مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية

تعريف الالتهاب:

- تحدث العملية الالتهابية كرد فعل فيزيولوجي طبيعي استجابة للعوامل المؤذية (أخماج، مستضدات، أذية فيزيولوجية) وتتميز بحدوث ارتفاع حرارة warmth وانتفاخ swelling واحمرار redness وألم pain وقد يحدث عند بعض الأشخاص الذين لديهم بنية تحسسية استجابة التهابية شديدة لبعض المواد الغريبة (غبار، عت)، أو لمكونات ذاتية في الجسم كما هوالحال في أمراض المناعة الذاتية. تتميز هذه العملية عادة بكونها وقائية وتصبح ضارة ومؤذية للمضيف إذا قادت لحدوث التهاب مزمن دون ايجاد حل للأذية الحاصلة .وأهم مثال على هذه الحالة هو التهاب المفاصل الرثوي حيث يسبب الالتهاب المزمن الألم وأذية العظم والغضروف

آلية حدوث الالتهاب:

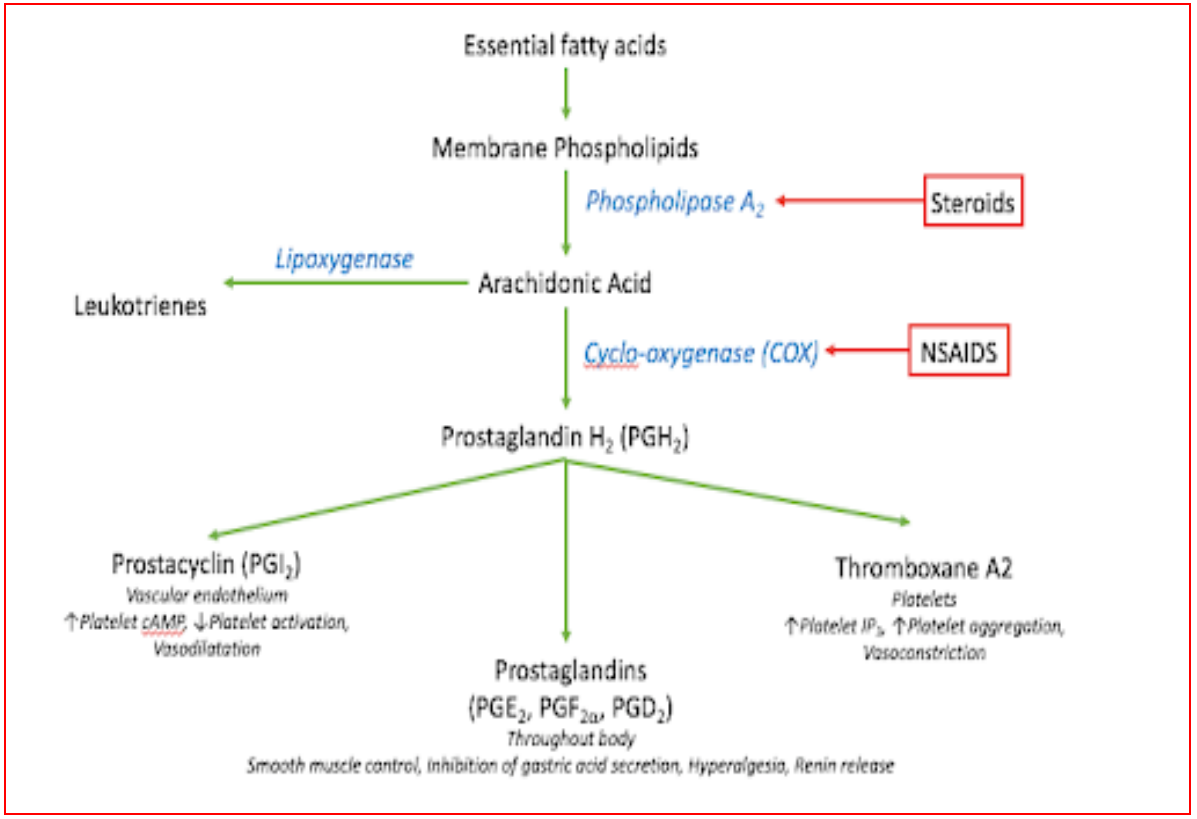
- تبقى هذه الآلية غير معروفة بشكل دقيق ولكن الشيء الأكيد هو تحرر العديد من الوسائط الكيميائية التي تتسبب بحدوث الأعراض المذكورة
- من هذه الوسائط:

الهيستامين والبراديكينين: تسبب زيادة في النفوذية الوعائية وتنبه المستقبلات الألمية، وتعزز البروستاغلاندينات من هذه التأثيرات

الايكوسيانيدات : وتضم البروستاغلاندينات Prostaglandins واللليكوترييناتLeukotrienes

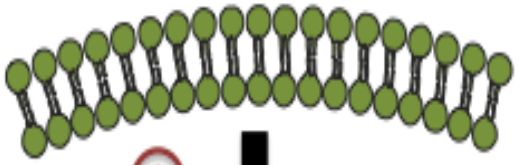
السيتوكينات: ومنها الانترلوكين ، الانترفيرون، عامل النخر الورمي Tumor necrosis Factor (TNF)وغيرها

- تسبب أذية الخلايا المترافقة مع الالتهاب تحلل غشاء الخلية وتخربها وتحرر العديد من الوسائط الإلتهابية
- فوسفو ليبيدات الأغشية الخلوية ← حمض الاراشيدونيك بتأثير انزيم الفوسفولياز PLA2


Essential fatty acids
Membrane Phospholipids
Phospholipase A2
Steroids
Lipoxygenase
Leukotrienes
Arachidonic Acid
Cyclo-oxygenase (COX)
NSAIDS
Prostaglandin H2 (PGH2)
Prostacyclin (PGI2)
Vascular endothelium
↑Platelet cAMP, ↓Platelet activation,
Vasodilatation
Thromboxane A2
Platelets
↑Platelet IP3, ↑Platelet aggregation,
Vasoconstriction
Prostaglandins
(PGE2, PGF2a, PGD2)
Throughout body
Smooth muscle control, Inhibition of gastric acid secretion, Hyperalgesia, Renin release

Eicosanoids

signaling molecules
made by oxidation of fatty acids



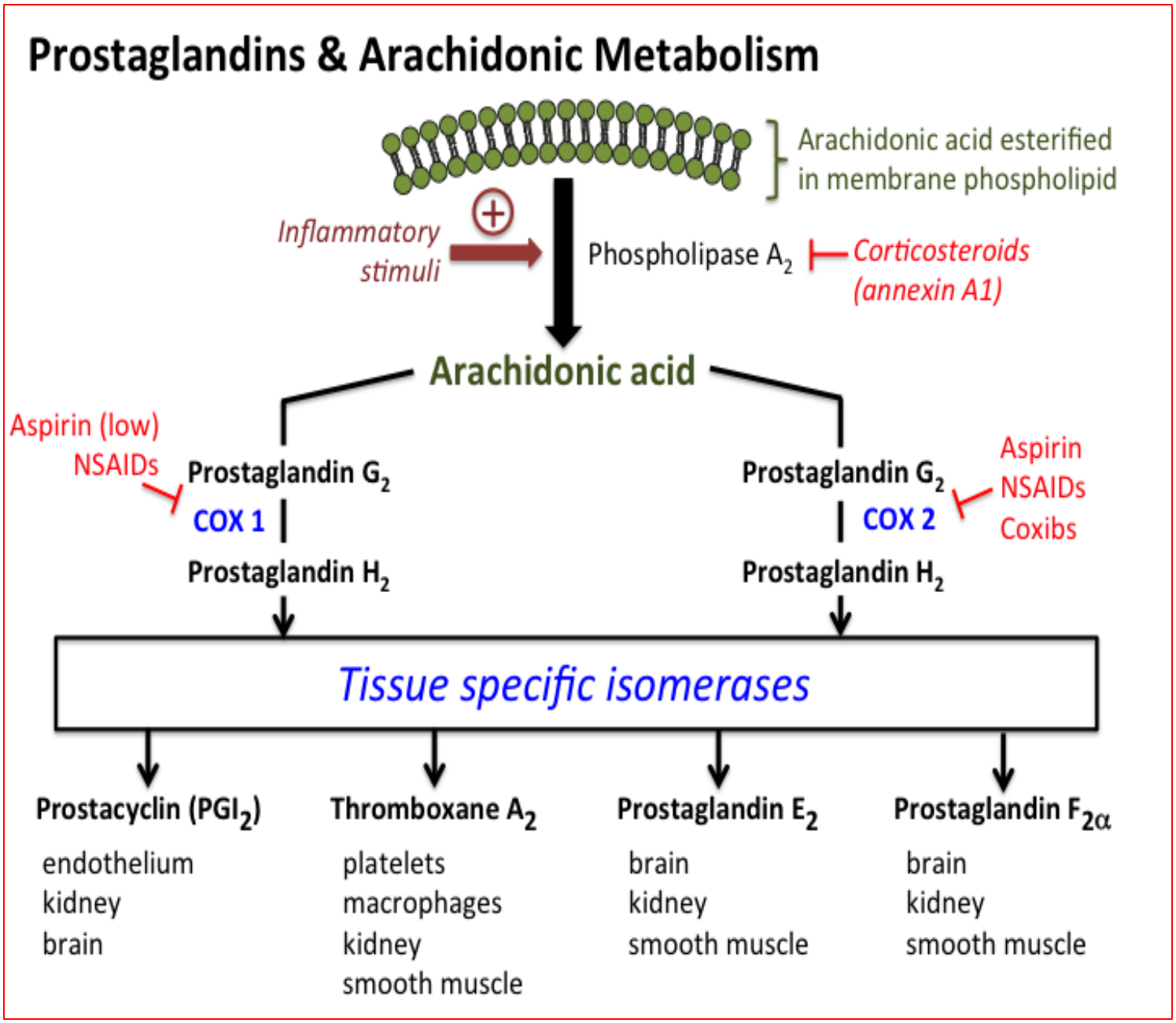
Arachidonic acid esterified in membrane phospholipid

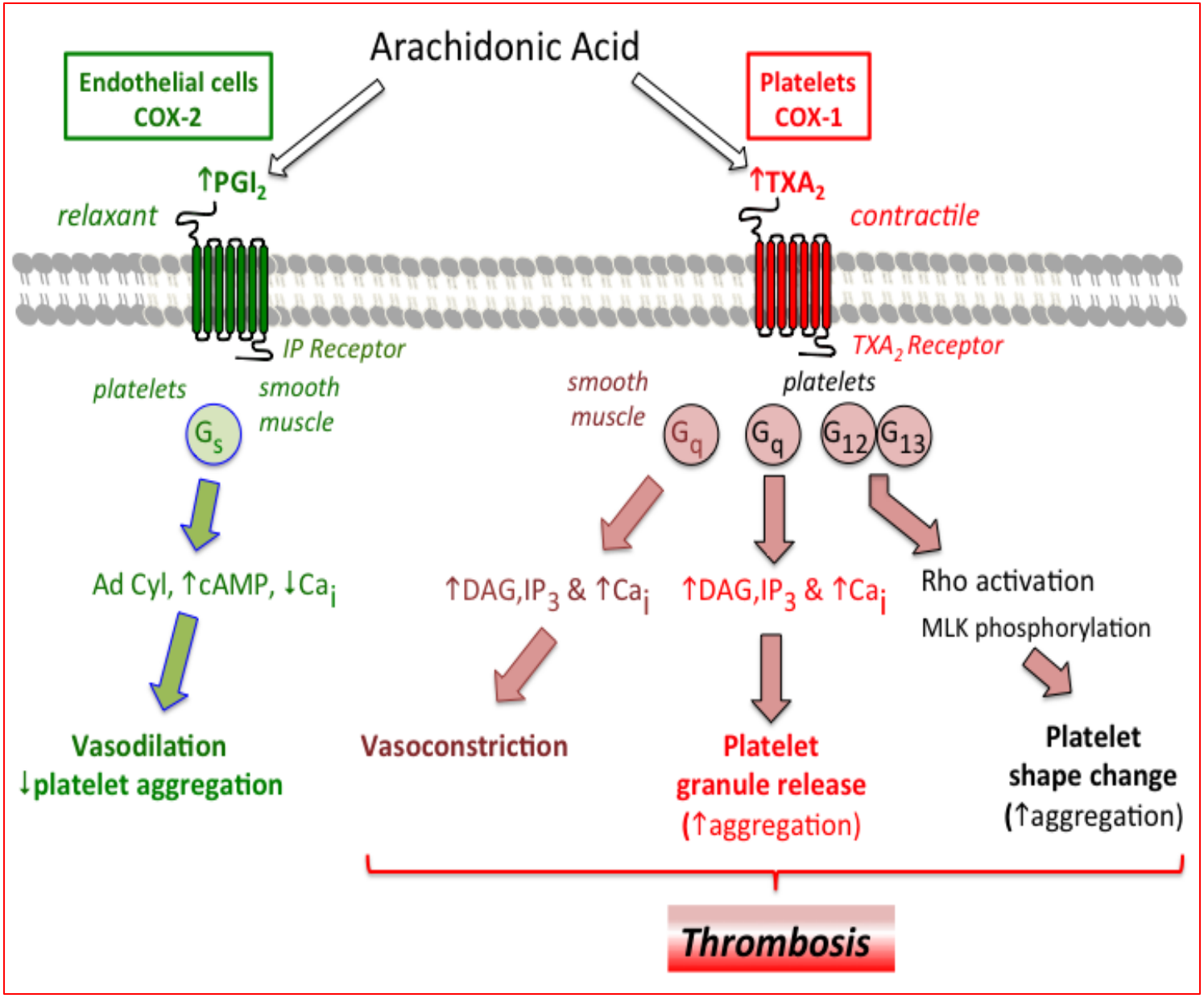
Inflammatory stimuli (+) → Phospholipase A_2 ⊣ *Corticosteroids (annexin A1)*

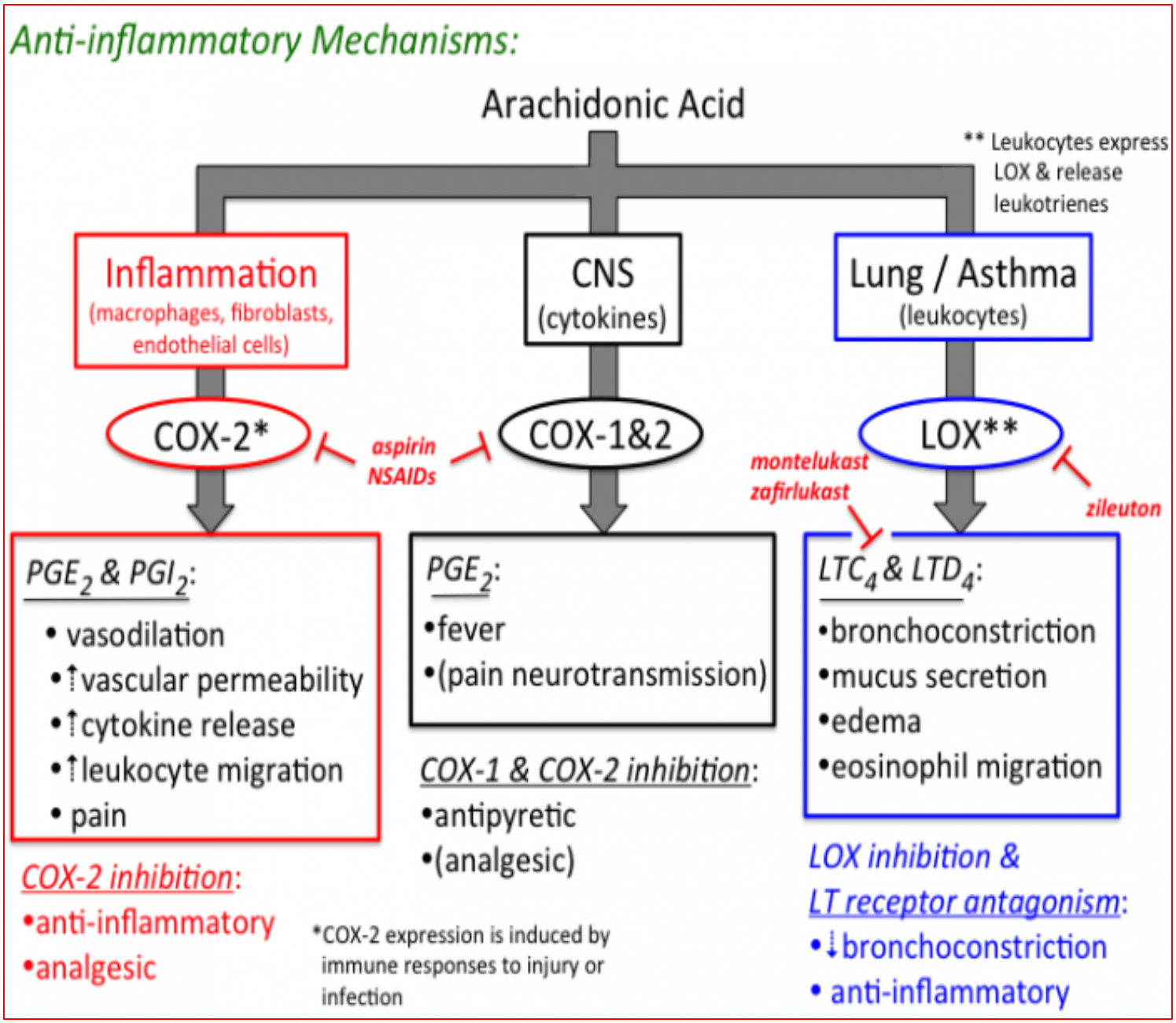
Arachidonic acid

- Cyt P450 Epoxygenase → Epoxyeicosatrienoic acids (EETs)
- *aspirin NSAIDs* ⊣ COX 1, COX 2 (*inducible*) → ***Prostanoids***
  - Prostaglandins
  - Prostacylin (PGI_2)
  - Thromboxane (TXA_2)
- LOX ⊣ *zileuton* → HETEs, Leukotrienes, Lipoxins
  - *montelukast, zafirlukast* ⊣ Leukotrienes

Prostaglandins & Arachidonic Metabolism




Arachidonic Acid
Endothelial cells
COX-2
Platelets
COX-1
↑PGI2
relaxant
↑TXA2
contractile
IP Receptor
TXA2 Receptor
platelets
smooth muscle
smooth muscle
platelets
Gs
Gq
Gq
G12
G13
Ad Cyl, ↑cAMP, ↓Cai
↑DAG,IP3 & ↑Cai
↑DAG,IP3 & ↑Cai
Rho activation
MLK phosphorylation
Vasodilation
↓platelet aggregation
Vasoconstriction
Platelet
granule release
(↑aggregation)
Platelet
shape change
(↑aggregation)
Thrombosis


Anti-inflammatory Mechanisms:
Arachidonic Acid
** Leukocytes express LOX & release leukotrienes
Inflammation
(macrophages, fibroblasts, endothelial cells)
CNS
(cytokines)
Lung / Asthma
(leukocytes)
COX-2*
aspirin
NSAIDs
COX-1&2
montelukast
zafirlukast
LOX**
zileuton
PGE2 & PGI2:
• vasodilation
• ↑vascular permeability
• ↑cytokine release
• ↑leukocyte migration
• pain
PGE2:
•fever
•(pain neurotransmission)
LTC4 & LTD4:
•bronchoconstriction
•mucus secretion
•edema
•eosinophil migration
COX-2 inhibition:
•anti-inflammatory
•analgesic
COX-1 & COX-2 inhibition:
•antipyretic
•(analgesic)
LOX inhibition & LT receptor antagonism:
•↓bronchoconstriction
• anti-inflammatory
*COX-2 expression is induced by immune responses to injury or infection

أهم الايكوسانيدات والتأثيرات الناتجة عنها:

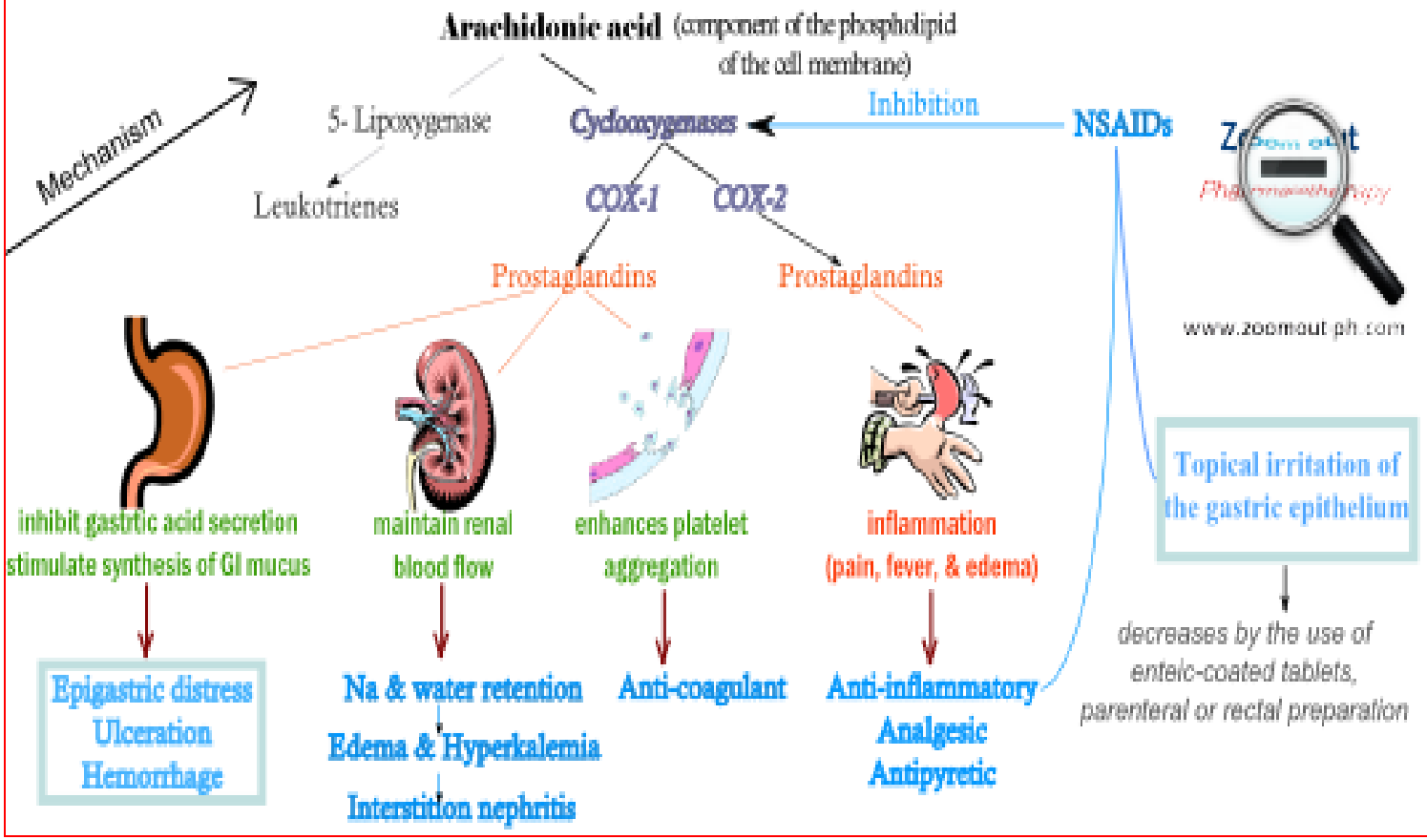
- **البروستاسيكين : PGI2موسع وعائي**
- **الترومبوكسان : TXA2ضروري لالتصاق الصفيحات**
- **PGE2يرخي الاوعية والعضلات الملساء الأخرى، يحافظ على نفوذية القناة الشريانية خلال تطور الجنين، له** دور في نضج عنق الرحم وقت المخاض
- **PGE1وقاية المعدة زيادة افراز البيكربونات والمخاط، وانقاص الافراز الحمضي، وتوسيع الأوعية الدموية** المغذية للمخاطية المعدية
- **PGF2α ينقص الضغط داخل العين، يزيد من القلوصية الرحمية، وهو مقبض وعائي**
- **LTC4/D4مقبضة للقصبات**
- **LTB4يملك تأثيرات جذب كيميائي للكريات البيض**

مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية
Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs)

- هناك نوعان من أنزيمات السيكلو اوكسجيناز COX1موجود في معظم أنواع الخلايا وفعال بشكل تلقائي و COX2 الذي ينشط بصورة كبيرة في حالات الالتهاب
- وتختلف نسبة المواد الناتجة بحسب نوع الخلية ففي الصفيحات يكون الترومبوكسان هو الغالب
- وفي الخلايا البطانية الوعائية يكون البروستاسيكلين PGIهو الغالب

- تعمل ال NSAIDsعلى تثبيط أنزيمات ال COXوبالتالي تثبيط انتاج كل من البروستاغلاندين والترومبوكسان،
- يتواجد COX1في 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
- وعلى عكس ذلك فان COX2يعمل في الخلايا الالتهابية المتحرضة
- يعود الفعل المضاد للالتهاب لل NSAIDsلتثبيط COX-2أما تثبيط COX-1فهو المسؤول عن الآثار الجانبية لهذه الأدوية .. طورت أدوية عديدة مثبطة انتقائية ل COX-2الا ان ارتباط تأثيرها بزيادة الأخطار القلبية الوعائية شكل عقبة أمام استعمالها.

Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs - Mechanism of Action



- Both **COX-1** and **COX-2** are **enzymes** that produce **prostaglandins**
- Prostaglandins are **lipids** that cause **inflammation**, **pain** and **fever**. They also protect the **stomach**, maintain **kidney function** and enhance **blood clotting** properties
- The **COX-1** enzymes have greater **gastroprotective** properties than **COX-2**, therefore COX-1 inhibition causes **GI bleeds** and **ulceration**
- NSAIDs are COX inhibitors, they have varying effects on **COX-1** and **COX-2** which is reflective on the **side effects** they cause
- All NSAIDs are associated with a risk of **thrombotic events** e.g. **stroke** and **MI**, **COX-2** more than **COX-1**. Both types are linked to kidney related complications e.g. **hypertension**
- The **newer** NSAIDs e.g. Etori**coxib** & Cele**coxib** are selective **COX-2** inhibitors, with less impact on **COX-1** which means a **lower risk** of **gastro-intestinal** side effects
- Coxibs, diclofenac & **high dose ibuprofen** (2.4g daily) = greater risk of thrombotic events + **contraindicated** in heart disease. Naproxen (1g daily) & **low dose ibuprofen** (1.2g daily) are preferred in those at cardiovascular risk
- Diclofenac and naproxen are linked to a higher risk of **GI side effects** than low dose ibuprofen. **Proton pump inhibitors** e.g. lansoprazole can provide gastroprotection if NSAID is needed

أهم مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية

- **مشتقات حمض الصفصاف: Aspirin**
- **مشتقات البروبيونيك : ketoprofen, ،tiaprofenic acid, Ibuprofen,** **،naproxen** flurbiprofen fenoprofen
- **مشتقات حمض الاسيتيك: ، sulindac nabumeton , ketorolac** **tolmiten،** acemetacin **، indomethacin ، diclofenac ،** etodolac
- **الفينامات: Meclofenamate , Mefenamic Acid**
- **مجموعة oxicam : tenoxicam, meloxicam, piroxicam**
- **مثبطات COX-2الانتقائية (coxibs) : celecoxib, Rofecoxib**
- **مركبات أخرى مثل** Nimesolide , phenylbutazone

Classification

A. Nonselective COX inhibitors (traditional NSAIDs)

1. Salicylates: Aspirin
2. Propionic acid derivatives: Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, Flurbiprofen.
3. Anthranilic acid derivative: Mephenamic acid
4. Aryl-acetic acid derivatives: Diclofenac, Aceclofenac.
5. Oxicam derivatives: Piroxicam, Tenoxicam.
6. Pyrrolo-pyrrole derivative: Ketorolac
7. Indole derivative: Indomethacin.
8. Pyrazolone derivative: phenylbutazone, Oxyphenbutazone

B. Preferential COX-2 inhibitors

Nimesulide, Meloxicam, Nabumeton.

C. Selective COX-2 inhibitors

Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib.

D. Analgesic-antipyratics with poor antiinflammatory action

1. para aminophenol derivatives: Paracetamol
2. Pyrazolone derivative: Metamizol, Propiphenazone.
3. Benzoxazocine derivative: Nefopam

الحرائك الدوائية:

- تمتص جميعها من السبيل المعدي المعوي، وترتبط مع بروتينات المصل الالبومين
- وتختلف أعمارها النصفية في البلازما، فبعضها عمره قصير 1 - 5 ساعات وبعضها عمره طويل قد يصل الى

  60 -10 ساعة
- معظم هذه الأدوية هي حموض ضعيفة وتتوضع على نحو تفضيلي في النسيج الزلالي للمفاصل الملتهبة

مضادات الاستطباب والتداخلات الدوائية:

- لا تعطى لمرضى الربو، مرضى المشاكل الكلوية أو المشاكل النزفية
- تعطى بحذر عند مرضى ارتفاع الضغط الشرياني
- لا تعطى في الثلث الأخير من الحمل بسبب خطورة تأخير الولادة وحدوث انسداد مبكر للقناة الشريانية عند الجنين وخطورة حدوث نزف عند الأجنة أو عند الأم بعد الولادة
- تعزز من فعالية مضادات التخثر عند مشاركتها معها وتزيح الوارفارين من مواقع ارتباطه بالالبومين
- لا يفيد مشاركة أكثر من نوع من NSAIDsفي تحسين الفعالية المضادة للالتهاب وانما يزيد فقط من التأثيرات الجانبية

الاسبرين: Acetylsalicylic acid

- يعتبر من أوائل الأدوية المصنعة، وهو يثبط ال COXبشكل غير انتقائي ويمنع تكدس الصفيحات بالتأثير غير العكوس على COXالصفيحات فيكون عمره النصفي كمضاد لتكدس الصفيحات 8 - 10 أيام وهو متوسط عمر الصفيحة لذلك يجب ايقافه قبل الجراحة بحوالي الأسبوع وهناك بعض الدراسات الحديثة التي تؤكد على أن الايقاف قبل 3 أيام يعتبر كافيا
- يعطى بجرعة 81 ملغ – 325 ملغ يوميا وكجرعة وحيدة بعد الطعام كمضاد لتكدس الصفيحات
- ويعطى بالجرعات الأعلى 500 ملغ ، 3 مرات يوميا كخافض للحرارة ومضاد
- للالتهاب خف استعماله لهذا الغرض كثيرا
- يمنع اعطاء الاسبرين للأطفال بسبب زيادة احتمالية الاصابة بمتلازمة راي، وهي متلازمة نادرة تتجلى بحدوث مرض دماغي كبدي بعد الاصابة بمرض فيروسي حاد
- يسبب ارتفاع خطير في فعالية الوارفارين لأنه يحل محله بالارتباط بالبروتينات ، وبسبب تأثيره على تكدس الصفيحات

- لا يعطى الاسبرين لمرضى النقرس لأنه يتداخل مع الأدوية الطارحة لحمض البول
- يتواجد في محلول يستعمل في الفم موضعيا للقرحات القلاعية حيث يتواجد بالمشاركة مع مشتقات الروبارب Rubarbe

مثبطات COX -2الانتقائية:

- طورت هذه الأدوية لتثبط انتاج البروستاغلاندينات بطريق ال COX-2انتقائيا وبدون التأثير على COX-1في السبيل المعدي المعوي، الكلية أو الصفيحات
- تملك تأثيرا خافض للحرارة ومضاد للالتهاب ولكنها لا تؤثر بالجرعات العلاجية في انتاج الترومبوكسان أو تكدس الصفيحات، وعلى العكس فهي تثبط انتاج البروستاسيكلين في البطانة الوعائية مما يزيد خطر حدوث الخثرات الوعائية القلبية مما حد من استخدامها وسحبت بعضها من الأسواق (Rofecoxib, Valdecoxib)

- **Celecoxib**

يعتبر أكثر نوعية ل COX-2بمقدار 10 - 20 مرة من COX-1، فعال مثل NSAIDsالأخرى في علاج التهاب المفاصل الرثوي والفصال العظمي. لا يسبب حدوث قرحةولا يؤثر في تكدس الصفيحات، يتداخل مع الوارفارين. يسبب حدوث تفاعلات جلدية وخلل في الوظيفة الكلوية ووذمة وارتفاع ضغط مثل بقية أفراد NSAID، الجرعة

- 100 - 200 مغ مرتين يوميا
- **Etoricoxib**
- اكثر انتقائية ل COX-2، عمره النصفي حوالي 22 ساعة
- يعطى بجرعات 60 - 90 - 120 ملغ كجرعة وحيدة يوميا

- **Diclofenac**
- تأثيراته المعدية أقل من غيره ومع ذلك تفضل مشاركته مع الميزوبروستول او احد PPIs
- يعطى فمويا، تحاميل، حقن عضلي او وريدي، جيل موضعي وحتى قطرات عينية لتجنب حدوث الالتهاب بعد جراحة زرع العدسات
- الجرعة 50 - 75 ملغ تكرر مرتين يوميا
- الأطفال بين 0.5 – 1 ملغ/كغ من وزن الطفل تكرر كل 8 ساعات
- يحضر بشكل ملح صودي أو ملح بوتاسيوم

- **Ibuprofen**
- يستعمل في التهاب المفاصل وألم الأسنان وعند الخدج لاغلاق القناة الشريانية المفتوحة
- عند الأطفال 30 - 40 ملغ/كغ/اليوم مقسمة الى 3 جرعات
- الجرعة العظمى عند البالغين 600 ملغ كل 6 ساعات

- **acid Tiaprofenic**
- مفيد بعد العمليات الجراحيةاللثوية وأيضا في الآلام المفصلية
- يوجد بشكل مضغوطات وتحاميل يعطى بجرعة 300 ملغ مرتين يوميا،

وللأطفال 10 ملغ/كغ/اليوم مجزأة لعدة جرعات

- **Ketoprofen**
- يثبط ال COXو LO
- مفيد لآلام النقرس والمفاصل وعسر الطمث
- جرعته 50 ملغ تكرر 3 مرات يوميا

- **Flurbiprofen**
- يحصر انزيمات COXوأيضا يحصر انتاج كل من TNF واحادي اكسيد الآزوت
- يعطى 200 - 400 ملغ يوميا فمويا أو حقنيا بعد الجراحة وايضا يطبق عينيا لمنع تقبض الحدقة أثناء الجراحة ولتخفيف الألم بعد الجراحة

- **Ketorolac**
- هو أحد الأدوية الحديثة لتسكين الألم، يعادل قدرة المورفين ومشتقاته في تسكين الألم، لذلك يستخدم في تسكين الآلام الشديدة حتى آلام السرطان
- تبدأ المعالجة به باستخدام أمبولات وريدية أو عضلية ومن ثم يتابع العلاج عن طريق الفم
- على أن لا تتعدى فترة العلاج 5 أيام
- لا يعطى للأمهات المرضعات

- **Naproxen**
- لعلاج التهاب المفاصل
- فموي وموضعي وايضا عيني
- **Nimesolide**
- من الأدوية اللا انتقائية الحديثة نسبيا
- أقل تأثيرا من باقي أنواع ال NSAIDsعلى المعدة، وأكثر أمانا لمرضى الربو

مضادات الالتهاب الأنزيمية
مضادات الوذمة

- تعمل كمنظمات للتروية الدموية
- تساعد على نفوذية الصادات الحيوية عبر النسيج الليفي المحيط بالورم
- وأيضا تعتبر حالات للبروتين والمفرزات المرضية في المنطقة الملتهبة
- ومن هذه الخمائر:
- Trepsine, Kymotrepsine
- Bromelaine
- Serratiopeptidase

- **Paracetamol, Acetaminophen**
- مثبط لل COXعلى مستوى CNS (COX-3)لذا فهو فقط خافض حرارة ومسكن ألم وليس له فعالية مضادة للالتهاب أو مؤذية للمعدة أو مضاد للتكدس الصفيحي
- يفضل على ال NSAIDsعند مرضى القرحة والربو والناعور
- استقلابه كبدي ، جرعته للأطفال 10 - 15 ملغ/كغ من وزن الطفل وجرعته العظمى 4 - 6 غ يوميا وبعدها تبدأ السمية الكبدية
- تصبح انزيمات الاستقلاب مشبعة فيستقلب بانزيمات الاكسدة ويعطي N-acetyl-p-benzoquinoneالسام الذي يؤذي الخلايا الكبدية
- علاج التسمم: يعطى مباشرة acetylcysteineوريدي أو methionineفموي