مقدمة: العملية الالتهابية

يبدأ التفاعل بتحلل فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي phospholipids بواسطة أنزيم phospholipase A_2 - PLA_2- لينتج كل من حمض الأراشيدي و ليزوغليسيريل فوسفوريل كولين الذي يشكل العامل المفعل للصفيحات 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 بنوعيها (COX-1 و COX-2) ليعطي البروستاغلاندينات PGI_2 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 الصفيحات يكون الترومبوكسان هو الغالب وفي الخلايا البطانية الوعائية يكون PGI2 هو الغالب وفي خلايا ماست والبالعات والعدلات فينتج مزيج من كل المركبات.

دور البروستاغلاندين:

1. البروستاغلاندين E2 او كما يرمز PGE2 : موسع وعائي, مثبط افراز حمض المعدة, يزيد مخاط المعدة, تقلص الرحم وهو ما يسبب الحمى وارتفاع الحرارة في الجسم.
2. البروستاغلاندين D2 أو يرمز PGD2: موسع وعائي, مثبط تكدس صفيحات, ارتخاء العضلات الملساء في الامعاء والرحم
3. البروستاغلاندين F2a كما يرمز PGF2a: تقلص الرحم.

2) بواسطة أنزيم الليبوأوكسيجيناز Lipoxygenase 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.

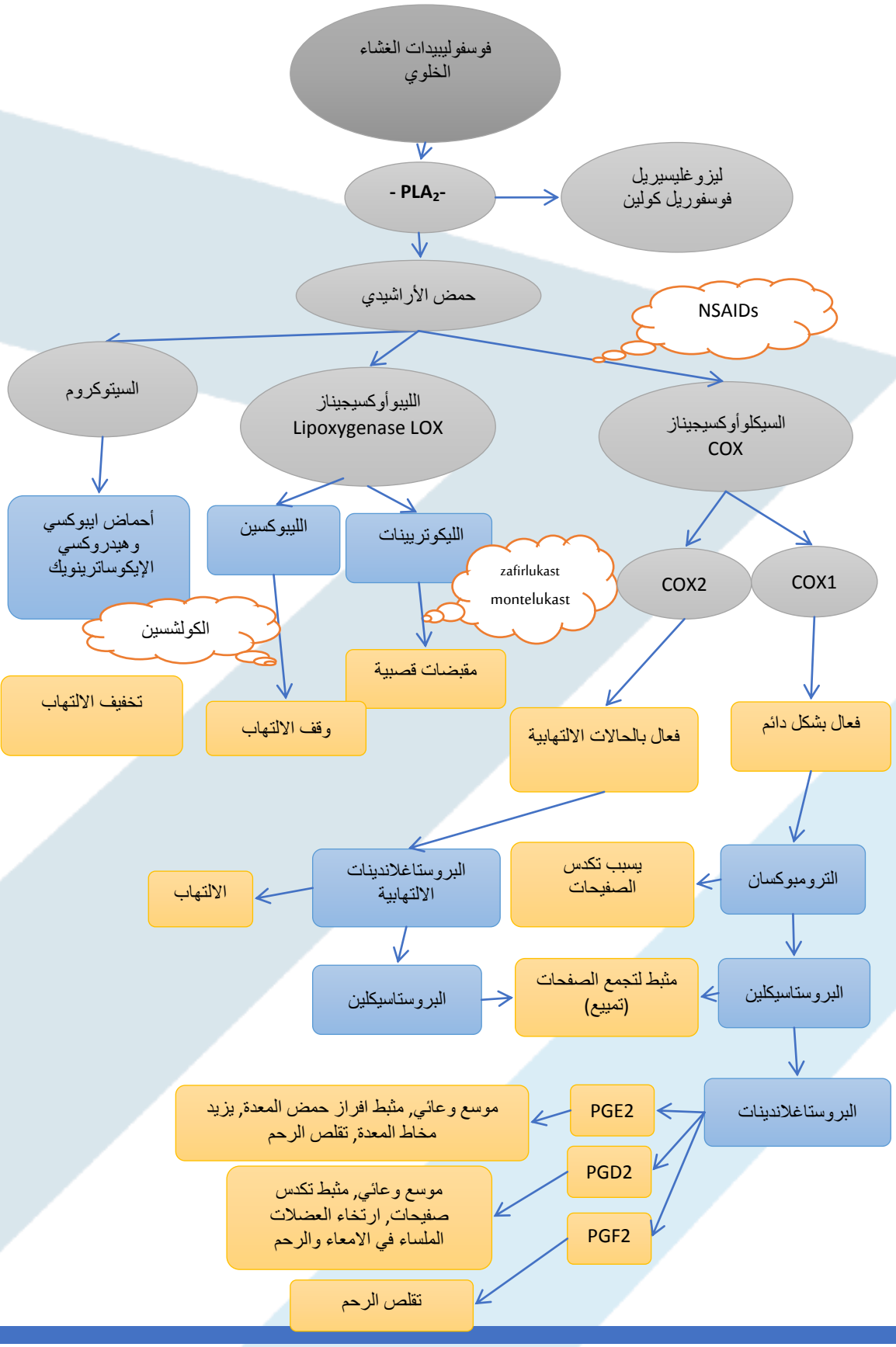
3) بواسطة أنزيمات السيتوكروم P450 ليعطي أحماض ايبوكسي وهيدروكسي الإيكوساترينويك التي تتحول إلى أحماض ثنائي هيدروكسي الإيكوساترينويك DHETs الأقل فعالية.

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 للتخير.

تهدف معالجة الالتهاب إلى اراحة الأعراض والحفاظ على وظيفة الأعضاء وابطاء أو ايقاف 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 وسيطًا مهمًا 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 بوساطة 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.


فوسفوليبيدات الغشاء الخلوي
- PLA2-
ليزوغليسيريل فوسفوريل كولين
حمض الأراشيدي
NSAIDs
السيتوكروم
الليبوأوكسيجيناز Lipoxygenase LOX
السيكلوأوكسيجيناز COX
أحماض ايبوكسي وهيدروكسي الإيكوساترينويك
الليبوكسين
الليكوترينات
zafirlukast
montelukast
COX2
COX1
الكولشسين
مقبضات قصبية
تخفيف الالتهاب
وقف الالتهاب
فعال بالحالات الالتهابية
فعال بشكل دائم
البروستاغلاندينات الالتهابية
يسبب تكدس الصفيحات
الترومبوكسان
الالتهاب
البروستاسيكلين
مثبط لتجمع الصفحات (تمييع)
البروستاسيكلين
البروستاغلاندينات
PGE2
موسع وعائي, مثبط افراز حمض المعدة, يزيد مخاط المعدة, تقلص الرحم
PGD2
موسع وعائي, مثبط تكدس صفيحات, ارتخاء العضلات الملساء في الامعاء والرحم
PGF2
تقلص الرحم

مسكنات الألم في طب الاسنان

اولاً: مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs

يتواجد COX_1 في معظم أنواع الخلايا بما فيها الصفيحات وهو فعال **بشكل تلقائي** ومسؤول عن انتاج مواد ذات دور هام في تخثر الدم، حماية المخاطية المعدية، التنظيم الذاتي للتدفق الدموي الكلوي وتحريض الولادة.

أما COX_2 يعتبر مسؤولا عن انتاج 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.

تقسيم مضادات الالتهاب (NSAIDs) إلى نوعين يتم بناءً على آلية تأثيرها على إنزيمات السيكلوأوكسيجيناز (COX).

النوع الأول: مضادات الالتهاب غير الانتقائية (Non-selective NSAIDs) : تثبط الإنزيمين COX-1 و COX-2 معًا.

النوع الثاني: مضادات الالتهاب الانتقائية لـ(COX-2 Selective Inhibitors) COX-2 : تثبط الإنزيم COX-2 بشكل أساسي.

هام جداً: عندما نقول إن دواءًا مثل السيليكوكسيب (Celecoxib) هو "انتقائي لإنزيم"COX-2 ، فنحن نعني أنه: يثبط إنزيم COX-2 بشكل أساسي، مع تأثير ضئيل أو محدود على إنزيم COX-1.

تم تطوير الأدوية الانتقائية لتخفيف التأثيرات الجانبية الناتجة عن الأدوية غير الانتقائية.

التأثيرات الفارماكولوجية ل NSAIDs :

أولا: 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 انتاج 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 ا لأوعية الدموية للبراديكينين والهيستامين وتؤثر في انتاج 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 اللاستيروئيدية التي تثبط انتاج 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 الانتاج المحيطي للبروستاغلاندينات. تستخدم أيضا لعلاج آلام بعد الجراحة بالمشاركة مع المورفينات المركزية مما يقلل الجرعة المستخدمة من المورفينات.

تأثيرها المضاد للتخثر (المسبب للنزيف - المميع):

الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (NSAIDs) غير انتقائية 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 الستيروئيدية 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 الستيروئيدية من خلال الاستخدام المتزامن للكحول أو مضادات التخثر والظروف المرتبطة بها، بما في ذلك التقدم في السن وأمراض الكبد وغيرها من أمراض التخثر المصاحبة.

بالنسبة للأدوية الانتقائية التي تثبط COX2 يكون تأثيرها على الصفائح أقل بكثير فيكون تأثيرها أخف من الأدوية الغير انتقائية (أي تأثيرها موجود لكن خفيف).

بالتالي كل مضادات الالتهاب اللا ستيروئيدية قد تسبب تأثير على تخثر الدم بالتالي قد تتداخل مع مميعات الدم.

تأثيرها على تشكل الخثرات:

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

تأثير أدوية الnsaids على مرضى الضغط:

جميع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، 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 بالاضافة إلى وجود تأثيرات جانبية أخرى خاصة بأدوية معينة

بالنسبة للأدوية اللا انتقائية مثل الديكلوفيناك تتضمن التأثيرات الجانبية:

1. تأثيرات معدية معوية: شائعة عند الأدوية الغير نوعية، وتتضمن حدوث عدم ارتياح، سوء هضم، اسهال (أو امساك في بعض الحالات)، اقياء وغثيان وفي بعض الحالات نزف معدي وقرحة وتنتج التأثيرات بسبب تثبيط أنزيمات الCOX1 بالتالي تثبيط انتاج البروستاغلاندينات الحامية لمخاطية المعدة وتحدث سواء أعطي الدواء فمويا أو حقنا.
2. عند مرضى الربو: حوالي 5% من المرضى قد يعانون من الربو (تحفيز استقلاب حمض الأراشيدي بواسطة LOX
3. الحامل: يرتبط استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في بداية الحمل بزيادة خطر الإجهاض والتشوه الخلقي. قد يؤدي استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في الثلث الثالث من الحمل إلى خلل كلوي لدى الجنين مما يؤدي إلى قلة السائل السلوي، وفي بعض الحالات، قصور كلوي عند الأطفال حديثي الولادة. حسب إدارة الغذاء والدواء FDA: عند الحمل، يمنع

استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية في الثلث الأول والثالث من الحمل، بالنسبة لاستخدامها في الثلث الثاني فقط ممكن تحت استشارة الطبيب على وجه التحديد. مضادات الالتهاب غير الستيرويدية آمنة للاستخدام أثناء الرضاعة الطبيعية.

الأدوية الانتقائية كالسيليكوكسيب:

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

تأثيرات جانبية أخرى مشتركة عند مضادات الالتهاب اللاستيروئيدي بنوعيها:

- 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 ايقاف 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 صفيحات، نقص عدلات وفقر دم لاتنسجي)
- تأثيرات في اطالة زمن النزف عن طريق تثبيط عمل الصفيحات فلا تعطى مع المميعات.

مضادات الاستطباب:

✓ **للأدوية اللانوعية:**

- القرحة الهضمية (عند مشاركتها مع القشرانيات السكرية تزداد التأثيرات الجانبية المعدية المعوية)
- الربو
- الثلث الأول والثالث من الحمل

- الاضطرابات النزفية

✓ **للأدوية الانتقائية:**

- مرضى الاحتشاء القلبي والحوادث الخثارية السابقة.

✓ **للnsaids عموماً بنوعيه تمنع عند:**

- القصور الكبدي والكلوي الشديد
- مرضى الضغط

التداخلات الدوائية:

✓ تعزز مضادات الالتهاب بنوعيها من فعالية مضادات التخثر عند مشاركتها معها.

✓ تقلل فعالية المدرات وخافضات ضغط الدم وقد تسبب أذية كلوية وفرط بوتاسيوم دم لدى مشاركتها مع الأدوية التي تعاكس عمل الأنجيوتنسين. قد ترفع الضغط وتقبض الاوعية الدموية بالتالي تقلل من تأثير أدوية الضغط.

✓ تقلل من اطراح الليتيوم فيزيد خطر التسمم به.

✓ 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 وسيتراجع 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: الاسبرين, سالسيلات الصوديوم
2. مشتقات حمض البروبيونيك: ايبوبروفين, فلوربيبروفين, الفينوبروفين, الكيتوبروفين, حمض التيابروفينيك, نابروكسين.
3. مشتقات حمض الأسيتيك: ديكلوفيناك, نابوميتون, ايتودولاك, كيتورولاك, توليتين, أسيميتاسين, اندوميتاسين, سوليندالك.
4. الفينامات: ميكلوفينامات, حمض الميفيناميك. (قل استخدامها حاليا)
5. مجموعة أوكسيكام: بيروكسيكام, ميلوكسيكام, تينوكسيكام
6. مثبطات COX-2 الانتقائية : مجموعة الكوكسيب: السيليكوكسيب, الايتوريكوكسيب
7. ومركبات أخرى مثل النيميسوليد و الفينيل بوتازون.

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

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

الميلوكسيكام Meloxicam: يعتبر من زمرة الاوكسيكام لكنه يعتبر انتقائي نوعا ما, كونه يثبط كلا انزيمات ال1-COX و COX-2 لكنه يميل لتثبيط انزيمات ال2COX 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 أيضًا 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.

الية عمل هذة الأدوية: تثبط انتاج البروستاغلاندينات الالتهابية عن طريق تثبيط انزيمات COX-2 المسؤول عن العملية الالتهابية دون التأثير بشكل كبير على أنزيمات COX-1 في السبيل المعدي المعوي، او في الصفيحات أو الكلية. بالتالي تمتلك هذه الأدوية تأثيرا مضادا للالتهاب وخافض للحرارة ومسكن للألم. بتثبيطها لانتاج البروستاسيكلين في البطانة الوعائية تزيد 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 قوة تأثيرها على الصفيحات. يكون خطر النزيف مرتفعًا مع الأدوية الغير انتقائية وأقل خطر مع الأدوية الانتقائية. كون تأثيرها على COX-1 خفيف.

لذلك يوجد تداخل دوائي مع مميعات الدم مثل 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 الانتقائية:

- خافضات الضغط مثل مدرات البول، ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، وحاصرات بيتا. تؤثر هذه الأدوية على الكلى بشكل سلبي، ويزداد خطر الإصابة باضطرابات الكلى عند استخدام العلاجات معًا. غير ذلك: هذه الأدوية خافضات ضغط، تناولها مع الNSAIDs التي قد تسبب تقبض أوعية دموية ورفع ضغط قد يسبب تخفيف في فعالية خافضات الضغط.
- مميعات للدم مثل الوارفارين، قد يزيد السيليكوكسيب من مستويات الدم وتأثيرات الوارفارين. ذكرنا ان تأثير الادوية الانتقائية المضاد للتخير خفيف لكن موجود.
- 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. (تداخل على مستوى الحرائك)
- الليثيوم (الاضطرابات النفسية) تسبب المشاركة زيادة تراكيز الليثيوم البلازمية وسميته (تداخل على مستوى الحرائك).
- يتم استقلاب مثبطات COX-2 الانتقائية (السيليكوكسيب/ميلوكسيكام) في الغالب عن طريق السيتوكروم CYP 2C9 في الكبد. إن التناول المتزامن لمثبطات COX-2 الانتقائية مع الأدوية المعروفة بتثبيط CYP2C9 (على سبيل المثال، فلوكونازول) قد يزيد من التعرض لمثبطات COX-2 الانتقائية وسميته، في حين أن التناول المتزامن مع محفزات CYP2C9 (على سبيل المثال، ريفامبين) قد يؤدي إلى تقويض فعالية مثبطات COX-2 الانتقائية.
-

مثبطات COX غير الانتقائية (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 الصفيحات ولذلك فتعتبر هي المفضلة لدى بعض المرضى كمرضى الربو والمرضى القابلين للنزف ومرضى الفشل الكلوي كونها اقل تاثيرات جانبية ولكن اقل فعالية.

الديكلوفيناك:

معروف تجارياً باسم الفولتارين. تشارك مع الميزوبروستول (مشابه بروستاغلاندين) أو مع مع أحد مثبطات مضخة البروتون لتقليل خطر الأذية المعدية. يمكن إعطاء الديكلوفيناك بجرعة 50 - 75 مغ أربع مرات يوميا.

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.

الايبوبروفين:

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

إن مشاركة الايبوبروفين مع الاسبرين لا تزيد من خطر القرحة المعدية وحسب بل إن الايبوبرفين يعاكس الفعل المضاد لتكدس الصفيحات للأسبرين عند اعطائهما معا (اي يلغي الايبوبروفين التأثير المضاد للتخثر للاسبرين 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.

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

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

الأسبرين Aspirin - acetylsalicylic acid

يثبط COX بشكل غير انتقائي وغير عكوس وبشكل خاص الموجود في الصفيحات فيمنع تكدسها ويكون عمره النصفي كمضاد لتكدس الصفيحات من 8 10 أيام (وهو متوسط عمر الصفيحات حيث تنتهي فعاليته عند اصطناع صفيحات جديدة). يتم في الأنسجة الأخرى تصنيع أنزيمات COX جديدة تنوب عن الأنزيمات المثبطة من قبل الاسبرين فيكون عمره النصفي لدى اعطائه بجرعات منتظمة 6 - 12 ساعة.

الجرعة كمضاد التهاب 1200 – 1500 مغ موزعة على ثلاث مرات يوميا وكمضاد لتكدس الصفيحات تتوفر جرعات 81 ، 162 و 325 مغ مرة واحدة يوميا.

تأثيرات جانبية إضافية للاسبرين:

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 الاسبرين.
- الستيروئيدات، مثل: بريدنيزون لأنها تزيد من خطر الإصابة بقرحة معدية.
- الأدوية المستخمة في علاج حصى الكلى.
- مع الانسولين قد يزيد من خطر نقص السكر في الدم.
- الأدوية المستخدمة في علاج الاكتئاب، مع مضادات الاكتئاب (الادوية التي تزيد السيروتونين في الفالق المشبكي مثل SSRIs) حيث يلعب إطلاق السيروتونين عن طريق الصفائح الدموية دورًا مهمًا في عملية الإرقاء (يزيد من تكدس الصفيحات). إن استخدام الأدوية التي تزيد السيروتونين في الفالق المشبكي (تثبيط اعادة قبطه) يؤدي الى استنزاف مخازنه في الصفيحات الدموية بالتالي يضعف تأثيرها المخثر للدم (فتسبب تأثير مميع للدم). لذلك إن استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية جنباً الى 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 وبسبب تأثيره التآزري المثبط لتكدس الصفيحات من جهة أخرى.
- أي علاج آخر من مشتقات الساليسلات، مثل: ساليسالات المغنيسيوم.
- يتداخل الأسبرين أيضا مع الأدوية التي تزيد من اطراح حمض البول (أدوية النقرس) مثل بروبينسيد *Probenecid* وسلفيبيرازون وبجرعات منخفضة ولذلك لا يعطى في مرض النقرس (ولأنه أيضا يقلل من افراز حمض البول).

الاستخدامات السريرية لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية:

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 أيضًا 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 أيضًا 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 ألمًا 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 جهازي لعدوى الأسنان (وجود خراجات).

يشكل الباراسيتامول والأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية 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 كالبدائل الأفيونية، لكنه يحمل خطر التحمل والاعتماد والآثار الجانبية الأخرى.

ثانياً: الباراسيتامول :

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

من ميزات استخدام الباراسيتامول أنه لا يسبب مشاكل أو نزيفًا في المعدة؛ لذا يُلائم الأشخاص الذين يعانون من تقرحات هضميّة أو الأشخاص الذين لا يُلائمهم استخدام الأسبرين(Aspirin) ، كما يمكن استخدام هذا الدواء مع الأدوية المضادة لتخثّر 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 انتشارًا حول آلية عمل الباراسيتامول المسكن والخافض للحرارة بتثبيط أنشطة إنزيم السيكلوأوكسيجيناز 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 ال3-COX لكن تراجعت الفكرة مؤخرا. فيمكن القول ان الية عمل الباراسيتامول العامة هي تثبيط أنشطة إنزيمات الCOX.

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 فأكبر: 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: فمويا 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 البتيدات الداخلية شبيهة الأفيونية (أي تشبه بتركيبها مادة الأفيون المخدرة)، والتي تعتبر بدورها نواقل عصبية. تعمل هذه البتيدات 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 وبعد 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 الاعصاب 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 كابا، 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 النشوة 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 أنّها تعطي مفعولاً ذو زمن تأثير قصير، ومنتجات بطيئة المفعول إلا أنّها تعطي مفعولاً لفترات أطول والتي تستعمل غالباً في علاج حالات الألم المزمنة.

تتضمن الأفيونيات المركبات الدوائية التالية:

- مشتقات افيونية مثبطة للسعال الجاف وتعتبر مسكنات ألم خفيف الى متوسط: الكودئين و الهيدروكودون.
- مسكنات الم مزمن او حاد من متوسط الى شديد: الفينتانيل، الهيدرومورفون، الميثادون، الاوكسيكودون، 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 أنّه 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 أنّه يستعمل في حالات تطور الاعتماد على الأفيونيات والإدمان.
- الاوكسيكودون: وهو مركب افيوني 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 أنّه تم إيقاف إنتاج هذا النوع من الأقراص حيث أنّ المخاطر المحتملة من استعمالها تفوق المنافع. يتوفر الأوكسي مورفون على شكل حقن ايضاً.
- 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 الكاربامزابين، والفينيتوين.
- دواء السيميتيدين من مضادات الهيستامين H_2.
- الكحول.

ترياق التسمم بالمسكنات الأفيونية هو النالوكسون (Naloxon) الوريدي.

<u>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.</u>

inprotected.com