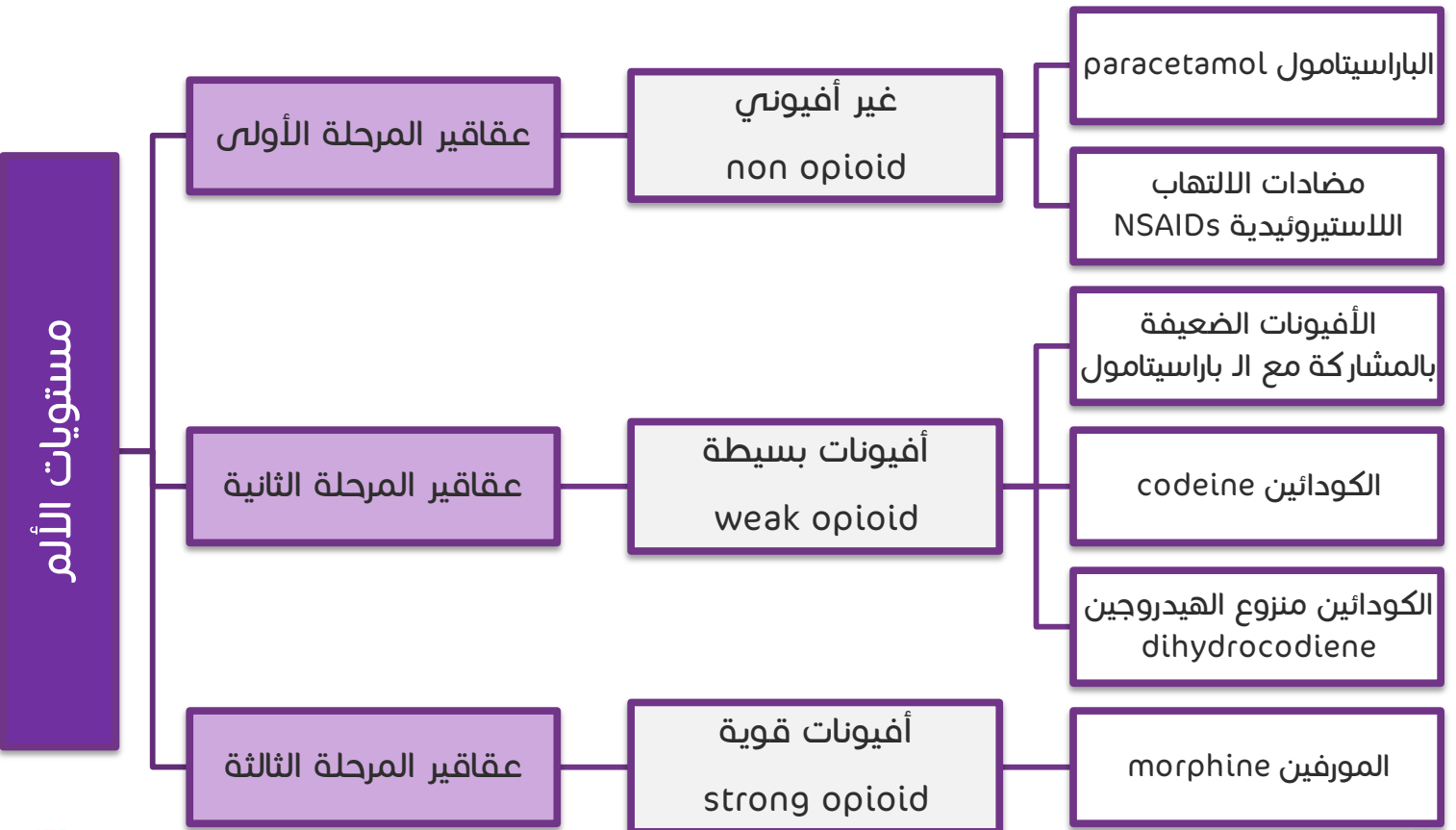
هي الجرعة اللازمة من الدواء للحفاظ على مستوى العادي له في الدم، وهي توصف للمريض باستمرار للوصول إلى التأثيرات المطلوبة وثباتها مع الزمن.

➤ مصطلح حول الساعة:

هو مصطلح جديد يستخدم فيه بالتبادل مسكن أفيوني مركزي وبعد عدة ساعات نأخذ مسكن محيطي مضاد للالتهاب غير سترئيدي وهكذا بهدف منع ألمية للمريض.

مستويات الألم

صنفت منظمة الصحة العالمية WHO الألم لـ 3 مستويات وهي:



1

مثل: ◀

- ## inflammation في مكان الألم.

2

المسكنات الأفيونية

❖ لإعطاء تأثير دوائي أقوى يمكن أن نضيف *oxycodone* وهو أقوى بعشر مرات من السيتاكودئين.

◀ وهذا ما يسمى بالتشاركية combination.

◀ codeine (60 mg) ، oxycodone (5 mg) ، الجرعة الأكبر لا يعنى أن الفعالية أكبر.

◀ تستخدم الأفيونات الضعيفة لتدبير الألم الخفيف إلى المتوسط، أوفي حالات الاستجابة غير الكافية لعقاقير المرحلة الأولى.

3

◀ مثل: **المورفين** الذي في حالات الآلام الشديدة كآلام السرطانات.

❖ لا يرغب الأطباء عادة بإعطاء جرعات كافية adequate doses من الأفيونات القوية خوفاً من الإدمان addiction.

الفرق بين الألم المزمن والألم الحاد

الألم الحاد Acute pain

- عادة ما يكون للألم الحاد سبب واضح، وهو ألم شديد سريع وقوي.
- والألم هومن الأعراض وليس مرض.
- عندما يكون الألم سريع التطور في سياق إصابات محددة الفترة مثل الشقيقة migraine هنا نستخدم عقاقير فترة عملها قصيرة ولكن تمتص بسرعة بما يناسب طبيعة ومدة استمرار الألم.
- أما في الحالات التي تستمر فترات زمنية أطول من ذلك مثل الالتواءات sprains فتعتبر العقاقير ذات التأثير المديد هي الأفضل.
- يمكن أن تعالج الآلام الحادة البسيطة بشكل فعال باستخدام مسكنات محيطية التأثير مثل: الباراسيتامول.
- وإذا كانت هناك حالة التهاجية مثل أذيات النسيج الرخوة فيجب إضافة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs.

الألم المزمن Chronic pain

- يعرّف بأنه الألم الذي يدوم على الأقل لمدة 3 إلى 6 أشهر.
 - ينتج الألم المزمن عن تحريض مستقبلات الألم بشكل مزمن، أو أنه قد يعود لإصابة عصبية المنشأ.
 - لا تعتبر المعالجة الدوائية هي الحل الوحيد في مثل هذه الحالات مثل ألم العصب مثلث التوائم وباقي الآلام العصبية وكذلك الإصابة ب (القلاع) حيث تعمل على تخفيف الآلام وليس علاجها أوشفائها (أدوية ملطفة)
 - تكون المعالجة غير الدوائية أوالمعالجات الموضعية هي المناسبة.
 - يُعتبر المورفين هو الخيار الأفضل من أجل الألم المزمن المحيطي الشديد.
 - لا تعتبر المعالجة الدوائية هي الحل الوحيد في مثل هذه الحالات حيث تكون المعالجة غير الدوائية التي يتوجب استخدامها لإيقاف الألم مثل:
1. الجراحة surgery
 2. أساليب فيزيائية: مثل الوخز بالإبر acupuncture، أوالتحريض العصبي الكهربائي عبر الجلد transcutaneous electrical nerve stimulation، أوالحصار العصبي بالتخدير الموضعي local anesthetic nerve block.



3. تعديلات سلوكية: مثل تقنية الاسترخاء والتنويم hypnosis.
4. الستيرويدات القشرية: Corticosteroids مثل الكورتيزول.

القلق: تقرحات مؤلمة تظهر على الأغشية المخاطية المبطنة لتجويف الفم من الشفتين واللسان وعلى جدران الخدين من الداخل. وهو ليس من الآلام المزمنة ولكن المثال لتوضيح الفكرة السابقة

الألم العصبي المنشأ Neuropathic

✍ من أمثلة هذه الآلام:

✍ ألم عصب مثلث التوائم trigeminal neuralgia.

✍ الآلام العصبية التالية للإصابات الحلأية post herpetic neuralgia، وغير ذلك...

✍ عادة ما تكون استجابة الآلام العصبية المنشأ ضعيفة تجاه المسكنات التقليدية.

✍ قد يكون الألم العصبي المنشأ **ذاتياً** (بدون أي محرض stimulus-independent) وهو

يوصف من قبل المريض في هذه الحالة على أنه إحساس حارق shooting أو واخز

lancinating، يشبه الصدمة الكهربائية electric-shock.

✍ ومن جهة أخرى قد يكون الألم العصبي المنشأ ناتجاً عن **محرض خارجي** (الألم العصبي المنشأ

المحرّض stimulus-evoked) ولكن تكون هناك استجابة مبالغ فيها لهذا المحرض المؤلم.

✍ تستجيب أعراض الألم العصبي الذاتي المنشأ stimulus-independent للعوامل التي تقود

إلى الاستقرار الغشائي مثل الـ:

✍ كاربامازيبين Carbamazepine

✍ فينوتوين Phenytoin

✍ مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة

✍ كما تفيد بعض الأفيونات في السيطرة عليه

✍ وبالنسبة للألم العصبي المحرض stimulus-evoked

فالألم يستجيب في بعض الأحيان

للمعالجة الموضعية.

مثل: مراهم **الليدوكائين** الموضعية مكان الإصابة.

أما في حال لم تكن المعالجة الموضعية كافية فمن الممكن استخدام عوامل استقرار الأغشية المذكورة أعلاه، وكذلك مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة.



مضادات الالتهاب اللاستيرويدية

Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs)

- ❖ مضادات الالتهاب اللاستيرويدية هي مجموعة دوائية تعمل ك: مضادة للالتهاب، مسكنة للألم، مخففة للوزمة.
- ❖ فتقوم بتخفيف الشعور الألمي عن طريق إنقاص حساسية المستقبلات الألمية تجاه منبهاتها في النهايات العصبية.

تذكرة:

ميزنا سابقاً بين الالتهاب inflammation والانتان infection
يعالج الالتهاب بمضاد الالتهاب anti-inflammation
ويعالج الانتان بالمضادات الحيوية antibiotics

ما الفرق بين مضادات الالتهاب الستيرويدية والغير ستيرويدية؟



مضادات الالتهاب الستيرويدية تكون مشتقة من الكورتيزون والكورتيزول، ثلاث حلقات سداسية وحلقة خماسية.

أما الغير ستيرويدية فتكون أكثر من مجموعة كل منها له بيئة معينة.

دور أنزيمات سيكلوأوكسجيناز في عمل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية

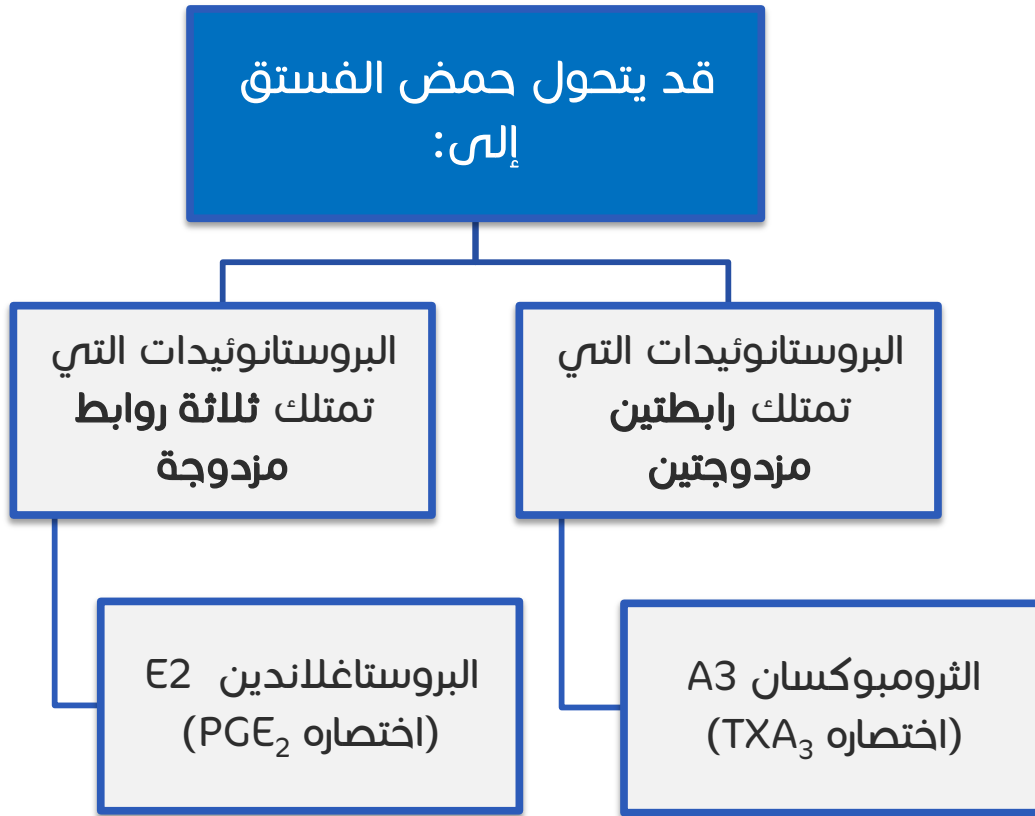
تعتبر أنزيمات السيكلوأوكسجيناز (Cyclo-oxygenases (COX (أي المؤكسدات الحلقية) ضرورية من أجل إنتاج ما يسمى بالبروستانويدات Prostanoids
البروستانويدات Prostanoids عبارة عن:

1. البروستاغلاندينات Prostaglandins
2. الثرومبوكسانات thromboxanes.



يتم الحصول على الآثار العلاجية للـ **NSAIDs** نتيجة كبح هذه العقاقير لأنزيمات السيكلوأوكسجيناز حيث أن نقص البروستانويدات ينقص الالتهاب.

تشتق البروستانويدات من حمض الفستق Arachidonic acid (ارشيدونيك اسيد)



حمض الفستق هو حمض دسم مشتق من حمض اللينوليك الذي يوجد بدوره في الزيوت النباتية مثل زيت دوار الشمس.


دخول الـ NSAIDs ← تثبيط انزيمات الـ COX ← ينقص البروستاغلانيدات ← ينقص الالتهاب.

هنالك على الأقل ثلاثة أنماط من أنزيمات السيكلوأوكسجيناز تسمى اختصاراً COX1, COX2, COX3 (له علاقة بالسيتامول)

ولكل من هذه الأنماط وظائف مختلفة، نلخص أهمها في الجدول التالي:





| الأدوار الفيزيولوجية لأنزيم COX2 | الأدوار الفيزيولوجية لأنزيم COX1 |
|---|---|
| ضمن الوظيفة الكلوية Renal function | حماية السبيل المعدي المعوي Gastrointestinal protection |
| ضمن الجملة العصبية المركزية CNS function | تجمع الصفائح الدموية Platelet aggregation |
| ترميم وشفاء الأنسجة (بما فيها السبيل الهضمي) Tissue repair & healing | تنظيم التدفق الدموي Blood flow regulation |
| كبح تجمع الصفائح الدموية Inhibition of platelet aggregation | ضمن الجملة العصبية المركزية CNS function |
| ضمن المجرى الهوائي Airway |  |
| اتساع الأوعية الدموية Blood vessel dilation | |
| ضمن وظيفة البنكرياس Pancreas | |
| تقلص الرحم Uterine contraction | |

| الأدوار المرضية التي يتدخل بها أنزيم COX2 | الأدوار المرضية التي يتدخل بها أنزيم COX1 |
|---|--|
| الالتهاب Inflammation | قد يتدخل بالاستجابة الالتهابية possible involvement in inflammation |
| الألم Pain | رفع الضغط الدموي Raised blood pressure |
| الحمى Fever | الألم pain |
| زيادة نفوذية الأوعية الدموية Blood vessel permeability | |
| داء الزهايمر Alzheimer's | |



🔥 Cox1 له تأثير على الجهاز الهضمي والكلية.

🔥 Cox2 له تأثير على القلب بينما تأثيره معدوم على الجهاز الهضمي.

⚡ يعتمد عمل البروستاغلاندينات والثرومبوكسانات على ظروف ومواقع تشكلها، وكذلك فيما إذا تركبت بكميات مفرطة أم لا.

⚡ فعلى سبيل المثال يتم تركيب الثرومبوكسان TXA₂ بتوسط COX₁ ضمن الصفائح، ويحرض تركيب الثرومبوكسان على تجمع الصفائح من أجل منع فقدان الدم من الأوعية المتأذية نتيجة الرض مثلاً، ولكن تجمع الصفائح بشكل غير مناسب والذي يسببه TXA₂ أيضاً يمكن أن يساهم بتشكيل الخثرات.

بعض الأدوية مثل الأسبرين يعمل على تميع الدم بعكس عمل الترومبوكسان بجرعة من 500-80mg يكون مضاد للالتهاب

🔥 وهناك 3 أنماط للأدوية المميعة حيث تؤثر على:

1. الصفائح (أضعف أنواع المميعات)
2. عوامل التخثر وهي أخطرها
3. الخثرة

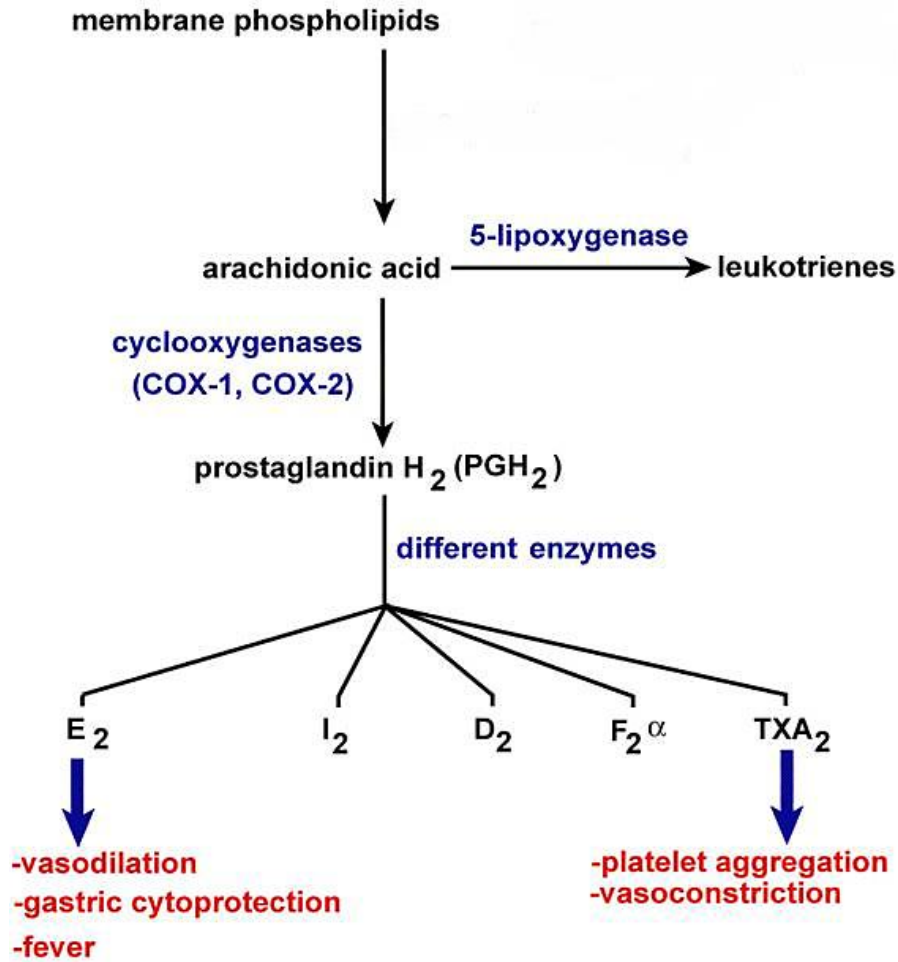
أبسط انواعها هي baby aspirin ويعطى للكبار بالسن وليس للصغار

عند حدوث جلطة لشخص ما يطي أولاً الهيبارين ثم يعطى الوارفارين ثم البيبي أسبرين بجرعة 81mg.

• يمثل المخطط التالي:

- اصطناع البروستاغلاندين من حمض الفستق بواسطة أنزيمات سيكلوأوكسجيناز.
- يعد البروستاغلاندين E2 مسؤولاً عن حماية المخاطية المعدية، ويسبب التوسع الوعائي، وخفض الحرارة.
- بينما يكون ترومبوكسان A₂ مسؤولاً عن تجمع الصفائح، والتقبض الوعائي.





آليات عمل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية Mechanisms of actions

- < تشترك NSAIDs بنموذج شائع من نماذج العمل وهو كبح أنزيمات COX (سيكلوأوكسجيناز).
- < ولكن لا تكبح الأنواع المختلفة من هذه العقاقير الأنزيمان الرئيسيان COX1, COX2 بنفس الدرجة، وهذا ما يفسر التنوع في أنماط تأثيراتها.
- < يؤدي كبح أنزيمات COX إلى إضعاف تركيب البروستاغلاندينات.
- < تعتمد عملية انتقاء نوع معين من NSAIDs على طبيعة هذا النوع بحد ذاته، وعلى الجرعة الواجب استخدامها.

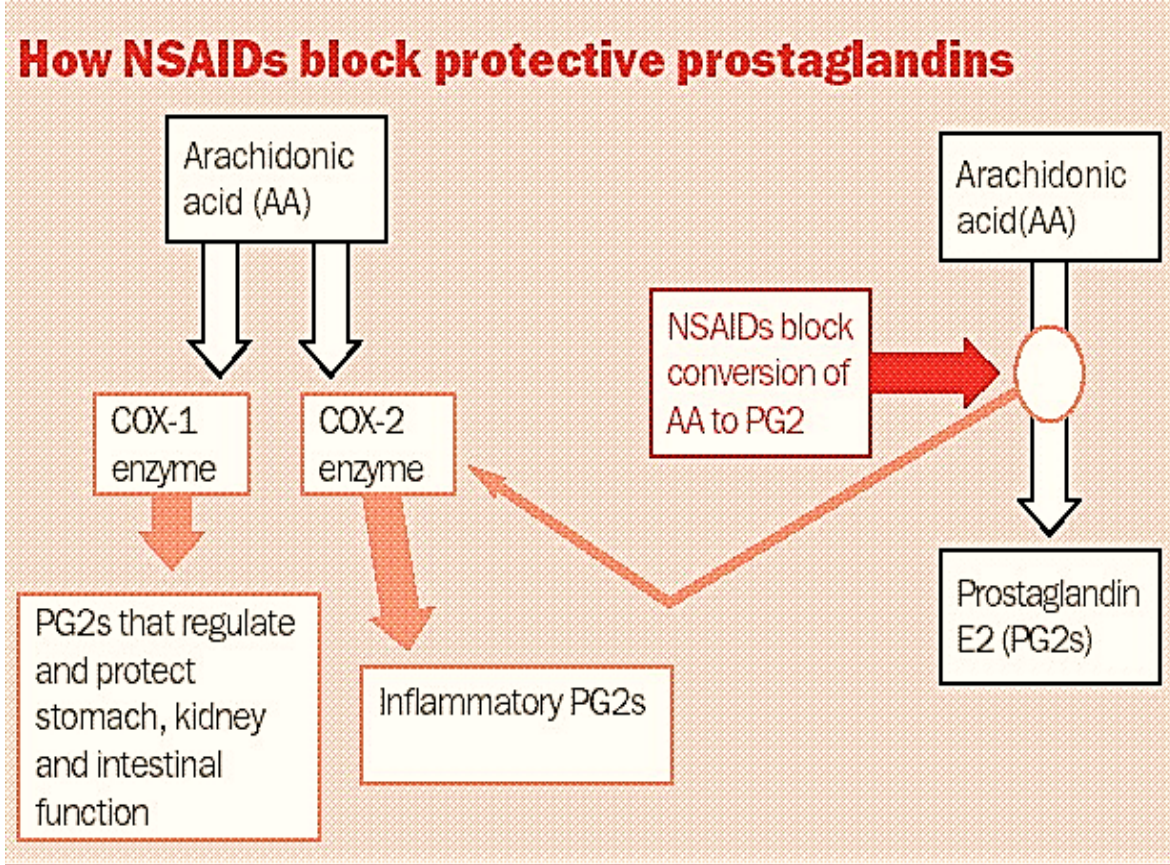
◀ يُقصد بمضادات الالتهاب اللاستيرويدية غير الانتقائية أي هي التي تقوم بكبح أنزيمي COX1, COX2.

◀ أما العقاقير الانتقائية فهي التي تقوم بكبح أنزيمات الـ COX2 بشكل رئيسي.



⦿ لاحظ المخطط:

آلية تأثير مضادات الالتهاب اللاستيرويدية على الجسم:
حيث تقوم هذه الأدوية بحصر تحويل حمض الفستق (حمض الأراشيدونيك) إلى البروستاغلاندين وبالتالي تخفيف الحثية الالتهابية (حرارة، ألم، وذمة)



للبروستاغلاندينات فوائد عديدة على المعدة والأمعاء والجهاز الكلوي.

فإن لمضادات الالتهاب آثار مخرشة على المعدة والأمعاء وتؤثر على الجهاز الكلوي إذا زادت جرعتها **لكن** عند الإنسان الطبيعي (غير المصاب بقرحة أو مشاكل كلوية) فإن هذه الأدوية لا تخرش المعدة بشكل كبير إذا كانت ضمن الحدود المسموحة.



يا كل العمر لا تقسى



يجب أن نميز بين التأثير والاستطباب ومضاد الاستطباب:

| مضاد الاستطباب contraindication | الاستطباب indication | التأثير Effects | |
|--|--|---|------------------------|
| موانع استعمال الدواء والعلاج الطبي | السبب المقنع الذي يستدعي علاجاً طبياً دوائياً "متى يستخدم الدواء" | هو ما يفعله الدواء في الجسم | تعريفه |
| الربو، التحسس..... | صداع، التهاب مفاصل | تسكين الألم، التأثير المضاد للحمى، التأثير المضاد للالتهاب، مانع لتجمع الصفائح، مخفف وذمة. | مثال: حول NSAIDs |

في بعض الحالات لا يمكننا إعطاء مضادات الالتهاب بسبب وجود مشاكل في الكلى أو الحساسية للدواء فنعتمد على قدرة الجسم على مقاومة الالتهاب بنفسه دون دواء، أي أن الدواء يعمل على تسريع عودة الجسم لحاله الطبيعية وعلاج الالتهاب بفترة أقصر.

- ✗ لا يوجد دواء شافي بشكل كامل والمسكنات فقط تقوم بتسكين الألم خلال فترة محددة وليس إعطاء تأثير علاجي لذلك لا بد من معالجة العامل المسبب قبل أي شيء.
- ✗ تختلف النتائج البحثية بين دولة ودولة تبعا للسلوكيات:
- فصفات المجتمعات وطبيعة الأماكن المنعكسة على الأفراد تختلف من مكان لآخر (التعليم، العامل الوراثي، البنية، تعليم العادات المكتسبة، النمط الغذائي والصحي....)



أنتو لسا ما شفتوش
حاجة



تصنيف مضادات الالتهاب الالستروئيدية

يضم الجدول جميع أنماط مضادات الالتهاب الالستروئيدية والعائلات الدوائية التي تنتمي إليها

| Chemical type الزمرة الكيميائية | Major Example أهم الأمثلة |
|------------------------------------|---|
| Salicylates | Aspirin Benorilate |
| Fenamates | Mefenamic acid |
| Propionic acid derivatives | Ibuprofen Naproxen Fenbufen Flurbiprofen Ketoprofen |
| Indoles | Indometacin Sulindac |
| Phenyl acetic acids | Diclofenac |
| Pyrazole derivatives | Phenylbutazone |
| Oxicam | Piroxicam Meloxicam |
| Selective COX2 inhibitors(coxibs) | Celecoxib etoricoxib valdecoxib |

أسماء الأدوية السابقة وزمرها الكيميائية مطلوبة للحفظ 😊

ملاحظات:

- لمضادات الالتهاب الالستروئيدية فعالية محيطية في تسكين الألم.
- كلما زادت الفعالية المضادة للالتهاب، زادت قدرة الدواء على تخريش المعدة.
- يُعتبر indometacin من أقوى مضادات الالتهاب الالستروئيدية.



عمل وتأثير NSAIDs غير الانتقائية

Actions and effects of non-selective NSAIDs

1. تسكين الألم *analgesic*:

- ♣ يُعتبر تسكين الألم تأثيراً محيطياً إلى حد كبير، أي يعمل العقار في مكان الألم وليس في الجهاز العصبي المركزي.
- ♣ ويؤثر بشكل أكبر إذا كان مصدر الألم التهابياً.
- ♣ ويبدو أننا نحصل على هذا الفعل الدوائي المسكن نتيجة كبح البروستاغلاندينات التي تتركب بتواسط أنزيم الـ COX2 ضمن النسيج المتأذية.

2. التأثير المضاد للالتهاب *Anti-inflammatory effect*:

- ♥ ويرتبط هذا التأثير بشكل جزئي فقط بإضعاف البروستاغلاندينات التي تتركب محيطياً بتواسط COX2 بخلاف التأثير السابق.
- ♥ حيث يؤثر العقار هنا على العديد من العمليات الالتهابية عن طريق آليات أخرى أكثر تعقيداً.

3. التأثير المضاد للحمى *Antipyretic effect*:

- ◆ يتم التخفيف من الحمى عند تناول هذه العقاقير نتيجة كبح إنتاج البروستاغلاندين في منطقة تحت المهاد (والذي يتشكل عادة بتواسط COX2).
- ◆ وبالتالي يحصل انخفاض في استجابة الأعصاب الحساسة للحرارة.
- ◆ ولكن لا تُخفّض هذه العقاقير حرارة الجسم في الحالات الطبيعية.

4. مضاد تجمع الصفائح: *Reduction of platelet aggregation*

- ♣ يتضمن التأثير هنا إضعاف تجمع الصفائح.
- ♣ حيث يتم إضعاف تركيب الثرومبوكسان TXA2 (المتواسط بال COX1) ضمن الصفائح الدموية.
- ♣ ويظهر هذا التأثير بشكل خاص عند تناول الأسبرين لأنه يجعل من الصفائح غير قادرة على تصنيع TXA2.

مقارنة خواص بعض العقاقير شائعة الاستخدام لتسكين الألم

Properties of some common used analgesics drugs

| Celecoxib | Ibuprofen | Indometacin | Paracetamol | Aspirin في الجرعات المتعددة | |
|-----------|-----------|-------------|-------------|--------------------------------------|--|
| + | + | ++ | ++ | ++ | مسكن ألم Analgesia |
| + | + | +++ | — | + | مضاد التهاب Anti-inflammatory |
| + | + | + | + | + | مضاد حمى (خافض حرارة) Antipyretic |
| قليل | قليل | + | — | + | التسبب بالنزف المعدي الدموي Gastrointestinal bleeding |



الحركية الدوائية Pharmacokinetics

❖ تعتبر معظم NSAIDs حموضاً ضعيفة.

❖ تخضع لبعض الامتصاص في المعدة، (وهذا ما يفسر التركيز العالي نسبياً لهذه العقاقير ضمن خلايا مخاطية المعدة كون هذه الخلايا لا تستطيع التعامل مع هذه الحموض).

❖ ولكن معظم الامتصاص يحصل في الأمعاء الدقيقة.

❖ ويمكن استخدام أشكال ملبسة للإقلال من تحرير المادة الدوائية ضمن المعدة، وبالتالي الإقلال من تعرض المخاطية المعدية للدواء مما يقلل من أذيتها.

❖ يعتبر امتصاص NSAIDs من الأمعاء سريعاً إلى حد ما.

Unwanted effects غير المرغوبة

التأثيرات المعدية المعوية Gastrointestinal effects: (هام)

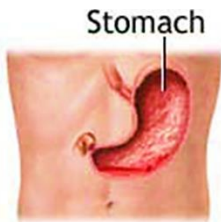
❏ يحدث ذلك بشكل أساسي نتيجة كبح إنتاج البروستاغلاندين PGE2 (والمتوسط بالأنزيم COX1) ضمن مخاطية المعدة.

❏ حيث يقوم PGE2 في الأحوال الطبيعية بالكثير من الأفعال التي تفيد في حماية المعدة.

❏ تُعتبر أكثر التأثيرات غير المرغوبة مشاهدة هي الغثبان، عسرة الهضم، خربشة وتقرح المعدة.

❏ تتجمع جزيئات العقار ضمن ظهارة المعدة نتيجة التوصيل الجهازي للعقار من الدم أيضاً.

❏ وبالتالي فإن إعطاء الدواء عبر المستقيم أو استخدام عقار يمنع الامتصاص المباشر عبر المعدة قبل إعطاء الـ NSAIDs يقلل من خطر أذية المعدة ولكن لا يزيل هذا الخطر بالكامل.



Peptic ulcers may lead to bleeding, perforation, or other emergencies



تمثل الصورة:

تأثير مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية على المعدة حيث تسبب حدوث القرحة والتي بدورها تسبب نزف داخل المعدة، أو ثقب، وحالات إسعافية أخرى.



التأثيرات الكلوية Renal effect:

- تتدخل البروستاغلاندينات PGE2 في الأحوال الطبيعية في الحفاظ على التدفق الدموي الكلوي.
- وبالتالي يمكن أن تسبب NSAIDs هبوطاً في وظيفة الكلية، نتيجة كبح تركيب البروستاغلاندينات PGE2.

فرط التحسس Hypersensitivity:

- تؤدي تفاعلات فرط التحسس التي تحصل في بعض الأحيان إلى الربو، التهاب الأنف التحسسي، وغير ذلك.
- يتم ذلك عن طريق كبح إنتاج البروستاغلاندين PGE2 المتواسط بالأنزيم COX1 في الرئة.
- وقد اقترح أن واحداً من كل خمسة أشخاص مؤهبين أصلاً للإصابة قد يظهر لديه الربو فعلاً.
- ومن الملاحظ أن العقاقير الكابحة لـ COX2 بشكل خاص لا تسبب ظاهرة التحسس هذه.

تأثيرات أخرى غير مرغوبة Other unwanted effects

- ← وهذه التأثيرات لا تتعلق بكبح إنتاج البروستاغلاندين، وإنما تعتبر خاصة بالمريض وتتضمن:
 - تأثيرات على الجملة العصبية المركزية مثل:
 - ♦ الصداع.
 - ♦ الدوار.
 - ♦ النعاس، خاصة لدى كبار السن.
 - تفاعلات جلدية.
 - قد يترافق إعطاء الأسبرين مع متلازمة Reye لدى الأطفال، وهي متلازمة عصبية وتعتبر حالة نادرة تؤثر على الكبد والجهاز العصبي وتسبب تورم بالمخ.

ملاحظات:

- يجب تجنب استخدام الأسبرين لدى الأطفال تحت سن الثانية عشرة.
- إعطاء تحميلة مضادة للالتهاب غير ستيرويدي لا يلغي التأثير المخرش على المعوي والمعدة والكلية لأنها ستعود لتمتص وتدخل إلى الدوران (تأثيرها جهازياً)
- فقط المراهم ذات تأثير موضعي لا يعطي تأثيرات جانبية على المعدة والكلية.



استطبات ال NSAIDs (NSAIDs Indications for) (سؤال امتحاني هام)

توصف هذه العقاقير لتسكين الألم وبشكل خاص من أجل:

- ✖ الحالات الالتهابية التي تصيب المفاصل joints، النسج الرخوة soft tissues، وغيرها.
- ✖ الألم بعد العمل الجراحي postoperative pain، مثل الديكلوفيناك.
- ✖ القولنج الكلوي renal colic.
- ✖ الصداع headache.
- ✖ عسر الطمث dysmenorrhea.
- ✖ يستجيب عادة 60% من المرضى لأي من هذه العقاقير، ولكن الذين لا يستجيبون لعقار معين قد يستجيبون لعقار آخر.



استطبات أخرى Other indications

- ✖ مضاد حمى antipyretic في الحالات الحموية.
- ✖ الإقلال من خسارة دم الطمث أثناء الدورة الشهرية.
- ✖ منع انسداد الأوعية vascular occlusion عبر كبح تجمع الصفائح platelet aggregation (خاصة الأسبرين في الجرعات المنخفضة).
- ✖ الإقلال من تطور بوليبيات الكولون colonic polyps ومنع تطور سرطان الكولون colonic cancer.
- ✖ قد تنقص هذه العقاقير أيضاً مخاطر تطور داء الزهايمر Alzheimer.

مضادات استطباب ال NSAIDs (Contra Indications) (سؤال امتحاني هام)

وهي الحالات التي لا تُعطى فيها مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية وهي:

- ✖ عند المرأة الحامل.
- ✖ عند المرأة المرضع.
- ✖ في حالات الربو.
- ✖ في حالات التحسس.
- ✖ في حالة حدوث القرحة المعدية.
- ✖ عند الإصابة بأمراض الكلية.



الباراسيتامول (الأسيتامينوفين)

آليات التأثير Mechanism of action:

- يعتبر الباراسيتامول مسكن ألم بسيط، ويسمى أسيتامينوفين في أمريكا.
- قدرته المضادة للالتهاب صفر (وكذلك للأدوية الأفيونية قوتها المضادة للالتهاب صفر.
- هومسكن ألم مركزي.
- نصف عمره الحيوي من 4-5 ساعات.
- الجرعة المسموحة منه 3g كحد أقصى (6 حبات عيار 500) وإلا سيسبب أذية كبدية.
- ويمتلك فعالية ضعيفة جداً في كبح الـ COX1, COX2.
- ولكنه يكبح الـ COX3 في الجهاز العصبي المركزي.

ملخص لما سبق

الاستخدامات السريرية والتأثيرات غير المرغوبة لمسكنات الألم الأفيونية:

- تسكين ألم.
- تشبيط التنفس.
- النشوة.
- كبح مركز السعال.
- الإقياء.
- انقباض الحدقة.

آثار الاعتماد وانسحاب الدواء الفيزيولوجية:

- توسع الحدقة
- زيادة معدل التنفس
- فقدان الشهية
- القلق
- الإسهال
- الاكتئاب
- الحمى
- الضعف
- تشنجات في السبيل المعدي المعوي وفي العضلات الهيكلية

مصطلح حول الساعة:

- يستخدم فيه بالتبادل مسكن أفيوني وبعده بعدة ساعات نأخذ مسكن محيطي وهكذا..





◀ مستويات الألم:

Non opioid, Weak opioid, Strong opioid

◀ مضادات الالتهاب غير الستيرويدية:

- أدوية تعمل على إنقاص حساسية المستقبلات الألمية تجاه منبهاتها في النهايات العصبية.
- ✓ تعتبر أنزيمات COX ضرورية من أجل إنتاج البروستونويدات.
- ✓ البروستونويدات عبارة عن:
 - ↘ بروستاغلاندينات.
 - ↘ ترومبوكسانات.
- ✓ حيث يتم الحصول على الآثار العلاجية لـ NSAIDs من خلال كبح أنزيمات COX.
- ✓ عند نقص البروستاغلاندينات ينقص الالتهاب.
- ✓ COX1 تعمل على الجهاز الهضمي والكلية.
- ✓ COX2 لها تأثير على القلب وتأثيرها على الجهاز الهضمي معدوم.

◀ عمل الـ NSAIDs:

مسكن ألم، مضاد التهاب، مضاد حمى، مضاد تجمع الصفائح.

◀ استطببات الـ NSAIDs:

- ♠ الصداع.
- ♠ الألم بعد العمل الجراحي.
- ♠ القولنج الكلوي.
- ♠ عسر الطمث.
- ♠ التهاب المفاصل.
- ♠ مضاد حمى.

◀ مضادات استطباب الـ NSAIDs:

- ♦ القرحة المعدية.
- ♦ الربو.
- ♦ عند المرأة الحامل والمرضع.
- ♦ التحسس.
- ♦ أمراض الكلية.

تصحيحات المحاضرة الأولى

| | | | |
|----------|--------------|------------|------------------|
| الصفحة 4 | السطر الأخير | تنخفض | ↔ تختلف أو ترتفع |
| الصفحة 6 | السطر السابع | Adsorption | ↔ Absorption |

إلى هنا نصل إلى ختام محاضرتنا نأمل أن نكون قد حققنا لكم الفائدة ^_^