# المحاضرة الثامنة : الأنماط التجريبية للالتهاب

# Experimental models of inflammation

## أولاً -وذمة المخلب الخلفي للجرذ Rat Hind Paw Edema :

- يستخدم هذا النمط من الالتهاب لإحداث وذمة في مخلب الجرذ وذلك باستخدام **المواد المخرشة التالية** : دكستروز ، ألبومين البيض (الأح أو البياض ) ،سلفات السللوز ، الفورمالين، السيروتونين ، الهستامين، البراديكينين و البروستاغلاندينات ، ومع ذلك فالمادة الأكثر شيوعاً والمستخدمة في إحداث التهاب هي **الـ carrageenan** ، وقد استعملت هذه المادة لأول مرة من قبل العالم Winter وزملائه عام ١٩٦٢.

- يحدث الـ carrageenan وذمة في مخلب الجرذ من نموذج **الالتهاب الحاد غير المناعي** acute inflammatory model ، وهذا النموذج من الالتهاب يفيد في تطوير أدوية بالجرعات ما دون السمية لكل من الستيروئيدات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية...

- تعتمد الطرق التي تستعمل لقياس درجة وذمة قدم الجرذ على وزن أو حجم الزئبق الذي تزيحه القدم عنما تغمس في وعاء مملوء بالزئبق ، حيث يقاس الحجم البدئي للقدم قبل أو فور حقن الجرذ بالمادة المحدثة للالتهاب ، و عادةً ما تصل القدم للحجم الأقصى من التورم خلال ٣-٤ ساعات من حقن الـ carrageenan .

- **مراحل الالتهاب Stages of Inflamation**

**- يمر تطور الوذمة في قدم الجرذ بعد حقنه بالـ carrageenan بثلاثة أطوار :**

١) **الطور الأول :** هو الزمن اللازم لتحرر الهستامين والسيروتونين وقد يمتد إلى «٩٠ دقيقة» بعد الحقن .
٢) **الطور الثاني :** يتراوح بين «٩٠ -١٥٠» دقيقة من حقن الـ carrageenan ، وفي هذا الطور تزداد النفوذية الوعائية نتيجة تحرر البراديكينين.
٣) **الطور الثالث :** من الوذمة يتراوح cellular بين «١٥٠ – ٣٦٠» دقيقة بعد حقن الـ carrageenan وهنا تتحرر البروستاغلاندينات خاصةً **PGE2** و اللوكوترينات خاصةً **LTB4** وهنا تحدث الاستجابة الوعائية vascular response بالاضافة للهجرة الخلوية Cellular Migration إلى مكان الالتهاب.

## ثانياً - التهاب المفاصل التجريبي Experimental Arthritis :

- أكثر نمط من هذا الالتهاب يسمى **adjuvant-induced arthritis** «التهاب المفاصل المحدث بالتحريض» في الجرذ ، وهو اضطراب مناعي جهازي يحدث نتيجة حقن مستضدات خارجية المنشأ وتقود إلى تحريض **التهاب مفاصل عديد** Polyarthritis وهذا النمط مفيد في تطوير الأدوية المضادة لالتهاب المفاصل antiarthritic drugs.

هذا النمط من الالتهاب ( Adjuvant-induce arthritis) يحدث بحقن جرعة وحيدة من **المتفطرات Mycobacteria** في قدم الجرذ ،

وهذا الالتهاب هو الأقرب تجريبياً **لالتهاب المفاصل الرثوي عند الإنسان** human rheumatoid arthritis..

## ❖ طريقة العمل :

**أولاً- تجربة وذمة قدم الجرذ المحدث بالـ Carrageenan:**

١. يقاس حجم قدم الجرذ باستعمال المقياس الزئبقي المسمى الـ plethysmometer،
٢. تعطى الأدوية المضادة للالتهاب للحيوان بالحقن ضمن البريتوان بجرعات مناسبة لوزنه.
٣. بعد ساعة يتم تحريض الوذمة وذلك بحقن ٥٠ -١٠٠ مكرولتر من هلام الـ carrageenan الصودي تحت جلد أخمص قدم الجرذ (الوجه الراحي للقدم) .
٤. يتم قياس حجم قدم الجرذ بشكل متتابع بعد ٣٠ ، ٦٠، ١٢٠، ١٨٠و ٢٤٠ دقيقة بعد حقن المادة المحرضة للالتهاب.
٥. الفرق بين حجم القدم النهائي وحجمها المبدئي يعبر عن حجم الوذمة الحادثة عند الجرذ.

**ثانياً – التهاب المفصل المحرض عند الجرذ** Freund's Adjuvant – Induced Arthritis

١. يقاس أيضاً حجم قدم الجرذ باستعمال المقياس الزئبقي المسمى الـ plethysmometer.
٢. يتم إحداث التهاب في المفصل في قدم الجرذ بحقن الوجه الراحي للقدم بمقدار ٠،٤ مل من محلول Freund's complete adjuvant والمتضمن ٠،٤ مل من المتفطرات الدرنية .
٣. يحقن الدواء المضاد للالتهاب ضمن البريتوان بجرعات مختارة يومياً لمدة ٢٢ يوم بدءاً من اليوم الأول لحقن محرض الالتهاب .
٤. يتم قياس حجم قدم الجرذ كل ٢-٣ أيام حتى نهاية التجربة بعد ٢٢ يوم .
٥. يتم تقييم النتائج اعتماداً على الفرق بين الحجم الإنتهائي والمبدئي لقدم الجرذ التي تم الحقن فيها .

# مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
# Non Steroidal Anti Inflamatory Drugs

تختصر عادة إلى **المسكنات المحيطية** أو **NSAIDs**،

❖ **تأثيرها :** مسكنة للألم وخافضة للحرارة ، وبالجرعات العالية مضادة للالتهابات Anti-Inflamation.

- مصطلح "**غير الستيروئيدية**" : يستخدم للتمييز بين هذه الأدوية وبين الستيروئيدات (الكورتيزون ) والتي لها مجموعة واسعة من الآثار الأخرى ،
- ومصطلح "**المحيطية**" للتمييز عن المسكنات المركزية حيث أن هذه الأدوية تتميز بأنها مضادة للالتهابات ومسكنة للألم دون آثار مخدرة أو حدوث اعتياد أو إدمان بخلاف المسكنات المركزية أو الأفيونية .

❖ **آلية العمل** :

- على الرغم من أن العديد من جوانب آلية عمل المسكنات لا تزال غير واضحة إلا أن معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية **مثبطة غير انتقائية للإنزيم سيكلو أوكسيجيناز** (COX) ، وتثبط كل من (cox1 و cox2) معاً أو (cox2) فقط .
- الإنزيم سيكلوأوكسيجيناز (cox) يحفز تصنيع البروستاغلاندين Prostaglandine والثرموبوكسان Thromboxane من حمض أراشيدونيك والتي تلعب دورا أساسياً في إحداث الألم وفي عملية الالتهاب وارتفاع حرارة الجسم .
- أوضحت هذه الآلية من قبل جون فاين (١٩٢٧-٢٠٠٤) ، والذي حصل لاحقا على جائزة نوبل لعمله هذا .

❖ **التأثير الخافض للحرارة** :

- مضادات الالتهاب غير الستيرويدية لها تأثير خافض للحرارة ، ويمكن استخدامها لعلاج الحمى. وسبب الحمى هو ارتفاع مستويات البروستاغلاندين E2، والذي يؤثر في معدل إطلاق الخلايا العصبية في منطقة ما تحت المهاد التي تتحكم بحرارة الجسم .
- إذاً عمل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية المانع للحمى يتم من خلال تثبيط الانزيم سيكلوأكسيجيناز وبالتالي تثبيط PGE2 داخل منطقة ما تحت المهاد .

❖ **الحرائك الدوائية** :

معظم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية هي أحماض ضعيفة يتم امتصاصها بشكل جيد في المعدة والأمعاء ، وترتبط بدرجة عالية مع بروتينات البلازما (عادة ٩٥ ٪) ، ومعظمها يستقلب في الكبد عن طريق الأكسدة وتطرح المستقلبات التي عادة في البول وبعضها تفرز جزئياً في الصفراء. .

❖ **الاستخدامات السريرية**

توصف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية عادة:

١. لعلاج الحالات الحادة أو المزمنة من الألم والالتهابات الموجودة.

٢. وتوجد بحوث حالياً لدراسة قدرتها في الوقاية من سرطان القولون والمستقيم ،

٣. كما يمكن استعمالها لعلاج أمراض أخرى مثل السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية.

٤. **الأسبرين** هو مضاد الالتهاب **الوحيد** القادر على التثبيط **غير العكوس** لـ cox1 ، لذا يوصف لمنع تجمع الصفيحات الدموية والوقاية من حدوث الخثرات في القلب والأوعية الدموية لأنه يثبط عمل الثرومبوكسان الذي يساهم في تراص والتصاق الصفيحات الدموية.

**<u>توصف الـ NSAIDs عموماً لتخفيف أعراض الحالات التالية :</u>**

- التهاب المفاصل الروماتيزمي Rhomathoid Arthritis
- الفصال العظمي Osteoprosise
- التهاب الفقرات المتصلبة والتهاب المفاصل الصدفي ، ومتلازمة رايتر
- النقرس الحاد Acute gaot
- عسر الطمث (آلام الطمث)
- ألم العظام
- الصداع والشقيقة
- ألم ما بعد الجراحة
- الألم الخفيف الى متوسط بسبب الاصابات والتهاب الأنسجة
- الحمى
- المغص الكلوي

❖ **الاختلافات الرئيسية** بين أدوية الـ **<u>NSAIDs</u>** :

١. الفارق في **الفعالية السريرية** بين مركبات المسكنات المحيطية غير كبير عند استخدامها بجرعات متعادلة . لكن الاخلاف بين المركبات يتعلق **بنظام الجرعات** (المتعلق بنصف عمر الاطراح) **وطريق الإعطاء والتحمل .**

٢. من حيث **الآثار الضارة :** مثبطات cox2 الانتقائية أقل خطراً على النزيف المعدي ، ولكن أكبر بكثير في خطر زيادة احتشاء عضلة القلب من خطر المثبطات غير الانتقائية.

❖ **الآثار غير المرغوبة للـ NSAIDs** :

أكثر الآثار الجانبية ملاحظة على الجهاز الهضمي والكليتين .

١- **التأثيرات الهضمية** : وهي تعتمد على الجرعة ، وفي الحالات الشديدة قد تسبب خطر انثقاب معدي ، القرحة الهضمية والنزيف الهضمي العلوي .

٢- تتهم مثبطات cox2 بزيادة خطر **احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية.**

٣- قد تسبب **تفاعلات حساسية** لدى ١ من كل ٥ أشخاص.

٤- **التأثيرات الكلوية** : ترتبط أيضاً المسكنات بوجود نسبة عالية نسبياً من التفاعلات الدوائية الضارة للكلية . آلية هذه التفاعلات الكلوية هي نتيجة لتغيرات في الصبيب الدموي الكلوي ، والتي تنظم عادة بوسِاطة البروستاغلاندين .

أ- **تغير التفاعلات المرتبطة بوظيفة الكلى** بسبب المسكنات:

- ✓ احتباس السوائل والأملاح
- ✓ ارتفاع ضغط الدم
- ✓ هذه العوامل قد تتسبب أيضاً في القصور الكلوي ، وخصوصا عند المشاركة مع أدوية أخرى تؤثر على الكليتين مثل مثبطات ACE ومدرات البول .

ب- **في حالات نادرة قد تسبب المسكنات اضطرابات كلوية أشد مثل** :

- ✓ التهاب الكلية الخلالي
- ✓ متلازمة النفروز
- ✓ القصور الكلوي الحاد
- ✓ نخر أنبوبي حاد.

❖ **التداخلات الدوائية** :

١) - المسكنات المحيطية تقلل من **تدفق الدم في الكليتين** وبالتالي :

- انخفاض فعالية مدرات البول ،
- وتقلل من طرح الليثيوم والميثوتريكسات.

٢) - المسكنات تسبب **نقص في تخثر الدم** ، والتي قد تكون خطيرة عند مشاركته مع الأدوية الأخرى التي تقلل أيضاً من تخثر الدم مثل **الوارفارين**.

٣) - المسكنات قد تفاقم **ارتفاع ضغط الدم** وبالتالي تعارض تأثير خافضات ضغط الدم ، مثل مثبطات الـACE .

❖ **التصنيف** :

ويمكن تصنيف مضادات الالتهابات على أساس تركيبها الكيميائي أو آلية العمل و قبل معرفة آلية عملها كانت المسكنات قديماً تصنف حسب التركيب الكيميائي . والتصنيف الحديث يعتمد على آلية العمل.

١- **السالسيلات : وتضم**

- الأسبرين

- ثنائي الفلونيزال
- مشتقات سالسيليك أسيد

**٢-- المجموعات الدوائية الأخرى حسب التركيب الكيميائي** وتصنف كالأتي :

| مشتقات حمض البروبيونيك | مشتقات حمض الخليك | مشتقات حمض الاينوليك | مشتقات حمض المفيناميك | مثبطات cox2 الانتقائية |
|---|---|---|---|---|
| الإيبوبروفين Iboprofen | اندوميثاسين Indomethacine | بروكسيكام Piroxicam | Mefenamic acid حمض الميفيناميك | سيليكوكسيب Celecoxib |
| نابروكسين naproxine | سوليندك sulindac | ميلوكسيكام Meloxicam | Meclofenamic Acid | Valdecoxib (سحبت من السوق ) |
| فينوبروفين fenoprofen | إيتودولاك Etodolac | تينوكسيكام Tenoxicam | Flufenamic acid | Parecoxib (سحب من قبل FDA) |
| كيتوبروفين ketoprofen | كيتورولاكketolorac | دروكسيكام Droxicam | Tolfenamic aced | Rofecoxib (سحب من السوق ) |
| فلوربيبروفينflorbi profen | ديكلوفيناك declofenac | لورنوكسيكام Lornoxicam | | Etoricoxib (سحب من قبل FDA) |
| لوكسوبروفينLoxo profen | نابوميتونnabomthon | إيزوكسيكام Isoxicam | | Lumiracoxib ملغى تسجيله العلاجي |