

98

28

نظري

Rx7

RB Pharmac

كلية الصيدلة

السنة الرابعة

النقرس-NSAIDS

د.شذى اللحام

أدوية ٣ | Pharmacology

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

نكمل معكم هذا المقرر الجميل والممتع من مادة الأدوية..

سنتكلم في هذه المحاضرة عن مواضيع مختلفة.. تابعوا معنا 😊



فهرس المحاضرة

• Paracetamol	13	• NSAIDs	٢
• النقرس	15	• أنزيمات الـ COX	٤
• علاج النقرس	18	• Aspirin	٥
		• مجموعة الـ Coxib	11



الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

تقسم إلى:

١. مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية غير الاصطفائية: (تعمل على COX-1 و COX-2) وتقسم إلى ٦ مجموعات.

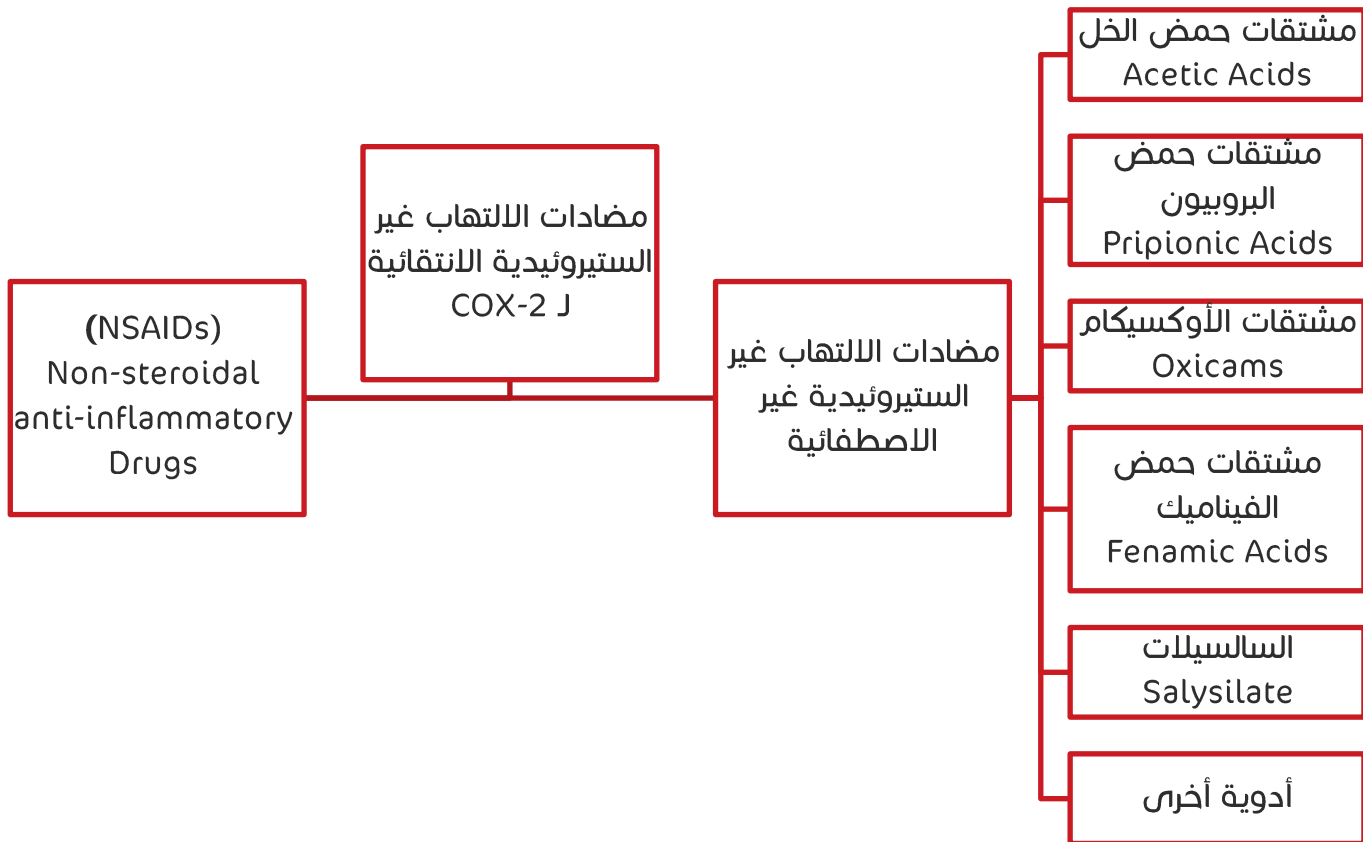
٢. مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الاصطفائية COX-2: وهي مجموعة واحدة تسمى بمجموعة Coxib، وتضم:

☺ Celecoxib

☺ Rofecoxib

☺ Vioxx (REMOVED in 2014)

سحبت مجموعة Coxib من السوق بسبب آثارها الجانبية (القلبية والمعدية)، ويستعمل منها حالياً فقط الـ Celecoxib.





■ تنتهي باللاحقة

Profen

مشتقات حمض الخل: لها بنية حمض الخل

مشتقات حمض الفيناميك: هي الأحدث ولها أهمية في تخفيف آلام الطمث

الأدوية الأخرى: هي مواد ذات بنى كيميائية مختلفة

أدوية أخرى

Ketorolac

Nabumetone

الساليسيلات
Salysilate

Acetylsalicylic acid
(aspirin)

Sodium Salicylate

Diflunisal

مشتقات
حمض
الفيناميك
Fenamic
Scids

Mefenamic
Acid

Meclofenam
ate

مشتقات
الأوكسيكام
Oxicams

Meloxicam

Piroxicam

مشتقات
حمض
البروبيون
Pripionic
Acids

Flurbiprofen

Ibuprofen

Ketoprofen

Fenoprofen

Naproxen

Oxaprozine

مشتقات
حمض الخل
Acetic
Acids

Diclofenac
sodium

Indomethacin

Sulindac

Tolmetin

Etodolac





أنزيم السيكلوأوكسيجناز (COX) cyclooxygenase

يمتلك أنزيم السيكلوأوكسيجناز COX (cyclooxygenase) نوعين مختلفين هما:

أنزيم (COX-1):

يوجد في العديد من الأنسجة.

■ يسمى مدبر المنزل (Housekeeper)، لأنه ينظم العمليات الفيزيولوجية السليمة في الجسم.

يوصف بأنه أنزيم (الحماية) (عامل الحماية الخلوية) وهو مسؤول عن اصطناع البروستانويدات (البروستاغلاندينات PGs – الترومبوكزانات TXs)، وفي كل الأوقات.

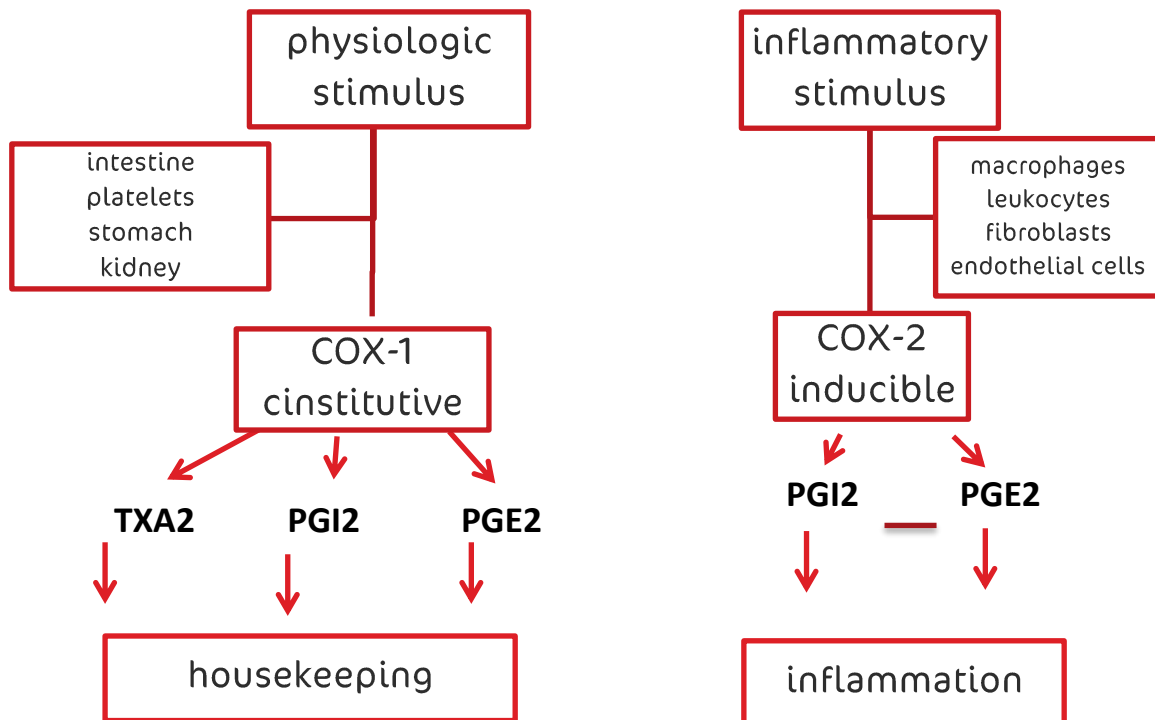
أنزيم (COX-2):

✿ يتواجد بشكل رئيسي في الخلايا (الالتهابية).

✿ مسؤول عن زيادة إنتاج البروستانويدات في الحالات الالتهابية والأمراض.

يكون الهدف من استخدام NSAIDs تثبيط أنزيم (COX-2) (المسؤول عن الالتهاب وكما توجهنا بالأدوية نحو تثبيط هذا الأنزيم نحصل على فعالية مضادة للالتهاب أفضل

لكن NSAIDs غير الاصطناعية تثبط كلاً من COX-1 و COX-2 مما ينتج عنه الآثار الجانبية غير المرغوبة.





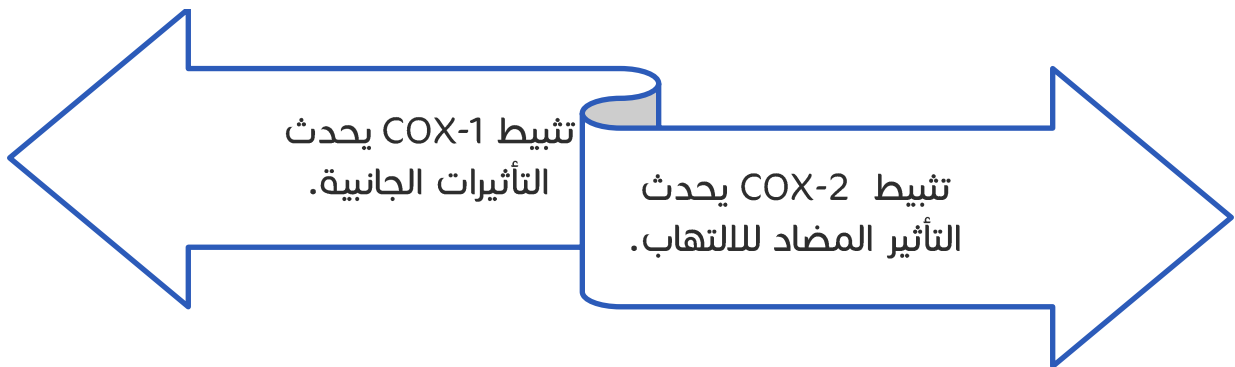
الأسبرين Aspirin

Acetylsalicylic acid

كل ما سنورده عن الأسبرين ينطبق على باقي مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية كلها ما عدا النقاط التي سنشير إليها تحديداً بأنها خاصة للأسبرين فقط.

١. آلية التأثير:

تثبط مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أنزيم الـ COX عبر أستلته (مثال: يحوي الأسبرين على زمرة الأستيل التي ينقلها للأنزيم)، فتتخطم بذلك فعاليته، مما يمنع تشكيل البروستاغلاندينات PGs (التي تلعب دوراً هاماً في تطور الألم والالتهاب والحرارة) وكذلك البروستاسيكلين PGI_2 والترومبوكزانات TXA_2 .



■ ينفرد الأسبرين وحده بأن تثبيطه للأنزيم غير عكوس (نحتاج لتصنيع أنزيم جديد).

٢. التأثيرات الرئيسية:

- ♥ لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ٣ تأثيرات رئيسية:
- ✓ التأثير المضاد للالتهاب (الرتوي وليس الجرثومي) Anti-Inflammatory Effect.
- ✓ التأثير المسكن للألم Analgesic Effect.
- ✓ التأثير الخافض للحرارة Antipyretic Effect.

كل دواء من زمرة NSAIDs يكون مكتوب على علبته التأثيرات الثلاثة المجاورة.





التأثير المضاد للالتهاب anti-inflammatory effect:

١ تثبيط فعالية أنزيم الـ COX ينقص تشكيل البروستاغلاندينات (التي من أحد أدوارها تنبيه الجذب الكيميائي للخلايا الالتهابية) مما يؤدي إلى تعديل المظاهر الالتهابية وتخفيف الساحة الالتهابية فقط، وليس إيقاف المرض.

٢ عند وجود التهاب جرثومي تتم المعالجة بالصادات الحيوية (مضادات الجراثيم) ويتم استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية كأدوية مساعدة لتخفيف الحالة الالتهابية فقط، أي أنها لا تقضي على الجرثوم ولا توقف المرض، أما في حال الالتهاب الرثوي (الروماتيدي) فهي تعمل على إزالة الالتهاب وتخفيف الألم.

التأثير المسكن للألم analgesic effect:

١. التأثير المحيطي:

✱ تزيد البروستاغلاندينات (PGE_2) من حساسية مستقبلات الألم في النهايات العصبية الحسية لتأثير الهيستامين والبراديكنين^٢، مما يؤدي إلى إرسال نبضات الألم إلى الدماغ.

فالتأثير المسكن للألم المحيطي لهذه الأدوية ينتج عن طريق تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات وبالتالي تثبيط عملية نقل الألم من النهايات العصبية الحسية إلى المركز.

✱ تمنع الساليسيلات المستقبلات الألمية من الإحساس بكل من المنبهات الفيزيائية والكيميائية عن طريق نقص اصطناع البروستاغلاندينات.

٢. التأثير المركزي:

❖ تثبط NSAIDs المحرضات الألمية في مواضع المهاد والوطاء.

التأثير الخافض للحرارة antipyretic effect:

● يوجد مركز لتنظيم الحرارة في الدماغ (نشبته بميزان الحرارة)، في الحالة الطبيعية تقوم البروستاغلاندينات بالحفاظ على درجة حرارة الجسم 37 وتمنع ارتفاعها (أي تعمل كميزان ضبط).

١ من أكبر وأهم عائلات البروستاغلاندينات.
٢ مركبات لها دور في نقل الألم.



📌 نتذكر أن التعرّف وتوسّع الأوعية الجلدية من الآليات الطبيعية في الجسم للتخفيف من درجة الحرارة وتنظيمها.

كيف ترتفع الحرارة؟

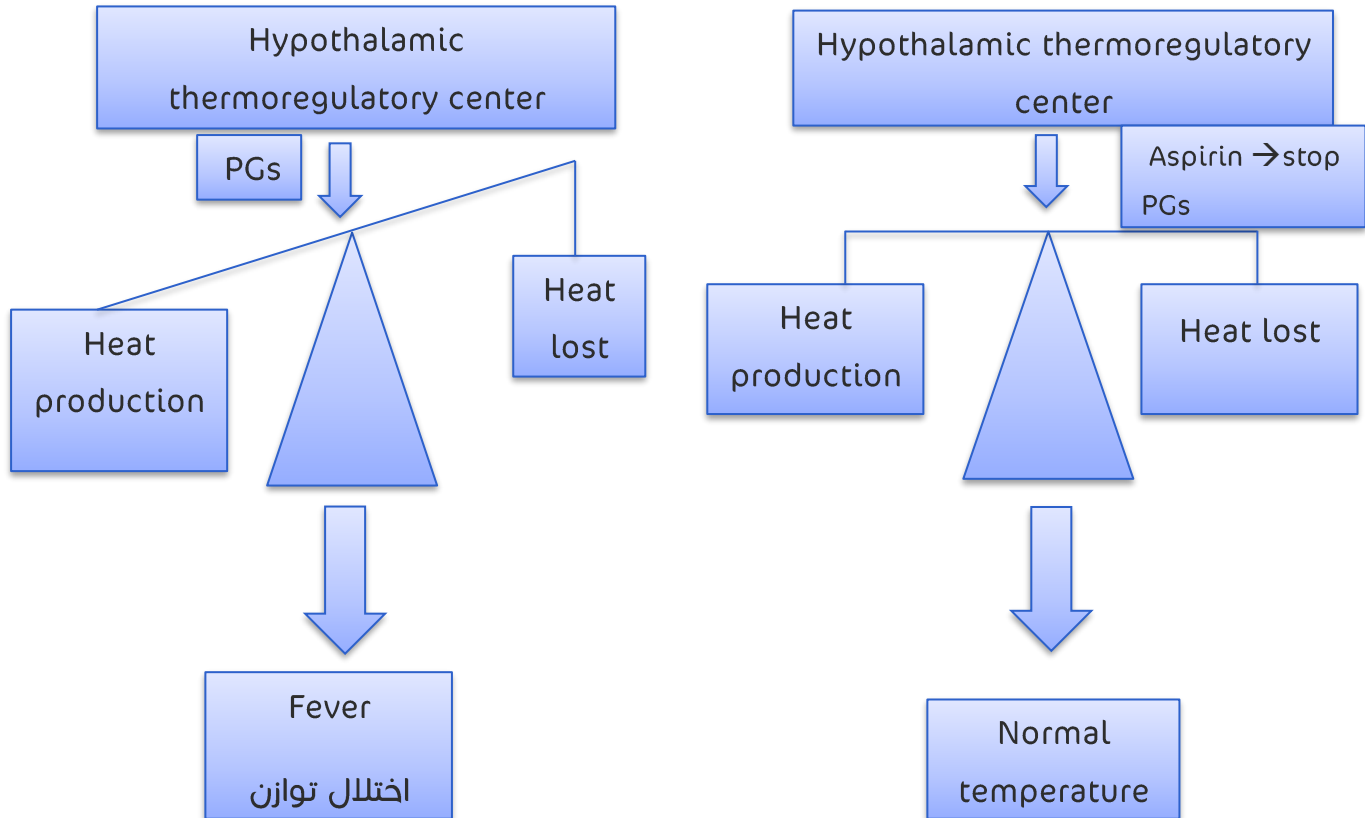


📄 عندما تدخل مواد تسبب حالة التهابية أو فرط حساسية أو خمج، فإنها تفعّل (الكريات البيض (جهاز الدفاع) فتتحرّر مادة تسمى السييتوكين (وهو عامل داخلي المنشأ، مولد للحرارة).
يحرّض ذلك تركيب الـ PGE_2 الذي بدوره يؤدي إلى ارتفاع مستوى الإشارة في مركز تنظيم الحرارة في القسم الأمامي للوطاء ← يرفع الحرارة.

وذلك يؤدي إلى إحداث الحمى (ارتفاع الحرارة فوق 37).

وكيف يؤثر (الأسبرين (أو غيره من الـ NSAIDs) على (الحرارة)؟

📌 عن طريق حصر تركيب PGE_2 في المراكز المنظمة للحرارة في الوطاء فيعيد ذلك منظم الحرارة باتجاه الحالة الطبيعية (37) فتتقصر في النهاية حرارة البدن بسرعة في الأشخاص (المحمومين فقط وليس في الأشخاص الطبيعيين (ذو درجة الحرارة 37).



التأثيرات الأخرى لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية:

(١) التأثيرات المعدية والمعوّية:

- ✱ يثبط البروستاغلاندين PGE_2 إفراز الحمض المعدي.
- ✱ يحرض $PGF_2\alpha$ و PGI_2 تركيب المخاط الواقي للمعدة والمعي الدقيق، ويزيدان الوارد الدموي للمعدة.
- ✱ تزيد البروستاغلاندينات إفراز البيكربونات الذي يعد عامل دفاع في المعدة.

وبالتالي فإن تثبيط مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية لتشكل البروستاغلاندينات:

١- يزيد الإفراز الحمضي.

٢- ينقص الدفاع المخاطي (البيكربونات والتروية الدموية).

مما يؤدي إلى حدوث قرحة تسمى القرحة الدوائية الناجمة عن NSAIDs.

لذلك يجب سؤال المريض الذي يوصف له أحد أدوية NSAIDs فيما لو كان لديه مشاكل في المعدة.

(٢) التأثيرات على الصفائح (خاص بالأسبرين):

- الأسبرين بجرعة ٨٠ - ١٦٠ ملغ/اليوم^٣ يؤدي إلى تثبيط إنتاج الترومبوكسان بشكل عكوس.
- مما يقلل التكدس الصفحي.
- وبالتالي لا تتشكل خثرة (تأثير مميّع).

كما ذكرنا سابقاً فإن تأثير الأسبرين يكون غير عكوس في تثبيط COX، فيما عدا تأثيره على الصفائح فهو تأثير عكوس.

والسبب في ذلك هو أن الترومبوكسان موجود في الصفائح (اصطناعه وتخزينه)، وعمر الصفائح ٧-٣ أيام، لذلك يتم إعادة تكوين الصفائح الحاوية على الترومبوكسان بشكل دوري كل ٧ أيام، مما يفسر كون تأثير الأسبرين تأثير عكوس.



^٣ الجرعة الدنيا من الأسبرين.



تذكر ^_^

للبروستاسيكلين والترومبوكسان دورين متعاكسين في عملية التثثر، حيث يحرض الترومبوكسان عملية التثثر، بينما يثبط البروستاسيكلين هذه العملية.

(٣) التأثيرات الكلوية:

- ✓ تثبط مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية كل من PGI_2 ، PGE_2 المسؤولين عن الحفاظ على الجريان الدموي الكلوي، مما يسبب:
- ✓ تقبض الأوعية الكلوية (نقص تروية كلوية).
- ✓ احتباس الصوديوم والماء: مما يسبب وذمة ونقص بوتاسيوم الدم.
- ✓ التهاب الكلية وقصور كلوي (حسب استعداد الشخص وخاصة مرضى الروماتيزم).

■ تذكر أن البروستاسيكلين PGI_2 موسّع وعائي كلوي هام.

٣. استخدامات NSAIDs غير الاصطفائية العلاجية:

A. خافض للحرارة ومسكن للألم ومضاد التهاب رثوي:

تستخدم في حالات:

- النقرس (ما عدا الأسبرين).
- الحمى الرثوية.
- التهاب المفاصل الرثياني.
- الصداع.
- الآلام المفصلية والعضلية.
- كما تستعمل كمساعد للمضادات الحيوية (دور مساعد فقط ولا تعالج الالتهاب الجرثومي أو الفيروسي).





B. تطبيقات وعائية قلبية:

- تستعمل الساليسيلات لتثبيط التكدس الصفحي، حيث تستخدم ك مميع للدم.
- يسهل الأسبرين إغلاق القناة الشريانية الباقية عند الرضع الخدج

لأن PGE_2 هو المسؤول عن بقاء القناة الشريانية مفتوحة، فكما ذكرنا في المحاضرة السابقة في البداية نقوم ك إجراء أولي بإعطاء الوليد الدواء المقلد لل PGE_2 ، ثم نبدأ بالحل العلاجي باستخدام الأدوية كالأسبرين (الذي يثبّط تشكيل البروستاغلاندين) لكي يتم إغلاقها وفي حال فشل العلاج الدوائي يبقى لدينا الحل الأخير وهو العمل الجراحي.

C. سرطان الكولون:

☒ تظهر الأبحاث نقص نسبة حدوث سرطان الكولون والمستقيم عند الاستعمال المزمن للأسبرين (أي له تأثير وقائي)

٤. التأثيرات الجانبية:

⊙ التأثيرات المعدية المعوية هي الأهم والأسوأ والأكثر شيوعاً:

عدم الراحة المعدية - غثيان - إقياء - نزف وتقرح معدي - عسر هضم - إسهال.

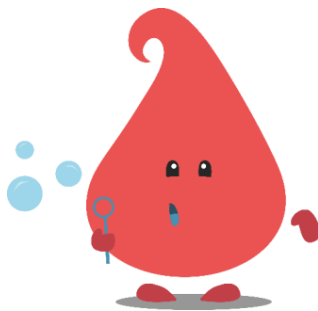
⊙ تنقص مستوى الترومبوكسان الصفحي.

⊙ تثبط التنفس بالجرعات العالية.

⊙ فرط حساسية.

تؤثر على الأطفال المصابين بمتلازمة راي:

وهذه المتلازمة هي التهاب الكبد الصاعق والمميت والتي غالباً يترافق مع وذمة دماغية، لذلك لا يعطى الأسبرين أو أي مضاد التهاب غير ستيرويدي في هذه الحالة لأنه يزيد نسبة حدوث المتلازمة بل نعطي السيتامول.

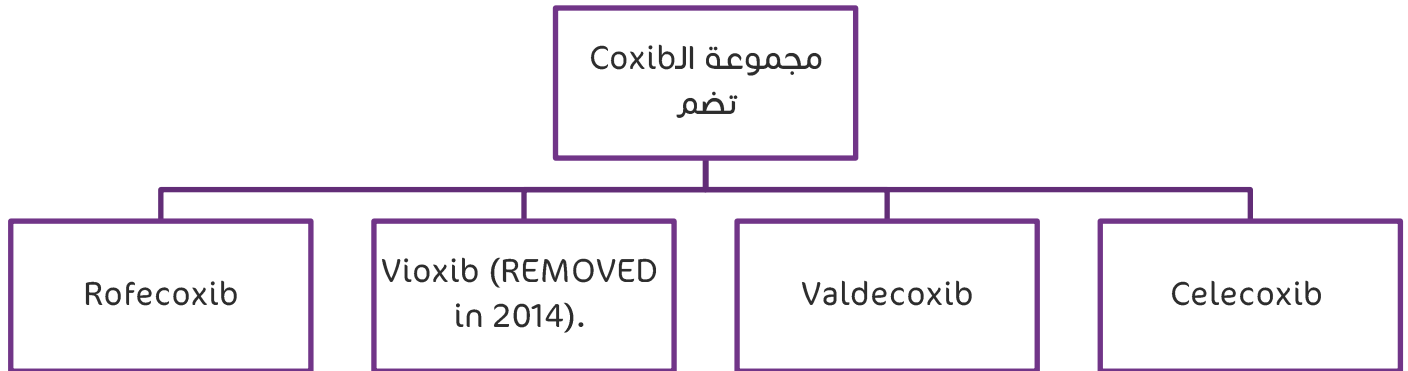


ALWAYS REMEMBER

- الإجراء الأول والأسرع لتخفيض حرارة الأطفال عند ارتفاع حرارتهم هو تغطيتهم بالماء.
- الإجراء الدوائي فيكون بنظام التناوب كل أربع ساعات بين (الباراسيتامول / الإيبوبروفين)، فنعطي لتغطية أول أربع ساعات باراسيتامول ثم للأربعة التي تليها بروفين ثم الأربعة التي تليها باراسيتامول وهكذا..
- تعتبر التحاميل من أسرع الطرق المستخدمة لتخفيض الحرارة، كما يمكن استعمال كمادات الثلج مع الخل كوسيلة منزلية لتخفيض الحرارة.
- ويخشى أيضاً على الأطفال المصابين بخمج فيروسي من الأسبرين، لذلك يستخدم الباراسيتامول حصراً.
- والآن بعد انتهاء حديثنا عن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية غير الانتقائية سننتقل لندرس مضادات الالتهاب الانتقائية.

مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الانتقائية COX-2

☞ مثبطات COX-2 الانتقائية، هي مجموعة واحدة تسمى بمجموعة Coxib، وتضم:



سحبت من السوق بسبب آثارها الجانبية القلبية، ويستعمل منها حالياً فقط
celecoxib





١. تأثيراتها:

- ⌘ مقارنة مع المجموعات السابقة تكون أقل عرضة لإحداث النزف الهضمي والآلام المعدية.
- ⌘ لا تملك تأثيراً ملحوظاً على الصفائح.
- ⌘ تحدث قصوراً كلوياً لأنها تقبض الأوعية.
- ⌘ تزيد من خطورة حدوث فرط ضغط الدم.

٢. الحركية الدوائية:

- ☆ يمتص السيليكوكسيب بسهولة.
- ☆ يصل لتركيزه الأعظمي خلال 3 ساعات.
- ☆ يستقلب في الكبد بشكل واسع بواسطة خميرة CYP_{2C9} .
- ☆ يطرح في البول والبراز.
- ☆ عمره النصفى 11 ساعة.
- ☆ يؤخذ مرة يومياً (يوجد منه عيار 100 ملغ و ٣٠٠ ملغ).

٣. الآثار الجانبية:

- ☹ القرحات الهضمية أقل من تلك المرتبطة بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية غير الانتقائية، أي أقل من الأسبرين والمجموعات الأخرى.
- ☹ ألم بطني وعسر هضم.
- ☹ إسهال.
- ☹ سمية كلوية.

يجب تجنب استعمالها لمرضى القصور الكبدى - أو القصور الكلوي - والأمراض القلبية.



Ⓔ تؤثر على الجهاز الهضمي لكن بشكل طفيف.



٤. التداخلات الدوائية:

◆ يثبط السيليكوكسيب أنزيم (CYP_{2D6})، وبالتالي يؤثر على مجموعة الأدوية التي تستقلب بهذه الأنزيمات الكبدية، فيرفع مستوياتها مثل:

بعض حاصرات بيتا - مضادات الاكتئاب - مضادات النفاس (الذهان).

◆ إن مثبطات الأنزيم الذي يستقلب السيليكوكسيب (CYP_{2C9}) ترفع مستويات

(السيليكوكسيب في المصل، مثل:

- الفلوكونازول (مضاد فطري).
- الفلوفاستاتين (خافض شحوم).
- الزافيرولوكاست (من أدوية الربو).

الباراسيتامول – الأسيتامينوفين

Acetaminophen – Paracetamol

١. تأثيراته:

♥ له تأثير خافض للحرارة.

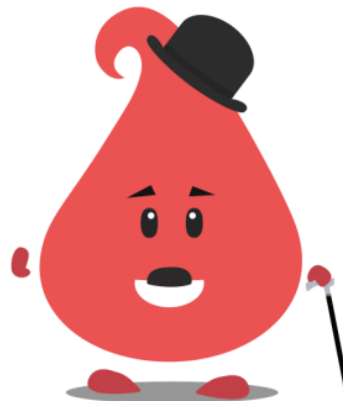
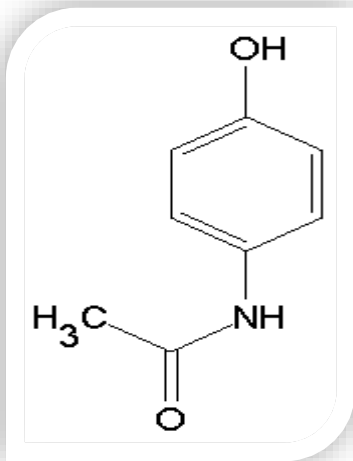
♥ مسكن للألم.

♥ ليس له تأثير مضاد للالتهاب، لأن تأثيره الرئيسي على أنزيم

COX المركزي، حيث أن تأثيره في المحيط أقل بكثير من

المركز.

♥ لا يؤثر على الصفائح.





٢. آلية عمله:

✿ تثبيط البروستاغلاندين في الـ CNS.

كما ويعتبر الأسيتامينوفين بديلاً مناسباً عن مجموعة الـ NSAIDs في الحالات التالية:

- ✓ المرضى المصابون باضطرابات معدية (هضمية) أو قرحة معدية.
- ✓ هو الدواء المختار عند الأطفال المصابين بأخماج فيروسية عند وجود خوف من تطور الحالة إلى

متلازمة راي.

٣. الحركية الدوائية:

- استقلابه: يقتصر في الكبد ليعطي مستقلبات غلوكورونية أو كبريتية تطرح في البول.

أما عند أخذ جرعة زائدة عالية من
الأسيتامينوفين

عند زيادة الجرعة

فَيُسْتَنْفَذ الغلوتاتيون الكبدي ولا يكفي
للاضمام مع الكينون

جزء صغير من الأسيتامينوفين يتحلل
ليتشكل كينون سام هو (N-acetyl
benzo imino quinone)

فيرتبط الكينون مع البروتينات الكبدية
مسبباً تنخراً كبدياً.

فيرتبط هذا الكينون مع الغلوتاتيون (أنزيم
مضاد أكسدة) بزمرة السلفاهيدريل
للكينون ليعطي مادة غير سامة

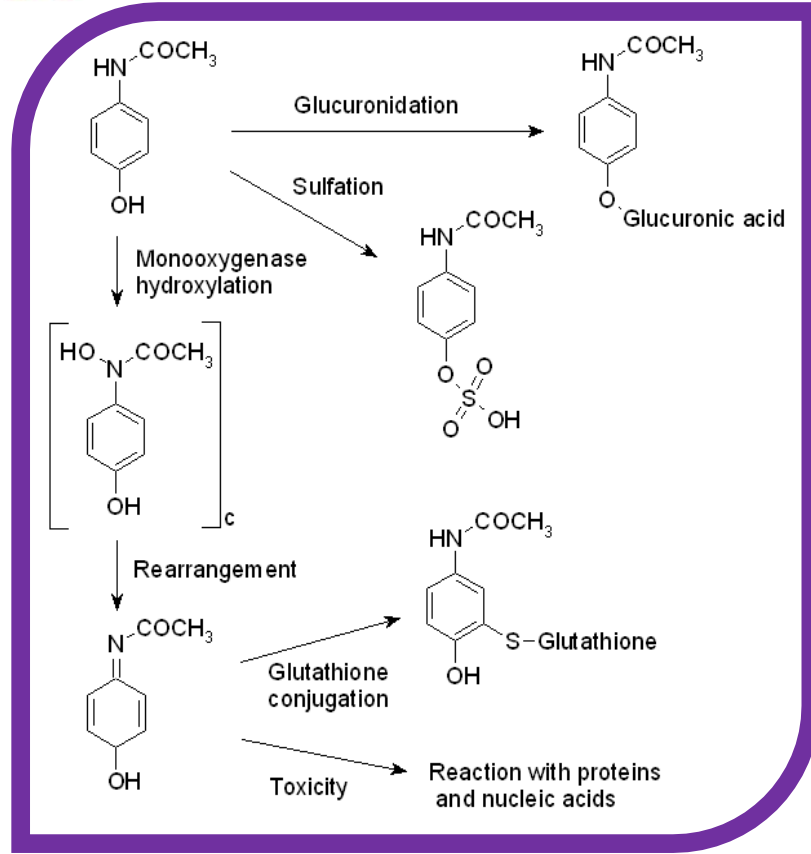
إذا كملخص^: حلقة جزء من الأسيتامينوفين وارتباطه بالغلوتاتيون من خلال زمرة
السلفاهيدريل للكينون يعطي مركب غير سام (يمنع حدوث التنخر الكبدي).

- امتصاصه: يمتص بسرعة في السبيل المعدي

- نصف عمره: من 2-3 ساعات.

٤. التأثيرات الجانبية:

- طفح جلدي.
- تبدلات طفيفة في تعداد الكريات البيض.
- الاستخدام الطويل الأمد (بجرعات عالية) يسبب تنخر الأنبوب الكلوي.
- تنخر كبدي.
- سبات نقص سكر الدم (نادر).



استقلاب الباراسيتامول

النقرس Gout

ويسمى أيضاً بداء الملوك.

- ☞ وهو عبارة عن متلازمة **التهاب مفاصل** تنتج عن الاستجابة الالتهابية لترسب بلورات حمض اليوريك (حمض البول) في الأنسجة، وخصوصاً في الكليتين والمفاصل.
- ☞ بشكل طبيعي يتشكل حمض البول في الجسم وي طرح.
- ☞ ترسب بلورات حمض اليوريك في الأنسجة ينتج إما عن:
 - ✓ زيادة إنتاج حمض البول (over production).
 - ✓ نقص الإطراح (under excretion).

كان يطلق على مرض النقرس داء الملوك لاعتقادهم أن سببه البروتينات القادمة من فرط تناول اللحوم فقط.

لكن فيما بعد توصلوا إلى أن زيادة البروتينات الحيوانية منها أو النباتية يسبب زيادة حمض البول وترسبه، وبالتالي النقرس.



أسباب النقرس:

- ✱ الوجبات الغنية بالبورينات (البروتينات: الحيوانية منها أو النباتية مثل اللحوم، البقول، الحمص..)
- وهو السبب الرئيسي.
- ✱ فرط تناول الكحول.
- ✱ القصور الكلوي.
- ✱ خلل وراثي.
- ✱ زيادة تركيب البروتينات المترافق مع المعالجة الكيميائية (السرطانية) مما يؤدي إلى زيادة إنتاج حمض البول (كأثر جانبي للمعالجة، ويُسمى زيادة حمض البول الثانوي).

آلية تشكل حمض البول (اليوريك أسيد):



إن استقلاب اللحوم أو الحموض النووية يؤدي إلى تشكيل البورينات (Purines) ← والتي تتحول بعد ذلك إلى هيبوكزانثين (Hypoxanthine) ← الذي يتحول بدوره إلى الكزانثين (Xanthine) بتأثير أنزيم الكزانثين أوكسيداز Xanthine Oxidase ← ثم وبواسطة نفس الأنزيم (الكزانثين أوكسيداز) يتحول الكزانثين إلى حمض البول الذواب في البلازما ويطرح.

الآلية الإمراضية:

ترسب البلورات

- ⊙ إن ارتفاع نسبة البورينات يؤدي إلى زيادة حمض (اليوريك)، فيتحول من شكله الذواب إلى بلورات بولات الصوديوم في السائل الزليلي للمفاصل.
- والسبب هو اختلاف درجة الـ pH بين المفصل والدم، حيث تكون:

$$\text{pH المفصل} > \text{pH الدم}$$

بلعمة البلورات

◆ تبلعم الخلايا الزليلية (الخلايا الموجودة على سطح المفصل) البلورات (لاعتبارها جسماً غريباً) مما يؤدي إلى تهيج المفصل.

وعند عدم قدرة الخلايا الزليلية على استيعاب البلورات وبلعمتها والقضاء عليها يتم:

(١) إفراز الوسائط الالتهابية:

تفرز الخلايا الزليلية الوسائط الالتهابية التالية:

- ✓ الليكوترين LTB_4 (وهو عامل جذب كيميائي للكريات البيض).
- ✓ والبروستاغلاندينات PGs.
- ✓ والإنترلوكين IL-1.
- ✓ والأنزيمات الحالة للنسج.

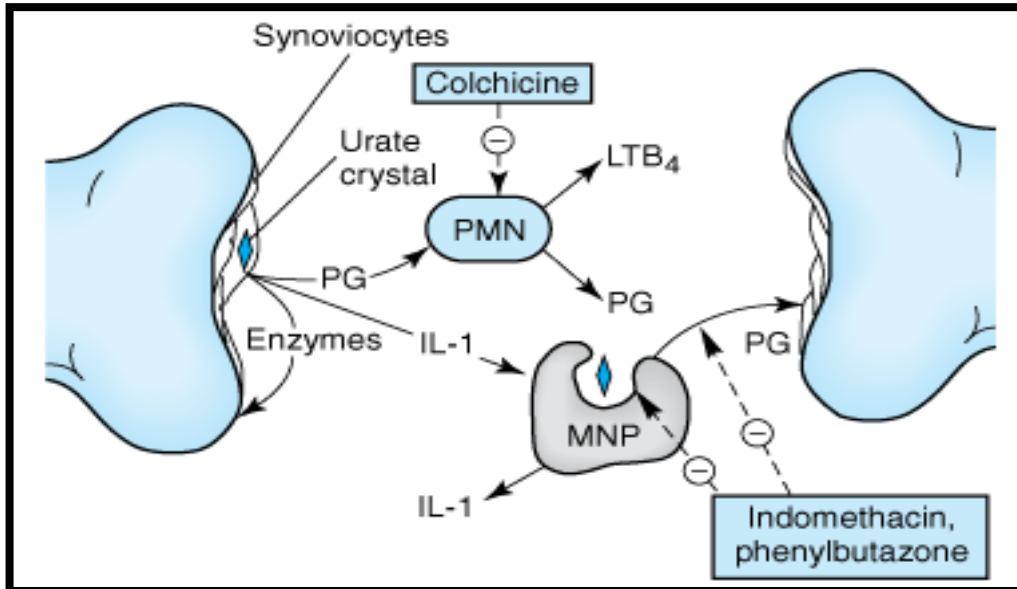
(٢) عملية الدفاع والبلعمة:

✱ تنجذب الكريات البيض (مفصصة النوى PMN ووحيدة النوى MNP) إلى الفراغ المفصلي لتبدأ عملية بلعمة البلورات، فتتوسع الساحة الالتهابية، وتشتد المعركة

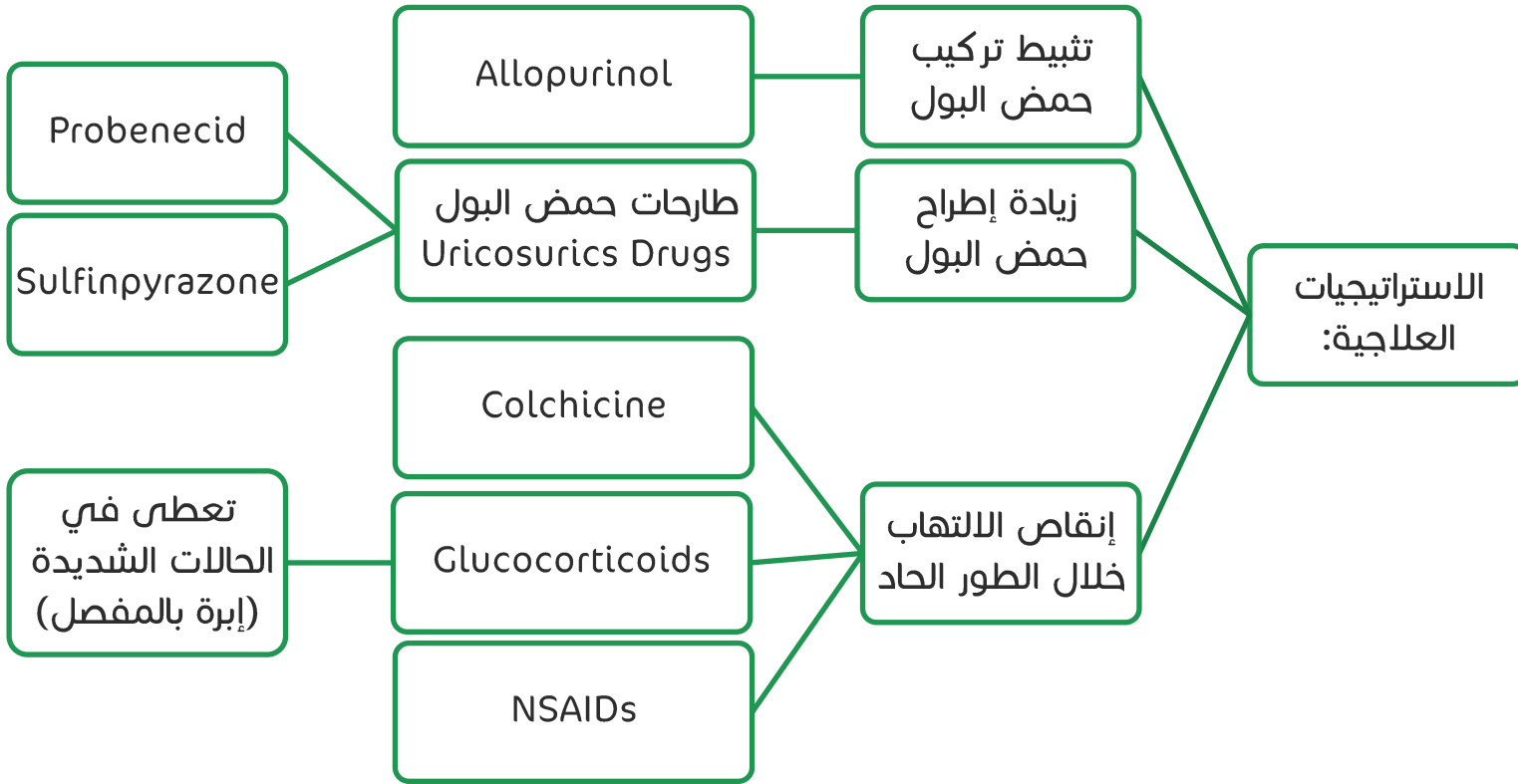
احمرار - توهج - تورم

(٣) تخرب الأنسجة وانتشار الألم:

⌘ تتوسع العملية الالتهابية في الأنسجة الزليلية مؤدية في النهاية لتخرب الأنسجة.



الاستراتيجيات العلاجية:



الكولشيسين Colchicine

١. آلية التأثير:

- تخصصي بالحالة الالتهابية، وليس له علاقة بحمض البول.
- يعمل ب ٣ آليات:
- ✎ يرتبط مع التوبولين $tubulin^o$ ، فيمنعه من عمله، ويسبب إعاقة الانقسام الخلوي من خلال ارتباطه مع المغازل الانقسامية.
- ✎ يعيق حركة الكريات البيض، ويمنع هجرة العدلات إلى المفصل.
- ✎ يثبط تشكل الليكوترين LTB_4 (عامل الجذب الكيميائي).

٥ بروتين نبيبي دقيق ضروري للانقسام الطبيعي للخلية.



٢. الاستخدام العلاجي:

(الكولشيسين نوعي للنقرس، وغير فعال في التهابات المفاصل الأخرى.

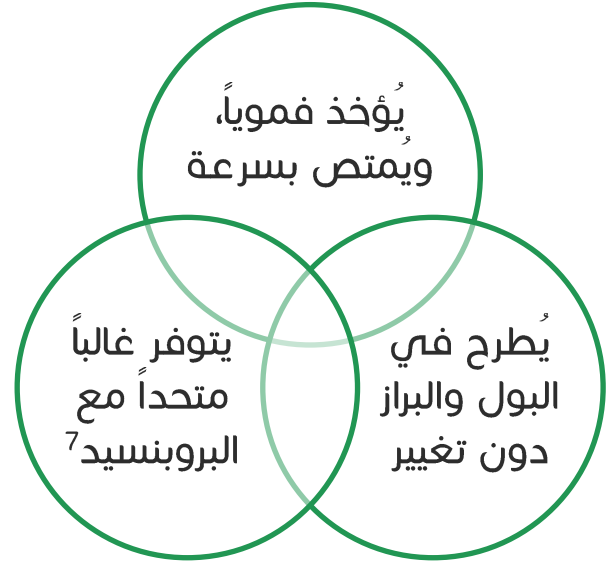
✿ يستخدم **للوقاية** من نكس هجمات النقرس.

✿ حلت مجموعة الـ NSAIDs محله **ما عدا الأسبيرين Aspirin**.

■ الأسبرين مضاد استطباب لمرضى النقرس

لأنه ينافس حمض البول على إعادة الامتصاص في النيب البعيد في الكلية (حيث أن كلاهما حمض عضوي) فيطرح الأسبرين، ويعود حمض البول للدم.

٣. الحركية الدوائية:

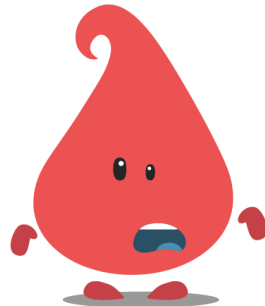


٤. التأثيرات الجانبية:

⌚ غثيان، إقياء، ألم بطني، إسهال شديد.

⌚ الجرعات الكبيرة منه تسبب أذية كلوية وكبدية، ونزف هضمي.

⌚ المعالجة الطويلة تسبب اعتلالاً عضلياً، فقداً للمحبات، وفقر دم لا مصنع.



٦ طارح لحمض البول.





الألوبورينول (Zyloric) Allopurinol

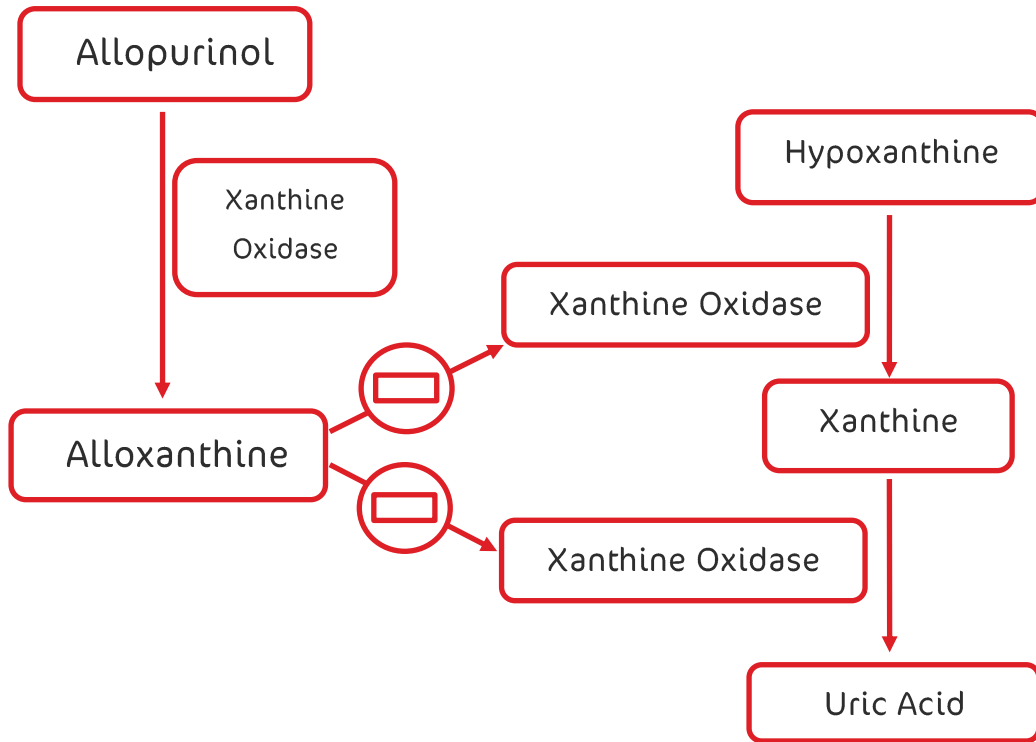
١. آلية التأثير:

يثبّط أنزيم الكزانثين أوكسيداز تثبيطاً تنافسياً

بالتالي ينقص ويثبط اصطناع حمض البول مؤدياً إلى نقص تركيزه في النسيج (البلازما والبول).

بينما يزيد من تركيز طلائع حمض البول

الهيپوكزانثين والكزانثين الأكثر انحلالاً في الماء لتصبح أقل قابلية للترسيب.



٢. الاستخدام العلاجي:

لمعالجة فرط حمض البول في الدم في الحالات المزمنة.

لمعالجة فرط حمض البول في الدم في الحالات الثانوية الأخرى، كما في المعالجة الكيميائية

للسرطان، حيث يحدث إنتاج كميات كبيرة من البورينات (يعطى لمريض السرطان إضافة

للمعالجة الكيميائية دواء الألوبورينول لمنع تشكل حمض البول).

غير فعال في الهجمة الحادة.





ما سبب كون الألوبورينول غير فعال في الهجمة الحادة؟!



لأن الهجمة الحادة ناتجة عن حمض البول المتشكل مسبقاً، بينما يكون تأثير الألوبورينول منع تشكل حمض البول لاحقاً، ولذلك يستخدم في الحالات المزمنة لا الحادة.

٣. الحركية الدوائية:

استخدامه وقائي

- ⌚ يمتص فمويًا بشكل كامل.
- ⌚ يعطى جرعة واحدة يوميًا 300 mg أو ثلاث جرعات 100 mg بعد الطعام.
- ⌚ يطرح في البول والبراز.
- ⌚ يستقلب في الكبد إلى مستقلبه الفعال Oxypurinol (ويسمى أيضاً الـ Alloxanthine) والذي يكون نصف عمره ٢٠ ساعة، وهو أقوى من الألوبورينول.
- ⌚ بينما نصف عمر الألوبورينول في المصورة قصير ويعادل ٢ ساعة.

٤. التأثيرات الجانبية:

- ☹ اضطرابات هضمية خاصة إسهال.
- ☹ فرط حساسية.
- ☹ هجمات نقرسية حادة خلال الأسابيع الأولى من بدء المعالجة، والسبب:

وجود حمض البول المتشكل مسبقاً (قبل بدء تأثير الدواء) والذي يسبب هذه الهجمات في بداية

لذلك لمعالجة النقرس:





٥. التداخلات الدوائية:

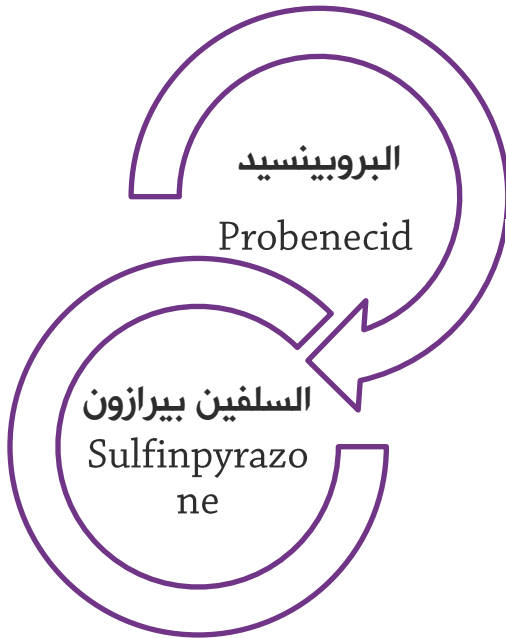
- × يثبط استقلاب المركب 6-مركبتوبورين Mercaptopurine (مضاد للسرطان) ومركب الأزيثوبرين Azathioprine (مثبط مناعي)، وبالتالي يزداد تركيزهما **ويزداد حمض البول** (أثر جانبي لهذه الأدوية).
- × يزيد من تأثير الوارفارين والـ Cyclophosphamide.

مدرات أو طارحات حمض البول Uricosurics

وهي حموض عضوية ضعيفة تتنافس مع حمض البول على عملية الإطراح في الكلية.

١. آلية التأثير:

♥ تثبيط عود امتصاص حمض البول في الأنبوب القريب،
بالتالي زيادة إطراحه.

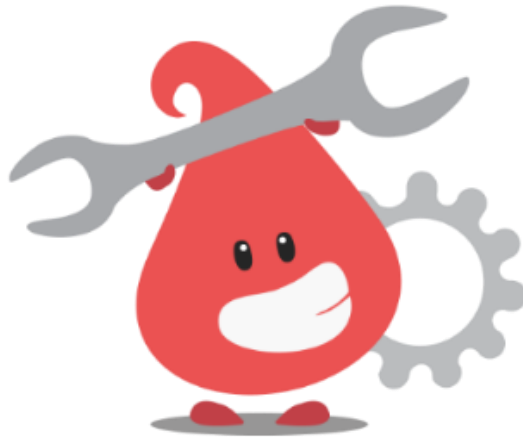
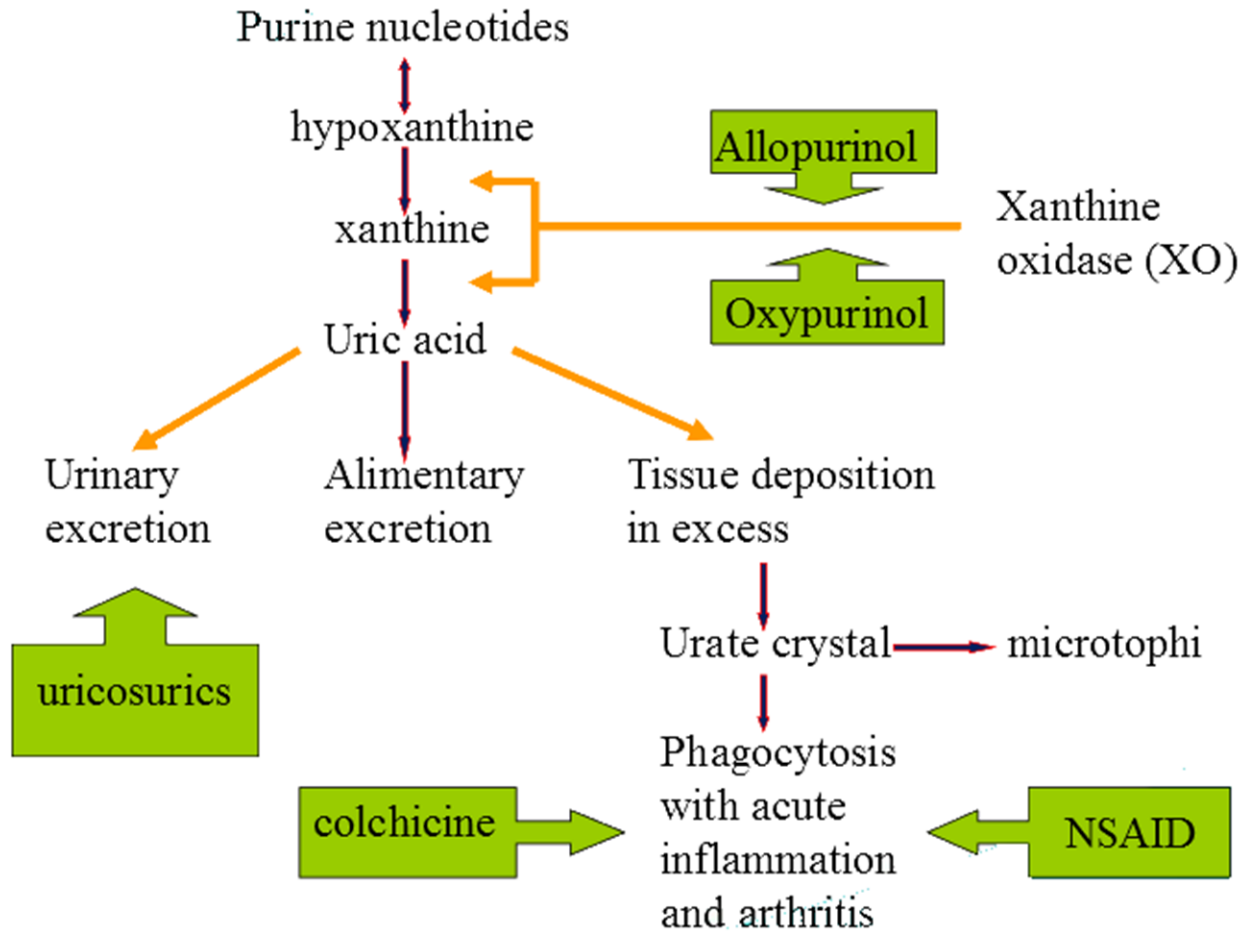


البروبينسيد مثبط عام للإفراز الأنبوبي للحموض العضوية الضعيفة، بما فيها الأدوية التالية: البنسيلين، النابروكسين، الكيتوبروفين، الأندوميتاسين، أي أنه يؤدي إلى عودة هذه الأدوية للدوران، وبالتالي يجب الانتباه لجرعة هذه الأدوية عند مشاركتها مع البروبينسيد.

وقد تم الاستفادة من هذه الخاصية بمشاركة البروبينسيد مع البنسيلين، مما يؤدي إلى عودة البنسيلين للدوران، وبالتالي عدم الحاجة لإعطاء جرعة عالية.

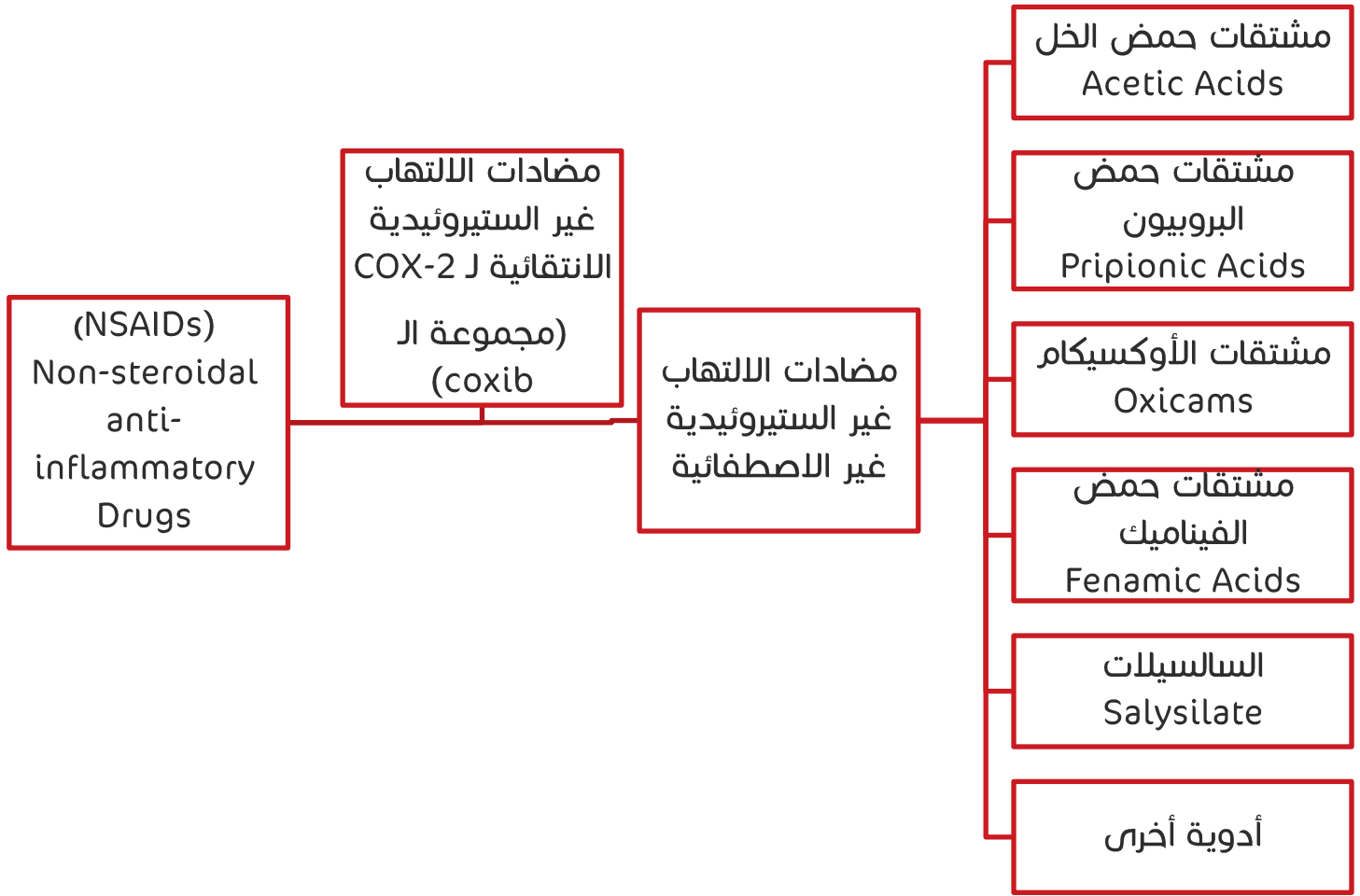
السلفين بيرازون له تأثير آخر مضاد للصفائح (تأثير مميع).

≤ يلخص المخطط التالي آلية تشكل حمض البول وأماكن تأثير كل من الأدوية السابقة:
 ≤ يتشكل **حمض البول** ابتداءً من البورينات وبواسطة أنزيم الكزانثين أوكسيداز.





ملخص المحاضرة



Diclofenac sodium – Indomethacin – Sulindac – Tolmetin – Etodolac	مشتقات حمض الخل
Flurprofen – Ibuprofen – Ketoprofen – Fenoprofen – Naproxen – Oxaprozine	مشتقات حمض البروبيون
Meloxicam – Piroxicam	مشتقات الأوكسيكام
Mefenamic Acid – Meclofenamate	مشتقات حمض الفيناميك
Acetylsalicylic Acid (Aspirin) – Diflunisal Sodium Salicylat	الساليسيلات
Ketorolac – Nabumetone	أدوية أخرى

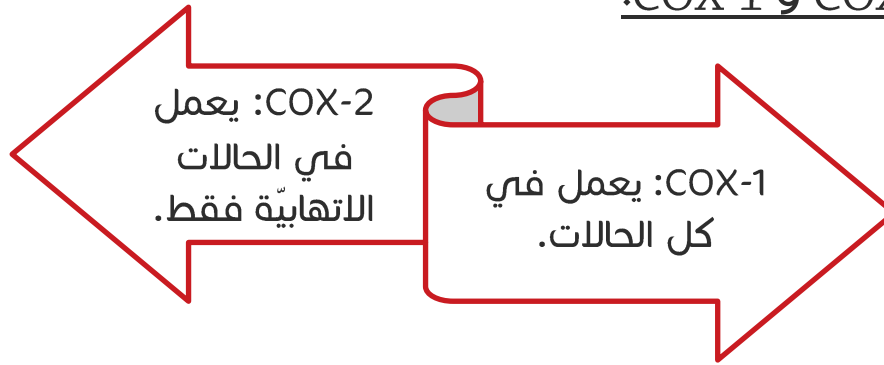




مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الانتقائية لـ COX-2:



الفرق بين COX-1 و COX-2:

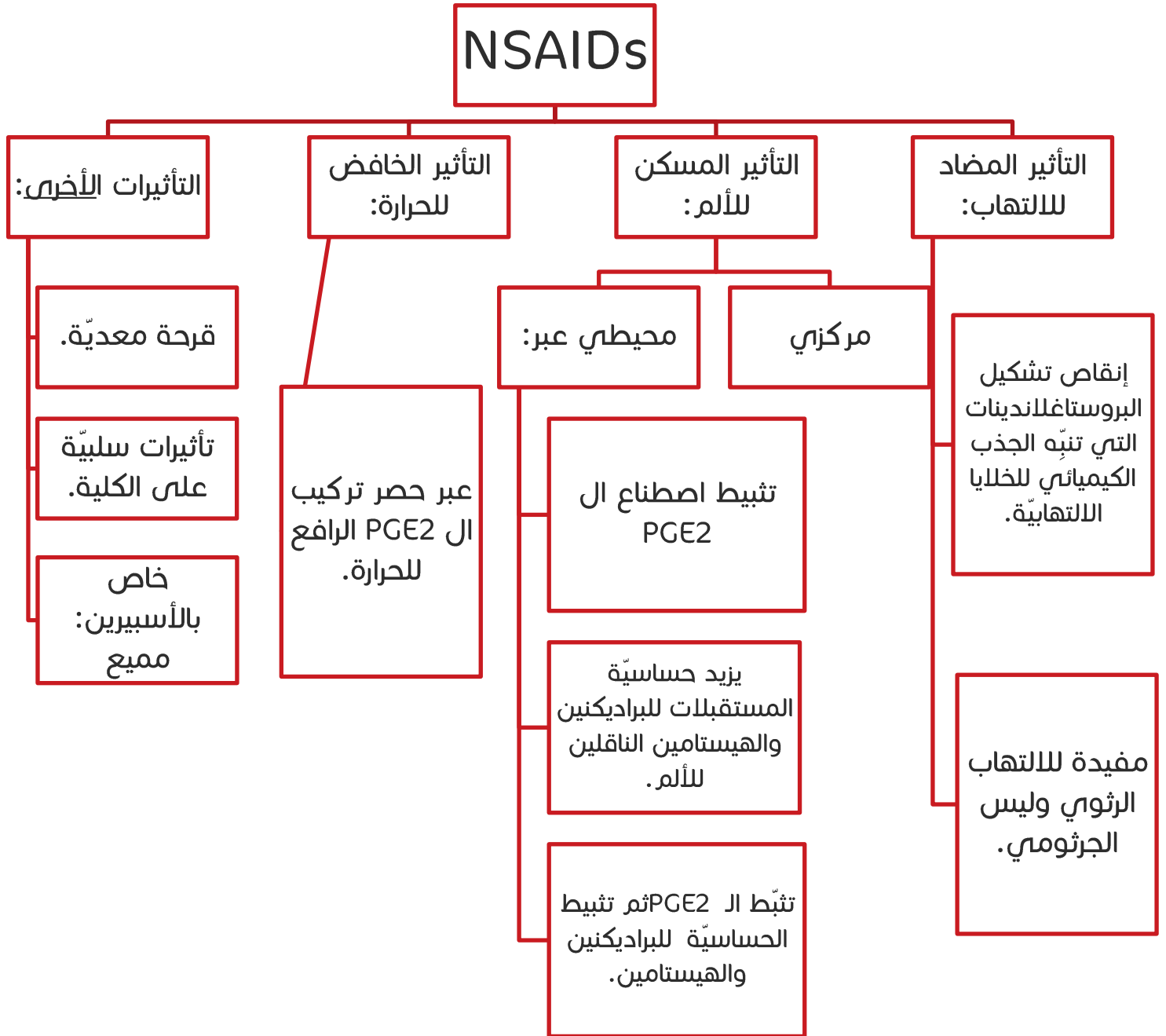


الباراسيتامول	الأسبرين
يثبّط أنزيم الـ COX مركزياً فقط (وليس محيطياً).	تأثيرات الأسبرين نتيجة تثبيط الـ COX-2 وهو تأثير غير عكوس.
خافض حرارة.	خافض حرارة.
مسكّن ألم.	مسكّن ألم.
لا يُعتبر مضاد التهاب.	مضاد التهاب.
يسبب تنخّر كلوي وكبدى بالجرعات العالية نتيجة تأثيره على البروتينات الكبدية	مميّع (تأثير عكوس).
	يغلق القناة الشريانية للخدج.
	يزيد الأسبرين من خطر الإصابة بمتلازمة راي عند الأطفال.
	مضاد استطباب لمرضى النقرس.





التأثيرات الرئيسية لمجموعة الـ NSAIDs:



We carry your O₂



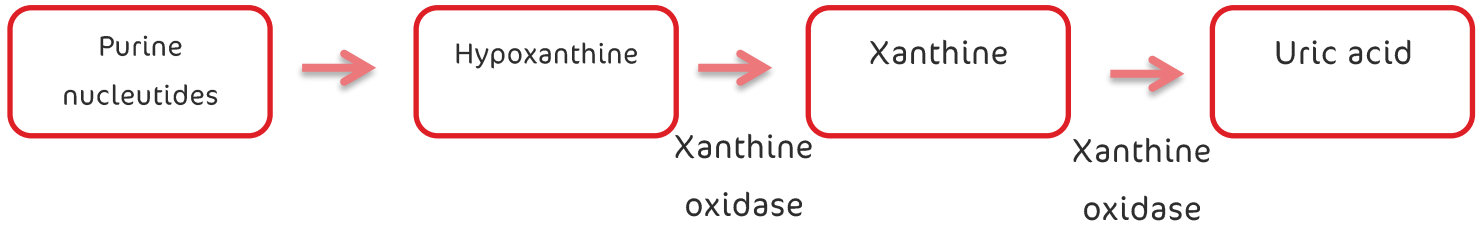


النقرس Gout:

سببه تراكم حمض البول في المفاصل نتيجة:

زيادة إنتاجه - نقص الإطراح.

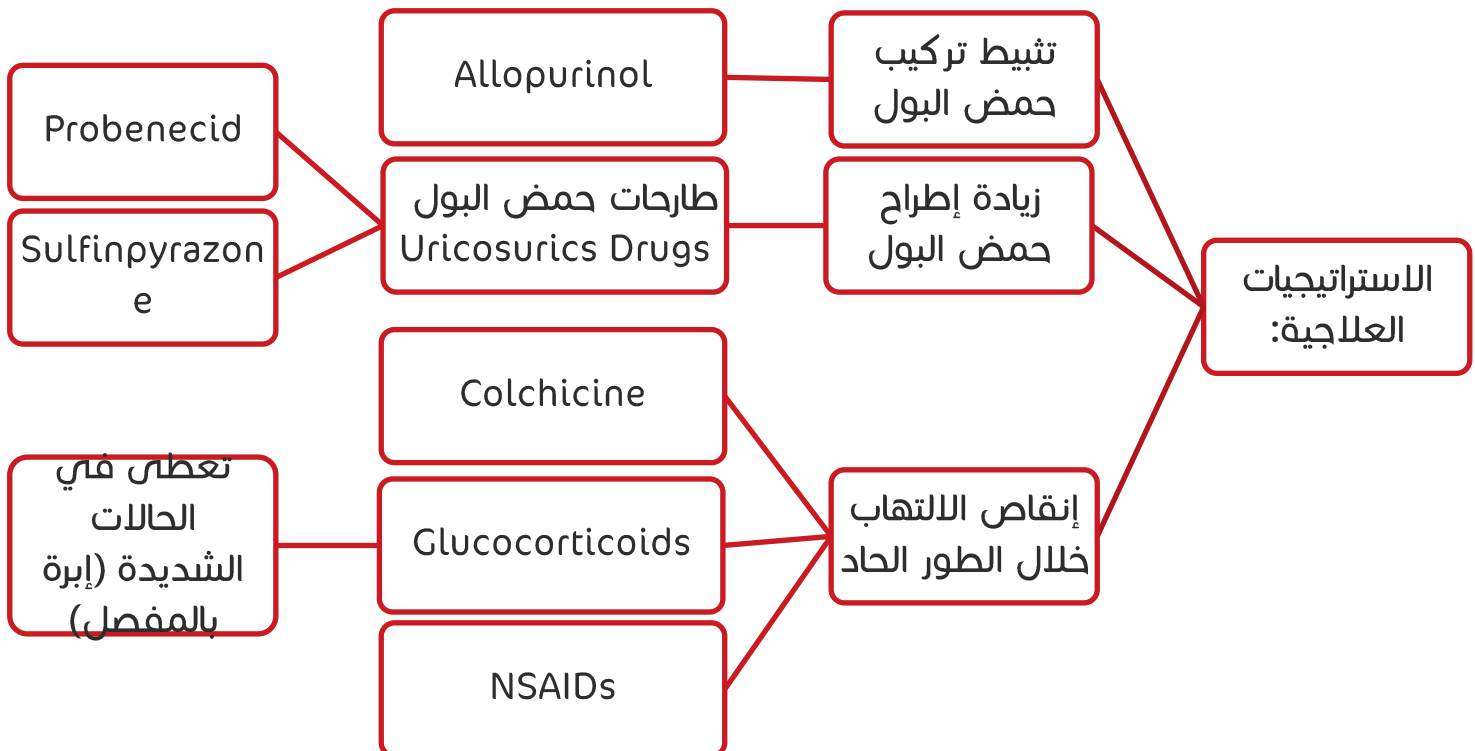
آلية التشكيل:



الآلية الإمرضية:

ارتفاع نسبة حمض البول وترسبه بالمفصل ← بلعمة البلورات من قبل الخلايا الزليلية ← إفراز العديد من الوسائط (IL-1, PGs, LTB4) ← انجذاب الكريات البيض ← اشتداد الحالة الالتهابية.

الأدوية





طارحات حمض البول		الألوبورينول	الكولشيسين
السلفين بيرازون	البروبينسيد		
آليته: يثبّط عود امتصاص حمض البول		يثبّط أنزيم الكزانيتين أوكسيداز	يرتبط مع التوبولين
له تأثير مميّع	مثبط عام للإفراز الانبوبي	لمعالجة الحالات المزمنة	يعيق حركة الكريات
		يسبب هجمات نقرسيّة في الأسابيع الأولى	يثبّط LTB_4

وهيبيك نكون خلصنا محاضرتنا الظريفة ✌️ أنظرونا بالمحاضرات القادمة.....

