

مقدمة: العملية الالتهابية Inflammation

يبدأ التفاعل بتحلل فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي phospholipids بواسطة أنزيم - phospholipase A₂ لينتج كل من حمض الأراشيدي و ليزوغليسيريل فوسفوريل كولين الذي يشكل العامل المفاعل للصفائح PAF (وسيط التهابي).

يمكن للعوامل المضادة ل PAF أن تعمل كمضادات التهابية أو موسعة قصبية إلا أن الاستعمال السريري لهذه الأدوية يقتصر على علاج التهاب البنكرياس.

استقلاب حمض الأراشيدي:

(1) بواسطة أنزيمات السيكلوأوكسيجيناز cyclo-oxygenase بنوعها (COX-1 و COX-2) ليعطي البروستاغلاندينات PGI₂ والبروستاسيكلين PG₂ (مثبط لتجمع الصفائح الدموية) والترومبوكسان (مضيق للأوعية الدموية وعامل قوي لارتفاع ضغط الدم، ويسهل تراكم الصفائح الدموية) 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 PGI₂ هو الغالب وفي خلايا ماست والبالعات والعدلات فينتج مزيج من كل المركبات.

دور البروستاغلاندينين:

1. البروستاغلاندينين E2 او كما يرمز PGE2 : موسع وعائي، مثبط افراز حمض المعدة، يزيد مخاط المعدة، تقلص الرحم وهو ما يسبب الحى وارتفاع الحرارة في الجسم.

2. البروستاغلاندين D2 أو يرمز PGD2: موسع وعائي، مثبط تكدس صفيحات، ارتخاء العضلات

المساء في الامعاء والرحم

3. البروستاغلاندين F2a كما يرمز PGF2a: تقلص الرحم.

(2) بواسطة أنزيم الليبوأوكسيجيناز Lipoxigenase LOX ليعطي الليكوترينات والليبوكسين.

تلعب الليكوترينات دورا مهما في القصبات حيث تعمل هذه المواد كمقبضات قصبية قوية وتزيد من

افراز المخاط. تستخدم مضادات هذه الليكوترينات مثل zafirlukast و montelukast لعلاج الربو.

الليبوكسينات هي مواد تعاكس فعل الليكوترينات B4 أي أنها تقدم اشارة التوقف للالتهاب ولها دور

منظم مناعي.

(3) بواسطة أنزيمات السيتوكروم P450 ليعطي أحماض ايبوكسي وهيدروكسي الإيكوساترينويك التي

تتحول إلى أحماض ثنائي هيدروكسي الإيكوساترينويك DHETs الأقل فعالية.

تختلف نسبة المواد الناتجة عن استقلاب حمض الاراشيدي بحسب نوع الخلية ففي الصفيحات يكون

الترومبوكسان (المسؤول عن تكدس الصفيحات) هو الغالب وفي الخلايا البطانية الوعائية يكون

البروستاسيكلين (المضاد لتكدس الصفيحات) هو الغالب وفي خلايا ماست والبالعات والعدلات فينتج مزيج

من كل المركبات. إن تثبيط COX في الصفيحات ستظهر نتيجة لذلك تأثير مضاد للتخثر.

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

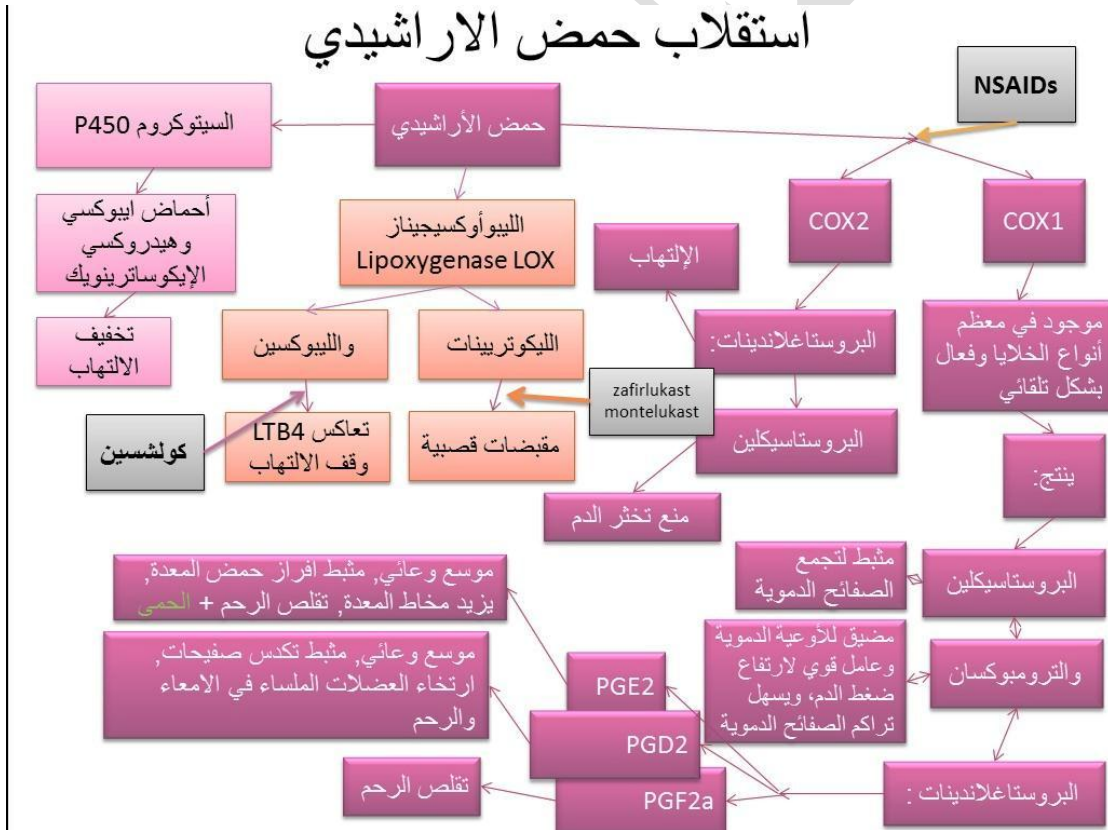
مضادات الإلتهاب اللاستيروئيدية من الأدوية الأكثر استخداما حيث يوجد أكثر من 50 صنف في السوق

العالمية وهي عبارة عن مركبات مختلفة البنية الكيميائية إلا أنها تمتلك تأثيرات متشابهة.

دور البروستاغلاندينات في العملية الالتهابية والألم:

يعد PGE_2 وسيطاً مهماً للعديد من الوظائف البيولوجية، مثل تنظيم الاستجابات المناعية وضغط الدم وسلامة الجهاز الهضمي والخصوبة. في حالة الالتهاب، يتمتع PGE_2 بأهمية خاصة لأنه يشارك في جميع العمليات التي تؤدي إلى العلامات الكلاسيكية للالتهاب: الاحمرار والتورم والألم. ينجم الاحمرار والوذمة عن زيادة تدفق الدم إلى الأنسجة الملتهبة من خلال زيادة توسع الشرايين بواسطة PGE_2 وزيادة نفاذية الأوعية الدموية الدقيقة. ينجم الألم عن عمل PGE_2 على الخلايا العصبية الحسية الطرفية وعلى المواقع المركزية داخل الحبل الشوكي والدماغ.

استقلاب حمض الاراشيدي



مسكنات الألم في طب الاسنان

أولاً: مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs

يتواجد COX₁ في معظم أنواع الخلايا بما فيها الصفائح وهو فعال بشكل تلقائي ومسؤول عن إنتاج مواد ذات دور هام في تخثر الدم، حماية المخاطية المعدية، التنظيم الذاتي للتدفق الدموي الكلوي وتحريض الولادة.

أما COX₂ يعتبر مسؤولاً عن إنتاج البروستاغلاندينات والبروستاسيكلين.

يعمل COX-2 كاستجابة للالتهاب والمحفزات الفسيولوجية الأخرى وعوامل النمو وتعتبر البروستاغلاندين التي يساهم في تشكيلها وسيطا للألم وتدخل في العملية الالتهابية.

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 إلا أن تأثيرها هذا يؤدي لمنع تشكل البروستاسيكلين مما يسبب زيادة الأخطار القلبية الوعائية مما شكل عقبة أمام استخدامها.

التأثيرات الفارماكولوجية ل NSAIDs :

أولاً: التأثير الخافض للحرارة: يتم تنظيم حرارة الجسم من قبل مركز عصبي في الوطاء يوازن ما بين فقدان الحرارة وانتاجها 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).

ثانيا: 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.

ثالثا: التأثير المسكن للألم analgesic effect:

هي مسكنات ألم محيطية. تعمل البروستاغلاندينات على زيادة حساسية المستقبلات الألمية للعوامل الالتهابية مثل البراديكينين. أما مضادات الالتهاب اللاستيرويدية التي تثبط إنتاج هذه البروستاغلاندينات تقلل حساسية المستقبلات الألمية ولذلك فهي تستخدم لعلاج آلام التهاب المفاصل، الألم العضلي، ألم الأسنان، الكسور والتواء المفاصل، عسر الطمث، ألم بعد الولادة وجميع أنواع الآلام المترافقة مع الإنتاج المحيطي للبروستاغلاندينات. تستخدم أيضا لعلاج آلام بعد الجراحة بالمشاركة مع المورفينات المركزية مما يقلل الجرعة المستخدمة من المورفينات.

تأثيرها المضاد للتخثر:

الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (NSAIDs) تثبط انزيمات الأكسدة الحلقية COX في الصفائح الدموية، وبالتالي تمنع تكوين الثرومبوكسان A2 الضروري لتخثر الدم. بالتالي تسبب هذه الأدوية ميلاً للنزف الجهازي عن طريق إضعاف تراكم الصفائح الدموية المعتمدة على الثرومبوكسان وبالتالي إطالة زمن النزيف. يمارس الأسبرين هذه التأثيرات عن طريق منع إنزيمات الأكسدة الحلقية بشكل لا رجعة فيه (يثبط أنزيمات COX بشكل غير عكسي)، وبالتالي، يستمر تأثيره طوال عمر الصفائح الدموية (8-10 أيام). تعمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى على تثبيط إنزيمات الأكسدة الحلقية COX بشكل عكسي، وبالتالي فإن مدة تأثيرها كمضادات للنزيف تعتمد على جرعة الدواء المحددة ومستوى المصل ونصف العمر. يتم تعزيز المخاطر السريرية للنزيف مع الأسبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية من خلال

الاستخدام المتزامن للكحول أو مضادات التخثر والظروف المرتبطة بها، بما في ذلك التقدم في السن وأمراض الكبد وغيرها من أمراض التخثر المصاحبة.

تأثيرها على تشكل الخثرات: ارتبطت الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (NSAIDs)، سواء كانت عوامل انتقائية وغير انتقائية لـ COX-2، بزيادة خطر حدوث أحداث قلبية وعائية ضارة. لكن بالتأكيد كانت الحوادث الوعائية وتشكل الخثرات واضحة مع الأدوية الانتقائية لـ COX-2 بشكل أكبر من الأدوية اللا انتقائية. ركزت غالبية الدراسات على احتشاء عضلة القلب باعتباره النتيجة الأولية للقلب والأوعية الدموية. ومع ذلك، فإن الارتباط بين مضادات التهاب غير الستيرويدية وخطر الإصابة بالسكتة الدماغية ليس واضحًا ويعد حدث نادر على أي حال. قد تساهم عوامل مختلفة في الارتباط بين مضادات التهاب غير الستيرويدية والسكتة الدماغية، بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم والتخثر. بالإضافة إلى ذلك، قد يختلف الخطر باختلاف أنواع مضادات التهاب غير الستيرويدية.

جميع مضادات التهاب غير الستيرويدية، إلى حد ما، تؤثر على انقباض الأوعية الدموية وإفراز الصوديوم، مما قد يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم، وهو عامل خطر للأحداث الوعائية الدماغية.

التأثيرات الجانبية الشائعة:

تتشارك معظم NSAIDs بالتأثيرات الجانبية نفسها بالإضافة إلى وجود تأثيرات جانبية أخرى خاصة بأدوية معينة

بالنسبة للأدوية اللا نوعية مثل الديكلوفيناك تتضمن التأثيرات الجانبية:

1. تأثيرات معدية معوية: شائعة عند الأدوية الغير نوعية، وتتضمن حدوث عدم ارتياح، سوء هضم، اسهال (أو امسك في بعض الحالات)، اقياء وغثيان وفي بعض الحالات نزع معدي وقرحة وتنتج التأثيرات بسبب تثبيط أنزيمات الـ COX1 بالتالي تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات الحامية لمخاطية المعدة وتحديث سواء أعطي الدواء فمويًا أو حقنًا.

2. عند مرضى الربو: حوالي 5% من المرضى قد يعانون من الربو (تحفيز استقلاب حمض الأراشيدي

بواسطة LOX

3. الحامل: لا يفضل إعطاؤها في الثلث الأخير قد تسبب أذية كلوية عند الجنين.

بالنسبة للأدوية النوعية كالسيليكوكسيب:

1. تأثيرات قلبية: تسبب NSAIDs النوعية ل COX-2 (مثل celecoxib و parecoxib و etoricoxib) تأثيرات جانبية هضمية معدية أقل من NSAIDs التقليدية إلا أنها تزيد من خطر الاصابات القلبية الوعائية كالاكتشاء والسكتة. تدل الدراسات إلى أن ذلك يعود إلى حصر COX-2 في الأوعية الدموية (مما يقلل من إنتاج البروستاسيكلين PGI2 ويؤدي ذلك إلى زيادة في تكديس الصفائح وتقلص الأوعية الدموية وبالتالي زيادة تشكل الخثرات وارتفاع ضغط الدم. بعض هذه الأدوية سحب من الأسواق.

تأثيرات جانبية أخرى مشتركة عند مضادات الالتهاب الستيروئيدية بنوعها:

- 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 كلويا وهو قابل للعكس عند إيقاف الدواء.

- تفاعلات جلدية skin reactions : يعتبر الطفح الجلدي من التأثيرات الجانبية المميزة للعلاج ب

.NSAID

- تأثيرات عصبية (صداع، طنين ودوار)

- تأثيرات على نقي العظم (نادرة) (نقص صفائح، نقص عدلات وفقر دم لانسيجي)

- تأثيرات في اطالة زمن النزف عن طريق تثبيط عمل الصفائح فلا تعطى مع المميعات.

مضادات الاستطباب:

✓ للأدوية اللانوعية:

- القرحة الهضمية
- عند مشاركتها مع القشرانيات السكرية تزداد التأثيرات الجانبية المعوية.
- الربو
- الثلث الأخير من الحمل بسبب خطورة اصابة الكلية عند الجنين.

• الاضطرابات الترفية

✓ للأدوية النوعية:

- مرضى الاحتشاء القلبي.
- ✓ لل nsaidس عموماً بنوعيه:
- القصور الكبدى والكلوى الشديد.

التداخلات الدوائية:

- ✓ 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.

اختيار الدواء الأمثل للمريض:

لا يوجد اختلاف واضح في فعالية الأدوية كمضادات التهاب ومسكنات ألم، حيث أنه وعلى الاغلب سنحصل على التأثير المسكن للالم خلال اسبوع من المعالجة وسيترجع الالتهاب بشكل ملحوظ بعد مرور ثلاثة أسابيع.

نلاحظ عند اختيار أحد أدوية الNSAIDs تحمل متباين بين المرضى لكل من الأدوية، ونعني بهذا أن التأثيرات الجانبية قد تظهر مع استخدام أحد الأدوية بشكل أسوأ من غيره. إذا في حال المريض لم يستطع تحمل التأثيرات الجانبية للدواء الموصوف فمن الممكن تغيير الدواء لخيار ثان.

الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية:

1. مشتقات حمض الصفصاف: الأسبرين، ساليسيلات الصوديوم
2. مشتقات حمض البروبيونيك: ايبوبروفين، فلوربيروفين، الفينوبروفين، الكيتوبروفين، حمض التيابروفينيك، نابروكسين.
3. مشتقات حمض الأسيتيك: ديكلوفيناك، نابوميتون، ايتودولاك، كيتورولاك، توليتين، أسيميتاسين، اندوميتاسين، سولينداك.
4. الفينامات: ميكلوفينامات، حمض الميفيناميك. (قل استخدامها حالياً)
5. مجموعة أوكسيكام: بيروكسيكام، ميلوكسيكام، تينوكسيكام
6. مثبطات COX-2 الانتقائية : مجموعة الكوكسيب: السيليكوكسيب، الايتوريكوكسيب
7. ومركبات أخرى مثل النيميسوليد و الفينيل بوتازون.

غالباً يطلب تناول هذه الأدوية بعد الطعام لتخفيف التأثيرات المعدية والألم البطني.

مثبطات COX-2 النوعية: السيليكوكسيب, الايتوريكوكسيب, ميلوكسيكام.

الميلوكسيكام Meloxicam: يعتبر من زمرة الاوكسيكام لكنه يعتبر انتقائي نوعا ما, كونه يثبط كلا انزيمات ال-COX-1 و COX-2 لكنه يميل لتثبيط انزيمات ال-COX2 بشكل أكبر لذلك يعتبر مع مجموعة مثبطات الانتقائية .

البروستاسيكلين هو المنتج الرئيسي لـ COX-2 وهو المسؤول عن توسع الأوعية الدموية, وتثبيط الصفائح الدموية. على الرغم من أن تثبيط COX-1 مفيد من وجهة نظر القلب والأوعية الدموية (يثبط الترمبوكسان), إلا أن هذا يؤثر أيضاً على ملف الآثار الجانبية المعدية المعوية (يسبب تطور قرحة هضمية). وبالتالي, تم تطوير مثبطات COX-2 الانتقائية للحفاظ على فعالية المسكنات دون تعطيل التأثيرات الوقائية على الغشاء المخاطي المعدي المعوي بوساطة COX-1. فهي اذا ادوية يمكن لمرضى القرحة الهضمية تناولها.

الاية عمل هذه الأدوية: تثبط انتاج البروستاغلاندينات الالتهابية عن طريق تثبيط انزيمات COX-2 المسؤول عن العملية الالتهابية دون التأثير على أنزيمات COX-1 في السبيل المعدي المعوي, او في الصفائح أو الكلية. بالتالي تمتلك هذه الأدوية تأثيرا مضادا للالتهاب وخافض للحرارة ومسكن للألم ولا تؤثر بالجرعات العلاجية في انتاج الترومبوكسان وتكدس الصفائح وعلى العكس فهي تثبط انتاج البروستاسيكلين في البطانة الوعائية مما يزيد من خطر حدوث الخثرات القلبية الوعائية مما حد من استخدامها وأدى إلى سحب بعضها من الأسواق.

الأدوية الانتقائية والنزيف:

ربما يكون الاختلاف الأكثر أهمية بين مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الغير انتقائية ومثبطات COX-2 الانتقائية هو عدم وجود انزيمات COX2 في الصفائح بالتالي يكون خطر النزيف مرتفعاً مع الأدوية الغير انتقائية وأقل خطر مع الأدوية الانتقائية.

مع ذلك يوجد تداخل دوائي مع الوارفارين: قد يعزز السيليكوكسيب التأثيرات المضادة للتخثر للوارفارين. يجب مراقبة المرضى الذين يتلقون الوارفارين بعناية عند إضافة أو تغيير أو إزالة السيليكوكسيب من نظام الدواء الخاص بهم.

الجرعة:

- السيليكوكسيب Celecoxib: الجرعة 100 - 200 مغ مرتين يوم.

التداخلات الدوائية مع مثبطات COX-2 النوعية:

- مدرات البول، ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، وحاصرات بيتا (خافضات ضغط الدم وأمراض القلب). تؤثر هذه الأدوية على الكلى بشكل سلبي، ويزداد خطر الإصابة باضطرابات الكلى عند استخدام العلاجات معًا.
- مميعات الدم مثل الوارفارين، قد يزيد السيليكوكسيب من مستويات الدم وتأثيرات الوارفارين. (التداخل ليس بسبب تأثير تآزري على تمييع الدم وإنما على مستويات الوارفارين في الدم)
- مع مضادات الاكتئاب كالفلوكسيتين: قد يزيد السيليكوكسيب من تركيز الفلوكستين في الدم وبالتالي زيادة تأثيره. قد نحتاج إلى تعديل الجرعة أو مراقبة متكررة من قبل الطبيب لاستخدام كلا الدواءين بأمان.
- الليثيوم (الاضطرابات النفسية) تسبب المشاركة زيادة تراكيز الليثيوم البلازمية وسميته.
- يتم استقلاب مثبطات COX-2 النوعية (السيليكوكسيب/ميلوكسيكام) في الغالب عن طريق السيتوكروم CYP 2C9 في الكبد. إن تناول المتزامن لمثبطات COX-2 النوعية مع الأدوية المعروفة بتثبيط CYP2C9 (على سبيل المثال، فلوكونازول) قد يزيد من التعرض لمثبطات COX-2 النوعية وسميته، في حين أن تناول المتزامن مع محفزات CYP2C9 (على سبيل المثال، ريفامبين) قد يؤدي إلى تقويض فعالية مثبطات COX-2 النوعية.

مثبطات COX غير النوعية (الغير انتقائية):

كما ذكر آنفاً: يعود الفعل المضاد للالتهاب لهذه الزمرة الدوائية إلى تثبيط COX-2 أما تثبيط COX-1 فهو مسؤول عن الآثار الجانبية لهذه الأدوية.

لطالما تزيد هذه الأدوية نسبة خطر تطوير قرحة المعدة فغالبا ما يشارك مع أحد مثبطات مضخة البروتون (أوميبرازول) التي تمنع تشكل حمض المعدة مما يقلل من حدوث القرحة الهضمية.

الساليسيلات الأخرى غير الأستيلية

مثل ساليسيلات الصوديوم و المغنيسيوم وساليسيلات الكولين

وتمتلك جميعها فعلا مضادا للالتهاب ولكنها أقل فعالية كمسكنات للألم وأقل قدرة على تثبيط COX وتثبيط تكدس الصفائح ولذلك فتعتبر هي المفضلة لدى بعض المرضى كمرضى الربو والمرضى القابلين للنزف ومرضى الفشل الكلوي كونها أقل تاثيرات جانبية ولكن أقل فعالية.

الديكلوفيناك:

معروف تجارياً باسم الفولتارين. تشارك مع الميزوبروستول (مشابه بروتاغلاندين) أو مع مع أحد مثبطات مضخة البروتون لتقليل خطر الأذية المعدية. يتواجد الديكلوفيناك بعدة أشكال صيدلانية وجرعات، أهمها: مضغوطات بجرعات 25 ملغ، 50 ملغ، 75 ملغ. جل للاستخدام الموضعي بتركيز 1%، 3%. محلول للاستخدام الموضعي بتركيز 1.5%. تحاميل تركيز 12.5 ملغ، 25 ملغ للأطفال، وتحاميل تركيزها 50 ملغ، 100 ملغ للبالغين. أمبولات معدة للحقن العضلي بجرعة 75 ملغ.

يمكن إعطاء الديكلوفيناك بجرعة 50 - 75 مغ أربع مرات يوميا.

الايبوبروفين:

يعرف تجارياً باسم البروفين. ويقع هذا الدواء ضمن أكثر أدوية هذه المجموعة استخداماً. ويعطى بجرعة قصوى 600 مغ أربع مرات يوميا ويستعمل لعلاج التهاب المفاصل وآلم الأسنان وجراحة الأسنان.

إن مشاركة الايبوبروفين مع الاسبرين لا تزيد من خطر القرحة المعدية وحسب بل إن الايبوبروفين يعاكس الفعل المضاد لتكدس الصفائح للأسبرين عند اعطائهما معا (اي يلغي الايبوبروفين التأثير المضاد للتخثر للأسبرين فيسبب حوادث تشكل خثرات عند المرضى) ولذلك يجب الحذر لدى اعطائه للمرضى المعرضين للأخطار القلبية الوعائية (درجة التداخل major).

التداخلات الدوائية المشتركة للإيبوبروفين والديكلوفيناك:

- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى لتجنب التسبب بقرح، أو نزيف بالمعدة.
- مدرات البول.
- مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. قد يسبب الاستخدام المتزامن انخفاض كبير في وظائف الكلى والإصابة بالفشل الكلوي الحاد، كما تقلل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية من التأثير الخافض للضغط لمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.
- مضادات التخثر تزيد من خطر النزف بسبب الفعل التآزري المميع.
- الليثيوم، يزيد الإيبوبروفين من مستويات الليثيوم، ما يزيد سميته.
- مضادات مستقبلات الهيستامين-2 المستخدمة في علاج القرحة المعدية، مثل الرانيتيدين والفاموتيدين.

اندومييتاسين: يعطى بجرعة 50 - 70 مغ ثلاث مرات يوميا.

الكيتوبروفين: يثبط COX والليبوأوكسيجيناز معا ويستعمل لعلاج آلام النقرس والتهاب المفاصل وعسر الطمث وآلام الاسنان ويعطى بجرعة 50 مغ ثلاث مرات يوميا.

الأسبرين - acetylsalicylic acid

يثبط COX بشكل غير انتقائي وغير عكوس وبشكل خاص الموجود في الصفائح فيمنع تكديسها ويكون عمره النصفى كمضاد لتكدس الصفائح من 8 إلى 10 أيام (وهو متوسط عمر الصفائح حيث تنتهي فعاليتها عند اصطناع صفائح جديدة). يتم في الأنسجة الأخرى تصنيع أنزيمات COX جديدة تنوب عن الأنزيمات المثبطة من قبل الأسبرين فيكون عمره النصفى لدى اعطائه بجرعات منتظمة 6 - 12 ساعة. الجرعة كمضاد التهاب 1200 – 1500 مغ موزعة على ثلاث مرات يوميا وكمضاد لتكدس الصفائح تتوفر جرعات 81 ، 162 و 325 مغ مرة واحدة يوميا.

تأثيرات جانبية إضافية:

متلازمة راي Reye's syndrome: اضطراب نادر عند الأطفال يتجلى بحدوث مرض دماغي كبدي بعد الإصابة بمرض فيروسي حاد ويسبب نسبة وفيات بمقدار 20-40%. وقد قل حدوث هذه المتلازمة نتيجة سحب الأسبرين من مجال طب الأطفال.

التداخلات الدوائية:

- المشروبات الكحولية، لأنها تزيد من خطر الإصابة بقرحة معدية.
- مضادات الحموضة، مثل: هيدروكسيد الألمنيوم تزيد تركيز الأسبرين.
- الستيرويدات، مثل: بريدنيزون لأنها تزيد من خطر الإصابة بقرحة معدية.
- الأدوية المستخدمة في علاج حصى الكلى.
- مع الانسولين قد يزيد من خطر نقص السكر في الدم.
- الأدوية المستخدمة في علاج الاكتئاب، مع مضادات الاكتئاب (الأدوية التي تزيد السيروتونين في الفالغ المشبكي مثل SSRIs) حيث يلعب إطلاق السيروتونين عن طريق الصفائح الدموية دورًا

مهمًا في عملية الإرقاء (يزيد من تكديس الصفائح). إن استخدام الأدوية التي تزيد السيروتونين في الفالق المشبكي (تثبيط إعادة قبضه) يؤدي إلى استنزاف مخازنه في الصفائح الدموية بالتالي يضعف تأثيرها المخثر للدم (فتسبب تأثير مميح للدم). لذلك إن استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية جنباً إلى جنب مع أدوية الاكتئاب من هذه الزمر قد يزيد من خطر النزيف أكثر من استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وحدها.

- مميعات الدم، يسبب الأسبرين ارتفاع خطير في فعالية الوارفارين لأنه يحل مكانه في بروتينات البلازما من جهة ويسبب تأثيره على الصفائح من جهة أخرى.
- أي علاج آخر من مشتقات الساليسلات، مثل: ساليسلات المغنيسيوم.
- يتداخل الأسبرين أيضاً مع الأدوية التي تزيد من اطراح حمض البول (أدوية النقرس) مثل بروبنيسيد Probenecid وسلفيبيرازون وبجرعات منخفضة ولذلك لا يعطى في مرض النقرس (ولأنه أيضاً يقلل من افراز حمض البول).

الاستخدامات السريرية لمضادات الالتهاب الستيروئيدية:

يتم استخدامها لعلاج الاضطرابات العضلية الهيكلية (المزمنة، مثل هشاشة العظام والتهاب المفاصل الروماتويدي، والحادة، مثل النقرس الحاد والإصابات)، والصداع، ولعلاج عسر الطمث، وآلام الأسنان وما بعد الجراحة، وعسر الطمث، وكما يستخدم الأسبرين أيضاً للوقاية من تشكل الخثرات في الجهاز القلبي والوعائي الدموي.

يوفر تطبيق مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الموضعية إمكانية تقليل جميع الآثار الجانبية الجهازية لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، بالإضافة إلى التداخلات الدوائية. تدعم الأدلة استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الموضعية في علاج التهاب المفاصل العظمي في اليدين والركبتين، وربما أيضاً في آلام العضلات والعظام الحادة. يمكن كتأثير جانبي أن تسبب تهيج الجلد المحلي.

في طب الأسنان: (حسب المركز الوطني لمعلومات التكنولوجيا الحيوية - المكتبة الوطنية للطب في الولايات المتحدة)

✓ الخطوة الأولى في علاج آلام الأسنان هي التمييز بين الألم السني وغير السني من خلال التاريخ التفصيلي والفحص السريري لتجويف الفم.

✓ ضع في اعتبارك الانذارات الأخرى التي قد تسبب ألماً غير سني، مثل متلازمة الشريان التاجي الحادة والخراج حول اللوزة والتهاب الشرايين الصدغي.

✓ لعلاج ألم الأسنان يفضل استخدام مسكنات الألم مثل الباراسيتامول ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

✓ يتم وصف المضادات الحيوية فقط في حالة وجود دليل سريري على انتشار محلي أو جهازى لعدوى الأسنان (وجود خراجات).

يشكل الباراسيتامول والأدوية المضادة للالتهابات غير الستيروئيدية قصيرة المفعول (NSAIDs) الدعامة الأساسية لإدارة الألم.

قد ثبت أنه يمكن لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، مثل الأيبوبروفين والنابروكسين، بمفردها أو بالاشتراك مع الأسيتامينوفين، أن تعالج الألم بشكل فعال بعد قلع الأسنان أو أثناء ألم الأسنان عندما لا تتوفر رعاية الأسنان على الفور. ويمكن النظر بعناية في المسكنات المركزية كالبدايل الأفيونية، لكنه يحمل خطر التحمل والاعتماد والآثار الجانبية الأخرى.

ثانياً: الباراسيتامول :

يعتبر الباراسيتامول الدواء الأكثر شيوعاً كمسكن ألم محيطي وخافض للحرارة (دون تأثير مخدر) ويعود هذا التأثير إلى تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات في CNS وله تأثير ضعيف كمضاد للالتهاب ولكنه لا يسبب التأثيرات الجانبية ل NSAIDs على الصفائح والمعدة. يعد ضمن الأدوية المنزلية التي تُستخدم لتسكين الآلام الخفيفة والمتوسطة وخفض الحمى، كما أن هذا الدواء يعتبر ملائم للاستخدام عند البالغين والأطفال.

من ميزات استخدام الباراسيتامول أنه لا يسبب مشاكل أو نزيفاً في المعدة؛ لذا يُلائم الأشخاص الذين يعانون من تقرحات هضمية أو الأشخاص الذين لا يُلائمهم استخدام الأسبرين (Aspirin) ، كما يمكن استخدام هذا الدواء مع الأدوية المضادة لتخثر الدم إلا أنه يتوجب الحذر من تناوله بجرعات كبيرة. آلية عمله:

- باعتباره دواءً لا يستلزم وصفة طبية، يعد الباراسيتامول هو العلاج القياسي والخط الأول للحمى والألم الحاد، ويُعتقد أنه سيظل كذلك لسنوات عديدة قادمة. على الرغم من كونه قيد الاستخدام السريري لأكثر من قرن من الزمان، إلا أن الآلية الدقيقة لعمل هذا الدواء المألوف لا تزال لغزاً.

- تتعلق النظرية الأقدم والأكثر انتشاراً حول آلية عمل الباراسيتامول المسكن والخافض للحرارة بتثبيط أنشطة إنزيم السيكلوأكسجيناز COX في الجهاز العصبي المركزي، مع وجود وجهات نظر متضاربة حول نظائر إنزيم COX الذي يستهدفه الباراسيتامول حيث اقترح أن آلية عمل الباراسيتامول هي تأثيرها المثبط على انزيمات الـ COX-3 لكن تراجع الفكرة مؤخراً. فيمكن القول ان الية عمل الباراسيتامول العامة هي تثبيط أنشطة إنزيمات الـ COX.

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

أشكال صيدلانية:

- ✓ مضغوطات (500 – 1000 مغ).
- ✓ معلق فموي جرعة 5 مل تحتوي باراسيتامول 120 ملغ أو 200 ملغ
- ✓ شراب جرعة 5 مل تحتوي باراسيتامول 120 ملغ.
- ✓ نقط فموية للرضع جرعة 1 مل تحتوي على باراسيتامول 100 ملغ.
- ✓ تحميلة للرضع تحتوي على باراسيتامول 125 ملغ
- ✓ تحميلة للأطفال تحتوي على: باراسيتامول 250 ملغ
- ✓ تحميلة للكبار تحتوي على: باراسيتامول 500 ملغ
- ✓ محلول معد للحقن الوريدي (1000 مغ/100 مل)

الجرعة:

للأطفال بعمر أقل من شهر واحد: 10 مغ/ كغ 3-4 مرات في اليوم (الجرعة القصوى 40 مغ/ كغ في اليوم).

للأطفال بعمر شهر واحد فأكثر: 15 مغ/ كغ 3-4 مرات في اليوم (الجرعة القصوى 60 مغ/ كغ في اليوم).

للبالغين: 1 غ (مضغوطتين) 3-4 مرات في اليوم (الجرعة القصوى 4 غ في اليوم).

تحذيرات:

يجب تطبيق الدواء بحذر لدى مرضى القصور الكبدي.

أثناء الحمل: لا يوجد مانع من الاستعمال.

أثناء الإرضاع: لا يوجد مانع من الاستعمال.

التأثيرات الجانبية:

قليلة بالجرعات العلاجية ولكن قد يحدث تفاعلات جلدية.

من المحتمل أن يسبب التعاطي المستمر لجرعات عالية من الباراسيتامول إلى حدوث أذيات كلوية.

ترياق التسمم بجرعة عالية من الباراسيتامول هو: فمويأ أسيتيل سيستئين acetylcysteine أو وريديا الميثيونين methionine وتصبح هذه الأدوية عديمة الفائدة بعد 12 ساعة.

كخلاصة: كيف نختار مسكن الألم الأفضل لمريض العيادة:

✓ اذا كان مريض يعاني من قرحة هضمية \ ربو:

باراسيتامول، مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الانتقائية.

✓ حالة مريضة حامل:

باراسيتامول، مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية خلال الثلث الثاني فقط من الحمل (بحالات اسعافية

ممكن استخدامها بالثلث الأول لكن ممنوعة في الثلث الاخير من الحمل).

✓ مريض يعاني من تاريخ مرضي احتشاء / حوادث خثرية :

باراسيتامول، مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الغير انتقائية.

ثالثاً: مسكنات الألم المركزية الأفيونية

Opioid Analgesics

الأدوية الأفيونية الموصوفة طبيًا هي أدوية قوية لتخفيف الألم تشمل الأوكسيكودون والهيدروكودون والمورفين، وغيرها أدوية أخرى، ولها فوائد بالإضافة إلى مخاطر جسيمة محتملة.

يتوجه الطبيب إلى المسكنات الأفيونية لإدارة الألم لدى المرضى الذين يعتبر المسكن الأفيوني مناسبًا لحالتهم. يجب على الأطباء التفكير في العلاج بالأفيونيات فقط إذا كانت الفوائد المتوقعة لكل من الألم والوظيفة الحيوية تفوق المخاطر على المريض (إيجابيات الدواء أكثر من سلبياته).

عند استخدام الأدوية الأفيونية، يجب أن يكون بالاشتراك مع العلاج غير الدوائي والعلاج الدوائي غير الأفيوني، حسب الحاجة لتقليل جرعة الأدوية الأفيونية قدر المستطاع. يحدد مركز السيطرة على الأمراض (CDC) مؤشر استخدام الأدوية الأفيونية للألم الحاد، مشيرًا إلى أنه عند استخدام الأدوية الأفيونية لعلاج الألم الحاد، يجب على الأطباء أن يصفوا أقل جرعة فعالة ممكنة من الأدوية الأفيونية ذات التحرر الفوري ويجب ألا تصف كمية أكبر من الكمية المطلوبة طوال المدة المتوقعة للألم الشديد. غالبًا ما تكون فترة ثلاثة أيام أو أقل كافية لتناول المسكن، ونادرًا ما تكون هناك حاجة إلى أكثر من سبعة أيام.

ينتج الدماغ في الحالات الطبيعية العديد من الببتيدات الداخلية شبيهة الأفيونية (أي تشبه بتركيبها مادة الأفيون المخدرة)، والتي تعتبر بدورها نواقل عصبية. تعمل هذه الببتيدات عبر ارتباطها بمستقبلات خاصة تسمى اختصاراً بالمستقبلات الأفيونية.

يطلق على هذه الزمرة من الأدوية اسم الأدوية الأفيونية اشتقاقاً من كلمة الأفيون والذي يستخلص من عصارة نبات الخشخاش.

تعتبر كلاً من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية والمسكنات الأفيونية هي الأشكال الرئيسية من العقاقير المسكنة للألم. وهي تعمل على مستويات مختلفة في ممرات نقل السيالة العصبية.
آلية عملها:

تعمل المسكنات الأفيونية على مستوى النخاع الشوكي وما يسمى بالجهاز الطرفي. لذلك تعتبر هذه الأدوية ذات تأثير مركزياً.

تعمل المواد الأفيونية قبل المشبك وبعده المشبك العصبي لإنتاج تأثير مسكن.

التأثير قبل المشبكي: تسد المواد الأفيونية قنوات الكالسيوم على الأعصاب الواردة المسببة للألم لمنع إطلاق الناقلات العصبية مثل المادة P والغلوتامات، التي تساهم في حدوث الألم.

التأثير بعد المشبكي: ترتبط بمستقبلاتها وتفتح المواد الأفيونية قنوات البوتاسيوم، مما يؤدي إلى فرط استقطاب أغشية الخلايا، مما يجعل الأعصاب الحسية أقل استجابة للإشارات الألمية.

المستقبلات الأفيونية بعد المشبك: تم تمييز ثلاثة مجموعات رئيسية من المستقبلات الأفيونية تتواسط تأثيرات متميزة تختلف عن بعضها البعض. وقد تم تصنيفها إلى المجموعة μ ميو، المجموعة k كبا، المجموعة δ دلتا. تزيد البتيدات الأفيونية داخلية المنشأ (وكذلك العقاقير الأفيونية المنشطة للمستقبلات الأفيونية) من استقطاب الخلايا الهدف (تسبب فرط استقطابها) جاعلة إياها أقل استجابة للإشارة النازعة للاستقطاب (أي الإشارة الألمية).

ترتبط المركبات الأفيونية بالمستقبلات الأفيونية (Opioid receptors) الموجودة في الدماغ، والنخاع الشوكي، والأمعاء، وأماكن أخرى من الجسم، وتقوم بإيقاف إشارات الألم التي يصدرها الجسم إلى الدماغ عبر النخاع الشوكي.

بالإضافة إلى تسكين الألم، تسبب الأفيونيات الشعور بالراحة والسعادة وحالة من النشاط عند بعض الأشخاص، مما قد يؤدي إلى تطور الإدمان عليها.

توفر المركبات الأفيونية بأشكال متعددة، تختلف من حيث طريقة استعمالها، والمدة اللازمة لها لتعطي تأثيرها، والمدة التي يستمر خلالها هذا التأثير.

تتوفر الأفيونيات على شكل منتجات سريعة المفعول إلا أنها تعطي مفعولاً ذو زمن تأثير قصير، ومنتجات بطيئة المفعول إلا أنها تعطي مفعولاً لفترات أطول والتي تستعمل غالباً في علاج حالات الألم المزمنة.

تتضمن الأفيونيات المركبات الدوائية التالية:

- مشتقات أفيونية مثبطة للسعال الجاف وتعتبر مسكنات ألم خفيف إلى متوسط: الكودئين و الهيدروكودون.
- مسكنات ألم مزمن أو حاد من متوسط إلى شديد: الفينتانيل، الهيدرومورفون، الميثادون، الأوكسيكودون، الأوكسي مورفون، الترامادول.
- المورفين: يتوفر المورفين على شكل أقراص وكبسولات سريعة المفعول، وأقراص وكبسولات طويلة التأثير، ومحلول فموي، وتحاميل شرجية، وحقن، ويستعمل في علاج حالات الألم الحادة والمزمنة. كما يتوفر المورفين على شكل محلول فموي يحتوي أيضاً على الكودئين والكحول يعرف بصبغة الأفيون، ويستعمل في علاج الإسهال والتقليل من حركة الأمعاء في بعض الحالات.
- الكودئين: في حال استعماله كمسكن للألم فإنه يستعمل فقط للحالات الخفيفة والمتوسطة، إلا أنه غالباً ما يستعمل في أدوية علاج السعال.

○ الهيدروكودون: من المركبات الأفيونية غير شائعة الاستعمال لعلاج حالات الألم المزمنة، يتوفر على شكل أقراص وكبسولات طويلة التأثير، ويستعمل بشكل أكبر في أدوية علاج السعال.

○ الفينتانيل: مركب أفيوني صناعي، أقوى من المورفين بـ 50-100 ضعف، ويتوفر على شكل لصقات جلدية طويلة التأثير تستعمل للأشخاص الذين يعانون من آلام مزمنة ويحتاجون إلى تسكين الألم على مدار الساعة، بالإضافة إلى أقراص المص والحقن التي تستعمل في نوبات الألم الحادة.

○ الهيدرومورفون: يستعمل لحالات الألم الحادة والألم المزمنة.

○ الميثادون: يتوفر الميثادون على شكل محلول أو معلق فموي، وأقراص، وحقن، ويستعمل في تسكين حالات الألم المزمنة، كما أنه يستعمل في حالات تطور الاعتماد على الأفيونيات والإدمان.

○ الأوكسيكودون: وهو مركب أفيوني يتوفر على شكل محلول فموي، وأقراص وكبسولات سريعة المفعول، وأقراص طويل التأثير يستعمل في تسكين حالات الألم الحادة والمزمنة.

○ الأوكسي مورفون: وهو مركب أفيوني شبه صناعي، يتوفر على شكل أقراص سريعة المفعول تستعمل في تسكين حالات الألم الحادة، وأقراص طويلة التأثير لحالات الألم المزمنة، إلا أنه تم إيقاف إنتاج هذا النوع من الأقراص حيث أنّ المخاطر المحتملة من استعمالها تفوق المنافع. يتوفر الأوكسي مورفون على شكل حقن أيضاً.

○ الترامادول: يتوفر الترامادول على شكل أقراص وكبسولات سريعة المفعول، وأقراص طويلة التأثير لتسكين حالات الألم الحادة والمزمنة المتوسطة إلى الشديدة قليلاً، كما يتوفر على شكل كريم لآلام العضلات والعظام.

التداخلات الدوائية للأفيونيات ما يلي:

- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات TCAs.

- بعض المضادات الحيوية، مثل الإريثرومايسين، والريفامبيسين.
 - المهدئات ومزيلات القلق من البنزوديازيبين، مثل الالبرازولام، والديازيبام، وهي من التداخلات الخطيرة التي قد تؤدي إلى ارتفاع نسبة الأفيونيات في الجسم إلى مستويات قاتلة.
 - بعض أدوية الصرع، مثل الكاربامازيبين، والفينيتوين.
 - دواء السيميتيدين من مضادات الهيستامين H₂.
 - الكحول.
- ترياق التسمم بالمسكنات الأفيونية هو النالوكسون (Naloxon) الوريدي.
- في طب الأسنان: يجب أن تكون المسكنات الأفيونية خيار أخير في تسكين الألم، لا ينبغي أن تكون أدوية توصف بشكل روتيني، وذلك بسبب مخاطرها والاعتماد عليها وسوء استخدامها.