

مضادات الإلتهاب اللاستيروئيدية

Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs (NSAIDs)

1. مقدمة عن العملية الالتهابية Inflammation:

تحدث العملية الإلتهابية inflammatory process كرد فعل فيزيولوجي طبيعي استجابةً للعوامل المؤذية (أخماج، مستضدات، أذيات فيزيائية) وتتميز بحدوث ارتفاع حرارة warmth وألم pain واحمرار redness وانتفاخ swelling في مكان الإلتهاب. 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. تتميز هذه العملية عادةً بكونها وقائية وتصبح ضارة ومؤذية للمضيف إذا قادت لحدوث التهاب مزمن دون إيجاد حل للأذية الحاصلة. وأهم مثال على هذه الحالة هو التهاب المفاصل الرثوي حيث يسبب الإلتهاب المزمن الألم وأذية العظم والغضروف مما يؤدي إلى حصول عجز شديد وتغيرات جهازية قد تؤدي نهاية إلى قصر حياة المريض.

وسائط التفاعل الإلتهابي:

تلعب العديد من الوسائط دوراً هاماً في حدوث التفاعل الإلتهابي والاستجابة المناعية في الجسم وتتضمن هذه الوسائط مايلي:

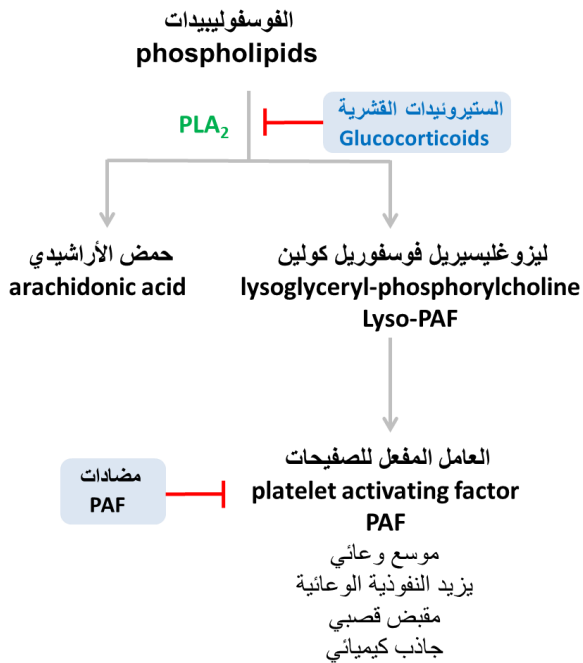
- الهيستامين
- الإيكوسانيدات Eicosanoids وتضم:
 - الليكوترينات Leukotrienes
 - البروستاغلاندينات Prostaglandins
 - الليبوكسينات Lipoxines
- البراديكينين bradykinin يسبب توسع وعائي وزيادة النفوذية الوعائية، وهو ينبه المستقبلات الألمية بقوة وتعزز البروستاغلاندينات تأثيراته
- أحادي أوكسيد الأزوت
- البيبتيدات العصبية

○ السيتوكينات: وسائط بروتينية تصطنع وتحرر من خلايا مختلفة خلال الالتهاب تؤثر على نفس الخلايا التي تتحرر منها أو على خلايا مجاورة أو في مناطق بعيدة عن مكان تحررها.

تبدى تأثيرات متعددة ومتداخلة وقد تساهم في تعزيز تحرر وسائط التهابية أخرى، حيث تساهم السيتوكينات في تحفيز تشكل COX 2 و إنتاج PGE₂ في الوطاء وبالتالي حدوث الحمى وتضم:

- الإنترلوكينات interleukins
- الجاذبات الكيميائية Chemokines
- الأنترفيرونات Interferons
- العوامل المحفزة للمستعمرات colony-stimulating factors
- عوامل النمو growth factors ونخر الورم (TNF) tumor necrosis factor

تسبب أذية الخلايا المترافقة مع الالتهاب تحلل غشاء الخلية وتخرابها وتحرر العديد من الوسائط الإلتهابية أو الإيكوسانيدات (البروستاغلاندينات، الليكوتريينات والترومبوكسان thromboxan) الناتجة من تحلل حمض الأراشيدني arachidonic acid.



يبدأ التفاعل بتحلل فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي phospholipids بواسطة أنزيم A₂ phospholipase (PLA₂) لينتج كل من حمض الأراشيدني و-lysoglycerol phosphorylcholine (Lyso-PAF) الذي يشكل العامل المفعّل للصفائح PAF (وسيط التهابي).

يستقلب حمض الأراشيدني بعدة طرق أهمها:

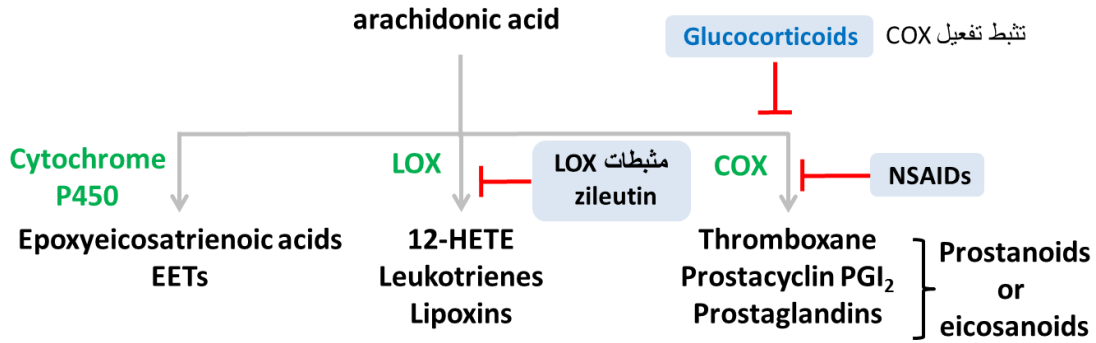
- بواسطة أنزيمات السيكلوأوكسيجيناز cyclo-

oxygenase يعطي البروستاغلاندينات والبروستاسيكلين والترومبوكسان ولهذه الأنزيمات نوعان

COX-1 الموجود في معظم أنواع الخلايا والفعال بشكل تلقائي و COX-2 الذي ينشط بصورة كبيرة في

حالات الإلتهاب. تختلف نسبة المواد الناتجة من هذا التفاعل بحسب نوع الخلية ففي الصفائح يكون الترومبوكسان هو الغالب وفي الخلايا البطانية الوعائية يكون PGI_2 هو الغالب وفي خلايا ماست والبالعات والعدلات فينتج مزيج من كل المركبات.

- بواسطة أنزيم الليبوأوكسيجيناز Lipoxigenase (LOX) ليعطي الليكوترينات والليبوكسين.
- بواسطة أنزيمات السيتوكروم P450 ليعطي hydroxy- or epoxyeicosatrienoic acids التي تتحول لاحقاً إلى dihydroxyeicosatrienoicacids (DHETs) الأقل فعالية.

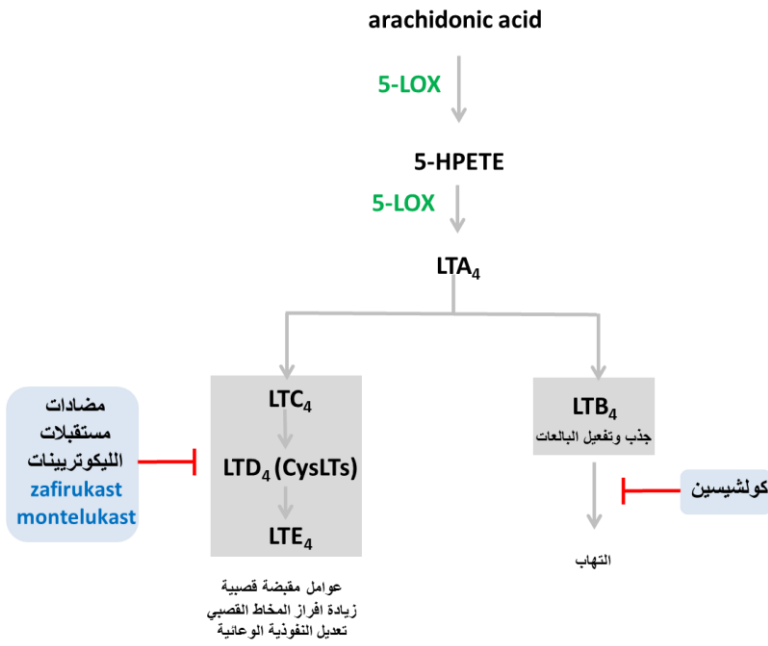


في منطقة الإلتهاب الحاد ينتج كل من PGI_2 و PGE_2 من الأوعية الدموية والنسج المحلية أما PGD_2 فيتحرر بشكل أساسي من خلايا ماست. تعمل كل هذه البروستاغلاندينات كموسعات وعائية وتعزز عمل الموسعات الوعائية الأخرى التي تعمل في الحالة الإلتهابية مثل الهيستامين والبراديكينين. يساهم الفعل الموسع الوعائي لهذه العوامل في حدوث الاحمرار في منطقة الإلتهاب ويزيد من تدفق الدم فيها. لا تعمل البروستاغلاندينات بنفسها لزيادة النفوذية الوعائية وإنما تعزز من فعل الهيستامين والبراديكينين. وكذلك لا تسبب حدوث الألم وإنما تعزز فعل البراديكينين على الأعصاب الذي يزيد حساسيتها تجاه المحرضات الألمية. يعود الفعل المضاد للإلتهاب لـ NSAIDs إلى قدرتها على تثبيط فعل البروستاغلاندينات.

يسبب ارتفاع درجة حرارة الجسم وحدث الحمى (pyrogenic). تعمل NSAIDs كخافض حرارة عن طريق تثبيط إنتاج PGE_2 .

يزيد PGE_2 و PGI_2 من الرشح الكبيبي في الكلية من خلال فعلها الموسع للأوعية الكلوية وهي تزيد اطراح الماء والصوديوم (تقلل عود امتصاص الصوديوم وتقلل تأثيرات ADH)

يتواجد أنزيم الليبوأوكسيجيناز في الرنتين والصفائح الدموية وخلايا ماست وكريات الدم البيضاء.



ينتج LTB₄ بشكل أساسي في

العدلات ويعمل على جذب وتفعيل

البالعات وبالتالي حدوث الالتهاب.

تلعب الليكوتريينات LTC₄ و LTD₄

و LTE₄ دوراً مهماً في القصبات حيث

تعمل هذه المواد كمقبضات

قصبية قوية وتزيد من إفراز

المخاط. تستخدم مضادات هذه

الليكوتريينات مثل zafirlukast

و montelukast حالياً لعلاج الربو.

تهدف معالجة الالتهاب إلى اراحة الأعراض والحفاظ على وظيفة الأعضاء وابطاء أو ايقاف الأذية. تعتبر مضادات

الالتهاب اللاستيروئيدية من الأدوية الأكثر استخداماً حيث يوجد أكثر من 50 صنف في السوق العالمية وهي عبارة

عن مركبات مختلفة البنية الكيميائية إلا أنها تمتلك تأثيرات متشابهة.

2. مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs:

آلية عمل NSAIDs:

تعمل هذه الأدوية على تثبيط أنزيمات COX وبالتالي تثبيط إنتاج كل من البروستاغلاندينات والترومبوكسان. يتواجد COX-1 كما ذكرنا سابقاً في معظم أنواع الخلايا بما فيها الصفائح وهو فعال بشكل تلقائي ومسؤول عن إنتاج مواد ذات دورهام في تخثر الدم، حماية المخاطية المعدية، التنظيم الذاتي للتدفق الدموي الكلوي وتحريض الولادة. على عكس ذلك فإن COX-2 يعمل في الخلايا الالتهابية المتحرضة. ولذلك فإن COX-2 يعتبر مسؤولاً عن إنتاج البروستاغلاندينات والترومبوكسان في حالات الالتهاب. يعود الفعل المضاد للالتهاب ل NSAIDs إلى تثبيط COX-2 أما تثبيط COX-1 فهو مسؤول عن الآثار الجانبية لهذه الأدوية. طورت أدوية عديدة لتحصر COX-2 فقط إلا أن تأثيرها بزيادة الأخطار القلبية الوعائية شكّل عقبة أمام استخدامها.

وتتضمن:

مشتقات حمض الصفصاف: Aspirin، sodium salicylate و diflunisal

مشتقات حمض البروبيونيك: tiaprofenic acid، ketoprofen، flurbiprofen، naproxen، fenoprofen

ibuprofen، oxaprozin

مشتقات حمض الأسيتيك: sulindac، indomethacin، acemetacin، tolmiten، nabumeton ketorolac،

، diclofenac، etodolac

الفينامات: Mefenamic Acid، Meclofenamate

مجموعة oxicam: tenoxicam، meloxicam، piroxicam

مثبطات COX-2 الانتقائية (coxibs): etoricoxib، celecoxib

ومركبات أخرى مثل Nimesulide و phenylbutazone

التأثيرات الفارماكولوجية لـ NSAIDs:

أولاً: التأثير الخافض للحرارة antipyretic effect:

يتم تنظيم حرارة الجسم من قبل مركز عصبي في الوطاء يوازن ما بين فقدان الحرارة ونتاجها في الجسم وإن أي خلل يصيب هذا التوازن يؤدي إلى ارتفاع حرارة الجسم. تعمل NSAIDs في حالة عدم التوازن على توظيف آليات خفض الحرارة (توسع أوعية الدم السطحية والتعرق) من أجل تنظيم حرارة الجسم ولا تؤثر على درجة حرارة الجسم الطبيعية ويتم ذلك عن طريق تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات في الوطاء (المحرضة بفعل البيروجينات الرافعة للحرارة).

✚ ثانياً: التأثير المضاد للالتهاب anti-inflammatory effect :

تنقص NSAIDs وتعاكس أعراض الاستجابة الالتهابية الناتجة عن تحرر البروستاغلاندينات والتي تتضمن توسع الأوعية والوذمة والألم وتقلل من حساسية الأوعية الدموية للبراديكينين والهيستامين وتؤثر في إنتاج السيتوكينات من الخلايا التائية المساعدة.

✚ ثالثاً: التأثير المسكن للألم analgesic effect :

محيطياً: عن طريق تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات التي تزيد من حساسية المستقبلات الألمية للعوامل الالتهابية مثل البراديكينين ولذلك فهي تستخدم لعلاج آلام التهاب المفاصل، الألم العضلي، ألم الأسنان، الكسور والتواء المفاصل، عسر الطمث، ألم بعد الولادة والآلام التي تحدثها نقاتل السرطان في العظام وجميع أنواع الآلام المترافقة مع الانتاج المحيطي للبروستاغلاندينات. تستخدم أيضاً لعلاج آلام بعد الجراحة بالمشاركة مع المورفينات ويمكن أن تخفف من الحاجة لاستخدام المورفينات بمقدار الثلث. وتفسر قدرة NSAIDs على تسكين الصداع من خلال تثبيط الفعل الموسع الوعائي للبروستاغلاندينات على الأوعية الدموية الدماغية. على مستوى النخاع الشوكي: تنقص تحرر البروستاغلاندينات التي تسهل نقل سيالات الألم عبر الألياف الواردة إلى العقد الظهرية.

التأثيرات الجانبية الشائعة:

تتشارك معظم NSAIDs بالتأثيرات الجانبية نفسها بالإضافة إلى وجود تأثيرات جانبية أخرى خاصة بأدوية معينة وتتضمن هذه التأثيرات:

- تأثيرات معدية معوية gastrointestinal side effects: وتتضمن حدوث عدم ارتياح، سوء هضم، اسهال (أو إمساك في بعض الحالات)، اقياء وغثيان وفي بعض الحالات نزع معدي وقرحة وتنتج التأثيرات بسبب تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات الحامية لمخاطية المعدة وتحدث سواء أعطي الدواء فمويًا أو جهازيًا (العلاج اعطاء misoprostol). يملك اندوميتاسين وبيروكسيكام وكيثورولاك أعلى تأثيرات جانبية هضمية
- تأثيرات قلبية: تسبب NSAIDs النوعية ل COX-2 (مثل celecoxib و parecoxib و etoricoxib) تأثيرات جانبية معدية أقل من NSAIDs التقليدية إلا أنها تزيد من خطر الاصابات القلبية الوعائية كالاختشاء والسكتة. تدل الدراسات إلى أن ذلك يعود إلى حصر COX-2 في الأوعية الدموية (مما يقلل من إنتاج البروستاسيكلين (PGI₂) ويؤدي إلى زيادة في تكديس الصفائح وتقلص الأوعية الدموية وبالتالي زيادة تشكل الخثرات وارتفاع ضغط الدم). (rofecoxib سحب من الأسواق في أيلول 2004 و valdecoxib في نيسان 2005).
- التأثيرات الجانبية الكلوية: لا تؤثر NSAIDs على المرضى الأصحاء من ناحية الوظيفة الكلوية ولكنها تسبب فشل كلوي مؤقت (وذمة واحتباس صوديوم وفرط بوتاسيوم الدم) عند المرضى الحساسين كلويًا وهو قابل للعكس عند إيقاف الدواء. حيث أن حصر إنتاج PGE₂ و PGI₂ المسؤولين عن المحافظة على التدفق الدموي الكلوي يؤدي إلى حدوث خلل في هذه الوظيفة (وخاصة تأثير PGE₂ الموسع للأوعية المعاكس لفعل النورادرينالين والأنجيوتنسين 2). يعتبر حديثي الولادة وكبار السن ومرضى القلب والكبد والكلية من أكثر المتأثرين بهذه التأثيرات الجانبية.
- تفاعلات جلدية skin reactions: يعتبر الطفح الجلدي من التأثيرات الجانبية المميزة للعلاج ب NSAIDs وخاصة mefenamic acid (تكرار 10 . 15%) و sulindac (تكرار 5 . 10%) وتتضمن حدوث الحمى erythema والشرى urticaria وتفاعلات تحسسية ضوئية.
- تأثيرات أخرى:
 - تأثيرات عصبية (صداع، طنين ودوار)
 - تأثيرات على نقي العظم (نادرة) (نقص صفائح، نقص عدلات وفقر دم لاتنسجي)
 - تأثيرات في اطالة زمن النزف عن طريق تثبيط عمل الصفائح

اضطرابات كبدية وخاصة بعد حدوث الفشل الكلوي.

حوالي 5% من المرضى قد يعانون من الربو (تحفيز استقلاب حمض الأراشيدى بواسطة LOX).

مضادات الاستطباب والتداخلات الدوائية:

- القرحة الهضمية والاضطرابات النزفية.
- الثلث الأخير من الحمل بسبب خطورة تأخير الولادة وحدث انسداد مبكر للقناة الشريانية عند الأجنة وارتفاع الضغط الرئوي عندهم وخطورة حدوث نزف عند الأجنة ونزف عند المرأة بعد الولادة
- القصور الكبدى والكلوي الشديد.
- تزداد التأثيرات الجانبية المعدية المعوية عند مشاركتها مع القشرانيات السكرية
- تعزز من فعالية مضادات التخثر عند مشاركتها معها وتزيح الوارفارين من مواقع ارتباطه مع البروتينات
- تقلل فعالية المدرات وخافضات ضغط الدم وقد تسبب أذية كلوية وفرط بوتاسيوم دم لدى مشاركتها مع الأدوية التي تعاكس عمل الأنجيوتنسين
- تقلل من اطراح الليتيوم
- لا يفيد مشاركة عدة أفراد من NSAIDs في تحسين الفعالية المضادة للالتهاب وإنما يزيد فقط من التأثيرات الجانبية

الأسبرين (acetylsalicylic acid) Aspirin:

يعتبر الأسبرين من أوائل الأدوية المصنعة وهو دواء غير منحل إلا بشكله الملحي. يثبط COX بشكل غير انتقائي ويمنع تكس الصفائح بالتأثير المثبط غير العكوس على COX الصفائح ويكون عمره النصفى كمضاد لتكدس الصفائح من 10.8 أيام (وهو متوسط عمر الصفائح). يتم في الأنسجة الأخرى تصنيع أنزيمات COX جديدة تنوب عن الأنزيمات المثبطة فيكون عمره النصفى لدى اعطائه بجرعات منتظمة 12.6 ساعة.

1. الخصائص الفارماكولوجية والجرعات العلاجية:

يستخدم الأسبرين لتسكين آلام الصداع والألم العضلي وآلام المفاصل ويخفض الحرارة العالية في الجسم بالجرعات المتوسطة ولكنه بنفس الوقت يزيد من استهلاك الأوكسجين ويزيد معدل الاستقلاب. يستخدم بالجرعات العالية لعلاج الحى الرئوية والتهاب المفاصل الرثوي وأمراض المفاصل الالتهابية الأخرى. يقلل الأسبرين من حدوث نوبات نقص التروية العابرة (TIA) transient ischemic attack، الذبحة غير المستقرة، وحالات الخثار المترافقة مع احتشاء العضلة القلبية والحالات الحاصلة بعد جراحة فتح مجرى جانبي للشريان التاجي coronary artery bypass grafting.

تدل الدراسات أن استخدام الأسبرين بالجرعات المنخفضة ولفترات طويلة يقلل من حدوث سرطان الكولون. يعتبر الأسبرين قيد الدراسة لعلاج مرض الزهايمر والاسهال المحدث بالمعالجة الشعاعية. الجرعة 1200. 1500 مغ موزعة على ثلاث مرات يومياً وكمضاد لتكدس الصفائح 325. 81 مرة واحدة يومياً.

2. التأثيرات الجانبية:

قد يسبب الأسبرين حدوث تأثيرات سمية موضعية وجهازية وبالعموم فهو يسبب التأثيرات الجانبية العامة ل NSAIDs المذكورة أعلاه بالإضافة إلى تأثيرات معينة خاصة به دون NSAIDs الأخرى:

• متلازمة راي *Reye's syndrome*:

اضطراب نادر عند الأطفال يتجلى بحدوث مرض دماغي كبدي بعد الإصابة بمرض فيروسي حاد ويسبب نسبة وفيات بمقدار 40.20%. وقد قل حدوث هذه المتلازمة نتيجة سحب الأسبرين من مجال طب الأطفال.

• يسبب فرط الجرعة حدوث طنين، تعب، نقص بالسمع، وأحياناً غثيان وقيء

3. التداخلات الدوائية:

يسبب الأسبرين ارتفاع خطير في فعالية الوارفارين لأنه يحل مكانه في بروتينات البلازما من جهة ويسبب تأثيره على الصفائح من جهة أخرى. يتداخل الأسبرين أيضاً مع الأدوية التي تزيد من اطراح حمض البول (uricosuric agents) مثل probenecid وsulfinpyrazone ولذلك لا يعطى في مرض النقرس (ولأنه أيضاً وجرعات منخفضة يقلل من افراز حمض البول).

مثبطات COX-2 النوعية:

طورت هذه الأدوية كما ذكرنا سابقاً لتثبط إنتاج البروستاغلاندينات بطريق COX-2 الالتهابي دون التأثير على فعل COX-1 في السبيل المعدي المعوي، الصفائح أو الكلية. تمتلك هذه الأدوية تأثيراً مضاداً للالتهاب وخافض للحرارة ومسكن للألم كـ NSAIDs الأخرى ولا تؤثر بالجرعات العلاجية في إنتاج الترومبوكسان وتكدس الصفائح وعلى العكس فهي تثبط إنتاج البروستاسيكلين في البطانة الوعائية مما يزيد من خطر حدوث الخثرات القلبية الوعائية مما حد من استخدامها وأدى إلى سحب بعضها من الأسواق (rofecoxib and valdecoxib)

Celecoxib: يعتبر أكثر نوعية لـ COX-2 بمقدار 20.10 مرة من COX-1. فعال مثل NSAIDs الأخرى في علاج التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي. لا يسبب حدوث قرحة ولا يؤثر في تكدس الصفائح. يتداخل مع الوارفارين. يسبب حدوث تفاعلات جلدية وخلل في الوظيفة الكلوية ووذمة وارتفاع ضغط مثل بقية أفراد NSAID. الجرعة 200.100 مغ مرتين يومياً.

Etoricoxib: يعتبر أكثر نوعية لـ COX-2 بمقدار 10.100 مرة من COX-1 ويستقلب بأنزيمات P450 الكبدية وعمره النصفى حوالي 22 ساعة. يستخدم في علاج الفصال العظمي (60 mg once daily) و التهاب المفاصل الرثوي (90 mg once daily) والتهاب المفاصل الحاد الناتج عن النقرس (120 mg once daily) وآلام عسر الطمث.

Meloxicam: لا يمتلك هذا الدواء نفس نوعية الأدوية السابقة في حصر COX-2 ولكنه يحصر COX-2 بشكل مفضل عن COX-1 وخاصة بالجرعات العلاجية المنخفضة (7.5 مغ/ اليوم). يستعمل بشكل واسع لعلاج التهاب المفاصل والفصال العظمي ويحدث تأثيرات جانبية أقل من NSAIDs التقليدية.

مثبطات COX غير النوعية:

Diclofenac: تحدث القرحة المعدية بتكرار أقل لدى استعمال الديكلوفيناك ومشاركته مع الميزوبروستول يقلل من حدوثها (ولكن يسبب الاسهال) أو مع البانتوبرازول. عمره النصفى 1.1 ساعة ويعطى بجرعة 75.50 مع أربع مرات يومياً. يعطى فموياً وحقناً عضلياً وعلى شكل تحاميل وجل موضعي وقطرات عينية 0.1% لتجنب حدوث الالتهابات العينية بعد جراحات زرع العدسات.

Diflunisal: يستخدم بجرعة 500. 1000 مغ مقسمة على جرعتين لعلاج التهاب المفاصل ويستخدم في علاج الآلام المرافقة لسرطان العظام النقائلي وألم الجراحات السنية. يستخدم بشكل محلول زيتي فموي لعلاج الألم المصاحب للأذيات الفموية.

Etodolac: يحصر COX-2 أكثر من COX-1 ولكن بشكل خفيف ولذلك تعتبر تأثيراته الجانبية المعدية المعوية أقل من NSAIDs الأخرى. يعتبر مسكناً جيداً بعد جراحة فتح مجرى جانبي للشريان التاجي.

Flurbiprofen: يحصر COX بشكل غير نوعي وتبين تجريبياً أنه يحصر أيضاً إنتاج العامل المنخر للورم TNF- α وأحادي أوكسيد الأزوت. يستعمل بجرعة 200-400 mg/d لعلاج التهاب المفاصل والفصال العظمي والنقرس والتهاب الفقرات التصليبي وبشكل حقني لعلاج ألم بعد الجراحة في الأذن والعنق والأنف. يستعمل كمستحضر عيني لمنع تقبض الحدقة أثناء الجراحات العينية.

Ibuprofen: عمره النصفى ساعتين ويعطى بجرعة قصوى 600 مغ أربع مرات يومياً ويستعمل لعلاج التهاب المفاصل وألم الأسنان وجراحة الأسنان ويستعمل عند المواليد الخدج لآغلاق القناة الشريانية المفتوحة (عيب خلقي) فموياً أو وريدياً. بالإضافة للتأثيرات الجانبية المعدية قد يسبب الايبوبروفين اندفاعات جلدية وحكة ودوار وطنين وصداع والتهاب سحايا غير جرثومي واحتباس سوائل. يعاكس الايبوبروفين الفعل المضاد لتكدس

الصفائح للأسبرين عند إعطائهما معاً ولذلك يجب الحذر لدى إعطائه للمرضى المعرضين للأخطار القلبية الوعائية.

Indomethacin: يحصر COX بشكل غير نوعي ويحصر PLA₂ وهجرة العدلات وتكاثر الخلايا البائية والتائية. يستخدم في حالات التهاب المفاصل والتهاب الفقرات التصليبي ولإغلاق القناة الشريانية المفتوحة عند المواليد الخدج. يستعمل بشكل محاليل عينية لعلاج التهاب الملتحمة والألم المصاحب لأذبة القرنية وحقناً فوق الجافية لعلاج ألم الظهر المستمر حتى بعد الجراحة. تتضمن التأثيرات المعدية ألم بطني، اسهال ونزف وقد يحدث الصداع في 15. 25% من المرضى مترافقاً مع دوار وتخليط واكتئاب. يعطى بجرعة 50. 70 مع ثلاث مرات يومياً. يزيد البرونسيديد من عمره النصفى (4. 5 ساعات) لأنه يقلل من تصفيته الكلوية والصفراوية.

Ketoprofen: يثبط COX والليبوأوكسيجيناز ويستعمل لعلاج آلام النقرس والتهاب المفاصل والفصال العظمي وعسر الطمث. يزيد البرونسيديد من عمره النصفى ويطيل زمن فعله ويعطى بجرعة 50 مع ثلاث مرات يومياً.

Ketorolac: يستعمل كمسكن ألم وليس كمضاد التهاب على الرغم أنه يمتلك نفس خصائص NSAIDs الأخرى. يستخدم بدلاً من المورفين لتسكين الآلام المتوسطة بعد الجراحة ويعطى حقناً عضلياً أو وريدياً وفموياً. ينقص من الحاجة لاستعمال المورفينات بمعدل 25. 50% عند مشاركته معها. تأثيراته الجانبية مشابهة لـ NSAIDs الأخرى ولكن حدوث الفشل الكلوي عند استعماله أكثر شيوعاً. يوجد بشكل قطورات عينية.

Meclofenamate & Mefenamic Acid: من الأدوية قليلة الاستخدام حالياً.

Nabumetone: هو عبارة عن طليعة دواء يستقلب ليعطي مشتقات حمض الخل الفعالة ويستخدم لعلاج التهاب المفاصل الرثياني. عمره النصفى حوالي 24 ساعة. قد يسبب حدوث حساسية ضوئية عند بعض المرضى.

Naproxen: لعلاج التهاب المفاصل فموياً وموضعيّاً ويوجد منه مستحضرات عينية أيضاً.

Oxaprozin: عمره النصفى طويل جداً (50 . 60 ساعة) فعال لعلاج النقرس لأنه يسبب اطراح حمض البول أكثر من NSAIDs الأخرى.

Piroxicam: يعطى مرة واحدة يومياً. يسبب حدوث اندفاعات جلدية ودوار وطنين وصداع ويسبب نزع معدي بمعدل 9 مرات أكثر من NSAIDs الأخرى. **Tenoxicam**: مشابه للبيروكسيكام.

Sulindac: هو عبارة عن طليعة دواء يستقلب ليعطي مواد فعالة تطرح مع الصفراء ويعاد امتصاصها من الأمعاء مما يجعل زمن فعله طويلاً (12 . 16 ساعة). بالإضافة إلى الاستعمالات السريرية ل NSAIDs الأخرى فهو يثبط نمو البوليبيات المعوية وقد يمنع تطور سرطان الكولون والثدي والبروستات. بعض تأثيراته الجانبية الشديدة حدوث مرض جلدي نادر تتقشر فيه الطبقة الأولى من الجلد لتجعله عرضة لحدوث الالتهابات، نقص صفيحات وندرة محبيبات.

3. الباراسيتامول Paracetamol أو Acetaminophen:

يعتبر الدواء الأكثر شيوعاً كمسكن ألم وخافض حرارة (دون تأثير مخدر) -non-narcotic analgesic- antipyretic agent (مكافئ للأسبرين في هذه التأثيرات) ويعود هذا التأثير إلى تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات في CNS وله تأثير ضعيف كمضاد للالتهاب ولكنه لايسبب التأثيرات الجانبية ل NSAIDs على الصفيحات والمعدة. يعتقد أن الباراسيتامول وبعض الأدوية ذات الخصائص المشابهة مثل antipyrine يثبط (وبشكل نوعي) نوع من COX موجود بقوة في CNS وهو COX-3 ولا يزال هذا الاعتقاد قيد البحث.

يستخدم لتسكين آلام الصداع والألم العضلي وألم بعد الولادة وجميع الحالات التي يستخدم فيها الأسبرين كمسكن ألم ويفضل على الأسبرين عند المرضى المتحسسين على الأسبرين أو مرضى القرحة أو الربو أو الناعور وعند الأطفال.

الحرائك الدوائية:

يمتص الباراسيتامول بشكل جيد عند اعطائه فموياً ويبلغ ذروة تركيزه البلازمي بعد 30. 60 دقيقة من اعطائه وعمره النصفى 4.2 ساعات ولا يتأثر بالوظيفة الكلوية في حين يتضاعف العمر النصفى في أمراض الكبد. يبطل مفعوله في الكبد حيث يتحول إلى غلوكورونيد أو كبريتات ويطرح حوالي 5% منه دون تغيير. تعتبر الجرعة القصوى عند البالغين 6.4 غ وتبدأ السمية الكبدية بعدها.

التأثيرات الجانبية:

قليلة بالجرعات العلاجية ولكن قد يحدث تفاعلات جلدية. من المحتمل أن يسبب التعاطي المستمر لجرعات عالية من الباراسيتامول إلى حدوث أذيات كلوية.

تسبب الجرعات السمية (10. 15 غ) سمية كبدية قاتلة وذلك لأن الأنزيمات الكبدية التي تتوسط تحوله إلى غلوكورونيد تصبح مشبعة وتؤدي إلى استقلابه بأنزيمات الأكسدة. يتحول المستقلب السام *N-acetyl-p-benzoquinone* إلى غلوكورونيد بالارتباط مع الغلوتاتيون ولكن عندما ينفذ الغلوتاتيون يتراكم المستقلب السام ويؤدي إلى تنخر في الخلايا الكبدية وكذلك في الأنابيب الكلوية.

تتضمن أعراض التسمم حدوث غثيان وقيء وألم بطني واسهال وتظهر السمية الكبدية بعد 24. 48 ساعة من تناول الدواء. يمكن انقاذ المريض مباشرة بعد تناول الدواء باستخدام الأدوية التي تزيد من الغلوتاتيون مثل *acetylcysteine* وريدياً أو *methionine* فموياً وتصبح هذه الأدوية عديمة الفائدة بعد 12 ساعة.

