

كلية الصيدلة

السنة الثالثة

د. تقطا اللعام

المحاضرة السادسة

عدد الصفحات: 12

2012/5/17



مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

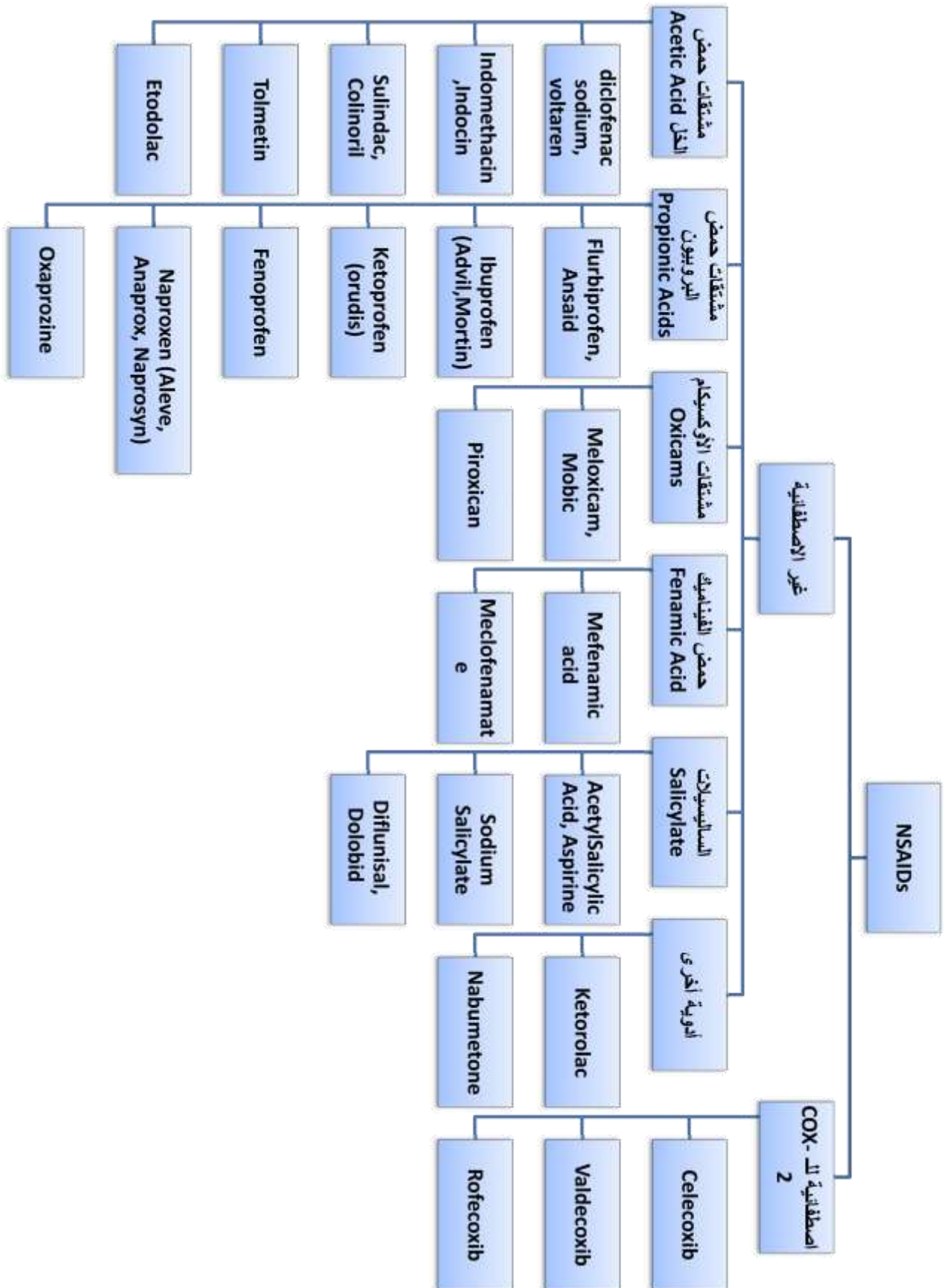
تعود فعالية الـ NSAIDs المضادة للالتهاب من خلال تأثيرها على أنزيم سيكلوأوكسيجيناز (COX) Cyclooxygenase، ولهذا الأنزيم نوعين هما:

▪ أولاً: إنزيم COX-1:

- يوجد في العديد من الأنسجة.
- يوصف بأنه أنزيم الحماية، وهو مسؤول عن اصطناع البروستانويدات بنوعيتها (البروستاغلاندين PGs والترمبوكسان TXs).

▪ ثانياً: إنزيم COX-2:

- يوجد بشكل رئيسي في الخلايا الالتهابية.
- مسؤول عن زيادة إنتاج البروستانويدات في الحالات المرضية والالتهابية.



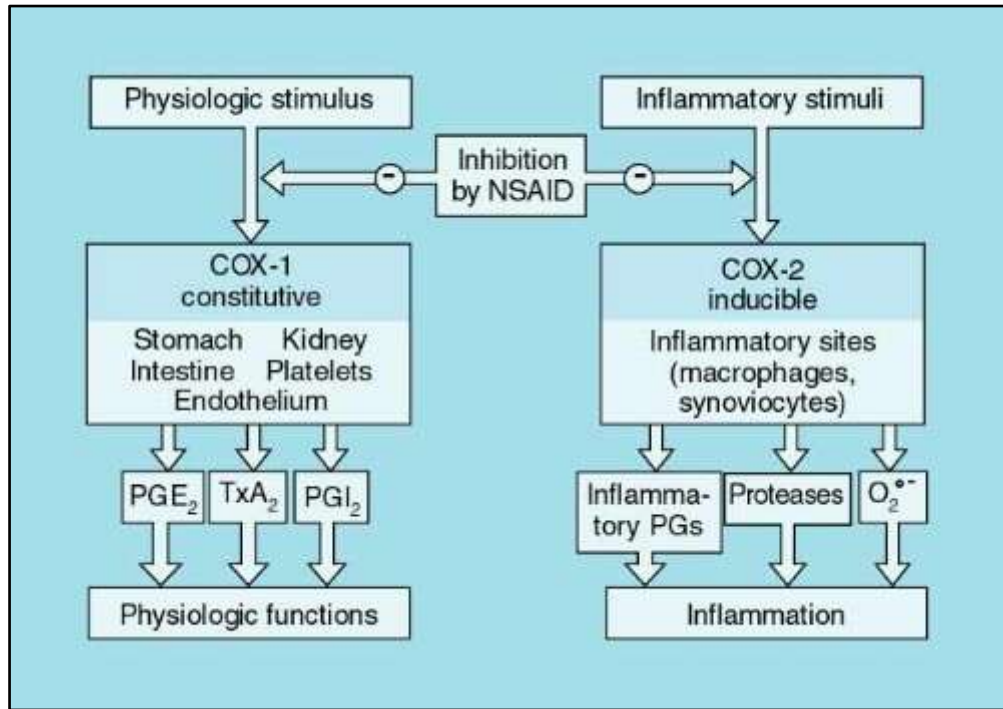
تنشط مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أنزيم الـ COX عبر أستلته، مما يؤدي إلى تحطيم فعالية هذا الأنزيم، وبالتالي يتوقف تشكيل البروستاغلاندينات التي تلعب دوراً مهماً في تطور الحرارة والألم والالتهاب.

وبما أن الـ COX-1 يعمل بشكل طبيعي في الجسم، والـ COX-2 يعمل فقط في الحالات الالتهابية فإن:

تنشيط COX-2 ← يحدث عن التأثير المضاد للالتهاب.

تنشيط COX-1 ← يحدث التأثيرات الجانبية.

المخطط التالي يوضح سبيل كل من الـ COX-1 والـ COX-2، وكيف أن الـ COX-1 يفعل نتيجة تحريض فيزيولوجي، وينتج عن البروستانويدات بشكل طبيعي، أما الـ COX-2 فإنه يفعل نتيجة حالة التهابية، ويكون مسؤولاً عن تركيب البروستانويدات الالتهابية.



التأثيرات:

لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية 3 تأثيرات رئيسية:

- التأثير المضاد للالتهاب Anti-Inflammatory effect

- التأثير المسكن للألم Analgesic effect

- التأثير الخافض للحرارة Antipyretic effect

سننكلم عن أهم الأدوية بالتفصيل:

الأسبرين (Aspirin) Acetylsalicylic Acid

ينفرد الأسبرين وحده عن بقية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بأن تثبيطه لأنزيم سيكلوأوكسجيناز COX يكون غير عكوس.

■ التأثير المضاد للالتهاب Anti-inflammatory effect:

فالأسبرين يثبط الـ COX مما ينقص من تشكيل البروستاغلاندينات (التي تنبه الجذب الكيميائي للخلية الالتهابية).
إن هذا التأثير يعمل على إيقاف المظاهر الالتهابية فقط، ولا يوقف المرض. (بالتالي في معالجة عرضية فقط).

■ التأثير المسكن للألم Analgesic:

تزيد الـ PGE₂ من حساسية مستقبلات الألم في النهايات العصبية الحسية لتأثير البراديكنين والهيستامين ← فترسل نبضات الألم للدماغ.
تمنع الساليسيلات المستقبلات الحسية لكل من المنبهات الفيزيائية - والكيميائية عن طريق نقص اصطناع البروستاغلاندين.
يثبط الأسبرين من المحرضات الألمية في المهاد والوطاء.

■ التأثير الخافض للحرارة Antipyretic:

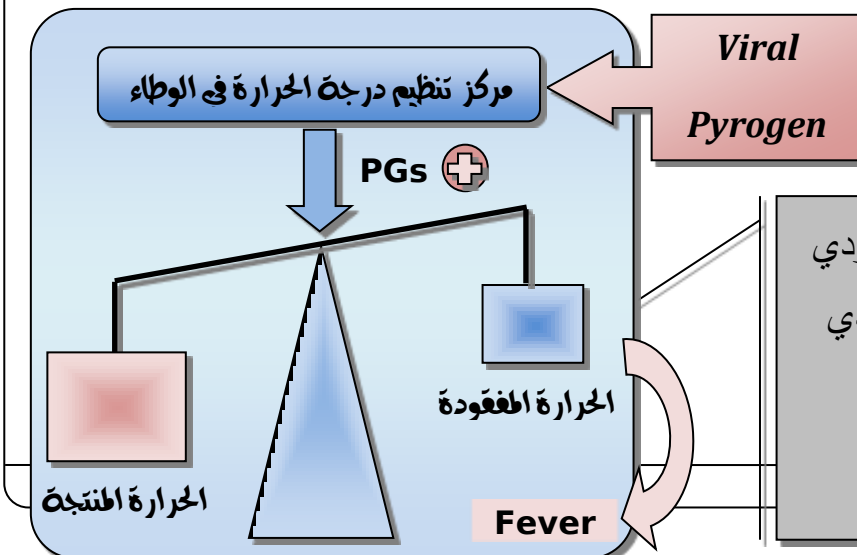
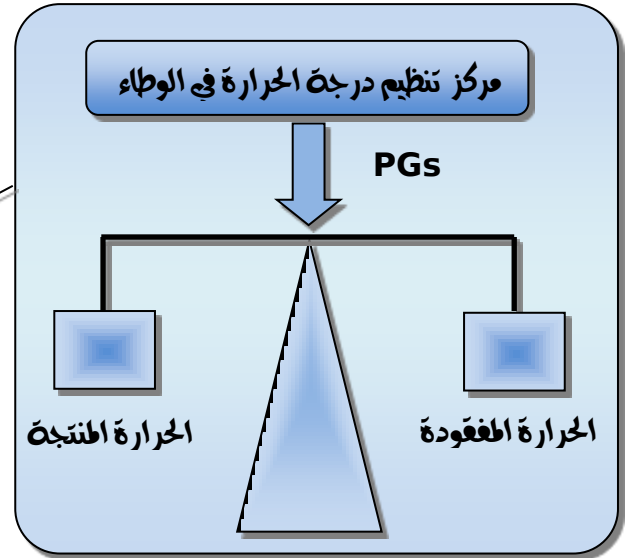
كيف ترتفع الحرارة؟

يقوم الالتهاب - الخمج - فرط الحساسية بتنشيط الكريات البيض، فيتحرر السيتوكين (وهو عامل داخلي المنشأ مولد للحرارة)، ويقوم بتحريض تركيب الـ PGE_2 ، مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى الإشارة في مركز تنظيم الحرارة في القسم الأمامي للوطاء، وبالتالي ارتفاع الحرارة (الحمى).

كيف يؤثر الأسبرين في خفض درجة الحرارة؟

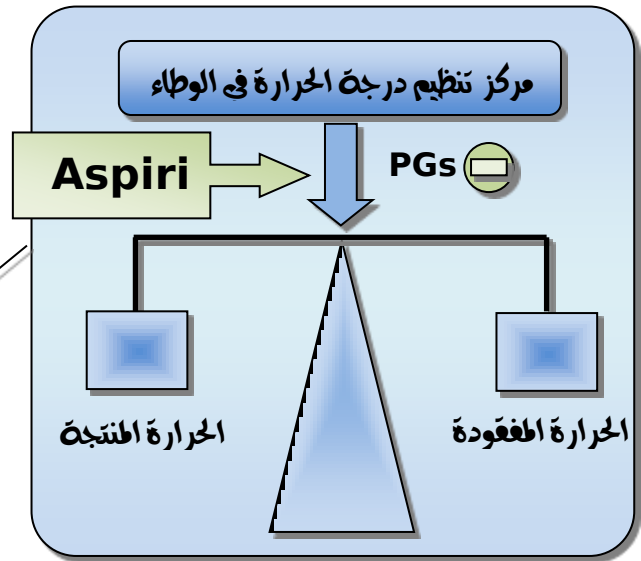
يحصّر الأسبرين تركيب PGE_2 في المراكز المنظمة للحرارة في الوطاء، مما يعيد منظم الحرارة باتجاه الحالة الطبيعية، وهذا ما ينقص من حرارة البدن بسرعة في الأشخاص المحمومين فقط (ولا ينقص درجة الحرارة في الأشخاص الطبيعيين).

في الحالة الطبيعية يقوم مركز تنظيم درجة الحرارة في الوطاء بإفراز البروستاغلاندينات بشكل يضمن حالة من التوازن بين الحرارة التي ينتجها الجسم، والحرارة التي يخسرها



عند الإصابة بأي عامل مولد للحرارة، يؤدي ذلك إلى زيادة إنتاج الـ PGs الذي سيؤدي إلى زيادة كمية الحرارة المنتجة وبالتالي ارتفاع درجة الحرارة والإصابة بالحمى.

يقوم الأسبرين بتنشيط اصطناع الـ PGs، مما يؤدي ذلك إلى خفض درجة الحرارة، والتخلص من الحمى.



❏ تأثيرات أخرى للأسبرين:

✓ أولاً: التأثيرات المعوية المعدية:

- يثبط البروستاسيكلين PGI_2 الإفراز الحمضي المعدي، كما يحرض الـ $PGF_{2\alpha}$ والـ PGE_2 من إفراز المخاط الواقي للمعدة والأمعاء الدقيقة، كما يزيد من كمية الوارد الدموي للمعدة (هذا يساهم أيضاً نوعاً ما في حمايتها).
- يقوم الأسبرين بتنشيط تشكّل الـ PGs وهذا يزيد الإفراز الحمضي وينقص من الدفاع المخاطي مما قد يؤدي إلى تهيج المعدة.



✓ ثانياً: التأثيرات على الصفائح:

- يقوم الأسبرين بجرعة قليلة 80 - 160 ملغ/يومياً بتنشيط إنتاج الترمبوكسان بشكل عكس، مما يقلل من تكسّد الصفائح، ويعيق من تشكّل الخثرة.

✓ ثالثاً: التأثيرات الكلوية:

- تقوم الـ NSAIDs عموماً بتنشيط الـ PGI_2 والـ PGE_2 ، المسؤولين عن الحفاظ على الجريان الكلوي، وهذا يؤدي إلى:
 - تقبض الأوعية الكلوية.
 - احتباس الصوديوم والماء، وهذا يؤدي إلى الوذمة وإلى نقص بوتاسيوم الدم.

- التهاب الكلية.

- قصور كلوي.

الاستخدامات العلاجية للأسبرين:

(1) خافضة للحرارة ومسكنة للألم:

للنقرس - الحمى الرثوية - التهاب المفاصل الرثاني - الصداع - الآلام المفصلية والعضلية.

(2) تطبيقات وعائية قلبية:

- تستعمل الساليسيلات لتنشيط التكس الصفحي.

- يسهل الأسبرين من إغلاق القناة الشريانية الباقية عند الرضع الخدج (لأن PGE_2 هو المسؤول عن بقاء القناة الشريانية مفتوحة، والأسبرين يقوم بتنشيط اصطناعه)

(3) سرطان الكولون:

حيث أظهرت الأبحاث الحديثة نقصاً في نسبة حدوث سرطان الكولون والمستقيم في الاستعمال المزمّن للأسبرين.

جرعات الأسبرين:

• منخفضة: 80 - 160 ملغ/يومياً، تستعمل هذه

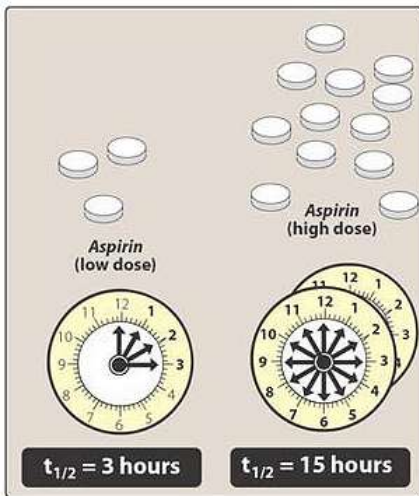
الجرعة كمضاد تخثر.

• متوسطة: 325 - 500 ملغ/يومياً، تستعمل هذه

الجرعة كمسكنة للألم وخافضة للحرارة.

• مرتفعة: 2400 - 4000 ملغ/يومياً، لهذه الجرعة

فعالية مضادة للالتهاب.



- ✗ المعدة المعوية: هي أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً، وتشمل:
 - عدم الراحة المعدية، غثيان، إقياء، نزف وتقرح معدي، عسر هضم، إسهال.
- ✗ تنقص من مستوى الترمبوكسان الصفيحي.
- ✗ تثبيط تنفسي بالجرعات العالية.
- ✗ فرط الحساسية.
- ✗ زيادة نسبة حدوث متلازمة راي. (هي عبارة عن التهاب كبدي مميت غالباً ما يترافق مع وذمة دماغية).

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الانتقائية COX-2

كما سبق وذكرنا تتألف مجموعة COXIB من:

Celecoxib – Valdecoxib - Rofecoxib

المستعمل منها حالياً هو السيلوكسيب، حيث أبدت المواد الأخرى بعض التأثيرات السمية.

تأثيرات هذه الأدوية:

- أقل عرضه لحدوث النزف الهضمي.
- لا تملك تأثيراً ملحوظاً على الصفائح.
- تحدث قصوراً كلوياً.
- تزيد من خطورة حدوث فرط ضغط الدم.

الحركية الدوائية:

- يمتص السيلوكسيب بسهولة، ويصل لتركيزه الأعظمي خلال 3 ساعات.
- يستقلب بالكبد وبشكل واسع بواسطة خميرة CYP2C9.

- يطرح في البول والبراز.
- عمره النصفى 11 ساعة.
- يؤخذ مرة يومياً.

الآثار الجانبية:

- القرحة الهضمية أقل من الـ NSAIDs.
- ألم بطني وإسهال وعسر هضم.
- سمية كلوية.
- تجنب استعمالها لمرضى القصور الكبدى والقصور الكلوي والأمراض القلبية.

التداخلات الدوائية:

- يثبط السيليوكسيب الـ CYP2D6 فيرفع مستويات:
- بعض حاصرات β ومضادات الاكتئاب ومضادات النفاس (شيزوفرينيا).
- مثبطات الـ CYP2C9 تؤدي لرفع مستويات السيليوكسيب في المصل، من الأدوية المثبطة للـ CYP2C9 لدينا:
- فلوكونازول (مضاد فطري)، فلوفاستاتين (خافض شحوم)، زافيرلوكاست (الربو).

الأسيتامينوفين Acetaminophin

الباراسيتامول Paracetamol



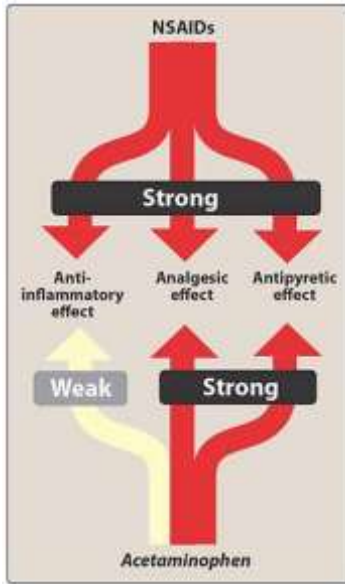
تأثيراته:

- له تأثير خافض للحرارة.
- له تأثير مسكن للألم.

- ليس له تأثير مضاد للالتهاب لأن تأثيراته على COX في المحيط أقل من الـ CNS.

- لا يؤثر على الصفائح.

آلية عمله:



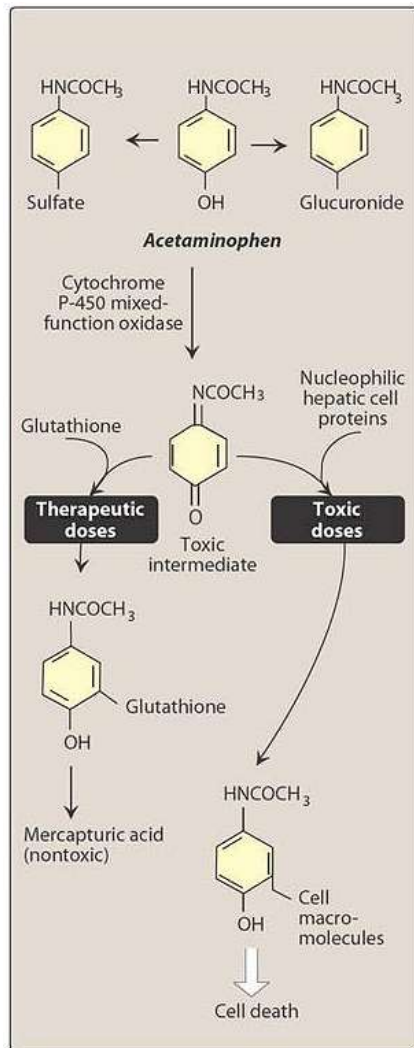
✓ تثبيط البروستاغلاندينات في الـ CNS.

✓ يعتبر الأسيتامينوفين بديلاً مناسباً عن الـ NSAIDs للحالات التالية:

- للمرضى المصابين بالاضطرابات المعدية.
- هو الدواء المختار عند الأطفال المصابين بالأخماج الفيروسية.

الحركية الدوائية:

- الاستقلاب: يقترن الأسيتامينوفين في الكبد مع مستقلبات غلوكورونية أو كبريتية. تطرح بالبول.
- يحلله جزء صغير من الأسيتامينوفين، مشكلاً مركباً كينونياً ساماً هو N-acetyl benzoiminquinone، الذي يرتبط مع الغلوتاتيون بزمرة السلفهيدريل، مشكلاً مركباً غير سام.
- عند استعمال جرعات زائدة من الأسيتامينوفين، يستقذ الغلوتاتيون الكبدي، ولا يعود كافياً للانضمام مع الكينون، فيرتبط مع البروتينات الكبدية مسبباً تنخر الكبد.



التأثيرات الجانبية:

- طفح جلدي.
- تبدلات طفيفة في تعداد الكريات البيض.
- الاستخدام الطويل الأمد يسبب تتخر الأنبوب الكلوي – سبات أو غيبوبة نقص سكر الدم.

ملاحظات وأخطاء المحاضرات السابقة:

المحاضرة الرابعة:

- ص15: اسم المركب الأول Amyl nitrite وليس Amyl nitrate (أي نتريت وليس نترات)
- ص32: أنزيم الكرياتين كيناز وليس الكرياتين كيناز.

المحاضرة الخامسة:

تصحيح فكرة بالمحاضرة وردت في أكثر من مكان:

أنزيم HMG-CoA R يقوم باصطناع الكوليسترول في الكبد de novo انطلاقاً من أستيل كوانزيم A وليس مسؤولاً عن تحويل LDL إلى كوليسترول، الـ LDL يرتبط مع مستقبلاته على سطح الخلية الكبدية ويتم النقاؤه إلى داخل جسيمات حالة تقوم بنفكيه وتحرير الكوليسترول منه.

ص15: زيادة HDL 5-10% ونقص TG 10-20% (تبديل النسب)

المحاضرة السادسة:

ص10: نتاج القلب: كمية الدم التي يضخه القلب في الدقيقة وليس عدد ضربات القلب في الدقيقة.

ص29: من المدرات الحافظة لشوارد البوتاسيوم الأخرى: Amiloride وليس Almeride.

المحاضرة الثامنة:

ص4: السطر 11: ينتقل الماء من الضغط الحلولي المنخفض إلى الضغط الحلولي المرتفع.

ص16: السطر 4: تثبط الستيروئيدات القشرية أنزيم فوسفوليپاز A2 وليس الليپو والسيكلو
أوكسيجيناز.

ص22: للدوبامين تأثير على المستقبلات D2 وليس V2.

تمت بعون الله محاضرات علم تأثير الأدوية 2

نرجو أن نكون قد وفّقنا في تقديم محاضرات هذه المادة ... ونلتقي بإذن الله على خير في الجزء
الثالث من هذه المادة "الشّيقة" !!

وفقكم الله في الامتحانات



Done by: Amira – Eyad