

التسممات الدوائية (2)

الباراسيتامول، الأسبيرين ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية

Analgesics, Antipyretics, and Anti-inflammatory Agents (OTC)

أ.د. علا مصطفى

التسمم بالأسبيرين (Aspirin Poisoning)

يعرف الأسبيرين بالساليسيلات salicylate (أسيتيل ساليسيليك أسيد acetylsalicylic acid (ASA)

1- التأثير والاستعمال السريري Incidence and Clinical Use:

قام الباحثون البريطانيون الأوائل وبدافع البحث عن بدائل فعالة للكوينين quinine، بتصنيع وتحديد ساليسيلات الصوديوم لاستخدامها كمضاد للحرارة ومسكن ألم. وبحلول عام 1915، أصبح الأسبيرين باعتباره المركب الأكثر شعبية في ذلك الوقت. وإن منتجات الأسبيرين ومنتجات حمض الساليسيليك هي المكونات الفعالة لمئات من الوصفات العلاجية ومنتجات OTC.

تستخدم منتجات ASA كمسكنات ألم analgesics، وخافضات الحرارة antipyretics، ومضادات التهاب anti-inflammatory agents، في السعال/ نزلات البرد cough/cold، مضادات الهيستامين antihistamine، مضاد الصفائح antiplatelet.

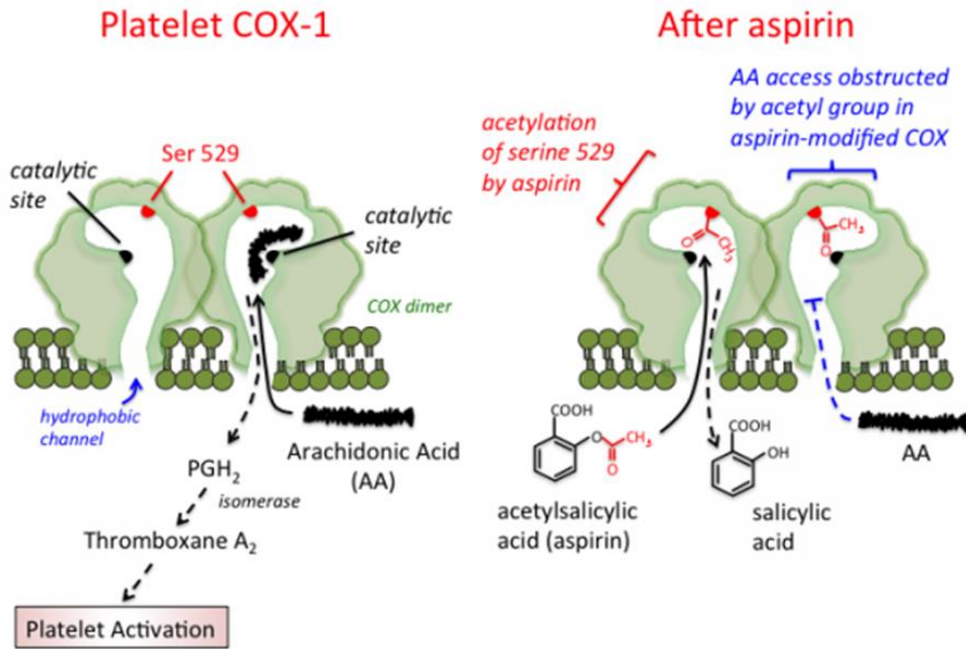
ويستعمل الأسبيرين لتقليل الحمى وتخفيف الألم الخفيف إلى المتوسط الناجم عن حالات الآلام العضلية muscle aches ووجع الأسنان toothaches ونزلات البرد والصداع headaches. ويمكن أن يستخدم كذلك لتقليل الألم والتورم في حالات كالتهاب المفاصل arthritis.

في الوقت الحالي، تعد الساليسيلات والمسكنات ذات الصلة من المصادر الرئيسية للتسمم بمنتجات الأدوية للأطفال في الولايات المتحدة (أقراص الأسبيرين بنكهة الحلوى). الجرعة السامة من الأسبيرين للأطفال هي 150 ملغ/ كغ (10 أقراص للبالغين 325 ملغ)

يعتبر الأسبيرين اليوم المسؤول عن أكثر حالات التسمم الدوائي الحاصلة للأطفال لتوافره بكثرة في المنازل حيث يعتبر من أدوية الـ OTC فضلاً عن الأشكال الصيدلانية التي يتواجد بها والتي يرغب الأطفال بابتلاعها.

2- آلية عمل الأسبيرين Mechanism of Action:

يقوم الأسبيرين (حمض أسيتيل ساليسيليك ASA) بأستلة acetylation بقايا سيرين serine في المواقع النشطة من كلا الإنزيمين COX-1 و COX-2 (cyclooxygenase)، الأمر الذي ينتج عنه تثبيط غير عكوس لهذه الإنزيمات.



Adapted from Fitzgerald & FitzGerald (2013).

مخطط: تثبيط إنزيم سايكلوأوكسيجيناز (COX) بواسطة الأسبيرين

تتواجد إنزيمات COX كمركبات ثنائية الجزيء dimers.

بغياض الأسبيرين؛ فإن حمض الأراكيدونيك arachidonic acid (AA) (الذي يتشكل بتحطم الفوسفوليبيدات الغشائية بواسطة الفوسفوليبياز A2) يؤمن وصولاً إلى الموقع النشط من إنزيم COX عبر قناة كارهة للماء. وينتج عن استقلاب حمض الأراكيدونيك AA بواسطة إنزيم COX البروستاغلاندين الوسيط PGH2 (intermediate prostaglandin PGH2)، والذي يتحطم في الصفائح الدموية platelets بواسطة مأكبات نسيجية ويتحول إلى ثرومبوكسان TXA2

(thromboxane A2) (وهو يحرض تكثر الصفائح الدموية platelet aggregation وانقباض الشرايين arterial constriction).

بينما بوجود الأسبيرين؛ فيثبط الأسبيرين بشكل غير عكوس نشاط إنزيمات COX عن طريق أستلة acetylation لبقايا السيرين في الموقع النشط من COX. ويولد هذا الفعل عائقاً فراغياً يمنع استقلال حمض الأراكيدونيك AA. إذاً يكبح الأسبيرين البروستاغلاندين prostaglandin (الذي يثبط تنشيط الصفائح ويوسع الأوعية الدموية) ويكبح الأسبيرين أيضاً الثرومبوكسان thromboxane (الذي يشجع تنشيط الصفائح الدموية ويضيق الأوعية الدموية). ويعمل الأسبيرين بالآلية نفسها لتعطيل إنزيم COX-2 في مواقع أخرى.

- الجرعات المنخفضة Low doses من الأسبيرين تثبط بشكل انتقائي COX-1. ويكون التأثير على نشاط COX-1 في الصفائح دائماً لطول فترة حياة الصفائح الدموية، لأن الصفائح الدموية تفتقر DNA ولا تستطيع تركيب إنزيم جديد. وهذا الأمر يجعل هناك إمكانية لاستعمال جرعة أسبيرين منخفضة كدواء مضاد لصفائح انتقائي selective antiplatelet drug.
- عند الجرعات الأعلى higher doses، يثبط الأسبيرين كلا المماكين الإنزيمين من COX.
- إن الدمج بين تثبيط COX-1 و تثبيط COX-2 (عند الجرعات الأعلى) هو الأساس الجزيئي لتأثيرات الأسبيرين كمسكن ألم analgesic وخافض حرارة antipyretic ومضاد التهاب anti-inflammatory.

الاستطبابات indications:

1. مضاد التهاب Anti-inflammatory: يتداخل الأسبيرين مع الوسائط الكيميائية لنظام كاليكرين kallikrein system (نظام كينين kinin system) (وهو نظام يتألف من بروتينات دم لها دور في الالتهاب والسيطرة على ضغط الدم والتخثر والألم)، وبالتالي يقوم الأسبيرين بتثبيط تثبت الكريات البيضاء الحبيبية granulocyte على الأوعية التالفة، وباستقرار الإنزيمات الليزوزومية، وتثبيط الانجذاب الكيميائي للكريات البيضاء الحبيبية والبالعات.
2. مسكن ألم Analgesia: تسكين الألم الخفيف إلى المتوسط من خلال تأثيراته على الالتهاب، ومن المحتمل أنه يثبط تحفيز الألم في الموقع تحت القشري (المركزي). الأسبيرين غير فعال في حالات الألم الحشوي الشديد.

3. خافض حرارة Antipyretic: يخفض الأسبيرين درجة حرارة الجسم المرتفعة (لكنه يملك تأثيراً قليلاً على حرارة الجسم عند الأشخاص الأصحاء). من المحتمل أن هذا التأثير يتم بتوسط تثبيط كلا إنزيمي COX في الجهاز العصبي المركزي وتثبيط الإنترلوكين 1 (IL-1) (الذي يتحرر من قبل الماكروفاجات أثناء حالات الالتهاب).
4. تأثيرات كمضاد صفيحات Antiplatelet Effects: إن الجرعات الوحيدة المنخفضة من الأسبيرين (81 mg daily) تعطي زمن نزيف ممتد بعض الشيء، والذي يتضاعف إذا استمر إعطاء الدواء لمدة أسبوع. ويعود التغير إلى التثبيط غير العكوس لإنزيم COX-1 في الصفيحات الدموية، بحيث أن تأثير الأسبيرين المضاد للصفيحات يدوم 8 إلى 10 أيام (وهو فترة حياة الصفيحة الدموية).
5. الوقاية من احتشاء العضلة القلبية myocardial infarction Prophylaxis: يخفض الأسبيرين خطر الموت و/أو احتشاء العضلة القلبية في المرضى الذين يعانون من احتشاء سابق أو ذبحة صدرية angina pectoris غير مستقرة.
- يجب مقايضة فوائد الأسبيرين مع تأثيره الجانبي الأساسي في هذه الحالات (السكتة الدماغية النزفية hemorrhagic stroke) (المرضى الذين يحملون خطراً منخفضاً لمشكلة قلبية وعائية مستقبلية لا يعتبرون مرشحين جيدين لهذا العلاج؛ بينما المرضى بخطر مرتفع لمشكلة قلبية وعائية مستقبلية فإنهم أهل لهذا العلاج).
6. في نوبات نقص التروية العابرة Transient Ischemic Attacks: يخفض الأسبيرين خطر حصول نوبات نقص التروية العابرة المتكررة أو السكتة الدماغية stroke عند الرجال الذين يعانون من نقص تروية عابر في الدماغ بسبب صمة فيبرين fibrin emboli. لا يوجد حتى الآن أية مؤشرات على أن الأسبيرين فعال في تخفيض نوبات نقص التروية عند النساء، أو أن له فائدة في علاج السكتات الكاملة عند الرجال أو النساء.
7. أظهر الأسبيرين أيضاً قدرة محتملة على تقليل خطر تخثر وريدي عميق venous thrombosis وصمة رئوية pulmonary embolism. وكذلك يمكن أن يكون للأسبيرين أيضاً قابلية على تقليل الآثار الجانبية للإستروجينات التي تعطى عن طريق الفم عند الرجال المصابين بسرطان بروتستان متقدم.

موانع الاستعمال Contraindications:

- الحساسية الفائقة لمضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs أو قصة اضطرابات نزف، كنزف القناة الهضمية أو الهيموفيليا hemophilia (الناعور/ نزعة النزف الدموي).
- لا ينصح به أثناء الحمل، لكنه قد يكون ذا قيمة في علاج تسمم الحمل preeclampsia-eclampsia.
- يجب عدم استعمال الأطفال والمراهقين لهذا الدواء في حالات جدري الماء chicken pox أو أعراض الإنفلونزا flu قبل استشارة الطبيب بشأن متلازمة رايس Reye's syndrome (وهي مرض نادر لكنه خطير وجد أنه مرتبط بالأسبيرين).

3- الحركية الدوائية Pharmacokinetics:

- تحصل حلمهة سريعة للأسبيرين وبشكل أولي في الكبد إلى حمض الساليسيليك salicylic acid، والذي يقترن مع الغلايسين (تشكيل حمض الساليسيلوريك salicyluric acid) وحمض الغلوكوروني glucuronic acid ويطرح بشكل كبير في البول.
- كنتيجة للحلمهة السريعة، فإن التراكيز البلازمية من الأسبيرين تكون منخفضة دائماً ونادراً ما تتجاوز $20 \mu\text{g/ml}$ عند الجرعات العلاجية العادية.
- يتم الوصول إلى المستوى الذروة من الساليسيلات بالنسبة للأسبيرين غير المطلي في غضون ساعتين تقريباً؛ بينما مع أقراص الأسبيرين المطلية بالكامل فإن هذا الوقت يتأخر.
- نصف عمر الأسبيرين في البلازما هو حوالي 15 دقيقة؛ وبالنسبة للساليسيلات يطول هذا الزمن بازدياد الجرعة: (الجرعات من 300 إلى 650 ملغ لها نصف عمر من 3.1 إلى 3.2 ساعة)، (الجرعات 1g لها نصف عمر 5 ساعات)، (الجرعات 2g يزيد نصف العمر إلى 9 ساعات).
- يتم إطراح الساليسيلات بشكل رئيسي عن طريق الكلية. وتشير الدراسات عند الإنسان إلى أن إطراح الساليسيلات في البول على شكل حمض ساليسيليك حر (10%)، وحمض الساليسيلوريك (75%)، وساليسيليك فينوليك (10%)، وأسيل (5%)، وغلوكورونيدات وحمض الجيننتيسيك (أقل من 1%).

يتوفر الأسبيرين بجرعات وأشكال عديدة، بما فيها أقراص قابلة للمضغ chewable tablets، وتحاميل suppositories، وتركيبات تحرير موسعة extended release formulations، وأقراص مطلية وغيرها.

4- الآلية السمية للأسبيرين Mechanism of Toxicity:

تندرج الآلية السمية للأسبيرين تحت نمطين من التأثيرات:

A. تأثير على الجهاز العصبي المركزي CNS

B. تأثير على الاستقلاب metabolism

A. تأثير التسمم بالساليسيلات على الجهاز العصبي المركزي CNS:

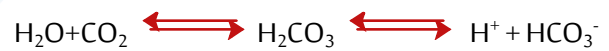
تعمل الساليسيلات على تحريض مركز التنفس في الدماغ إما بشكل مباشر أو بشكل غير مباشر من خلال زيادة معدل الاستقلاب الخلوي cellular metabolic rate، حيث يؤدي ذلك إلى تعزيز استهلاك الأكسجين.

وينجم عن هذا التحريض ارتفاع حروري فائق hyperthermia مع تراكم لثاني أكسيد الكربون CO_2 والذي يؤدي إلى زيادة الشدة التنفسية والتي تتظاهر بزيادة عمق التنفس (لهث) hyperpnea (increased depth of respiration) وبتسرع التنفس tachypnea (increased rate of respiration)، حيث تحفز الجرعات السامة toxic doses من الساليسيلات مركز التنفس بشكل مباشر، مولدةً كلا التأثيرين: زيادة عمق التنفس hyperpnea وزيادة معدل/ سرعة التنفس tachypnea، الأمر الذي يتسبب بفرط تهوية. وإن فرط التهوية تعني زيادة في معدل التنفس مما يؤدي إلى أن الضحية يعمل على إخراج كمية أكبر من الطبيعي من غاز CO_2 عن طريق الرئتين، وبالنسبة تنخفض نسبة CO_2 في البلازما.

هذه الزيادة تؤثر على نظام الوقاء المعتمد على البيكربونات bicarbonate buffer system والذي يعمل على الحفاظ على القيم الطبيعية لـ pH الدم وهي 7.4.

لا بد من التذكير بالتفاعلات التالية لنظام الوقاء المعتمد على البيكربونات bicarbonate buffer system من أجل

الحفاظ على رقم pH الدم:



ويعتمد استقرار pH المصل على الحفاظ على نسبة دقيقة من أيون البيكربونات إلى حمض الكربون تعادل

$(HCO_3^-/H_2CO_3: 20/1)$.

عند هذه النسبة يكون pH الدم (7.4).

مع ارتفاع معدل التنفس في الدقيقة، فإن الضحية يخرج كمية أكبر من CO_2 وتنزاح معادلة توازن نظام الوقاء المعتمد على البيكربونات نحو الارتفاع (HCO_3^-)

وتزداد النسبة HCO_3^-/H_2CO_3 ، مما ينتج عنه ارتفاع pH الدم.

في حال الانخفاض في الـ CO_2 يتزاح نظام الوقاء المعتمد على البيكربونات باتجاه البيكربونات مسبباً زيادتها في الدم مسبباً

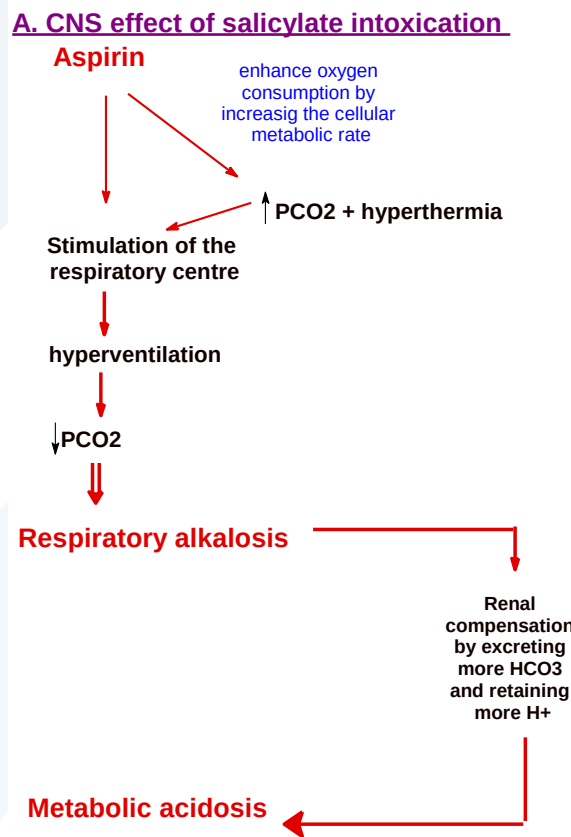
حدوث قلاء تنفسي Respiratory alkalosis.

تحاول الكلية تعويض عدم التوازن الحمضي . القاعدي عن طريق إطراح نسبة أكبر من البيكربونات HCO_3^- والاحتفاظ

بالبروتون H^+ . عادةً هذه الآلية تعيد النسبة إلى 20/1، لكن في حال السمية بالساليصيلات فإن هذا يؤدي إلى حصول

حمّاض استقلابي latent metabolic acidosis.

(انظر المخطط التوضيحي)



مخطط توضيحي للتأثير العصبي المركزي نتيجة التسمم بالساليصيلات

B. تأثير التسمم بالساليصيات على الاستقلاب metabolism:

يسبب حمّاضاً استقلابياً metabolic acidosis عن طريق:

1. فك اقتران الفسفرة التأكسدية uncoupling of oxydative phosphorylation

ينتج عنه انخفاض في إنتاج الـ ATP. تحاول الخلايا التعويض بزيادة تحلل الكربوهيدرات بعملية الـ Glycolysis. ولكن يتم إنتاج جزيئين اثنين فقط من الـ ATP بفسفرة الركيزة أثناء عملية تحلل الكربوهيدرات. وبالإضافة إلى مسار طاقة أقل كفاءة، فإن زيادة عملية تحلل الكربوهيدرات ينتج عنه أيضاً إنتاج حمض اللبن lactic acid وحمض البيروفيك pyruvic acid. يستعمل الجسم مخازنه من الغلايكوجين glycogen للحصول على الطاقة. بناءً على ذلك؛ تنضب مخازن الغلايكوجين ويتجه الجسم نحو استقلاب الشحوم lipid metabolism لتلبية متطلباته من الطاقة. ويؤدي هذا إلى إفراط في الأحماض الدهنية الحرة في الكبد، مما ينتج عنه زيادة في الأجسام الكيتونية ketone bodies التي يمكن أن تسبب الحمض الكيتوني ketoacidosis.

إن حصول نقص سكر الدم Hypoglycemia (نضوب مخازن الغلوكوز) له أهمية أكبر في حالة التسمم المزمن بالساليصيات chronic salicylism أو أثناء المراحل الأخيرة من السمية الحادة بالساليصيات acute salicylate toxicity.

2. تثبيط إنزيمات دي هيدروجيناز في حلقة كريبس inhibiting of dehydrogenase enzymes of the Krebs cycle: مسبباً تراكم ألفا. كيتو غلوتاراتات alpha-ketoglutarate وأوكزالوأسيئات oxaloacetate

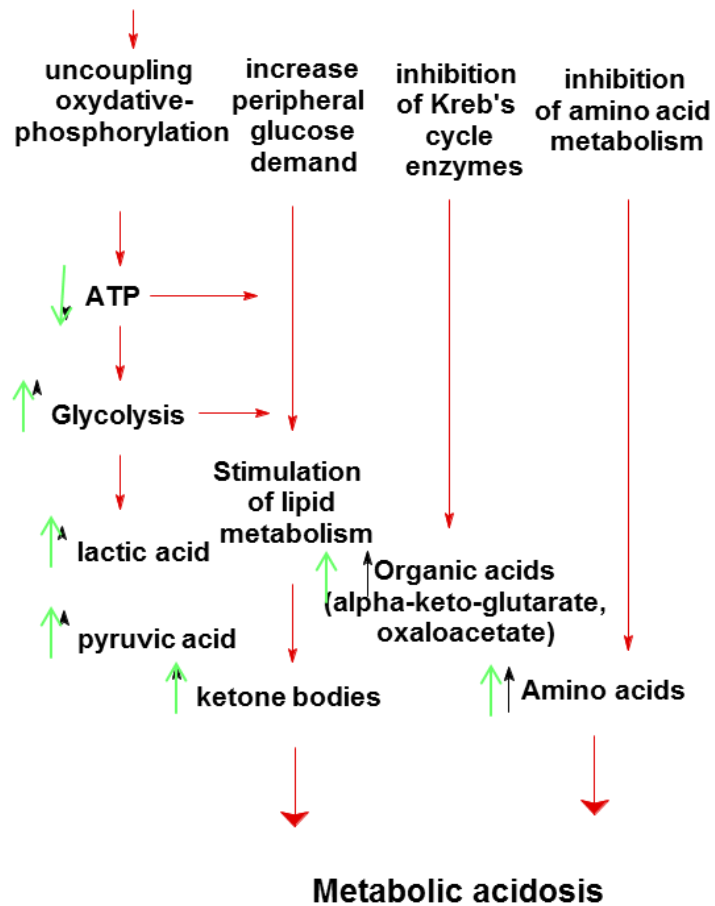
3. تثبيط استقلاب الأحماض الأمينية inhibiting of amino acid metabolism: ينتج عنه تراكم الأحماض الأمينية.

كل ذلك يؤدي إلى حصول الحمض الاستقلابي metabolic acidosis

(انظر المخطط التوضيحي)

B. Metabolic effect of salicylate intoxication

Aspirin



مخطط توضيحي للتأثير الاستقلابي نتيجة التسمم بالساليسيلات

5- علامات وأعراض السمية الحادة Signs and symptoms of acute toxicity

يكون استهلال (بدء) ظهور الأعراض عادةً خلال 1 إلى 2 ساعة.

عند الجرعات المنخفضة، فإن نصف عمر الإزالة elimination half-life (عمر الساليسيلات) يكون ثابتاً عند 3 إلى 4 ساعات (استقلاب يلي حركية من الدرجة الأولى (أي حركية معتمدة على الجرعة dose-dependent) لتشكيل نواتج استقلاب مؤكسدة ومقترنة)

عند الجرعات الأعلى (فرط الجرعة)، أو مع الابتلاع المزمن، يزداد عمر الساليسيلات (نصف عمر الإزالة يصبح غير معتمداً على الجرعة dose-independent)، لأن عمليات الاستقلاب تتغير كلياً نظراً لإشباع إنزيمات الاستقلاب، وهذا يساهم في زيادة التظاهرات السمية وشدة السمية وتصبح الحركية هنا غير معتمدة على الجرعة.

كذلك فإن إشباع مواضع الارتباط بالبروتينات يزيد من تركيز الحمض الحر وبالتالي زيادة السمية من خلال زيادة الجزء غير المتشرد ويزيد حالة الحمّاض الاستقلابي وبالتالي التأثير على الجهاز العصبي من خلال زيادة التركيز في الحاجز الدماغي الدموي.

حيث تتأخر قدرة الساليسيلات ASA على عبور حاجز دم . دماغ بسبب طبيعتها القطبية العالية. ونتيجةً لذلك، فإن الابتلاع المزمن يوفر مزيداً من الوقت من أجل معدلات المصل لكي تتوازن مع تراكيز الجهاز العصبي المركزي CNS. وبالتالي، فإن سمية أكثر حدة بالساليسيلات (على وجه الخصوص الحمّاض الاستقلابي) ترتبط بالابتلاع المزمن.

ويكون حدوث الموت أكثر احتمالاً عند المريض بالتسمم المزمن ويحصل عادةً كنتيجة لوذمة رئوية أو دماغية pulmonary or cerebral edema.

6- الأعراض: -6

أهم الأعراض هي طنين الأذن ونقص السمع وتترافق بدوخة واضطراب في الرؤية. يؤدي الى تنبيه مركز التنفس وقلع تنفسي بسبب توقف التنفس. قد تحدث أيضاً أعراض هضمية، ولكن تبقى الأعراض العصبية هي الأبرز والأسرع ظهوراً.

(طنين الأذن ونقص السمع وتترافق بدوخة واضطراب في الرؤية).

في الحالة الأشد يحصل ارتفاع حروري وتعرق وتجفاف. أما في الحالات السامة يتم حدوث وذمة رئوية ونقص في التنفس

يترافق مع ازرقاق، وينتهي بالكوما والموت.

والجدول التالي يوضح أهم الأعراض المرافقة لكل مستوى من مستويات السمية الحاصلة والتي تزداد بازدياد التراكيز البلازمية.

جدول: أهم الأعراض المرافقة لكل مستوى من مستويات السمية الحاصلة بالسالي سيالات

Blood concentration (mg/dL)	
Mild toxicity سمية خفيفة	Nausea غثيان
	Gastritis التهاب قناة هضمية
	Mild hyperpnea فرط تنفس معتدل
	Tinnitus طنين أذن
Moderate toxicity سمية معتدلة	Hyperpnea لهث
	Hyperthermia ارتفاع حروري
	Dehydration تجفاف
	Lethargy بلادة
Severe toxicity سمية شديدة	Coma غيبوبة (كوما)
	Convulsions تشنجات
	Cyanosis ازرقاق
	Pulmonary edema وذمة رئوية
	Respiratory failure فشل تنفسي
	Cardiovascular collapse تدهور قلبي وعائي

lethal

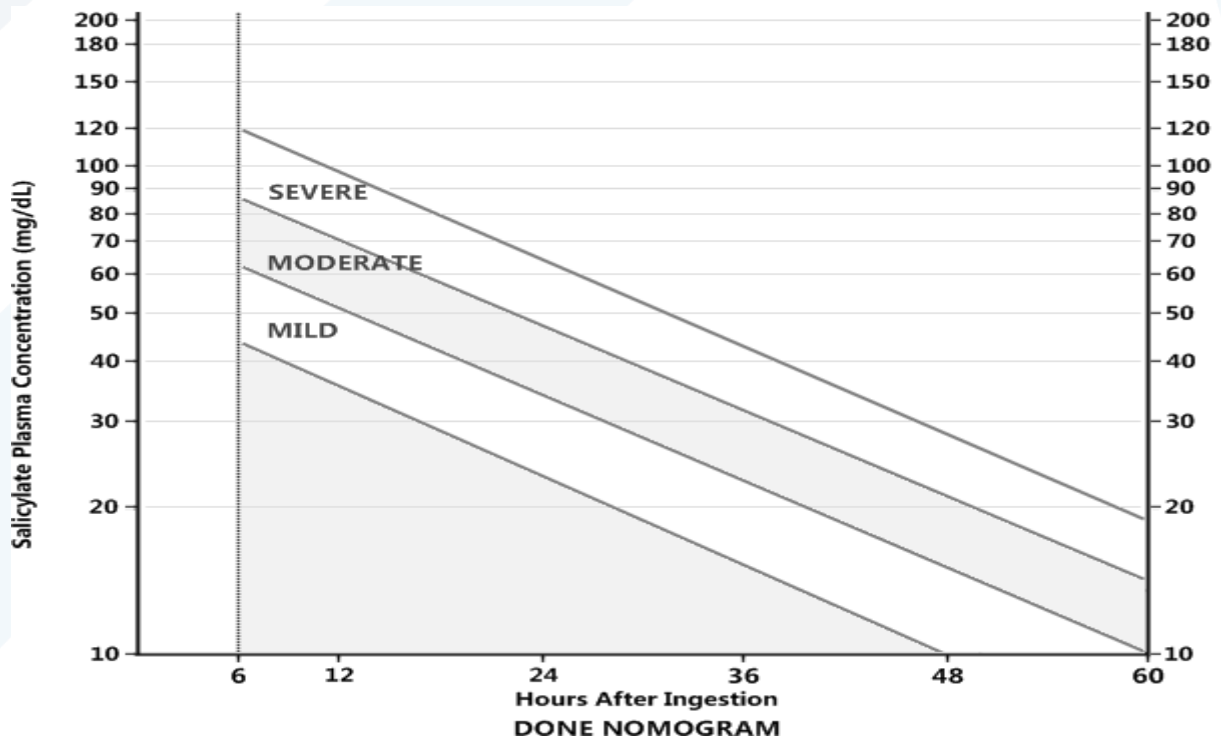
Coma غيبوبة

120

قاتلة

Death موت

- لا يوجد ترياق نوعي للتسمم بالساليسيلات.
- تم أخذ هذه التراكيز البلازمية في الجدول السابق (والتي تزداد بازدياد شدة التسمم بالساليسيلات) من Done nomogram (وهو نوموغرام متخصص يصف السمية الناتجة عن فرط جرعة ساليسيلات ويقوم على معدلات الدم المأخوذة عيناته عند نقاط زمنية ثابتة بعد الابتلاع (عادةً 6 ساعات).
- إن معدلات الدم من الساليسيلات ASA (مأخوذة من Done nomogram) لا ترتبط جيداً بالعلامات والأعراض الحادة (خلافًا للأسيت أمينوفين).
- تعتمد قرارات العلاج على الملاحظات والمختبر السريري.
- يعتبر الـ Done nomogram طريقة مفيدة لتقييم درجة السمية بعد الابتلاع الحاد عن طريق الفم.



التسمم بالأدوية مضادات الالتهاب اللاستيرويدية

Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Poisoning

قاد البحث عن مضادات التهاب فعالة مشابهة للأسبيرين إلى اكتشاف الفينيل بوتازون Phenylbutazone (وهو من مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)) والذي استخدم لفترة طويلة كمضاد التهاب في البداية ومن ثم كمسكن ألم وخافض حرارة. إلا أنه ونظراً لتأثيراته الجانبية الخطيرة على الدم، حيث يسبب انحلال في الكريات البيضاء، تم إيقاف استخدامه والتوجه للبحث عن مركبات أكثر أماناً.

فكانت مشتقات حمض الخل، وكان الإندوميتاسين indomethacin من أولى هذه المركبات والذي استخدم كمضاد لمعالجة الرثية المفصليّة rheumatoid arthritis (التهاب المفاصل الروماتويدي)، ومن ثم ظهرت مشابهاة الأسبيرين الأكثر فعالية وأماناً. بقي الأسبيرين والأدوية مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) متوفرين تجارياً على مدى عقود من الزمن، وإن قدرتها على تخفيف الألم معروفة جيداً. لكن قدرة هذه العوامل على إحداث آثار ضارة معروفة أيضاً، وتسارع البحث عن مضادات التهاب لاستيرويدية NSAIDs بآثار جانبية أقل بعد اكتشاف مماكبين اثنين من إنزيم سايكلوأوكسيجيناز cyclooxygenase (COX) وهما (COX-1 و COX-2). وتبدو مثبطات COX-2 الاصطناعية أن لها كفاءة مماثلة، لكن من المحتمل أن لها آثاراً هضمية ضارة أقل من مضادات الالتهاب اللاستيرويدية التقليدية. لكن القلق الحديث أن مثبطات COX-2 الاصطناعية يمكن أن تزيد الآثار القلبية الوعائية cardiovascular يتطلب المزيد من التحريات.

1- التصنيف Classification، والدوائية Pharmacology، والاستعمال السريري clinical use

إن تنشيط الخلية البدنية Mast Cell يؤدي إلى تحرير إنزيم الفوسفوليباز phospholipase مما يؤدي إلى فصل حمض دهني الأراكيدونيك arachidonic acid بسبب تحطم الفوسفوليبيدات الغشائية PPL. وينتج عن استقلاب حمض الأراكيدونيك وسائط التهابية مختلفة. فإذا تم استقلابه بواسطة إنزيمات cyclooxygenase (COX-1 و COX-2) ينتج البروستاغلاندين PG والذي يتحطم في الصفائح الدموية ويتحول إلى ثرومبوكسان TBX.

أو أن يحصل استقلاب لحمض الأراكيدونيك بواسطة إنزيمات ليبوأوكسيجيناز (LOX) lipoxigenase منتجاً اللوكوترينات Leukotrienes (LTB4 - LTC4 - LTD4 - LTE4) (عائلة من وسائط التهابية إيكوسانويدية تنتج من كريات الدم البيضاء بسبب استقلاب حمض الأراكيدونيد وحمض إيكوسابينتائينويك) (eicosapentaenoic)

2- الآلية الدوائية لعمل الNSAIDs

يعتمد التأثير الدوائي لمضادات الالتهاب الالاستيروئيدية NSAIDs على تثبيطها لإنزيمات سايكلوأوكسيجيناز COX (إنزيم يحفز اصطناع البروستاغلاندينات انطلاقاً من حمض الأراكيدونيك)، وتتواجد هذه الإنزيمات بشكل رئيس في الصفائح الدموية Platelets والخلايا البطانية endothelial cells والقناة الهضمية Gastrointestinal tract والكلى Kidney. إن إنزيم COX-1 يساهم في اصطناع البروستاغلاندينات الهامة في عملية تكس الصفائح وفي عملية تنظيم التدفق الدموي في الكلية والجهاز الهضمي وفي عملية إفراز المخاطية المعدية. ويزداد إنزيم COX-2 في حالات الألم والالتهاب. معظم هذه المركبات تثبط بشكل غير انتقائي كلا الماكبين الإنزيمين COX-1 و COX-2، وينتج عن عملية التثبيط هذه تثبيط لإنتاج البروستاغلاندينات في هذه الأعضاء. إن معظم الNSAIDs تثبط بشكل غير انتقائي (غير نوعي) كلا الإنزيمين. هذا وإن الوظائف الانتقائية للإنزيمات وتثبيطها العام بواسطة الNSAIDs تشرح، في جزء منها، التأثيرات السمية للمركبات.

إن التثبيط التفضيلي لأحد الإنزيمين يساهم في حصول تأثيرات مفيدة وضارة:

فتثبيط إنزيم COX-1 له فعالية مضادة للصفائح antiplatelet activity (وهو تأثير مفيد في منع حصول مرض قلبي وعائي). لكن إزالة الفعل الواقي لإفرازية المخاطية المعدية يعرض بطانة المعدة إلى سمية جهاز هضمي GI toxicity.

إن مثبطات COX-2 الأحدث تجنب حصول اضطراب الجهاز الهضمي المرتبط بالمثبطات غير الانتقائية nonselective أو الانتقائية selective لإنزيم COX-1. ولكن الفعالية المضادة للصفائح والتأثيرات الواقية لعضلة القلب تتعثر بمثبطات

COX-2.

Classification التصنيف	Compound المركب	Enzyme inhibition تثبيط الإنزيم
Indole and indene acetic acids	Indomethacin	Selective for COX-1
	Sulindac	COX-1 انتقائي للإنزيم
Heteroaryl acetic acids	Diclofenac	Slightly Selective for COX-1 COX-1 انتقائي بعض الشيء للإنزيم
Arylpropionic acetic acids	Ibuprofen	Slightly Selective for COX-1
	Ketoprofen	COX-1 انتقائي بعض الشيء للإنزيم
	Naproxen	
Anthranilic acids	Mefenamic acid	Slightly Selective for COX-1 COX-1 انتقائي بعض الشيء للإنزيم
Enolic acids	Piroxicam	Selective for COX-1
	Meloxicam	COX-1 انتقائي للإنزيم
	Phenylbutazone	
pyranocarboxylic acids	Etodolac	Selective for COX-2
COX-2 inhibitors	Celecoxib	Selective for COX-2
	rofecoxib	

3- استعمال الـ NSAIDs

تعتبر الـ NSAIDs من بين أكثر الأدوية الموصوفة لعلاج الاعتلالات العظمية المفصلية osteoarthritis، والتهاب المفاصل نظير الرثوي (الروماتويدي) rheumatoid arthritis، والتهاب المفاصل arthritic، وكمسكنات ألم خفيف إلى متوسط بعد العمليات الجراحية البسيطة. علماً أن اختيار المركب لا يخضع لقاعدة عامة وإنما يعتمد على الخبرة. وعلى الرغم من العدد الكبير من الأشخاص الذين يتلقون العلاج بالـ NSAIDs، فإن حالات جرعة مفرطة سامة تعتبر نادرة.

4- سمات التسمم بالـ NSAIDs Characteristics of poisoning NSAIDs

إن معظم حالات التعرض لجرعة مفرطة من الـ NSAIDs تكون غير مترافقة بظهور أعراض asymptomatic أو أنها تولد مظاهر خفيفة هضمية (غثيان، إقياء). هذا وإن حصول تقرحات في المعدة gastric erosions ونزوف هضمية hemorrhage قد تكون موجودة لكنها غير شائعة ولا تندرج مع أعراض جرعة مفرطة حادة. وأيضاً فإن القصور الكلوي Renal failure ممكن الحدوث كنتيجة لتثبيط اصطناع البروستاغلاندينات الكلوية. السمية العصبية CNS toxicity نادرة. وتكون عبارة عن نعاس Drowsiness ودوار وأحياناً كوما، لكنها تزول في غضون 24 ساعة حتى مع جرعة كبيرة. يتطلب حصول هذه السمية وظهور هذه الأعراض السامة على الأقل جرعة متناولة تعطي تراكيز بلازمية تفوق التراكيز البلازمية العلاجية بـ 20 مرة. إذاً هي مركبات آمنة من هذه الناحية خلافاً لما هو متعارف عليه بين الناس.

5- تدبير التسمم الحاد بجرعة مفرطة من الـ NSAIDs Management of acute overdose NSAIDs

- تقديم الرعاية الداعمة لتأمين استقرار العلامات الحيوية ABCs
- إعطاء المقيّئات emetics وغسيل المعدة gastric lavage
- إعطاء قسري لسوائل عن طريق الفم
- اختبارات وظائف الكلية

6- طرائق الكشف Methods of detection

يتم الكشف عن الساليسيلات والمركبات الحامضية والأسيت أمينوفين، في حالات التسمم المشتبه بها. الطرائق المختارة: اختبار فحص لون البول urine screening color، والكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC High Performance Liquid Chromatography).