مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية

Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs)

تعريف الالتهاب:

تحدث العملية الالتهابية كرد فعل فيزيولوجي طبيعي استجابة للعوامل المؤذية (أخماج، مستضدات، أذية فيزيولوجية) وتتميز بحدوث ارتفاع حرارة warmth وانتفاخ swelling واحمرار redness وألم pain . وقد يحدث عند بعض الأشخاص الذين لديهم بنية تحسسية استجابة التهابية شديدة لبعض المواد الغريبة (غبار، عت)، أو لمكونات ذاتية في الجسم كما هو الحال في أمراض المناعة الذاتية

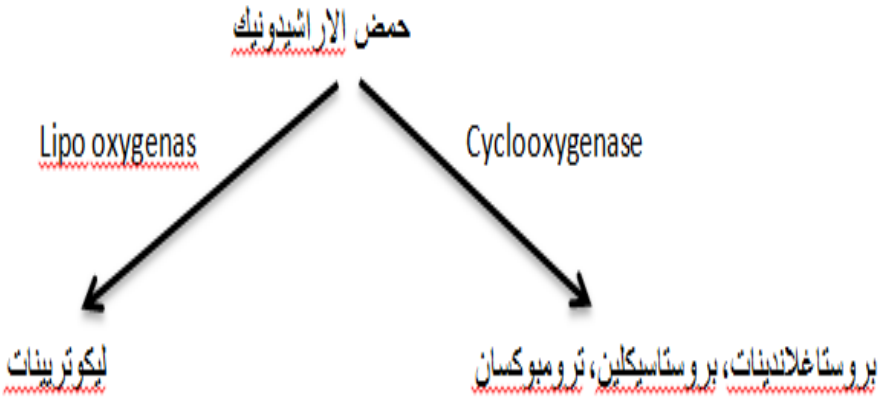
آلية حدوث الالتهاب:

تبقى هذه الآلية غير معروفة بشكل دقيق ولكن الشيء الأكيد هو تحرر العديد من الوسائط الكيميائية التي تتسبب بحدوث الأعراض المذكورة

من هذه الوسائط:

١- **الهيستامين والبراديكينين**: تسبب زيادة في النفوذية الوعائية وتنبه المستقبلات الألمية، وتعزز البروستاغلاندينات من هذه التأثيرات
٢- **الايكوسيانيدات** : وتضم البروستاغلاندينات Prostaglandins والليكوترينات Leukotrienes
٣- **السيتوكينات**: ومنها الانترلوكين ، الانترفيرون، عامل النخر الورمي Tumor necrosis Factor (TNF) وغيرها

بشكل دائم فان فوسفو ليبيدات الأغشية الخلوية ← حمض الاراشيدونيك (بتأثير انزيم الفوسفوليباز PLA2)



مدرس المقرر: د.أحمد الخويلد

أهم الايكوسانيدات والتأثيرات الناتجة عنها:

البروستاسيكين PGI2 : موسع وعائي

الترومبوكسان TXA2 : ضروري لالتصاق الصفيحات ومقبض للأوعية

PGE2 : يرخي الاوعية والعضلات الملساء الأخرى، يحافظ على نفوذية القناة الشريانية خلال تطور الجنين، له دور في نضج عنق الرحم وقت المخاض

PGE1 : وقاية المعدة (زيادة افراز البيكربونات والمخاط، وانقاص الافراز الحمضي، وتوسيع الأوعية الدموية المغذية للمخاطية المعدية)

PGF2α : ينقص الضغط داخل العين، يزيد من القلوصية الرحمية، وهو مقبض وعائي

LTC4/D4 : مقبضة للقصبات

LTB4 : يملك تأثيرات جذب كيميائي للكريات البيض

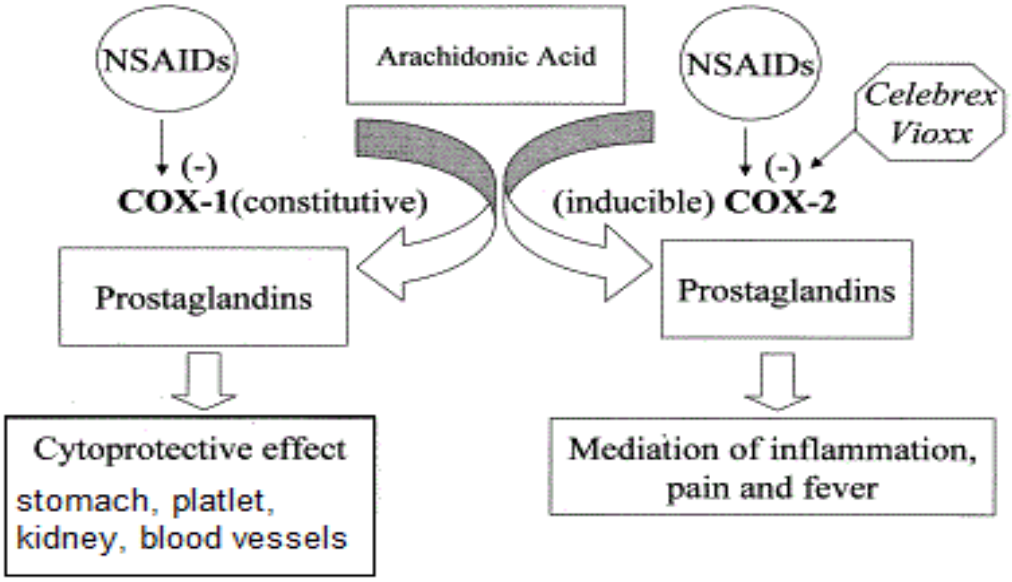
- استعملت **$PGF_{2\alpha}$, PGE_2** كمجهضات في الثلث الثاني من الحمل على الرغم من تأثيراتها في تحريض المخاض في تمام الحمل، وهي تحمل تأثيرات غير مرغوبة (غثيان، اقياء، اسهال) أكثر من مقلصات الرحم Oxytocin ، كما أنها تزداد في عسرات الطمث البدئية
- تستعمل مشابهات **$PGF_{2\alpha}$** مثل Lantoprast كقطرات عينية لعلاج مرض الزرق
- مشابهات ال**PGE_1** مثل Misoprostol ايضا تسبب اسهال ومغص وتقلصات رحمية ، لذلك لا تعطى أثناء الحمل فهي مجهضة.

مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs)

تعمل مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية على تثبيط انزيمات السيكلو أوكسجيناز COX

هناك نوعان من أنزيمات السيكلو اوكسجيناز COX1 موجود في معظم أنواع الخلايا وفعال بشكل تلقائي و COX2 الذي ينشط بصورة كبيرة في حالات الالتهاب

وتختلف نسبة المواد الناتجة بحسب نوع الخلية ففي الصفيحات يكون الترومبوكسان هو الغالب وفي الخلايا البطانية الوعائية يكون البروستاسيكلين PGI هو الغالب



تعمل ال NSAIDs على تثبيط أنزيمات الCOX وبالتالي تثبيط انتاج كل من البروستاغلاندين والترومبوكسان، يتواجدCOX1 في معظم أنواع الخلايا بما فيها الصفيحات ، وهو فعال بشكل تلقائي ومسؤول عن انتاج مواد ذات دور هام في تخثر الدم، حماية المخاطية المعدية، التنظيم الذاتي للتدفق الدموي الكلوي، وتحريض الولادة

وعلى عكس ذلك فان COX2 يعمل في الخلايا الالتهابية المتحرضة

يعود الفعل المضاد للالتهاب للNSAIDs لتثبيط COX-2 أما تثبيط COX-1 فهو المسؤول عن الآثار الجانبية لهذه الأدوية .. طورت أدوية عديدة مثبطة انتقائية ل COX-2 الا ان ارتباط تأثيرها بزيادة الأخطار القلبية الوعائية شكل عقبة أمام استعمالها.

أهم مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية

١- **مشتقات حمض الصفصاف**: Aspirin
٢- **مشتقات البروبيوتيك**: ketoprofen, Ibuprofen, ،tiaprofenic acid, naproxen، flurbiprofen fenoprofen،
٣- **مشتقات حمض الاسيتيك**: ، ketorolac ،sulindac nabumeton tolmiten، etodolac،diclofenac ، indomethacin،acemetacin ،
٤- **الفينامات**: Meclofenamate , Mefenamic Acid
٥- **مجموعة oxicam**: tenoxicam, meloxicam, piroxicam
٦- **مثبطات COX-2 الانتقائية (coxibs)**: celecoxib, Rofecoxib
٧- **مركبات أخرى** مثل Nimesolide , phenylbutazone

مضادات الاستطباب والتداخلات الدوائية:

- لا تعطى لمرضى الربو، مرضى المشاكل الكلوية أو المشاكل النزفية
- لا تعطى لمرضى القرحات الهضمية
- تعطى بحذر عند مرضى ارتفاع الضغط الشرياني
- لا تعطى في الثلث الأخير من الحمل بسبب خطورة تأخير الولادة وحدوث انسداد مبكر للقناة الشريانية عند الجنين وخطورة حدوث نزف عند الأجنة أو عند الأم بعد الولادة
- تعزز من فعالية مضادات التخثر عند مشاركتها معها وتزيح الوارفارين من مواقع ارتباطه بالالبومين
- لا يفيد مشاركة أكثر من نوع من NSAIDs في تحسين الفعالية المضادة للالتهاب وانما يزيد فقط من التأثيرات الجانبية

تختلف ال NSAIDs عن بعضها بفعاليتها المسكنة للألم والمضادة للالتهاب

فمثلا: يعتبر **Ibuprofen, Naproxen** متوسطة الفعالية

أما **Ketorolac** فهو الاكثر فعالية في تسكين الألم، يعطى حقن وريدي أو عضلي ولكنه شديد الأذية المعدية والسمية الكلوية

و **Indomethacin** هو الأكثر فعالية مضادة للالتهاب ولكنه مؤذي للمعدة بشدة

Celecoxib هو اكثرها انتقائية لانزيمات COX2 الالتهابية

Meloxicam مستعملة ايضا ولكن اقل انتقائية

Aspirin الوحيد من هذه المجموعة الذي يثبط انزيمات COX بشكل غير عكوس لذلك يستمر تأثيره المضاد لتكدس الصفيحات حتى ١٠ أيام

لا يعطى الاسبرين للأطفال بسبب خطر حدوث متلازمة راي

Diclofinac تأثيراته المعدية أقل من غيره ومع ذلك تفضل مشاركته مع الميزوبروستول او احد PPIs

يعطى فمويا، تحاميل، حقن عضلي او وريدي، جيل موضعي وحتى قطرات عينية لتجنب حدوث الالتهاب بعد جراحة زرع العدسات

جرعته للأطفال بين ٠,٥ – ١ملغ/كغ من وزن الطفل تكرر كل ٨ ساعات

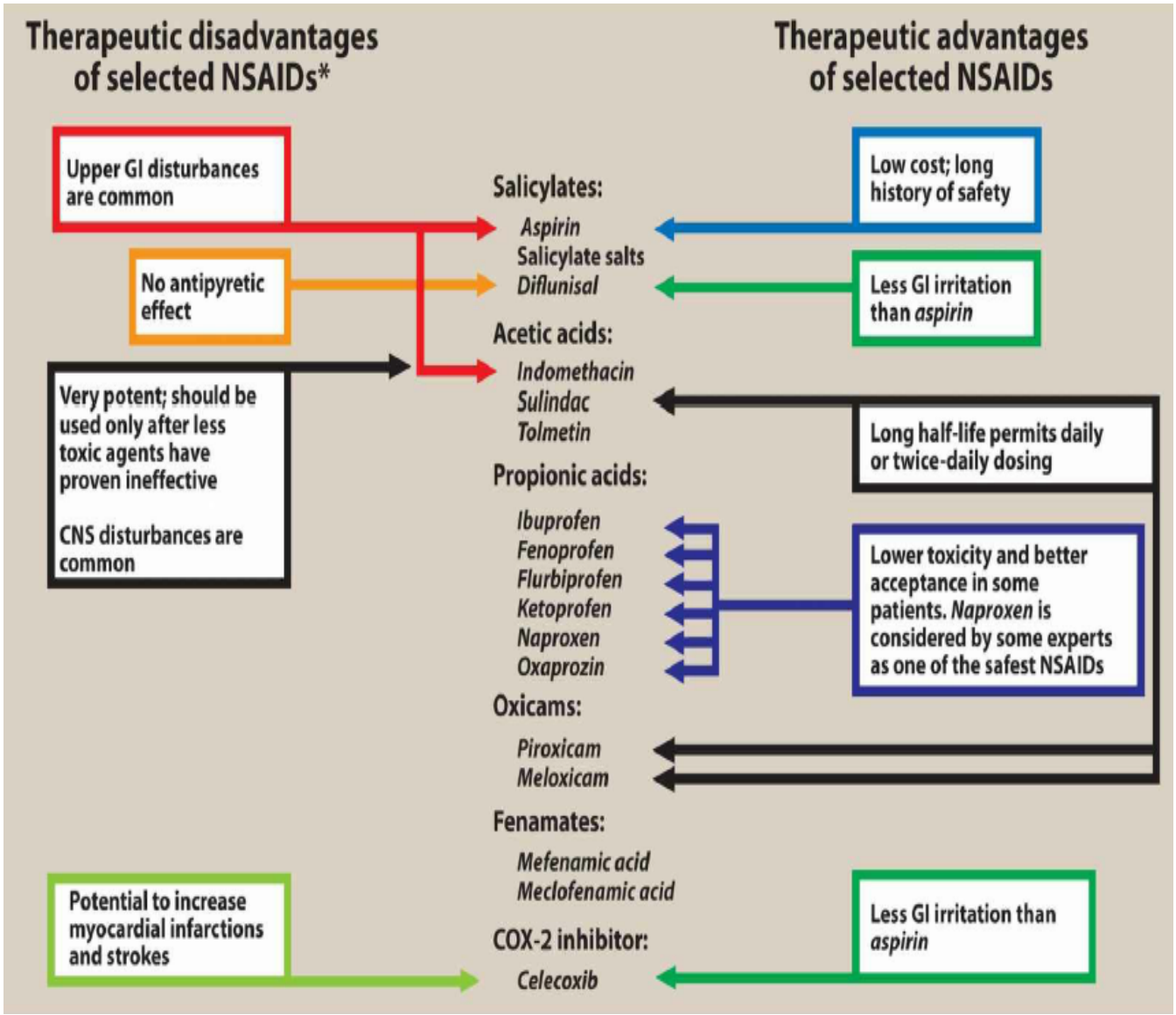
يحضر بشكل ملح صودي أو ملح بوتاسيوم

Ibuprofen يستعمل في التهاب المفاصل وألم الأسنان وعند الخدج لاغلاق القناة الشريانية المفتوحة

يعاكس التأثير المضاد للصفيحات للاسبرين عند اعطائهما معا

جرعته عند الأطفال عند الأطفال ٣٠-٤٠ ملغ/كغ/اليوم مقسمة الى ٣ جرعات

مثبطات COX2 الانتقائية تملك تأثيرا خافض للحرارة ومضاد للالتهاب ولكنها لا تؤثر بالجرعات العلاجية في انتاج الترومبوكسان أو تكدس الصفيحات، وعلى العكس فهي تثبط انتاج البروستاسيكلين في البطانة الوعائية مما يزيد خطر حدوث الخثرات الوعائية القلبية مما حد من استخدامها وسحبت بعضها من الأسواق **(Rofecoxib, Valdecoxib)**



Paracetamol, Acetaminophen

مثبط للCOX على مستوى CNS (COX-3) لذا فهو فقط خافض حرارة ومسكن ألم وليس له فعالية مضادة للالتهاب أو مؤذية للمعدة أو مضاد للتكدس الصفيحي

يفضل على الNSAIDs عند مرضى القرحة والربو والناعور

استقلابه كبدي ، جرعة الأطفال ١٠-١٥ ملغ/كغ من وزن الطفل وجرعته العظمى ٤-٦ غ يوميا للبالغين وبعدها تبدأ السمية الكبدية

تصبح انزيمات الاستقلاب مشبعة فيستقلب بانزيمات الاكسدة ويعطي N-acetyl-p-benzoquinone السام الذي يؤذي الخلايا الكبدية

علاج التسمم: يعطى مباشرة acetylcysteine وريدي أو methionine فموي

لا يسبب ادمان أو اعتياد كغيره من الأدوية المؤثرة مركزيا.