**الأمراض المفصلية**

**أولاً:التهاب المفاصل الرثياني**

1. **تعريف:**

واحد من الأمراض الالتهابية المزمنة واسعة الانتشار. مرض التهابي جهازي بآلية غير واضحة تصيب النسج المفصلية والاعضاء غير المفصلية. هناك العديد من الظواهر أو العلامات خارج المفصلية. تطور المرض يؤدي إلى ألم وتيبس مع تورم المفاصل. المشكلة أنه مع هذا المرض احتمال تحديد الحركة والنشاط عند الأشخاص المصابين تكون أكبر ب 6 مرات بالمقارنة مع غيرهم.

1. **الامراضية:**

يبقى سبب التهاب المفاصل الرثياني غير واضح و من المحتمل أن يكون الشخص المصاب حساس بشكل وراثي لأحد العوامل الممرضة و هذا التداخل يؤدي إلى توليد رد مناعي مستديم. حتى الآن ليس واضحاً فيما اذا كان العامل المسبب أو المحرض لرد الفعل هذا قد يكون التهاباً أو عاملاً بيئياً.

1. **الفيزيولوجيا الامراضية:**

التهاب المفاصل الرثياني يتميز بارتشاح لعدد من الخلايا الالتهابية إلى المفاصل ،زيادة التوعية الدموية للغشاء الزليلي ،تكاثر المصورات الليفية الزليلية و تُحرر الخلايا الالتهابية عدداً من السيتوكينات و عوامل النمو داخل المفاصل. هذه العوامل بالتالي تحث الخلايا الزليلية لتحرر الأنزيمات الحالّة ما يؤدي إلى تحطم العظام و الغضاريف.

هناك العديد من الدراسات أكدت أن الخلايا T و بشكل خاص الخلايا المساعدة CD4+ لها دور هام جداً في الاستجابة المناعية المبكرة. السيتوكينات هي بروتينات منحلة تفيد في نقل الرسائل بين الخلايا. من الواضح أن اضطرابات الجهاز المناعي و فرط انتاج السيتوكينات المؤهِبة للالتهاب مثلاً IL-1, IL-6, TNF, IL-8, GM-SCF تلعب دوراً هاماً في الشلال الالتهابي. تُعتبر TNFIL-1 ذات تأثير حيوي و هام جداً في امراضية التهاب المفاصل الرثياني. هذه العوامل تحرض تطور النمط الظاهري للعوامل الالتهابية على الخلايا المستجيبة. ما يؤدي إلى أثار ايجابية على عوامل الجذب الكيماوي ،التكون الوعائي ،النفاذية الوعائية و انتاج البروتينات المعدنية المسؤولة عن تحطم المطرس و عن توظيف و تفعيل خلايا B,T.

1. **التظاهرات السريرية:**

الجدول التالي يوضح التظاهرات السريرية:

|  |  |
| --- | --- |
| **المعايير** | **الملاحظات** |
| التيبس الصباحي | قد يدوم أقل من ساعة لمدة 6 أسابيع |
| التهاب مفاصل لثلاث مناطق مفصلية أو أكثر | تورم أو نضح الأنسجة الرخوة لأكثر من 6 أسابيع |
| التهاب مفاصل اليد | تيبس المعصم ،المفصل السنعي ،المفصل يبن السلامي القريب و الذي يدوم لأكثر من 6 أسابيع |
| التهاب المفاصل متناظر | المقصود بالتناظري هو بعض المفاصل أو كلا الجانبين في الجسم و الذي يدوم لأكثر من 6 أسابيع |
| العقد الرثيانية | هي عقيدات تحت الجلد ،فوق البوارز العظمية أو السطوح الباسطة أو في المناطق المجاورة للمفاصل |
| العوامل الرثيانة في المصل | ظهور كميات شاذة من العامل الرثياني المصلي |
| تبدلات شعاعية | تبدلات وصفية في الصور الشعاعية للمعصم و اليد |

* وجود 4 أو أكثر من هذه المعايير يشير أن المريض مصاب بالتهاب المفاصل الرثياني.

1. **المعالجة:**

هدف تدبير مرضى التهاب المفاصل الرثياني يتضمن

* تخفيف الألم و الالتهاب
* حفظ و تحسين المقدرة الوظيفية
* المحافظة على نمط الحياة الطبيعي

معالجة التهاب المفاصل الرثياني يجب أن يبدأ حالما يتم ملاحظة تحطم المفاصل خلال السنتين الأوليتين من بدء المرض.

المقاربة متعددة الجوانب لمعالجة مرضى التهاب المفاصل الرثياني مهمة جداً. كل من المعالج الفيزيائي ،المعالج المختص بمشاكل العمل ،اخصائي معالجة الأقدام ،الممرضات المختصات و الصيادلة لهم دوراً هاماً في تدبير المريض. من المهم أيضاً تثقيف المريض و وضعه في صورة تطور المرض و استراتيجية العلاج و يجب الأخذ بعين الاعتبار الجوانب النفسية للمريض.

المعالجة شخصية و تعتمد على عوامل مثل العمر ،العمل ،المسؤوليات العائلية و اعتبارات الأخرى تتضمن درجة المرض ،وظيفة المفاصل و استجابة المريض.

* 1. **المعالجة غير الدوائية:**

المعالجة الفيزيائية هي جزء هام في معالجة التهاب المفاصل الرثياني في الحالات الحادة و المزمنة. الحرارة و البرودة و المعالجة الكهربائية تساهم في انقاص الألم و التورم و تهدف إلى تقوية المفاصل ومنع القساوة التي تحدد الحركة. المعالجة الجراحية التي تتراوح من تخفيف ضغط النفق الرسغي إلى تبديل المفصل قد تكون مفيدة في تخفيف الألم و اعادة التأهيل الوظيفي.

* 1. **المعالجة الدوائية:**

خط المعالجة الأول هو المسكنات و مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs). خط العلاج الثاني sulfasalazine و خط العلاج الثالث azathioprine وهو من الأدوية المضادة للروماتيزم و المعدلة للمرض (DMARDs) ويتم استخدامها عندما لا يتم السيطرة على الأعراض بشكل كافٍ. استخدام (DMARDs) بهذه الطريقة يلغي علامات المرض تطور المرض و يحسن الوظائف.

الهدف الأساسي للعلاج هو شفاء المرض. من المعروف أن تحطم المفصل يحصل في السنوات الأولى من المرض و بذلك كلما كان استخدام (DMARDs) مبكراً كلما كان أفضل.

معالجة التهاب المفاصل الرثياني تتغير بشكل مستمر. تطور مثبطات السيتوكين هي خطوة للأمام في علاج هذا المرض. هذه العوامل تُستخدم بشكل متزايد بعد فشل العلاج ب (DMARDs). على الرغم من الدلائل الكثيرة على أن درجة و شدة أذى المفاصل مرتبط بمستوى الالتهاب. و بذلك يُعتقد أن المعالجة التي تلغي الالتهاب الموجود سوف تحسن الوظيفة و تقلل من تفتت العظام. و بالرغم من ذلك من النادر أن يتم تحقيق شفاء لهذه الأمراض.

* + 1. **المسكنات البسيطة:**

باراسيتامول أو مشاركة الباراسيتامول مع الأفيونات البسيطة هي ذات فائدة في تسكين الألم . رغم أنها لا تملك أي خصائص مضادة للالتهاب و لا تتداخل في تطور المرض و لكن تُستعمل بكثرة في بداية المرض. قد تساهم في تسكين الآلام المحولة المرتبطة بوهن عضلي و كذلك الألم المرتبط بالتهاب المفاصل الرثياني. مشاركة المسكنات البسيطة مع مضادات الاكتئاب و مضادات الاختلاج بجرعات بسيطة يلعب دوراً هاماً في علاج الألم في مراحل لاحقة من المرض.

* + 1. **مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs):**

أكثر الأدوية استخداماً من أجل تسكين الألم و الالتهاب و أمراض الروماتيزم. رغم أن (NSAIDs) تختلف في التركيب الكيميائي إلّا أنها تمتلك نفس الخواص الدوائية. استجابة المرضى ل (NSAIDs) تختلف بشكل كبير حسب المحاولات العلاجية.

تم تسجيل أن 60 % من المرضى سوف يستجيبون لأي دواء في هذه المجموعة في حال لم يستجب المريض فإنه من الأفضل أن ننتظر اسبوعاً اذا كنا نبحث عن تأثير مسكن و 3 أسابيع في حال كنا نبحث عن فعل مضاد للالتهاب. تتنوع الاستجابة لهذه الأدوية و ذلك باختلاف الآثار الفردية على طرق الالتهاب.

الاعتبارات التي يجب أخذها عند اختيار (NSAIDs) هي الفعالية، السمية، الأدوية التي يتم تناولها بنفس الوقت، الحالة المرضية الحالية، عمر المريض، الوظيفة الكلوية وتكرار الجرعة والتكلفة.

لا يوجد أي دليل على أن مشاركة دواءين من (NSAIDs) تؤدي إلى التآزر أو انقاص السمية. و لم يتم اثبات أن هذه المشاركة قد تزيد من خطر الآثار الجانبية على الجهاز الهضمي و لكن يُوصى دائماً بأخذ عامل واحد. و يمكن أن نستخدم أكثر من عامل بشكل يتم توزعها حسب العمر النصفي.

* + - 1. **آلية التأثير:**

يتم تثبيط أنزيم سيكلواكسجيناز (cox) ،هذا الانزيم يحول حمض الاراشيدونيك إلى endoperoxides ،بروستاغلاندين وترمبوكسان بشكل خاص بكل خلية الشكل (1). هذه البروستانوئيد لها عدة وظائف حيوية مثل حماية الجهاز الهضمي ،توازن جريان الدم الكلوي و تجمع الصفيحات ،تقبض العضلات الملساء للرحم.

**حمض الاراشيدونيك**

**بروستاغلاندين G2**

**بروستاغلاندين ) E1, E2…..)**

**الالتهاب**

**ترومبوكسان**

**بروستاسيكلين**

**تثبيط ب NSAIDs**

**سيكلوأوكسجيناز 1، 2**

**الشكل (1) آلية تأثير NSAIDs**

خلال السنوات الماضية تم اثبات أنه يوجد نظيرين لأنزيم cox هما cox1, cox2. يُعتقد أن cox1 يتدخل في انتاج البروستاغلاندين الذي يلعب دوراً هاماً في حفظ توازن الوظيفة الكلوية. لا يمكن قياس cox2 في الأحوال الطبيعية و لكن يتم تحفيزه بعد الحوادث الالتهابية مثل IL-1 , TNF. يتم تسجيل زيادة ملحوظة في مستويات cox2 في مواقع الالتهاب في الأمراض العضلية الهيكلية مثل التهاب المفاصل الرثياني.

تؤثر (NSAIDs) من خلال تثبيطها المباشر ل cox1, cox2 عبر حجب موقع الارتباط في الانزيم cox. بالنتيجة يتم تثبيط البروستاغلاندين ما يؤدي إلى انقاص الالتهاب.

تختلف (NSAIDs) فيما بينها حسب طريقة تثبيطها ل cox1, cox2. غالباً يتم التعبير عن ذلك بواسطة حساب معدل cox1/ cox2الذي يُظهر تنوعاً اساسياً و هاماً حسب مصدر أو نوع الانزيم في الخلايا المستخدمة في التجربة.

الجيل القديم يثبط بشكل أساسي cox1 في حين أن etodolac, meloxicom فإنها تثبط cox2 بأكثر من 50 مرة من مقدرتها على تثبيط cox1 و الاجيال الجديدة celecoxib و etoricoxib هي أيضاً ذات انتقائية لتثبيط cox2.

* + - 1. **الأثار العكسية:**

تُستخدم (NSAIDs) بشكل واسع في علاج الحالات الالتهابية أهم الاثار الجانبية المرتبطة بهذه المجموعة: المشاكل المتعلقة بالجهاز الهضمي، الفشل الكلوي، الوذمة الوعائية، سوء وظيفة الكبد، المشاكل الدموية.

* + - * 1. **الآثار العكسية الهضمية:**

الأذيات المعوية يبدو أنها تنتج عن تأثير مباشر على المخاطية و تثبيط تصنيع البروستاغلاندين. تتراوح هذه الآثار من أذيات سطحية إلى قرحات معدية.

* + - * 1. **الآثار الأخرى:**

معظم (NSAIDs) تنقص تصفية الكرياتنين و تؤدي إلى فشل كلوي بدون شح بول. هذا التأثير قد يعود إلى تثبيط تصنيع البروستاغلاندينات في الكلية. هذه الآثار تبقى بسيطة و قابلة للانعكاس و ترتبط بالمعالجة الطويلة. لكن المرضى الذين يعانون من مشاكل القصور الكلوي ،تشمع الكبد و نقص حجم التوزع الدوائي هم معرضون للخطر بشكل كبير. الاندوميتاسين هو أكثر عنصر في هذه المجموعة يؤدي إلى قصور كلوي. Fenoprofen يرتبط بالتهاب كلوي خلالي وبالمتلازمة النفروزية.

قد يطور مريض الربو وزيز بعد استخدامه ل (NSAIDs). من المعروف أيضاً أن الاسبرين يحرض أو يزيد سوء وضع مريض الربو عند 5 % من المرضى. كما تشمل الاثار السيئة أيضاً الجلد ،الكبد و نقي العظام.

* + - * 1. **الاستراتيجيات اللازمة لانقاص خطر القرحات المُحرَّضة ب (NSAIDs):**

عدد من عوامل الخطر التي تساهم في القرحات المعدية المحدثة (NSAIDs) و قد تم تحديدها و ترتيبها حسب علاقتها ب (NSAIDs) أو المريض:

* مريض فوق 65 سنة
* قصة سابقة لقرحة معدية معوية ،نزف معدي معوي ،انثقاب معدي عفجي.
* التزامن مع علاج بالقشريات السكرية أو/و مضادات التخثر.
* المرضى ذوو الحساسية للمشاكل الهضمية.
* الترافق مع امراضيات خطيرة مثل الأمراض القلبية الوعائية ،السكري ،الفشل الكلوي أو الكبدي ،ارتفاع الضغط و التهاب المفاصل الرثياني.
* الاستخدام المديد للجرعة القصوى من (NSAIDs).
* المعالجة المترافقة مع جرعة صغيرة من الاسبرين.

عند المرضى الذين تتم معالجتهم بالقشريات السكرية و (NSAIDs) احتمال الاصابة بالقرحة الهضمية أكبر ب 15 مرة منها عند المرضى الذين لا يأخذون أي علاج.

في علاج التهاب المفاصل الرثياني ،الخيار الأول للعلاج هو الباراسيتامول اذا كنا نبحث عن تأثير مسكن للألم أما في حال الحاجة لتأثير مضاد للالتهاب نبدأ بالديكلوفيناك أو الايبوبروفن. قد نستخدم مثبطات مضخة البروتون للتقليل من مشاكل الاثار الجانبية الهضمية. قد تُستخدم مثبطات cox2 و لكن غير منصوح بها عند المرضى الذين يتعاطون جرعة قليلة من الاسبرين.

**مجموعة المثبطات الانتقائية ل cox2 :**

الخاصية الهامة لهذه المجموعة هي تقليل المخاطر الهضمية. تُستخدم في خط العلاج الأول و لا يجوز اعطاؤها للمرضى الذين يعانون من أمراض قلبية وعائية. يُمنع اعطاؤها للمرضى الذين لديهم جلطات ،حوادث وعائية دماغية ،قصور قلب وأمراض شريانية محيطية.

* + 1. **الأدوية المضادة للروماتيزم والمعدلة للمرض Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)**

(DMARDs) لها دور كبير في تدبير التهاب المفاصل الرثياني. تتضمن هذه المجموعة:

antimalaria, gold, sulfasalazine, methotrexate, ciclodporin, penicillamine, azathioprine, leflunomide.

اختيار (DMARDs) يعتمد على التوازن بين الفعالية و الآثار العكسية. كل (DMARDs) تملك آلية عمل بطيئة. الآثار الأولية قد تحدث خلال 4-6 أسابيع و يجب ضبط جرعة (DMARDs) إلى الحد الذي تسمح به الآثار العكسية. اذا وصلنا للجرعة العظمى بدون حصول استجابة فإنه يجب أن يتم اضافة عامل أخر من (DMARDs) أو تغيير العامل الأولي.

بشكل عملي ،المعالجة الأولية لالتهاب المفاصل الرثياني هو عامل واحد. اذا لم يتم الحصول على الاستجابة المطلوبة بعد 3-6 أشهر من المعالجة الوحيدة ،في هذه الحالة يجب المشاركة. المشاركة الأكثر شيوعاً هي methotrxate, sulfasalazine. بعض الاحيان قد يتم وصف 3 أدوية methotrxate, sulfasalazine, hydroxychloroquine و تُضاف بشكل متتابع.

بعض المشاركات التي تمت:

methotrxate, sulfasalazine

methotrxate, hydroxychloroquine

methotrxate, sulfasalazine, hydroxychloroquine

methotrxate, leflunomide

ciclosporine, hydroxychloroquine

ciclosporine, methotrxate

في حال المرضى الذين لا يستجيبون يُنصح باستخدام مثبطات السيتوكين.

* + - 1. **آلية التأثير:**

آلية التأثير لهذه الأدوية غير واضحة بشكل جيد. كل هذه المجموعة تثبط تحرر أو تنقص من فعالية السيتوكينات الالتهابية.

اللمفاويات T المفعلّة لها دور مهم في العملية الالتهابية ومن المعروف أن الميتوتركسات ،ليفلونوميد ،سيكلوسبورين كلها تثبط الخلايا T.

السيتوكينات التي يبدو أنها مهمة جداً في العملية الالتهابية تتضمن TNF-, IL-1,IL-2, IL-6. هناك دليل واضح أن (DMARDs) يثبط السيتوكينات في الزجاج و في الجسم الحي. يبدو أن ليفلونوميد يستطيع تثبيط تكاثر الخلايا B وبشكل متتالي يثبط انتاج الأضداد.

* + - 1. **الاستخدام و المراقبة:**

غالبية (DMARDs) يمكن أن تسبب سمية كبدية و كذلك سمية في مستوى نقي العظم. و بالتالي تتطلب مراقبة لضمان علاج آمن.

تتلخص الآثار الجانبية لهذه المجموعة ب: الغثيان ،الطفح الجلدي ،تثبيط النقي، بيلة بروتينية ،التهاب كبد و في بعض الحالات اضطرابات هضمية (مثل ليفلونوميد) أو عقم قابل للعكس عند الرجال كما هو الحال مع سولفاسالازين.

* + 1. **الستيروئيدات القشرية:**

الستيروئيدات القشرية الجهازية اُستعملت طويلاً لتدبير التهاب المفاصل الرثياني وكانت العلاج الأول للتغلب على هذا المرض. الستيروئيدات القشرية تكبح السيتوكينات وتؤدي إلى تحسن سريع في الأعراض والعلامات المرضية. تمتلك تأثيراً قوياً مضاداً للالتهاب ،لكن الآثار الجانبية المرتبطة بالمعالجة بجرعات عالية و لمدة طويلة مثل ترقق العظام، الداء السكري، ارتفاع الضغط قد حدت بشكل كبير من دور الستيروئيدات القشرية في علاج التهاب المفاصل الرثياني.

قد يُستخدم Prednisolone الفموي كمساعد مؤقت حتى يصبح (DMARDs) فعّالاً أو في المرضى الذين يعانون من أعراض هجومية و التي لا يمكن السيطرة عليها بشكل كافٍ عبر مشاركات من مجموعة (DMARDs). الستيروئيدات القشرية الجهازية لا يمكن سحبها بسهولة عند البدء بها ذلك لأن المرض يميل إلى التفاقم في حال تخفيف الجرعة. من أجل انقاص الاثار الجانبية يجب استخدام جرعة يومية من 7,5 مغ أو أقل من Prednisolone. يتم اعطاؤها بجرعة صباحية. يجب الانتباه إلى ترقق العظام عند المرضى الذين يخضعون لعلاج مديد.

الحقن ضمن المفاصل (methylprednisolone, triamcinolone) يمكن أن يخفف الألم بشكل فعّال و يزيد الحركية وينقص التشوه في المفاصل.

الحقن العضلي للستيروئيدات قد يكون نافعاً عند الأشخاص الذين يعانون من فوعة حادة للمرض والحقن الوريدي ل methylprednisolone قد يساعد في السيطرة على الالتهاب الوعائي الرثياني.

* + 1. **مثبطات السيتوكين:**

رغم أن التوصيات الحديثة باستخدام (DMARDs) إلّا هناك العديد من المعّوقات التي تحد من ذلك. الاستجابة ل (DMARDs) الاحادية أو المتعددة المشاركة هي حوالي 40-60 % في أفضل الأحوال. معدل الاستجابة والسمية العالية قادت إلى البحث عن أدوية و خطط علاجية ممنهجة جديدة. من بين هذه العوامل الجديدة هناك مجموعة تُعرف بالمعالجة الحيوية أو مثبطات السيتوكين ولكنها مرتفعة السعر.

مثبطات السيتوكين تستهدف الطريق الالتهابي الذي يتم التأثير عليه بعدد من السيتوكينات التي تتصرف كناقل محلي للإشارات الجزيئية. التوازن بين السيتوكينات المؤهبة للالتهاب أو المضادة له يحدد العلامات و الأعراض لدرجة الالتهاب الذي يعاني منه المريض. السيتوكينات المؤهبة للالتهاب أو المضادة للالتهاب تتضمن IL-6, TNF-, IL-1, و عوامل جذب كيميائي.

TNF- هي الهدف ل infiximab, entanercept, adalimumab وتُعرف هذه الأدوية باسم مضادات TNF-.

Anakinara هو مثبط للسيتوكين و يثبط IL-1 و يُعرف بأنه معاكس لمستقبلات IL-1. Infliximab هو أول عامل حيوي يتم الترخيص له ،هو عبارة عن ضد وحيد النسيلة يرتبط ب TNF- و طليعته المرتبطة بالغشاء الخلوي. الألفة العالية للارتباط تمنع التداخلات بين TNF- ومستقبلاته الخلوية وتخفف من حدة الالتهاب والآثار السيئة المرتبطة بفرط انتاج TNF-.

يُسمح بإعطاء Infliximab معmethotrexate عند المرضى الذين لا ينفع عندهم العلاج ب (DMARDs) وكذلك المرضى الذين يعانون من تطور متقدم و فعّال و حاد للمرض.

Adalimumab هو ضد وحيد النسيلة ، نوعي يرتبط بألفة عالية تجاه TNF- المرتبط بالغشاء الخلوي. يُوصف هذا الدواء في حالات التهاب المفاصل المتوسط إلى الحاد عندما تكون الاستجابة ل (DMARDs) غير كافية.

مثبطات TNF لها نتائج جيدة أفضل من نتائج (DMARDs) و لكنها مكلفة جداً. الآثار الجانبية لهذه الأدوية تأتي من الغاء دور TNF في المناعة الذاتية حيث تثبيط TNF يؤدي إلى زيادة خطر الالتهابات و خاصة في مستوى الصدر و الرئتين و اضطرابات زوال النخاعين و الجهاز العصبي المركزي مثل التصلب اللويحي المتعدد.

لقد تم تسجيل العديد من الالتهابات مثل التهاب الجيوب ،البلعوم ،القصبات ،الجلد و حالات انتانية أخرى عند المرضى الذين تم علاجهم بمثبطات السيتوكين. هذه الأدوية لا يجوز استخدامها عند المرضى الذين يعانون من مشاكل التهابية و خاصة مرضى السل.

1. **تقييم نتائج العلاج:**

* تشتمل العلامات السريرية للتحسن : انخفاض التورم المفصلي و نقص الدفء فوق المفاصل المصابة بشكل فعّال و نقص المضض على الجس المفصلي.
* تشتمل أعراض التحسن أيضاً تراجع الألم المفصلي و التيبس الصباحي و زمن أطول لبدء تعب الظهيرة و تحسن المقدرة على أداء النشاطات اليومية.
* قد يكون الفحص الشعاعي الدوري مفيداً في تقييم تحسن المرض.
* يجب استجواب المريض حول وجود أعراض قد ترتبط بالآثار الدوائية الضائرة.

**ثانياً النقرس وارتفاع البولات:**

النقرس هو تعبير يصف مجموعة غير متجانسة من الأمراض المسببة باستجابة مناعية و تشكيل جزيئات البولات أحادية الصوديوم و التي تُطور بشكل لاحق ارتفاع مستوى البولات في الدم. الارتفاع المستديم للبولات هو شرط لازم و لكن غير كافٍ لتشخيص النقرس.

يتميز النقرس بحوادث التهاب مفصلي يعود إلى تجمع البولات في المفاصل و الغضاريف. قد يتشكل أيضاً حمض البول في الكلية.

1. **الوبائية:**

النقرس هو الحالة الأكثر تواتراً عند الرجال في الأعمار المتوسطة في حين أن معدل حصوله عند النساء هو فقط 5 %.

معظم النساء اللواتي يعانين من النقرس ينتمين إلى عائلات تعاني من قصص عائلية لهذا المرض ولكن فشلت الدراسات في تحديد اي عامل وراثي. مع تغير الأعمار في المجتمع تم تسجيل حالات عند السيدات المسنّات.

النقرس الحاد يحصل بشكل ثانوي لارتفاع تركيز البولات في الدم و يحصل تقريباً بنفس النسبة عند الجنسين. يزداد معدل حصول النقرس بالتوازي مع ارتفاع حمض البول في المصل.

1. **الامراضية:**

النقرس يحصل بشكل أساسي بسبب اضطراب استقلاب البورين حيث حمض البول هو أخر منتج في طريق الاستقلاب المذكور. يرتبط تطور النقرس بدرجة و مدة ارتفاع حمض البول و البولات في الدم. ينجم هذا الارتفاع إما عن فرط الإنتاج أو عن نقص الإطراح.

* 1. **زيادة انتاج حمض البول:**

ينتج ذلك عن استقلاب مفرط للبروتينات النووية ،حمية غنية جداً بالبورين أو فرط تصنيع حمض البول بسبب طفرة أنزيمية ،تلعب الحمية دوراً ثانوياً في هذه الحالة.

* 1. **نقص اطراح حمض البول:**

غالباً ما يحصل بسبب مشاكل في الاطراح الكلوي. و هذا يحصل عند 75 % من مرضى النقرس الأولي. حمض البول تتم تصفيته بمستوى الكبيبات و تتم اعادة امتصاصه بمستوى الانبوب القريب. من الحمض المعاد امتصاصه 50 % يتم افرازها بعيداً عن موقع الامتصاص في الانبوب القريب. في حال فرط البولات في الدم ،تتم تصفية كمية كبيرة و تزداد اعادة امتصاص البولات. الافراز الانبوبي للبولات لا يتأثر بمستوى البولات في المصل و على الأغلب نقص افراز البولات قد يكون هو المسؤول عن زيادة مستوى البولات في الدم.

قد يعود أيضاً التهاب المفاصل النقرسي إلى شدة فيزيائية. هناك عوامل مثل الأحذية القاسية ،المشي في الجبال و المشي الطويل قد تم تسجيلها كسبب للهجمة الحادة في الاصبع الكبرى. قد يرتبط أيضاً رض المفاصل بهجمات للنقرس.

1. **التظاهرات السريرية:**

السير الطبيعي للنقرس يتضمن خمس مراحل:

* ارتفاع البولات غير العرضي بشيوعه الذي يتفوق ب 10 مرات شيوع النقرس.
* التهاب مفاصل رثياني حاد
* نقرس مزمن
* النقرس التوفيّ المزمن (تجمع لبلورات البولات) التي تهاجم المفاصل و الغضاريف
* اعتلال كلوي نقرسي و الذي يسبب أمراضاً خلالية انبوبية بسبب تموضع بللوري متني ،ترسبات حادة داخل الانابيب ما يؤدي إلى فشل كلوي حاد أو تشكل حصية البولات.

يُعتبر النقرس الحاد بشكل تقليدي أنه أحادي المفصل حيث يُصاب مفصل واحد في 90 % من الهجمات. اصبع القدم الكبرى هي الأكثر اصابة ،المفاصل الأخرى التي يمكن أن تُصاب قد تكون المفاصل الصغيرة و القدم و الكاحل ،الاصابع ،الكوع و الركبة.المرضى الذين لديهم التهاب مفاصل نقرسي يشتكون من ألم حاد مع سخونة ،احمرار و قساوة في المفاصل.

1. **المعالجة:**

ثقافة المريض و فهمه لأسس المعالجة هو هام جداً لنجاح تدبير النقرس. عامل هام جداً لنجاح العلاج هو ايقاف العوامل التي تسبب الهجمة. يرتبط غالباً النقرس بالسمنة و فرط الشحوم ،ارتفاع الضغط و الافراط في تناول الكحول. و هو أيضاً شائعاً عند السيدات المسنات اللاتي يتناولن المدرات.

هدف المعالجة هو التغلب على الألم و الالتهاب في الهجمة الحادة و ذلك لإنهاء الهجمة بأسرع ما يمكن. أيضاً منع هجمات مستقبلية و بذلك منع الأذيات المفصلية و الأذيات الأخرى المرافقة مثل الأذيات الكلوية.

**معالجة النقرس الحاد:**

|  |  |
| --- | --- |
| تأكيد التشخيص | اذا كان لدينا اصابة مفصل أو أكثر |
| المعالجة الأولية ب NASIDs في بداية الهجمة إلّا اذا كان هناك مضادات استطباب | اذا كان المرض حاداً أو NASIDs colchicine غير محتملة اذاً تُستخدم الستيروئيدات الجهازية |
| استخدام الكولشيسين الفموي اذا كان استخدام NASIDs غير مناسب  يُستخدم خلال 24-48 ساعة من الهجمة الحادة  استخدام الكولشيسين يسبب السمية و يوجب مراقبة الاستجابة | لا تعالج ارتفاع البولات في حالة الهجمة الحادة |

**معالجة النقرس المزمن:**

|  |  |
| --- | --- |
| بدء استخدام الأدوية التي تنقص البولات في المرضى الذين لديهم هجمة أو أكثر سنوياً | يمكن اضافة الكولشيسين حتى يتم انقاص مستوى البولات في المصل ولا يعود هناك هجمات حادة (6-12 شهر) |
| الأدوية الخافضة للبولات لا يجوز أن تُستخدم خلال هجمة حادة.  Allopurinol هو الخيار الأول بين الأدوية الخافضة للبولات عند معظم المرضى.  استخدام الأدوية المدرة للبولات عند المرضى الذين لديهم حساسية أو عدم تحمل ل Allopurinol و في حالات نقص اطراح البولات مع وظيفة كلوية سليمة | مراقبة مستوى البولات في المصل كل 3-6 شهور و ضبط الجرعة حسب الأعراض |

* 1. **الهجمة الحادة:**

معالجة سريعة و مريحة بجرعة كاملة من NASIDs هي الخط الأول في تدبير الهجمة الحادة. الاسبرين ومشتقاته، كولين سالسيلات بينوريلات (cholinesalicylate benorilate) ،يجب أن يتم تجنبها حيث أنها تتنافس مع حمض البولات بمستوى الاطراح و قد تزيد الهجمة سوءاً. NASIDs سيخفف الألم و الالتهاب و يمكن أن يوقف الهجمة باكراً. الكولشيسين هو بديل و لكن ضمن الخيار الثاني. المرضى الذين يعانون من الأمراض القلبية الوعائية مثل ارتفاع الضغط ،و أولئك الذين يتناولون المدرات في حالات قصور القلب. المرضى الذين يعانون من السمية الهضمية ،النزف ، مشاكل الفشل الكلوي يجب أن يتم علاجهم بالكولشيسين.

العوامل الخافضة لمستوى حمض البول مثل Allopurinol ،مدرات حمض البول مثل probencid, sulfinpyrazone يجب ألّا تُستخدم في علاج الهجمة الحادة. لأن العوامل الخافضة التي تنقص تركيز حمض البول تؤدي إلى تحريك مخزون حمض البول لأن تراكيزه في المصل قد انخفضت. هذا التحريك لحمض البول قد يؤدي إلى تطاول مدة الهجمة الحادة أو قد يحرض هجمة أخرى من التهاب المفاصل النقرسي.

تدبير الهجمة الحادة يكون باستخدام:

* NASIDs و مثبطات cox2 يمكن استخدامها لخط العلاج الأول
* الكولشيسين فعّال جداً و لكن مرغوب به بشكل أقل من NASIDs بسبب بطء هجمة التأثير و التأثيرات الجانبية الخطيرة. و كي يكون العلاج فعّالاً فإنه يجب أن يُعطى بشكل سريع بعد هجمة الأعراض حيث يصبح أقل فعالية بتقدم الوقت. من الممكن أن يتم اعطاء المريض جرعة أو اثنتين من الافيونات المسكنة بينما تأخذ NASIDs تأثيراتها المسكنة
* الستيروئيد: هو خط بديل ل NASIDs أو الكولشيسين يمكن أن يؤدي إلى تحسن سريع في حال كانت الاصابة في مفصل أو اثنين.
  1. **التدبير الوقائي لارتفاع البولات المترافق بالأعراض:**

المراقبة طويلة الأمد لفرط البولات مهم جداً لمنع الهجمات الحادة ،النقرس التوفي الحاد ،التداخل الكلوي وانتاج حصيات حمض البول. تتم التوصية بهذه الطريقة عند المرضى الذين يتعرضون لأكثر من أربعة حوادث في العام بينما آخرون يوصون به بعد هجمة واحدة في سنوياً.

* + 1. **Allopurinol:**

هو دواء خافض للبولات و هو الدواء المختار لتدبير النقرس المزمن. هذا الدواء فعّال جداً عند المرضى الذين يعانون من فرط انتاج البولات أو نقص اطراحها. يستطيع أن يسيطر على الأعراض و كذلك يحمي الوظيفة الكلوية و خاصة في المرضى الذين يعانون من مشاكل عائلية عند المرضى تحت 30 سنة و لا يأخذ مدر و يجب أن يتأكد الطبيب من عدم وجود أي مشاكل استقلابية عند المريض قبل البدء بالمعالجة ب Allopurinol.

المرضى الذين يعانون من النقرس التوفي المزمن يستفيدون من العلاج لحل مشاكل الحصيات عبر المعالجة المديدة.

ينقص Allopurinol انتاج حمض البول عبر تثبيط أنزيم xantine oxidase و هو غير فعّال بحد ذاته و لكن 60-70 % من الجرعة يخضع للاستقلاب الكبدي ليعطي مستقلب فعّال. Allopurinol مستقلبه الأساسي oxypurinol يثبطان تحول الهيبوكزانتين إلى كزانتين و يثبطان أيضاً تحول الكزانتين إلى حمض البول.

الاستجابة ل Allopurinol تنعكس عبر نقص تركيز البولات في المصل و تبدأ بعد يومين من بدء العلاج. يجب التأكد من مستوى البولات 2-3 أسابيع للتأكد من نقصان المستوى.

يسبب Allopurinol عدداً من الآثار الجانبية مثل أعراض حساسية أو يزيد خطر القصور الكلوي ،الطفح الجلدي ،سمية كبدية ،التهاب كلوي خلالي حاد.

يزيد Allopurinol السمية الخلوية للأدوية التي يتم استقلابها بواسطة xantine oxidase. أثناء المعالجة ب Allopurinol يجب انقاص جرعة mercaptopurine, azathioprine ب 50 %. و كذلك Allopurinol يزيد السمية العظمى ل cyclophosphamide.

بما أن زيادة أو نقص التركيز المصلي لحمض البول قد يطيل الهجمة الحادة للنقرس لذلك يجب ألّا نبدأ ب Allopurinol حتى يتم تهدئة الهجمة. يمكن تخفيف خطر تحفيز هجمة حادة عبر المشاركة مع NSAIDs أو الكولشيسين.

* + 1. **Azapropazone:**

رغم أن آلية التأثير غير معروفة فإن azapropazone ينتمي لمجموعة NSAIDs قادر على تخفيض مستوى البولات في المصل.

* + 1. **Febuxostat:**

مثبط غير بوريني لأنزيم xanthine oxidase

* + 1. **العوامل المدرة لحمض البول:**

مثل probenecid, sulfinpyrazone تقدم بديلاً ل Allopurinol، لكن يجب أن يتم تجنبها في حالات الاعتلال الكلوي بحمض البول.

يتداخل probenecid مع الاندوميتاسين و الاسبرين بجرعة عالية يثبط الفعل المدر لحمض البول لكل من probenecid, sulfinpyrazone.

* 1. **النقرس المحدث بفعل الأدوية:**

ارتفاع البولات و النقرس يحصل مع المدرات و خاصة التيازيد في الحالات الممكنة بفضل استخدام مدر اخر. و كذلك مع الأدوية التي تنقص الاطراح الكلوي للبولات مثل الجرعات الضعيفة من الاسبرين و الكحول.

تم تسجيل حالات للنقرس و ارتفاع البولات الحاصل بتأثير سيكلوسبورين. و قد يتسبب omeprazole بحدوث نقرس حاد.

قد تترافق المعالجات الاشعاعية و الكيميائية مع ارتفاع البولات.

1. **العناية بالمريض:**

يجب تنبيه مرضى النقرس حول العوامل التي تحفز ارتفاع البولات مثل الصيام ، السمنة و فرط تناول الكحول. عندما يتم تصحيح هذه المشاكل قد لا يحتاج المريض للعلاج. ارتفاع البولات اللاعرضي قد لا يحتاج لعلاج و لكن يجب التحري عن الوظائف الكلوية. المرضى الذين لديهم عامل خطر للاصابة بهجمة نقرس حادة يتم علاجهم ب NSAIDs ،و يجب اعلامهم ببدء العلاج عند ظهور أول علامة من علامات الهجمة ،مع ضرورة تدريبهم على كيفية تناول NSAIDs و كيفية ضبط الجرعة بما يضمن فعالية العلاج و تجنب التأثيرات الجانبية. و يجب أن يكون المريض على دراية بعدم استخدام الاسبرين و الاستعاضة عنه بالباراسيتامول كمسكن ألم.

على المرضى الذين يتعاطون alluporinol أن يدركوا ضرورة متابعة جرعة واحدة يومياً في حال غياب الاستجابة العرضية. و يجب تنبيههم إلى الآثار الجانبية. على المرضى المعالجين بالأدوية المدرة لحمض البول تناول السوائل بما لا يقل عن 2 لتر يومياً و ذلك لتقليل خطر تشكل الحصيات الكلوية.