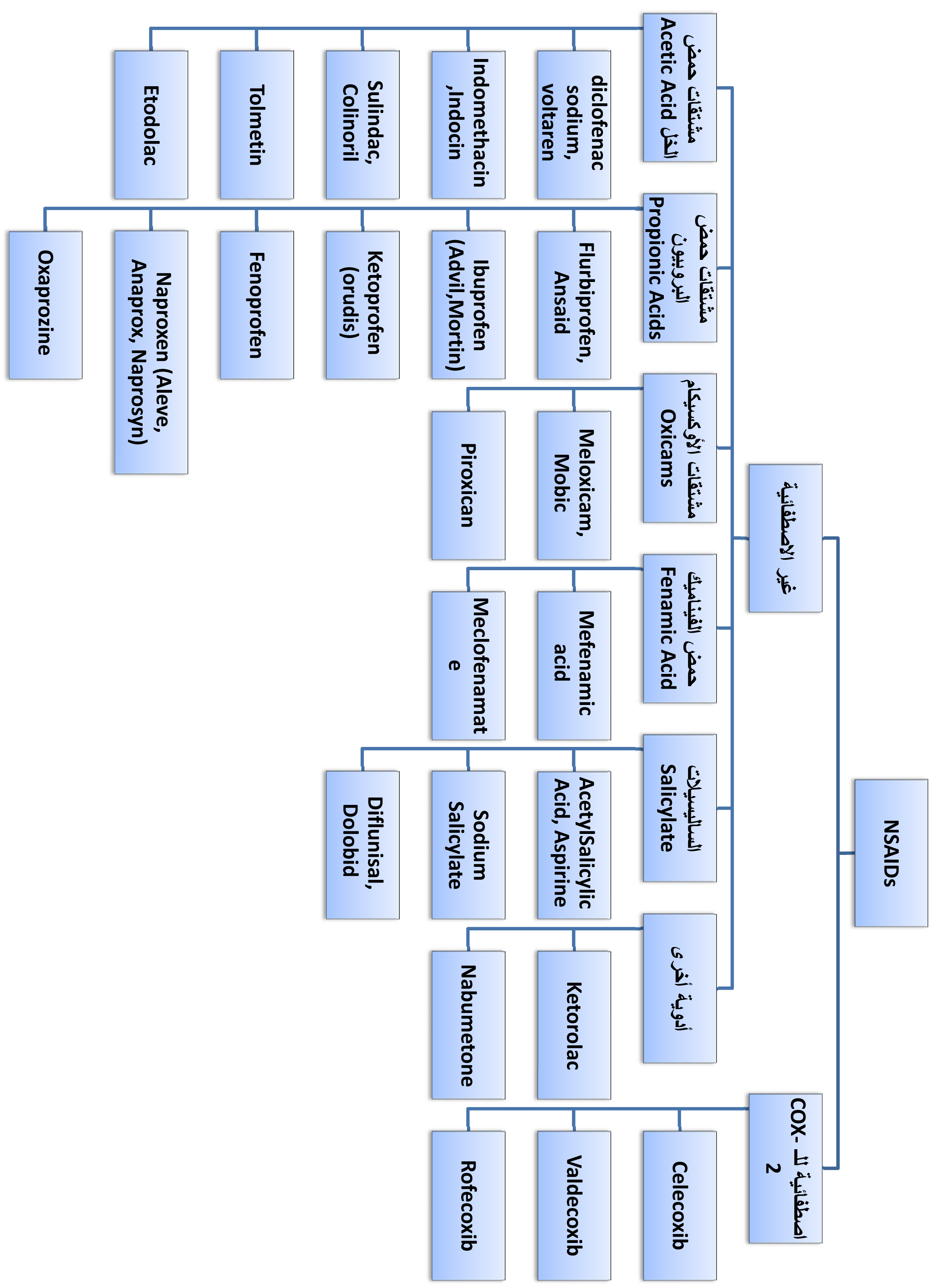
**مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs  
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs**

**الأخيرة**

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

* **أولاً: إنزيم COX-1:**
* يوجد في العديد من الأنسجة.
* يوصف بأنه أنزيم الحماية، وهو مسؤول عن اصطناع البروستانئيدات بنوعيها (البروستاغلاندين PGs والترمبوكسان TXs).
* **ثانياً: إنزيم COX-2:**
* يوجد بشكل رئيسي في الخلايا الالتهابية.
* مسؤول عن زيادة إنتاج البروستانوئيدات في الحالات المرضية والالتهابية.

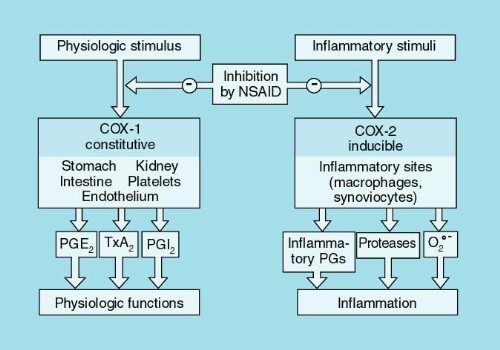


تثبط مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أنزيم الـ COX عبر أستلته، مما يؤدي إلى تحطيم فعالية هذا الأنزيم، وبالتالي يتوقف تشكيل البروستاغلاندينات التي تلعب دوراً مهماً في تطور الحرارة والألم والالتهاب.

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

تثبيط COX-2 🡸 يحدث عن التأثير المضاد للالتهاب.  
تثبيط 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 البروستانوئيدات بشكل طبيعي، أما الـ COX-2 فإنه يفعل نتيجة حالة التهابية، ويكون مسؤولاً عن تركيب البروستانوئيدات 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

سنتكلم عن أهم الأدوية بالتفصيل:

الأسبرين Acetylsalicylic Acid (Aspirin)

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، ولايوقف المرض. (بالتالي في معالجة عرضية فقط).

* **التأثير المسكن للآلم 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 بتفعيل الكريات البيض، فيتحرر السيتوكين (وهو عامل داخلي المنشأ مولد للحرارة)، ويقوم بتحريض تركيب الـ PGE2، 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؟  
يحصر الأسبرين تركيب PGE2 في المراكز المنظمة للحرارة في الوطاء، مما يعيد منظم الحرارة باتجاه الحالة الطبيعية، وهذا ماينقص من حرارة البدن بسرعة في الأشخاص المحمومين فقط (ولا ينقص درجة الحرارة في الأشخاص الطبيعين).

مركز تنظيم درجة الحرارة في الوطاء

PGs

الحرارة المنتجة

الحرارة المفقودة

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

***Viral***

***Pyrogen***

مركز تنظيم درجة الحرارة في الوطاء

PGs

الحرارة المفقودة

الحرارة المنتجة

Fever

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.

مركز تنظيم درجة الحرارة في الوطاء

PGs

الحرارة المنتجة

الحرارة المفقودة

Aspirin

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

* **تأثيرات أخرى للأسبرين:**
* **أولاً: التأثيرات المعوية المعدية:**  
  - يثبط البروستاسيكلين PGI2 الإفراو الحمضي المعدي، كما يحرض الـ PGF2α والـ PGE2 من إفراز المخاط الواقي للمعدة والأمعاء الدقيقة، كما يزيد من كمية الوارد الدموي للمعدة (هذا يساهم أيضاً نوعاً ما في حمايتها).  
  - يقوم الأسبرين بتثبيط تشكل الـ PGs وهذا يزيد الإفراز الحمضي وينقص من الدفاع المخاطي مما قد يؤدي إلى تهيج المعددة.
* **ثانياً: التأثيرات على الصفيحات:**  
  - يقوم الأسبرين بجرعة قليلة 80 – 160 ملغ/يومياً بتثبيط إنتاج الترمبوكسان بشكل عكوس، مما يقلل من تكدس الصفيحي، ويعيق من تشكل الخثرة.
* **ثالثاً: التأثيرات الكلوية:**  
  تقوم الـ NSAIDs عموماً بتثبيط الـ PGI2 والـ PGE2، المسؤولان عن الحفاظ على الجريان الكلوي، وهذا يؤدي إلى:  
   - تقبض الأوعية الكلوية.  
   - احتباس الصوديوم والماء، وهذا يؤدي إلى الوذمة وإلى نقص بوتاسيوم الدم.

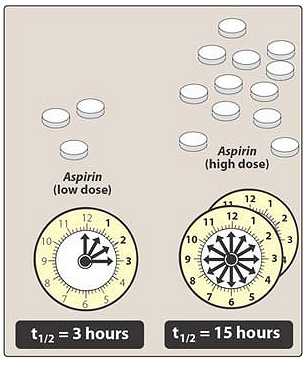
- التهاب الكلية.

- 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 لتثبيط التكدس الصفيحي.  
   - يسهل الأسبرين من إغلاق القناة الشريانية الباقية عند الرضع الخدج (لأن PGE2 هو المسؤول عن بقاء القناة الشريانية مفتوحة، والأسبرين يقوم بتثبيط اصطناعه)
3. سرطان الكولون:  
   حيث أظهرت الأبحاث الحديثة نقصاً في نسبة حدوث سرطان الكولون والمستقيم في الاستعمال المزمن 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.

***التأثيرات الجانبية للأسبرين:***

* المعدية 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 الستيروئيدية الانتقائية للـ 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.
* لاتملك تأثيراً ملحوظاً على الصفيحات.
* 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 النصفي 11 ساعة.
* يؤخذ مرة يومياً.

الآثار الجانبية:

* القرحات الهضمية أقل من الـ NSAIDs.
* ألم بطني وإسهال وعسر هضم.
* سمية كلوية.
* تجنب استعمالها لمرضى القصور الكبدي والقصور الكلوي والأمراض القلبية.

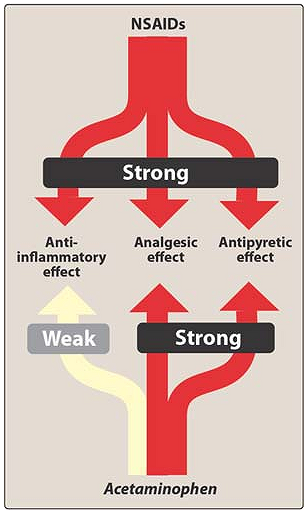
التداخلات الدوائية:

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

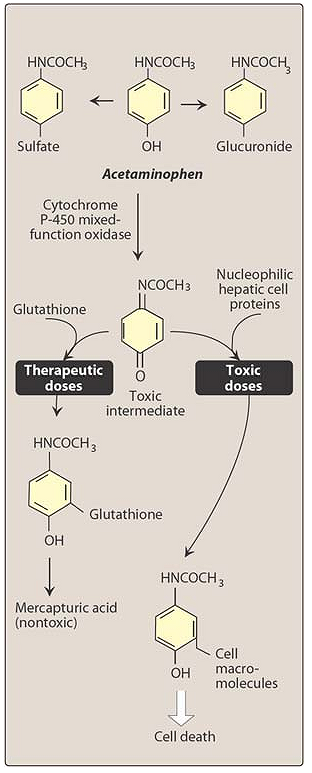
الأسيتامينوفين Acetaminophin  
 البارسيتامول Paracetamol



تأثيراته:

* له تأثير خافض للحرارة.
* له تأثير مسكن للألم.
* ليس له تأثير مضاد للالتهاب لأن تأثيراته على على الـ COX في المحيط أقل من الـ CNS.
* لا يؤثر على الصفيحات.

آلية عمله:

* تثبيط البروستاغلاندينات في الـ CNS.
* يعتبر الأسيتامينوفين بديلأً 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 كبريتيةـ تطرح بالبول.
* يحلمه جزء صغير من الأسيتامينوفين، مشكلاً مركباً كينونياً ساماً هو N-acetyl benzoiminquinone، الذي يرتبط مع الغلوتاتيون بزمرة السلفهيدريل، مشكلأً مركباً غير سام.
* عند استعمال جرعات زائدة من الأسيتامينوفين، يستفذ الغلوتاتيون الكبدي، ولايعود كافياً للانضمام مع الكينون، فيرتبط مع البروتينات الكبدية مسبباً **تنخر الكبدي.**

التأثيرات الجانبية:

* طفح جلدي.
* تبدلات طفيفة في تعداد الكريات البيض.
* الاستخدام الطويل الأمد يسبب تنخر 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 ~~الكيراتين 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 كوأنزيم A وليس مسؤولاً عن تحويل LDL إلى كوليسترول، الـ LDL يرتبط مع مستقبلاته على سطح الخلية الكبدية ويتم التقامه إلى داخل جسيمات حالة تقوم بنفكيكه 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 ~~Almoride~~.

**المحاضرة الثامنة:**

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

ص16: السطر 4: تثبط الستيروئيدات القشرية أنزيم فوسفوليباز A2 وليس ~~الليبو والسيكلو أوكسيجيناز.~~

ص22: للدوبامين تأثير على المستقبلات D2 وليس ~~V2~~.

تمت بعون الله محاضرات علم تأثير الأدوية **2**

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

وفقكم الله في الامتحانات

******

***Done by: Amira – Eyad***