



الجمهورية العربية السورية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة المنارة كلية الصيدلة

## التهاب المفاصل الرثياني والفصال العظمي

دراسة أعدت لنيل الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية

إعداد:

رنيم فيصل حبيب

آية محمد صبحي أبيض

إشراف:

د. نغمى حسن

العام الدراسي 2020-2021

## كلمة شكر

في نهاية رحلتنا الدراسية لا يسعنا إلا أن نتقدم بالشكر والامتنان للأيدي الأمانة التي رافقتنا بكل إخلاص ووفاء لإتمام دراستنا ونخصّ بالشكر...  
الدكتورة **نعمى حسن** التي تفضلت مشكورة بالإشراف على مشروعنا هذا وكانت لنا خير سند وعون فيما وصلنا إليه ..

ونتقدم بالشكر لعميد كليتنا **الدكتور محمد هارون** الذي صاغ لنا من علمه حروفاً ومن فكره منارة يشير بها إلى الوجهة الصحيحة للعلم والنجاح..

نهدي لكم جميعاً أسمى عبارات الشكر والتقدير..

## الإهداء

اللهم انفعنا بما علمتنا وانفع بنا يا ربنا بما تحب وترضى  
القلب يدري والله يعلم سبيل نجاح خضته مع الزمن بدايته لأرواح وقفت إلى  
جانبي...

إلى من زرع ثقته في صميم كياني فنذرت ألا اخذله ما حبيت...حفظت توصياته  
كلها وجعلتها دستور عمري...سرت على نهجه واحترمت كل رغباته...  
هو الرجل الوحيد الذي أدين له بالفضل في عمري...

### إليك والدي الغالي

صديقة الخطوة الأولى، العمر المليء بالحب... حبيبة الروح وسرور القلب...  
إلى نجمتي المضيئة وغيمتي الناعمة، زهرة عمري وشمسي الدافئة عوضي  
والوحيدة التي تغني عن الجميع...

### إليك والدي جميلتي

شقيقة الروح وتوأما...سكرتي الجميلة...زينة بيتنا...القلب الكبير الحنون الذي  
يحتضن الجميع...

### أختي الغالية راما

إلى من أرى التفاؤل بعينه...والكون بوجوده جانبي...إلى شعلة النور...

### أخي الغالي أحمد

إلى توأمي الصغير الذي يصغرنني بكثير فراشة عمري وبهجة قلبي...

### أخي الغالي محمد

إلى آخر عنقودنا...صغيرتي المدللة...وردتي الجميلة...

### أختي الغالية زينة

## الإهداء

سندي الأول في الحياة.. من علمني الإصرار والمثابرة.. من رسم لي المستقبل  
بخطوط من الحب والثقة.. من بذل جهد السنين وصاغ من تعبهِ دروباً لأسير بها  
على طريق العلم.. السراج الوضء الذي لا يخبو نوره.. الرجل العظيم الذي لن  
تنصفه كل كلمات الشكر..

### أبي الغالي

الروح التي عاشت بها روعي.. الشمعة التي احترقت لتتير دربي.. الشفاه التي  
أكثرت الدعاء لي كلما نطقت.. القلب الطاهر والنفس الطيبة.. التي نذرت عمرها  
عطاءً وتفانياً ومحبة.. بلسم جراحي والنبع الذي يرويني بأسمى معاني الحب  
والتضحية..

### أمي الغالية

سندي و فخري.. ضلعي الثابت الذي لا يميل.. رفيق طفولتي وأول  
أصدقائي.. عزوتي وذلك الجبل الذي أستند عليه عند الشدائد ..

### أخي الغالي علي

قطعة من الروح تورد لي الحياة تفيض حياً ونقاء.. ملاكي الصغير صاحبة الوجه  
البريء والابتسامة الرائعة.. صوت الفرح والأمل في حياتي..

### أختي الغالية رهام

إلى كل من كان عوناً ودعماً لي للوصول إلى ما أنا عليه وتحقيق هدفي وغايتي  
.. إلى جميع أهلي وأقاربي وأصدقائي..

## Contents

2	الملخص
4	الوبائيات
5	الأسباب والفيزيولوجيا المرضية
6	التظاهرات السريرية
8	التشخيص
9	الفحوصات
11	نشاط المرض
13	العلاج
15	العلاج الدوائي
16	الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض (التقليدية / الاصطناعية)
21	مضادات الرثية التقليدية الأخرى المعدلة للأمراض
22	القشرانيات السكرية
23	مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
25	العلاجات البيولوجية المستخدمة في التهاب المفاصل الرثياني
26	مثبطات العامل المنخر للورم
32	الأدوية البيولوجية غير TNFi
38	الأدوية الهدافية المعدلة لالتهاب المفاصل الروماتيزمي
40	مسار علاج التهاب المفاصل الروماتيزمي
41	التهاب المفاصل الروماتيزمي والحمل
43	الفصال العظمي Osteoarthritis
43	الوبائيات
44	الفيزيولوجيا المرضية
44	المسببات المرضية
45	التشخيص
46	تدبير المرض والسيطرة عليه
46	العلاج غير الدوائي
50	التدبير المستقبلي للمرض
52	حالات سريرية
55	المراجع

## الملخص:

التهاب المفاصل الرثياني RA هو مرض مناعي ذاتي مزمن غير معروف السبب بوضوح، يصيب حوالي 1% من سكان العالم بعمر 40 إلى 70 عام حيث يصيب النساء بحوالي مرتين إلى أربع مرات أكثر من الرجال.

لا يوجد علاج لالتهاب المفاصل الرثياني ولكن عند تشخيص المرض يجب البدء مباشرة بالأدوية المضادة للريثية والمعدلة للمرض DMARDs والتي تشمل DMARDs التقليدية مثل الميتوتريكسات وDMARDs البيولوجية مثل مثبطات العامل المنخر للورم والأدوية الهدفية مثل Baricitinib وTofacitinib بالإضافة لذلك يتم البدء باستخدام القشرانيات السكرية بانتظار مفعول DMARDs، إن الهدف الأهم هو الحصول على هدأة سريرية وتخفيض نشاط المرض.

بعد الفصال العظمي اضطراب تنكسي مجهول السبب، يصيب المفاصل ويؤثر بشكل كبير على مفصل الركبة والورك واليدين والعمود الفقري وهو أكثر الحالات العضلية الهيكلية شيوعاً عند كبار السن.

تشمل عوامل الخطورة للإصابة به التقدم بالعمر والسمنة والجنس وكثافة العظام المنخفضة وإصابة المفاصل والولادة والوراثة، لم يتم إثبات أية علاجات طبية لمنع أو تأخير المرض حيث تشكل التدابير غير الدوائية مثل تخفيض الوزن وبرامج التمارين المنتظمة والمساعدات الداعمة الأساس في تدبير المرض ويمكن استخدام الباراسيتامول والأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية الموضعية أو الفموية كمساعدات لتوفير تخفيف معتدل للأعراض. إضافة إلى ما ذكر فقد حسن العلاج باستخدام البلازما الغنية بالصفائح الدموية PRP من الألم والوظيفة الجسدية ونوعية الحياة لدى المرضى.

## **Abstract:**

Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease of unknown cause that affects about 1% of the world's population aged 40 to 70 years, affecting women about two to four times more often than men.

There is no cure for RA, but when the disease is diagnosed; DMARDs should be started immediately, which include traditional DMARDs such as methotrexate, biological DMARDs such as tumor necrosis factor inhibitors, and target drugs such as Baricitinib and Tofacitinib. .

Osteoarthritis is a degenerative disorder of unknown cause that affects the joints and greatly affects the knee, hip, hands and spine joints. It is the most common musculoskeletal condition in the elderly.

Risk factors include advancing age, obesity, gender, decreased bone density, joint injury, childbirth, and heredity. No medical treatments have been proven to prevent or delay the disease. Non-pharmacological measures such as weight reduction, regular exercise programs, and supportive aids form the basis of disease management. Paracetamol and anti-inflammatory drugs can be used. Topical or oral NSAIDs as an aid to provide moderate symptomatic relief. In addition, treatment with platelet-rich plasma (PRP) improved pain, physical function, and quality of life in patients with osteoarthritis.

## التهاب المفاصل الرثياني والفصال العظمي

### التهاب المفاصل الرثياني

التهاب المفاصل الرثياني (RA) هو مرض مناعي ذاتي مزمن يتميز بالتهاب الغشاء الزليلي للمفاصل مع عدد من علامات التأثيرات الجهازية الإضافية الناتجة عن الاستجابة المناعية غير الطبيعية والتهاب الثانوي. تشمل المفاصل الأكثر إصابة المفاصل بين السلامية الدانية (PIPS) والمفاصل السنعية السلامية (MCPS) لليدين والمعصمين والركبتين والكاحلين والمفاصل الصغيرة في القدمين. إنه ليس مرضاً يصيب المفاصل فقط؛ فقد نشاهد التظاهرات خارج المفصالية على الرنتين والجلد والدم والعينين وأعضاء أخرى من الجسم. لا يوجد علاج للداء الرثياني RA وإنما في المرض المبكر، يهدف التدبير إلى قمع نشاط المرض والحث على الشفاء، ومنع فقد الوظيفة، والسيطرة على تلف المفاصل والألم وتعزيز التدبير الذاتي. يجب أن نبدأ بالأدوية المضادة للرثية المعدلة للمرض (DMARDS) عند التشخيص وتعديلها في الوقت المناسب لتحقيق الهدف بالهدأة السريرية. في حالة المرض المستقر، يجب أن يعالج التدبير المضاعفات والأمراض المرافقة وكذلك تأثير الحالة على نوعية حياة الشخص.

### الوبائيات

يتأثر حوالي 1% من سكان العالم بمرض التهاب المفاصل الرثياني. تشير التقديرات إلى أن هناك حوالي 400.000 شخص مصاب بالتهاب المفاصل الرثياني في الولايات المتحدة، ومن هؤلاء 15% تقريباً يعانون من مرض شديد (المعهد الوطني للتميز في الرعاية الصحية [NICE]). ينتشر التهاب المفاصل الرثياني بين النساء بمعدل مرتين إلى أربع مرات أكثر من الرجال ويمكن أن يتطور في أي عمر، ولكن ذروة ظهوره في الولايات المتحدة تتراوح بين 40 و70 عاماً. يعاني مرضى التهاب المفاصل الرثياني من قصر متوسط العمر المتوقع وزيادة خطر الإصابة بأمراض أخرى بما في ذلك أمراض القلب والأوعية الدموية والأمراض الخبيثة (مثل اللفوما). يرتبط الإنذار السيء بعامل رثياني إيجابي (RF)، وواسمات التهابية مرتفعة، وتلف مبكر بالمفصل يظهر شعاعياً ووجود مفاصل حساسة للألم/متورمة. إن الإحالة المبكرة إلى أخصائي أمراض المفاصل ضرورية.

## الأسباب والفيزيولوجيا المرضية

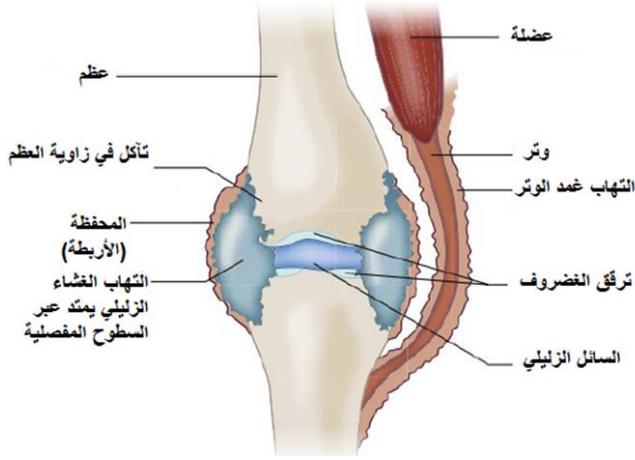
لا يزال سبب التهاب المفاصل الرثياني غير واضح، حيث تلعب العوامل الهرمونية والوراثية والبيئية دوراً رئيسياً. تساهم العوامل الوراثية بنسبة 53-65% من خطر الإصابة بهذا المرض.

يرتبط الأليل HLA-DR4 بكل من تطور وشدة التهاب المفاصل الرثياني. يوجد الآن قدر كبير من العمل الذي حدد وجود صلة بين التدخين وحدوث التهاب المفاصل الرثياني. لقد ثبت أن التدخين يقلل من معدلات الشفاء لدى الرجال والنساء، لكنه يتسبب أيضاً في انخفاض أكبر في الاستجابة للعلاج لدى الذكور من مرضى التهاب المفاصل الرثياني.

حددت الأبحاث الحديثة وجود علاقة بين التهاب ما حول السن وRA، على الرغم من أنه من غير الواضح ما إذا كان مرض الأسنان هو مُطلق لالتهاب المفاصل الرثياني، أو عامل انتشار، أو أحد أهداف المناعة الذاتية أو للأسباب الثلاثة معاً. كما تم العثور على ارتباط بين ميكروبات الأمعاء (والمناطق المخاطية الأخرى) ونشاط التهاب المفاصل الرثياني عند المرضى في الصين؛ على وجه التحديد، ارتبطت بعض الكائنات الحية بالتغيرات في نشاط المرض.

من الناحية التشريحية المرضية، يتميز التهاب المفاصل الرثياني بتسلل مجموعة من الخلايا الالتهابية إلى المفصل وفي هذه الحالة يصبح الغشاء الزليلي، الذي يكون عادةً لا خلوي، غزير بالأوعية الدموية ومتضخم محدثاً ما يُسمى بتكوّن عقيدات (pannus)، كما هو مبين في الشكل 1. هناك تكاثر في أرومات الليف الزليلية وزيادة في عدد الخلايا الالتهابية الموجودة داخل المفصل. تشمل الخلايا الالتهابية المشاركة في التهاب المفاصل الرثياني الخلايا التائية (في الغالب الخلايا المساعدة CD4)، والخلايا البائية، والبلازميات. يتم إطلاق السيتوكينات من قبل الخلايا التي تحرض الغشاء الزليلي لإطلاق الأنزيمات الحالة للبروتين، مما يؤدي إلى تدمير العظام والغضاريف.

تشمل السيتوكينات المشاركة في التهاب المفاصل الرثياني عامل نخر الورم  $(TNF)-\alpha$  وIL-1 (interleukin-1) وIL-6 وعامل تحفيز مستعمرة الخلايا المحببة. وتلعب هذه العوامل دوراً حاسماً في التفاعل المؤازر للالتهاب.



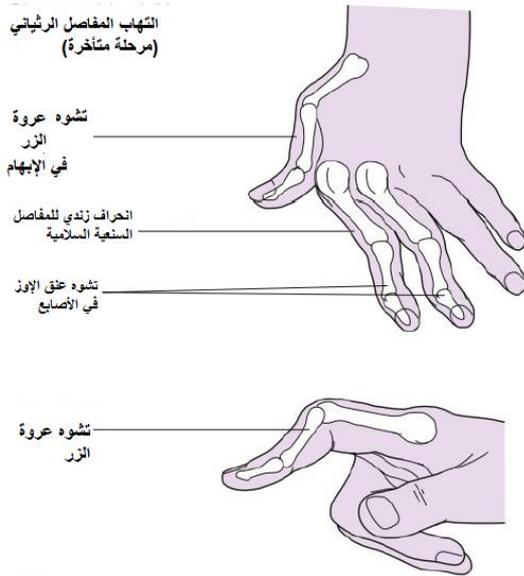
**الشكل 1:** مفصل مصاب بالتهاب المفاصل الرثياني. يمتد التهاب الغشاء الزليلي عبر سطح المفصل مشكلاً تورم "pannus". هناك ترقق لاحق للغضروف وتآكل عظمي.

### التظاهرات السريرية

هناك أنماط مختلفة للتظاهر السريري لالتهاب المفاصل الرثياني فقد يظهر المرض على شكل التهاب مفاصل متعدد المفاصل مع بداية تدريجية متقطعة أو هاجر يصيب مفاصل أخرى أو وحيد المفصل. بالإضافة إلى ذلك، قد تظهر مظاهر خارج مفصليّة (الإطار 1) ترتبط السمات خارج المفصل بالإنذار السيء، ولكنها أقل شيوعاً الآن بسبب التشخيص المبكر للمرض وتقديم العلاج المناسب DMARD في وقت مبكر.

**الإطار 1: أمثلة على التظاهرات خارج المفصالية لالتهاب المفاصل الرثياني**

- الداء النشواني
- متلازمة النفق الرسغي
- التهاب ظاهر الصلبة
- متلازمة felty's
- الحمى
- اعتلال عقد لمفية
- عقيدات؛ قد يكون تحت الجلد أو داخل الرئتين أو العينين أو القلب
- هشاشة العظام
- التهاب التامور
- انصباب الجنب والتامور
- التهاب الصلبة
- التهاب الأوعية الدموية



**الشكل 2: انحراف زندي نموذجي وتشوه عنق الإوز وعروة الزر.**

عادة ما يكون ظهور المرض مخاتل مع الأعراض المسيطرة مثل الألم والصلابة والتورم. عادةً ما تتأثر المفاصل السنية السليمة، ما بين السليامات و PIPS للأصابع، والمفاصل بين السليامية في الإبهام والمعصمين والمفاصل المشطية السليامية في أصابع القدم، خلال المراحل المبكرة من المرض. يظهر **الشكل 2** التشوهات المرتبطة ب RA والتي تؤثر على مفاصل متعددة في اليدين.

تتأثر أيضاً مفاصل أخرى في الأطراف العلوية والسفلية، مثل المرفقين والكتفين والركبتين. قد تستمر الصلابة الصباحية لمدة 30 دقيقة إلى عدة ساعات ويعكس عادة شدة التهاب المفاصل. يعاني ما يصل إلى ثلث المرضى أيضاً من ألم عضلي واضح، وإرهاق، وحمل منخفضة الدرجة، ونقص في الوزن، واكتئاب عند بداية المرض. يُظهر التهاب المفاصل الرثياني تبايناً ملحوظاً في التعبير السريري لدى المرضى الأفراد في كل من عدد ونمط المفاصل المصابة، وتطور المرض وسرعة تلف المفاصل. قد لا ينحسر نشاط المرض في 10-20% من الحالات. تم الإبلاغ عن هداة في نسبة صغيرة من المرضى ولكنها عادة ما تكون نادرة بدون DMARDS.

### التشخيص

يتم إجراء التشخيص السريري لالتهاب المفاصل الرثياني بناءً على سوابق المريض والأعراض الحالية والنتائج السريرية ويعتبر تاريخ العائلة مفيداً، بالإضافة إلى الاستقصاءات بما في ذلك الفحوص الدموية والتصوير بالأمواج فوق الصوتية لوجود التهاب الغشاء المفصلي والأشعة السينية. يشير وجود تخرب في المفصل إلى أن المرض قد يكون نشطاً لفترة من الوقت قبل إجراء التشخيص الأساسي.

إن التركيز على التشخيص المبكر والعلاج مهم للغاية لمنع نشاط المرض ومدته وتخرب المفاصل في النهاية. تستخدم الجامعة الأمريكية لأمراض المفاصل (ACR) والرابطة الأوروبية لعلاج الروماتيزم (EULAR) الخوارزمية القائمة على النقاط في تشخيص التهاب المفاصل الرثياني. يتكون نظام النقاط من أربع فئات، A-D (الجدول 1)، ويلزم الحصول على 6 نقاط على الأقل من 10 نقاط لتشخيص التهاب المفاصل الرثياني. تتضمن القياسات عدد ونوع المفاصل المتأثرة الاختبارات المصلية للمريض (العامل الرثياني RF والأجسام المضادة للسيرولين)، ووجود ارتفاع بروتينات الطور الحاد (البروتين الارتفاعي C [CRP] وسرعة التفتل [ESR]) ومدة الأعراض.

## الفحوصات

### الواسمات الالتهابية

عادة ما تكون الواسمات الالتهابية، بما في ذلك CRP و ESR، مرتفعة في المرض النشط وتكون مفيدة لمراقبة الاستجابة للعلاج. وتجدر الإشارة إلى أن بروتين C التفاعلي (CRP) و (ESR) غير نوعيين وقد يرتفعان نتيجة لأمراض أخرى بما في ذلك الانتان والأورام الخبيثة.

### المصلية

كان العامل الرثياني RF المصلي هو الضد البدني المعروف في التهاب المفاصل الرثياني. وهو جسم مضاد ضد جزء Fc من الغلوبولين المناعي (IgG). يتحد RF و IgG لتكوين معقدات تساهم في الحدوث المرضية للمرض. على الرغم من استخدامه كاختبار في تشخيص التهاب المفاصل الرثياني، فقد تكون النتيجة الإيجابية ناتجة عن سبب آخر والنتيجة السلبية لا تستبعد تشخيص التهاب المفاصل الرثياني. إن ما يقرب 80% من الأفراد المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني إيجابي العامل الرثياني، وقد يسبق ظهور الأعراض بسنوات. يرتبط وجود العامل الرثياني في التهاب المفاصل الرثياني بسوء الإنذار.

تشمل الحالات الأخرى المرتبطة بارتفاع العامل الرثياني التهاب الكبد المزمن، التشمع الصفراوي البدني، الانتانات الفيروسية المزمنة، التهاب الشغاف الجرثومي، اللوكيميا، التهاب الجلد والعضلات، داء كثرة الوحيدات الانتاني، الصلابة الجهازية، والذئبة الحمامية الجهازية (SLE).

يعتبر ارتفاع الأجسام المضادة للسيترولين anti-citrullinated peptide (ACPAs) antibodies، والتي تسمى أيضاً anti-citrullinated protein antibodies (anti-CCPs)، علامة على التهاب المفاصل الرثياني. إن المستضد الذي يتم التعرف عليه هو السيترولين الناتج عن الأرجينين بواسطة التعديلات الحاصلة بعد النسخ، وله نوعية أعلى في التمييز بين التهاب المفاصل الرثياني وأمراض الروماتيزم الأخرى.

غالباً ما يسبق وجود ACPA / anti-CCP، مثل RF، ظهور الأعراض بسنوات. يبدو أن وجود ACPAs / anti-CCPs ينبئ بشدة بالتطور المستقبلي لـ RA في كل من الأفراد الأصحاء والمرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل غير المتمايز. يميل الأفراد الذين لديهم ACPAs / anti-CCPs

إلى أن يمتلكوا إنذار أسوأ مع زيادة مستوى تلف المفاصل وانخفاض معدلات الهدأة مقارنة بالأشخاص غير الحاملين لهذه الأضداد.

### الأجسام المضادة الذاتية

الأجسام المضادة للنواة (ANAs) هي علامة بارزة في أمراض المناعة الذاتية الروماتيزمية. يلعب اكتشاف هذه الأجسام المضادة وملاحظتها المختلفة جزءاً مهماً من عملية التشخيص. ANAs هي مجموعة متنوعة من الأجسام المضادة، غالباً ما يتم توجيهها إلى معقدات خلوية كبيرة تحتوي على مكونات البروتين والحمض النووي. تتفاعل ANAs الأكثر شيوعاً مع مكونات الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين (DNA) أو (RNA).

تكون الأضداد الذاتية ذات قيمة في الحالات التي يكون فيها التعبير السريري لمرض مثل الذئبة الحمامية غير مكتمل؛ إن وجود قيمة ANA معينة يمكن أن تكون مشخصة للذئبة الحمامية.

### فحوصات الدم الأخرى

تشمل الفحوصات المخبرية غير الطبيعية الأخرى ارتفاع الفوسفاتاز القلوية، وارتفاع عدد الصفائح الدموية، وزيادة لزوجة البلازما، وانخفاض ألبومين المصل، وفقر الدم سوي الصبغ سوي الحجم. يرتفع عدد كريات الدم البيضاء، وخاصة العدلات، في المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل وترتفع عندما يكون المريض معالج بالستيروئيدات القشرية.

الجدول 1: الجامعة الأمريكية لطب المفاصل/ خوارزمية الرباطة الأوروبية لعلاج الروماتيزم

(EULAR) القائمة على النقاط في تشخيص التهاب المفاصل الرثياني

معايير تصنيف التهاب المفاصل الرثياني (خوارزمية معتمدة على النقاط: يتكون نظام النقاط من أربع فئات، (A-D) ويلزم الحصول على 6/10 لتشخيص المريض على أنه مصاب بالتهاب المفاصل الرثياني.

النقاط	إصابة المفاصل	A
0	مفصل واحد كبير	
1	2-10 مفاصل كبيرة	
2	1-3 مفاصل صغيرة (مع أو بدون إصابة مفاصل كبيرة)	
3	4-10 مفاصل صغيرة (مع أو بدون إصابة مفاصل كبيرة)	
5	< من 10 مفاصل (واحد صغير على الأقل)	
النقاط	المصلية (مطلوب نتيجة اختبار واحد من أجل التصنيف)	B
0	RF سلبي و ACPA سلبي	
2	RF إيجابي بشكل طفيف أو ACPA إيجابي بشكل طفيف	
3	RF إيجابي بشكل مرتفع أو ACPA إيجابي بشكل مرتفع	
النقاط	مؤشرات الالتهاب الحاد (مطلوب نتيجة اختبار واحد من أجل التصنيف)	C
0	CRP طبيعي و ESR طبيعي	
1	CRP غير طبيعي و ESR غير طبيعية	
النقاط	مدة الأعراض	D
0	> 6 أسابيع	
1	≤ 6 أسابيع	

#### نشاط المرض

يمكن تقييم مستوى نشاط المرض لدى المريض من خلال نتيجة نشاط المرض البالغة 28 مفصلاً (DAS28) (الإطار 2). تُحسب القيمة من خلال عدد المفاصل المؤلمة والمتورمة، و ESR أو CRP للمريض، وتقييم المريض ذاتياً للحالة الصحية العامة وفقاً لمقياس بصري 100mm. تشير الدرجة

<5.1 إلى نشاط مرض مرتفع، وتشير 3.2 وما يصل إلى 5.1 إلى نشاط معتدل للمرض، فيما بين 3.2 و2.6 تشير إلى نشاط مرض منخفض، بينما يشير >2.6 إلى هدأة.

غالباً ما تستخدم نتيجة **DAS28** لتحديد موعد بدء العلاج بالعلاج البيولوجي ولتقييم استجابة المريض لهذا العلاج. في الولايات المتحدة، يتطلب NICE أن يكون DAS28 للمريض أكبر من 5.1 قبل السماح بالعلاج البيولوجي.

ومع ذلك، توجد عيوب مرتبطة باستخدام DAS28، فقد لا يكون لدى بعض المرضى علامات التهاب شديدة بشكل خاص ولكنهم لا يزالون يعانون من مرض شديد، وقد يختلف المرضى في إدراكهم والإبلاغ عن وضعهم الصحي العام، والعوامل الثانوية غير الالتهابية مثل وجود مرض تنكسي يمكن أن يبالغ في تقدير DAS28.

طورت EULAR معايير لتقييم درجة التغيير في DAS28 لتحديد العلاج الجيد أو المعتدل أو عدم الاستجابة (الجدول 2). يسمح NICE باستمرار العلاج بالعلاج البيولوجي فقط إذا كان هناك استجابة EULAR معتدلة بعد 6 أشهر من بدء العلاج. غالباً ما تستخدم التجارب السريرية التي تقيم فعالية العلاجات لتدبير التهاب المفاصل الرثياني معايير استجابة ACR (الإطار 3). يتطلب هذا تحسناً محدداً في عدد المفاصل المؤلمة، وعدد المفاصل المتورمة، وتقييمات شاملة، والألم، والإعاقة، وواسمات المرحلة الحادة، على سبيل المثال، ESR أو CRP. يمثل ACR20 تحسناً بنسبة 20% في درجة خط الأساس لـ ACR للمريض. عادة ما يكون هذا هو الحد الأدنى من معايير الفعالية للطب الذي يتم تغييره في تجربة سريرية لـ RA عند مقارنته بالدواء الوهمي أو العلاج الدوائي المقارن. قد يتم أيضاً إصدار ACR50 وACR70 ويمثلان تحسناً نسبياً من خط الأساس بنسبة 50% و70% على التوالي.

الجدول 2: معايير EULAR للاستجابة			
← تحسن DAS28			
↓ DAS28 الحالي	< 1.2	>1.2-0.6	≤ 0.6
≥ 3.2	استجابة جيدة	استجابة متوسطة	لا استجابة
< 3.2-5.1	استجابة متوسطة	استجابة متوسطة	لا استجابة
< 5.1	استجابة متوسطة	لا استجابة	لا استجابة

## الإطار 2. ملخص معايير DAS28 في تقييم التهاب المفاصل الرثياني

DAS28 عبارة عن صيغة مركبة. يتم استخدام أربعة معايير لحساب درجة خطورة المرض:

1. عدد المفاصل المتورمة من إجمالي 28 مفصلاً محدداً.

2. عدد المفاصل سهلة الكسر (الهشة Tender) من إجمالي 28 مفصلاً محدداً.

3. مستوى ESR أو CRP

4. تنبؤ المريض بمدى صحته أو شعوره الحسن، بحيث يكون الصفر في أفضل حالاته و100 في أسوأ حالاته.

تستخدم الآلات الحاسبة المبرمجة لتحديد DAS28 النهائي.

لا يأخذ DAS28 في الاعتبار السمات الأخرى لمرض المريض، مثل التهاب الغشاء المفصلي والأعراض السريرية الأخرى.

نشاط مرض مرتفع:  $DAS28 > 5.1$

نشاط مرض معتدل:  $3.2-5.1 > DAS28$  نشاط مرض منخفض:  $2.6-3.2 > DAS28$

هدأة:  $DAS28 < 2.6$

## العلاج

هناك أربعة أهداف أساسية في علاج التهاب المفاصل الرثياني:

- تخفيف الأعراض بما في ذلك السيطرة على الألم.
- إبطاء تلف المفاصل أو الوقاية منه، والحفاظ على القدرة الوظيفية وتحسينها.
- تحقيق هدأة المرض والمحافظة عليها.

يجب أن يهدف العلاج إلى الوصول إلى هدف هدأة أو نشاط مرض منخفض في كل مريض؛ ومن الناحية المثالية، يجب تحقيق ذلك خلال الأشهر الستة الأولى من بدء العلاج. تعرف الهدأة السريرية من خلال عدم وجود علامات وأعراض نشاط مرض التهابي كبير. وقد اقترحت ACR / EULAR تعريفين لتحديد الهدأة في RA لاستخدامهما في التجارب السريرية. الأول هو تعريف قائم على منطقية، كما هو موضح في الإطار 3؛ والآخر هو مؤشر مركب لـ RA، مؤشر نشاط المرض البسيط.

يجب تحديد هدف نشاط المرض عند جميع المرضى في بداية العلاج وإجراء التعديلات لتحقيق هذا الهدف. قد يستغرق الأمر ما يصل إلى 6 أشهر لمعرفة الفائدة الكاملة للأدوية المعدلة للمرض، ولكن يوصى بتقييم الاستجابة الأولية في مرحلة 3 أشهر فإذا كان لدى الفرد استجابة طفيفة فقط أو لم يكن لديه

استجابة في مرحلة 3 أشهر، فمن غير المرجح أن يصل إلى هدف الهدأة في 6 اشهر. يجب أن يكون لدى المرضى إمكانية الوصول إلى فريق متعدد التخصصات (MDT) لمعالجة الجوانب الدوائية وغير الدوائية لتدبير المرض. إن التعليم مهم للغاية لأن المرضى يتعاملون بشكل أفضل إذا فهموا حالتهم ويكون لديهم توقعات واقعية لفوائد وعيوب استراتيجيات العلاج الخاصة بهم ومن المهم أن يتم الاتفاق على أي قرار علاجي مع المريض. يشمل صنع القرار المشترك الحاجة إلى إعلام المريض بمخاطر التهاب المفاصل الرثياني وفوائد الوصول إلى حالات نشاط المرض المستهدف، فضلاً عن مزايا وعيوب العلاجات المعنية. يجب اعطاء الفرد إمكانية اتخاذ قرارات فعالة بشأن علاجه أو أهدافه العلاجية بالتزامن مع العلاج متعدد التخصصات. قد يحتاج المرضى إلى دعم نفسي واستشارات وظيفية لمساعدتهم على التكيف مع حالتهم. يهدف العلاج الوظيفي إلى تقديم الدعم والمساعدة للسماح للمرضى بتحسين وظائفهم والحد من الإعاقة في أنشطة حياتهم اليومية ويتضمن ذلك أجهزة لتخفيف المهام التي قد تكون مزعجة لأولئك الذين لديهم مهارة يدوية محدودة، مثل لف الأغطية لفتح الزجاجات.

يشمل العلاج الطبيعي تقييم الوظيفة وتصميم برنامج للمساعدة في تخفيف الآلام وإعادة التأهيل. يجب أن يهدف البرنامج إلى تحسين اللياقة العامة من خلال التمارين المنتظمة، وتمارين مخصصة للمريض بشكل فردي لتعزيز مرونة المفاصل وقوة العضلات.

### الإطار 3: تعريف الكلية الأمريكية لأمراض المفاصل/ الرابطة الأوروبية لعلاج الروماتيزم للهدأة في التجارب السريرية لالتهاب المفاصل الرثياني

التعريف المعتمد على المنطقية في أي وقت، يجب أن يستوفي المريض كل مما يلي:

- عدد المفاصل سهلة الكسر  $\geq 1$
- عدد المفاصل متورمة  $\geq 1$
- $1\text{mg/dl} \geq \text{CRP}$
- تقييم المريض الشامل  $\geq 1$  (على مقياس 0-10)

مؤشر درجات نشاط المرض البسيط  $> 3.3$  في أي وقت:

المجموع البسيط لعدد المفاصل سهلة الكسر (باستخدام 28 مفصل)، عدد المفاصل المتورمة (باستخدام 28 مفصل)، التقييم الكامل للمريض (مقياس 0-10)، التقييم الكامل للطبيب (مقياس 0-10) ومستوى CRP (mg/dl).

## العلاج الدوائي

يستخدم مصطلح الأدوية المضادة للربو المعدلة للمرض DMARD لوصف الأدوية المستخدمة في تدبير التهاب المفاصل الرثياني. لتصنيف الدواء على أنه DMARD، يجب أن يكون قادراً على إثبات قدرته على منع الضرر الهيكلي للغضروف والعظام. تاريخياً، كانت هناك فئة واحدة فقط من DMARD، ولكن نظراً لإدخال الأدوية البيولوجية التي تغير سير المرض والعوامل المصنعة الهدفية الجديدة، توجد الآن ثلاث فئات من DMARD.

**الفئة الأولى** هي DMARDs المصنعة التقليدية (csDMARDs)، مثل الميتوتريكسات والهيدروكسي كلوروكين والسلفاسالازين والليفلونوميد والتي تم استخدامها لعقود من أجل تدبير RA.

**الفئة الثانية** من DMARDs هي الأدوية البيولوجية (bDMARDs)، مثل مثبطات العامل المنخر للورم (TNFi)، abatacept، rituximab، ومثبطات IL-6 (tocilizumab و sarilumab).

في الأونة الأخيرة، تم إدخال مجموعة جديدة من الأدوية **الفئة الثالثة**، والتي تثبط إنزيم JAK-Kinase (baricitinib و tofacitinib). تم تعريف هذه على أنها DMARDs الاصطناعية الهدفية (tsDMARDs). يمكن استخدام جرعات منخفضة من الستيروئيدات القشرية كجزء من إستراتيجية العلاج الأولى (أول 6 أشهر)، بالاشتراك مع csDMARDs، أثناء انتظار البداية العلاجية لـ csDMARD.

لقد تغير دور مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) في تدبير التهاب المفاصل الرثياني بشكل كبير خلال العقد الماضي. تقليدياً، فقد كانت تستخدم بحسب الهرم العلاجي ولفترة طويلة من الزمن كعلاج أولي مساعد لعدة سنوات ثم استخدام DMARDs عندما لا يتم السيطرة على المرض. لقد تم استبدال هذا النهج الآن بالعلاج المبكر مع csDMARDs متبوعاً بـ bDMARDs لوجود دليل على أن معظم المرضى يصابون بتخرب المفاصل خلال أول سنتين من مرضهم. على الرغم من ذلك، لا يزال وصف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مستمراً لأن DMARDs لا يزال غير مستخدم على النحو الأمثل. في حالة وجود آلام التهابية متبقية، تكون مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية فعالة في تقليل الصلابة والتورم المرتبط بذلك. من المهم أن أي استخدام لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية يجب ألا يخفي الحاجة إلى تعديل csDMARDs.

البحث جار فيما يتعلق بتقليل جرعة DMARDs بمجرد تحقيق هدف هدأة المرض. تشير النتائج إلى أنه قد يتم تقليل العلاجات والحفاظ على الهدأة في مجموعة معينة من المرضى. إذا كان الفرد قد حقق فترة طويلة من الهدأة على csDMARDs و bDMARDs مجتمعة، في غياب الستيروئيدات القشرية، يمكن النظر في إنقاص جرعة bDMARDs.

قد يوافق أخصائي المفاصل بالتشاور مع المريض على خطة تناقص فردية.

### الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض (التقليدية / الاصطناعية):

يمكن أن يؤدي التدخل العلاجي المبكر باستخدام csDMARDs إلى تحسين نتائج المرضى وتقليل تطور المرض. يجب أن يبدأ جميع المرضى الذين لديهم تشخيص مؤكد لـ RA باستخدام csDMARD. تستخدم csDMARDs بشكل شائع في تدبير RA وتشمل الميتوتريكسات والليفونوميد والسلفاسالازين والهيدروكسي كلوروكين (الجدول 3).

لا توفر csDMARDs تخفيفاً للألم ولكنها تكبح سير المرض وإن لهذه الادوية تأخر في بدء الفعل لذلك يمكن أن يستغرق الأمر من 4 إلى 6 أسابيع قبل أن يبدأ المريض في رؤية الاستجابة، وحتى 4-6 أشهر قبل تحقيق الاستجابة الكاملة. إن الآلية الدقيقة لعمل هذه الأدوية غير واضحة. هناك دليل جيد على أن csDMARDs تثبط نشاط السيتوكينات الالتهابية وقد ثبت أن الميتوتريكسات والليفونوميد يثبطان أيضاً الخلايا التائية. قد تختلف الممارسة فيما يتعلق باستخدام الجمع أو العلاج الأحادي csDMARD بعد التشخيص.

تشجع NICE على استخدام مشاركة من csDMARD، بما في ذلك الميتوتريكسات، في التهاب المفاصل الرثياني المشخص حديثاً وعندما يكون العلاج المركب csDMARD غير ممكن بسبب الأمراض المرافقة، يمكن البدء بالعلاج الأحادي csDMARD بالتصعيد السريع إلى جرعة فعالة سريرياً.

تنص إرشادات EULAR على أن كلا من العلاج الأحادي أو المشارك مع csDMARDs فعالان. وينبغي مراعاة تفضيلات المريض وتوقعاته للأثار الضارة عند مناقشة خيارات العلاج. من الناحية المثالية يجب أن يشمل العلاج المركب الميتوتريكسات مع csDMARDs الأخرى لأن المشاركات الأخرى لم يتم دراستها بشكل كافي. سواء باستخدام العلاج المركب أو العلاج الأحادي، من المهم أن تكون هناك مراقبة متكررة لنشاط المرض مع معايرة الجرعة في الوقت المناسب وإدخال علاجات جديدة للوصول للهدف العلاجي المثالي للهدأة.

**الجدول 3: الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض التقليدية والمصنعة المستخدمة في علاج الداء الرثياني**

الاسم	الجرعة	الآثار الجانبية	المراقبة الأساسية	المراقبة على المدى الطويل	الزمن
هيدروكسي كلوروكين	200-400 mg/day	سمية عينية، اضطرابات بصرية وهضمية	تعداد عام معدل رشح كبي وظائف الكبد حدة البصر	مراقبة سنوية للبصر	2-3 أشهر
ليفونوميدي	10-20mg/day جرعة التحميل لا تعطى لآثاره الهضمية	فقد وزن، ارتفاع ضغطه اضطرابات هضمية، تثبيط نقي	تعداد عام معدل الرشح الكبي وظائف الكبد ضغط الدم الوزن	التحاليل الثلاثة الأولى كل أسبوعين حتى يتم وضع المريض على جرعة ثابتة لـ 6 أسابيع ثم شهرياً لمدة سنة ثم يتم تقليل تواتر المراقبة حسب حالة المريض والحالة الكلوية	8-12 أسبوع
ميثوتركسات	7.5-25 mg/week	سمية كبدية تثبيط نقي التهاب رئوي غثيان وإقياء	تعداد عام معدل الرشح الكبي وظائف الكبد صورة صدر	التحاليل الثلاثة الأولى كل أسبوعين حتى وضع جرعة ثابتة لـ 6 أسابيع ثم شهرياً لمدة سنة ثم يتم تقليل تواتر المراقبة حسب حالة المريض والحالة الكلوية	6 أسابيع لـ 3 أشهر
اورثيومالات الصوديوم (الذهب القابل للحقن)	10ملغ جرعة تجريبية ثم 50ملغ اسبوعين حتى الجرعة الكاملة 1000ملغ	طفح، قرحات فموية بيلة بروتينية تثبيط نقي	تعداد عام معدل الرشح الكبي تحليل البول وظائف الكبد	تعداد عام وتحليل بول كل 4أسابيع	عادة عندما نصل لجرعة 500ملغ
سلفاسالازين	500ملغ حتى 3g يومياً	اضطرابات هضمية تثبيط نقي سمية كبدية	تعداد عام معدل الرشح الكبي وظائف الكبد	التعداد العام ووظائف الكبد شهرياً لـ 3 أشهر ثم كل 3 أشهر ينقص التواتر في السنة الأولى اذا كانت الجرعة ثابتة	3 أشهر

**الميتوتركسات:** إن الميتوتركسات فعال للغاية في تدبير التهاب المفاصل الرثياني كعلاج وحيد وأيضاً على أساس قدرته على زيادة فعالية الأدوية البيولوجية عند استخدامه معها. لذلك يعتبر "دواء التثبيت" في الداء الرثياني.

لم تظهر csDMARD الأخرى تفوقاً من حيث الفعالية السريرية وقد أكدت التحليلات أن العلاج الأحادي بـ TNFi لا يتفوق على الميتوتريكسات في تحسين العلامات والأعراض، على الرغم من أن لها تأثيراً كبيراً على تطور الصور الشعاعية.

يستخدم الميتوتريكسات عموماً كعامل خط أول، بغياب الأمراض المرافقة. يبدأ تأثيره خلال شهر تقريباً ويمكن إعطاؤه إما عن طريق الفم أو عن طريق الحقن تحت الجلد أو في العضل. نميل إلى أن يعطى عن طريق الحقن عندما يكون المرضى غير قادرين على تحمل الجرعات الفموية بسبب الآثار الجانبية على المعدة، أو عندما يتم إعطاء جرعات 25mg أو أكثر أسبوعياً.

تختلف جرعة البدء حسب تفضيل الطبيب وتحمل المريض. إن جرعات البدء الشائعة هي 10 أو 15mg في الأسبوع، ولكن في حالة وجود مخاوف بشأن التحمل، يمكن وصف جرعة بدء منخفضة بالغة 7.5mg في الأسبوع. من الناحية المثالية، يجب تحقيق الجرعة المثالية من الميتوتريكسات (25-30mg أسبوعياً) أو الحد الأقصى للجرعة المسموح بها في غضون أسابيع قليلة والحفاظ عليها لمدة 8 أسابيع على الأقل، لأنه لا يتم الوصول إلى أقصى تأثير للميتوتريكسات إلا بعد 4-6 أشهر. تشمل الآثار الجانبية الشائعة تقرحات الفم (التهاب الفم) والغثيان لأن الميتوتريكسات يثبط بشكل عكسي أنزيم ثنائي هيدروفولات ريدوكتاز، مما يؤدي إلى خفض حمض الفوليك في الدم لذلك يتم إعطاء مكملات بحمض الفوليك لمواجهة هذا التأثير الجانبي.

نميل إلى إعطاء حمض الفوليك بجرعة 5mg مرة واحدة يومياً، على الرغم من استخدام أنظمة أخرى بما في ذلك جرعة أسبوعية مرة واحدة. تتجاهل معظم الأنظمة العلاجية جرعة حمض الفوليك في العلاج بالميتوتريكسات لتجنب أي تأثير محتمل على فعالية الأخير. ارتبط استخدام الميتوتريكسات بالسمية الدموية والكبدية والرئوية. بسبب قدرة الميتوتريكسات على تثبيط نقي العظام والتسبب في سمية كبدية، من الضروري إجراء بعض اختبارات الدم بانتظام على المرضى الذين يتناولون الميتوتريكسات لذلك يجب أن يخضع جميع المرضى لاختبارات الدم الأساسية التالية: تعداد الدم الكامل (FBC)، وتقدير

معدل الرشح الكبي (eGFR)، واختبارات الألبومين ووظائف الكبد (LFTS). يجب بعد ذلك إجراء هذه الاختبارات بانتظام طوال فترة العلاج (الجدول 3) يوصى بإعطاء جرعات منخفضة ومعايرة بطيئة للجرعة في حالة وجود قصور كلوي متوسط، وفي حالة وجود قصور شديد، يجب تجنب استخدام الميتوتريكسات. على الرغم من أن الميتوتريكسات هو دواء آمن عند استخدامه بالشكل المناسب، فقد حدثت الوفيات نتيجة تناول المرضى لهذا الدواء بشكل غير صحيح. يجب أن يفهم المريض كيف ومتى يتناول الدواء بالإضافة إلى الحاجة إلى مراقبة دموية بانتظام.

يجب أن يكون واضحاً تماماً أن الدواء يتم تناوله مرة واحدة فقط في الأسبوع ويجب أيضاً إعادة تقديم المشورة للمريض في كل مرة يتم فيها إصدار وصفة طبية للميتوتريكسات بغض النظر عن المدة التي قضاها في تلقي العلاج (المربع 4).

أصدرت الوكالة الوطنية لسلامة المرضى (NPSA) في إنجلترا إرشادات حول وصف وصرف الميتوتريكسات عن طريق الفم. توصي الإرشادات بأن يتم تزويد جميع المرضى الذين يتناولون الميتوتريكسات بنشرة معلومات أساسية للمريض وكتيب المراقبة للعلاج بالميتوتريكسات محمول باليد.

#### المربع 4: نقاط مهمة يجب الإشارة إليها عند تقديم المشورة لمريض يتلقى الميتوتريكسات

- لماذا يأخذ المريض الميتوتريكسات
- كم من الوقت سيستغرق عمل الميتوتريكسات
- الجرعة والتكرار
- بالنسبة للميتوتريكسات الفموي، جرعة وعدد الأقراص
- أهمية الانتظام بالمراقبة الدموية
- الآثار الجانبية بما في ذلك الأعراض التحذيرية للإحالة العاجلة إلى الطبيب
- التفاعلات مع الأدوية الأخرى، بما في ذلك الأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية والعلاجات العشبية
- الحاجة إلى وسائل منع الحمل الكافية عند الذكور والإناث
- أبلغ أخصائيي الرعاية الصحية بأن الميتوتريكسات موصوف مسبقاً

يجب أن يزود الواصف المريض بمعلومات حول فوائد ومخاطر العلاج بالميتوتريكسات، ولا ينبغي استخدام المصطلح "حسب التوجيهات" في الوصفة الطبية، ويجب أن يكون المرضى مدركين تماماً بشأن

عدد الأقراص التي يتناولونها، وفي أي يوم من أيام الأسبوع. يجب أيضاً أن يكون هناك ثبات في جرعة الأقراص التي يتم إعطاؤها، من الناحية المثالية يجب أن يظل المرضى على جرعة 2.5mg لتجنب التخليط عند إعطاء الدواء للمريض، وان يتم الشرح بوضوح ما هو محتوى الميتوتريكسات وما هو محتوى حمض الفوليك، حتى يكون المريض قادر على التفريق بين الاثنين. يجب أن يكون المرضى على دراية ببعض العلامات والأعراض التي قد توحى بالتسمم، مثل ضيق التنفس، أو السعال الجاف والمستمر، أو التهاب الحلق غير المفسر أو القيء والإسهال ومن يجب الاتصال به إذا عانوا من هذه الآثار الجانبية. تعمل معظم أقسام أمراض المفاصل على تشغيل خط مساعدة هاتفي، يعمل به ممرضون متخصصون، ويمكن للمرضى الاتصال بهم إذا كانوا يعانون من آثار جانبية بسبب دواء ما.

**ليفلونوميد:** في حالات وجود مضادات استقلاب للميتوتريكسات (أو التحمل المبكر)، يمكن اعتبار الليفلونوميد أو السلفاسالازين بدائل للميتوتريكسات كجزء من استراتيجية العلاج الأولية فقد أظهر كل من leflunomide و sulfasalazine فعالية وظيفية سريرية، وعلى الرغم من أن جرعات الميتوتريكسات في التجارب المقارنة ذات الصلة قد لا تكون مثالية، فقد أظهر كلاهما فعالية مماثلة للميتوتريكسات.

يتميز Leflunomide بخصائص معدلة وكابتة للمناعة حيث يثبط تخليق نيوكليوتيدات البيرييميدين في خلايا الاستجابة (خاصة الخلايا التائية) ويقلل من السيتوكينات الالتهابية (TNF و IL-6) وقد أظهرت الدراسات أنه فعال على الأقل مثل السلفاسالازين والميتوتريكسات، وبالنسبة لمقاييس جودة الحياة، تشير بعض الأدلة إلى التفوق عندما تعطى كجرعة تحميل 100mg يومياً لمدة 3 أيام تليها جرعة صيانة 10-20mg يومياً حيث يبدأ تأثيرها العلاجي بعد 4-6 أسابيع، ويمكن ملاحظة المزيد من التحسن لمدة تصل إلى 4-6 أشهر. ومع ذلك، لا تستخدم العديد من المراكز نظام جرعة التحميل هذه، لأن المرضى غير قادرين على تحمل الآثار الجانبية المعوية المعوية المرتبطة بها. ارتبط استخدام الليفلونوميد مع كل من الآثار الجانبية المتعلقة بالدم وتسمم الكبد. يجب إجراء FBC و eGFR والألبيومين و LFTS قبل بدء العلاج ثم كل أسبوعين حتى الوصول لجرعة ثابتة لمدة 6 أسابيع، ثم مرة واحدة شهرياً لمدة 3 أشهر ثم كل 12 أسبوعاً. عند استخدام leflunomide و methotrexate معاً، يُنصح بتوخي مزيد من الحذر، ويجب مراقبة المرضى عن كثب بسبب زيادة مخاطر السمية الكبدية.

يمكن أن يسبب الليفلونوميد أيضاً ارتفاع ضغط الدم لذلك يجب فحص ضغط الدم قبل البدء به وبشكل دوري بعد ذلك. يُطلب من كل من الرجال والنساء الذين يتناولون الليفلونوميد استخدام وسائل منع الحمل المناسبة أثناء العلاج ولمدة لا تقل عن سنتين بعد العلاج عند النساء وبعد 3 أشهر على الأقل من العلاج

لدى الرجال وإذا كان المريض يخطط للإنجاب قبل الانتهاء من هذه الفترة، فيجب اتباع بروتوكول الغسل. يتضمن ذلك أيضاً العلاج بالكوليسترامين أو الفحم المنشط وقياس تركيز المستقلب الفعال. يمكن أيضاً استخدام بروتوكول الغسل إذا أصيب المريض بآثار جانبية سامة ناتجة عن العلاج بالليفونوميديد أو كان هناك حاجة للتبديل إلى DMARD مختلف.

**سلفاسالازين:** يشار إلى استخدام السلفاسالازين (مغلقة معوية) في المرض الخفيف إلى المتوسط. يبدأ تأثيره بعد 6 إلى 12 أسبوعاً. لتقليل الآثار الجانبية للعدوى، عادةً ما تكون الجرعة حوالي 500mg يومياً، وتزداد على فترات أسبوعية إلى 1g مرتين يومياً. نادراً ما تحدث شذوذات دموية بسبب استخدام السلفاسالازين، ويجب تقديم المشورة للمرضى أو الإبلاغ عن نزف غير مبرر أو كدمات أو فرولية أو ألم في الحلق أو حمى أو توعك. يجب أيضاً تحذير المرضى من أن السلفاسالازين يمكن أن يلون البول باللون الأحمر ويلطخ العدسات اللاصقة وكذلك يجب إجراء الفحوصات الأساسية FBSC و LFTS على المرضى الذين يتناولون سلفاسالازين ويكرر بشكل متقطع طوال فترة العلاج (انظر الجدول 3). يعتبر سلفاسالازين آمناً أثناء الحمل عندما يُعطى مع حمض الفوليك لكن عند الذكور، فقد يسبب قلة النطاف، والتي يمكن عكسها في غضون 2-3 أشهر من توقف العلاج.

**هيدروكسي كلوروكين وكلوروكين:** يمكن استخدام الأدوية المضادة للملاريا هيدروكسي كلوروكين والكلوروكين في الأمراض الأكثر اعتدالاً فقد أظهروا بعض الفعالية كعلاج وحيد مع مراعاة أعراض وعلامات التهاب المفاصل الرثياني، لكن لم يثبت أنها تثبط الضرر الهيكلي بشكل كافٍ عند مقارنتها بـ csDMARDS الأخرى. غالباً ما يتم دمجها مع csDMARDS الأخرى في التدبير. هناك خطر نادر للإصابة باعتلال الشبكية المرتبط باستخدامها، لذلك يجب على المرضى إجراء فحص سنوي للعين وإبلاغهم بأي تغييرات في الرؤية أو كيفية إدراكهم للألوان.

### مضادات الرثية التقليدية الأخرى المعدلة للأمراض:

**الذهب القابل للحقن (أوروثيومالات الصوديوم):** أظهرت هذه الأدوية فعاليتها في تدبير التهاب المفاصل الرثياني، ولكن استخدامها محدود بسبب الآثار الجانبية غير المقبولة وبسبب مخاطر الصدمة التأقية، يجب أن تكون جرعة الاختبار الأولية 10mg من الدواء في الأسبوع الأول من العلاج متبوعاً بجرعة صيانة مقدارها 50mg في الأسبوع التالي ويكون التدبير عن طريق الحقن العضلي العميق. يجب مراقبة المرضى لمدة 30 دقيقة بعد كل جرعة ويجب فحص FBC والبول قبل إعطاء الجرعة الكاملة التالية من 50mg في العضل. جرعة الصيانة هي 50 ملغ كل أسبوع تعطى حتى ظهور

العلامات الأولى للهدأة. في هذه المرحلة، تمتد الفترة الفاصلة بين الحقن إلى أسبوعين حتى حدوث هدأة كاملة ويمكن بعد ذلك زيادة الفترة الفاصلة بين الحقن تدريجياً إلى 3 أسابيع و4 أسابيع، ثم بعد 18 شهراً إلى سنتين إلى 6 أسابيع.

لم يعد يستخدم البنسيلامين في تدبير التهاب المفاصل الرثياني بسبب آثاره الجانبية وقلة فعاليته بالمقارنة مع العوامل الأخرى.

يمكن استخدام الأزاثيوبرين والسيكلوسبورين في بعض الأحيان للأمراض المتطورة المقاومة لأدوية أخرى أو عندما يكون هناك مضاد استطباب للـ csDMARDS أو الأدوية البيولوجية الأخرى. إن الأزاثيوبرين عبارة عن مضاهي للبورين فموي يمنع تكاثر الخلايا اللمفاوية يصبح نشطاً بيولوجياً بعد استقلابه بواسطة الكبد إلى 6-مركابتوبورين. يرتبط تثبيط النقي والسمية الكبدية باستخدامه ويجب إجراء LFTs و FBCs أثناء العلاج ويجب أيضاً مراقبة وظيفة الكلية لأن الدواء يفرز كلياً. يعمل السيكلوسبورين عن طريق إعاقة وظيفة الخلايا اللمفاوية البائية والثانية ويعد ارتفاع ضغط الدم المرتبط بالجرعة والسمية الكلوية من الآثار الجانبية الشائعة ويجب إجراء FBCs أثناء العلاج، ولا يتم قياس مستويات دواء سيكلوسبورين لمراقبتها بشكل روتيني عند استخدامه في علاج التهاب المفاصل الرثياني.

### القشرانيات السكرية

تعمل القشرانيات السكرية عن طريق تثبيط إطلاق السيروتونين وإعطاء تخفيف سريع للأعراض وتقليل الالتهاب. اعتماداً على عدد المفاصل المصابة، يمكن حقن القشرانيات السكرية مباشرة في المفصل (داخل المفصل)، أو تُعطى كحقن عضلي أو تُعطى كعلاج فموي قصير الأمد. الجرعة المعيارية في العضل هي 120mg ميتيل بريدنيزولون، ويمكن أن تصل جرعات البدء الفموية إلى 30mg مرة واحدة في اليوم من بريدنيزولون. بالنسبة للأمراض الشديدة للغاية، لا سيما عندما تكون هناك مظاهر خارج مفصلية، يمكن إعطاء الحقن الوريدي النبضي لميتيل بريدنيزولون (على سبيل المثال 250mg) في حالات نادرة، ولكن هذا النهج أقل شيوعاً الآن بسبب توفر علاجات أكثر حداثة.

غالباً ما تستخدم القشرانيات السكرية كعلاج لتقليل الأعراض ونشاط المرض عند انتظار البدء العلاجي لـ csDMARD أو عند التغيير من csDMARD إلى آخر. بالإضافة إلى ذلك، فقد ثبت أنها علاجات مساعدة فعالة مع علاج csDMARD الرئيسية لتحقيق الهدف المنشود بكفاءة أكبر (عادة الهدأة السريرية).

يجب أن يكون العلاج بالقشريات السكرية من الناحية المثالية قصير المدى، ويجب سحبه تدريجياً بمجرد أن يكون ذلك ممكناً وفقاً لنشاط المرض. من الناحية المثالية، يجب تقليل العلاج تدريجياً وإيقافه خلال 3 أشهر. في الحالات الأكثر مقاومة، قد يكون من الصعب سحب العلاج بالقشريات السكرية لأن حالة الفرد تميل إلى عودة تفاقم المرض مع تقليل الجرعة لذلك قد يكون من الضروري إجراء تخفيض بطيء مثل 1mg / شهر في بعض المرضى وفي حالات نادرة حيث يوجد عدم تحمل أو موانع أو فشل علاجي مع DMARDS، قد يكون من الضروري الاستمرار بجرعة صيانة صغيرة من الستيروئيدات القشرية. تشمل الآثار الجانبية طويلة الأمد للقشريات السكرية هشاشة العظام والتقرح الهضمي وداء السكري وارتفاع ضغط الدم. يمكن أن يؤدي العلاج الفموي بالقشريات السكرية مع أكثر من 5mg من بريدنيزولون يومياً إلى انخفاض كثافة المعادن في العظام وزيادة سريعة تعتمد على الجرعة في خطر الكسور وتكون هذه المخاطر أعلى خلال المراحل الأولى من العلاج.

عند المرضى الذين تعرضوا لجرعات عالية طويلة الأمد من القشريات السكرية، يجب مراعاة الحاجة إلى حماية العظام باستخدام مكملات ثنائية الفوسفونات والكالسيوم بالإضافة إلى فيتامين-D ويجب حماية المعدة أيضاً باستخدام مثبطات مضخة البروتون، حيث توصف مع القشريات السكرية في المرضى الذين يعانون من عوامل خطر الإصابة بمرض القرحة الهضمية، على سبيل المثال، كبار السن واستخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. على الرغم من أن تثبيط محور الغدة النخامية والكظرية قد يختلف اختلافاً كبيراً من شخص لآخر، إلا أنه يجب توقعه في أي مريض يتلقى أكثر من 7.5mg من بريدنيزولون أو ما يعادله يومياً لأكثر من 3 أسابيع.

يجب شرح أهمية عدم إيقاف العلاج بالقشريات السكرية السكرية فجأة للمريض ويجب على المتخصصين الصحيين أيضاً مراعاة الحاجة إلى العلاج البديل أثناء المرض الحاد لدى مرضى التهاب المفاصل الرثياني الذين تلقوا القشريات السكرية لفترة طويلة.

### مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية فعالة في تقليل الألم والتورم والصلابة المرافقة لـ RA. ومع ذلك، من المهم ألا يخفي استخدامها الحاجة إلى تحسين العلاج بالـ DMARD.

تتضمن آلية عمل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تثبيط سيكلو أوكسيجيناز (COX-1) و/أو COX-2. يحفز COX-1 إنتاج البروستاغلاندينات التي تدخل في وظائف فيزيولوجية مختلفة، منها ضبط الوظيفة الكلوية، وحماية الغشاء المخاطي في القناة الهضمية وتفعيل الصفائح، يتم التعبير عن COX-2 كجزء من الاستجابة الالتهابية محدثاً توسع وعائي وتثبيط الصفائح وتثبيط تكاثر الخلايا

المساء. مثبطات COX-2 من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تلعب دوراً في التواسط في الألم والحمى والالتهابات. وإن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية غير الانتقائية تثبط كلاً من أنزيمات COX-1 و COX-2. يؤدي تثبيط COX-1 إلى زيادة خطورة النزف الهضمي لذلك تم تطوير مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الانتقائية للـ COX-2 للحفاظ على الفعالية المسكنة للألم مع تقليل الآثار الجانبية الهضمية المحدثة مع مثبطات COX-1.

يتوفر اثنان من مثبطات COX-2 في الولايات المتحدة:

celecoxib و etoricoxib على الرغم من الفائدة المعدية المعوية لمثبطات COX-2 الانتقائية، فقد أظهرت خطر مرتفع للآثار القلبية الوعائية فقد أكدت دراسات كبيرة أنه بالمقارنة مع الدواء الوهمي (البلاسيبو)، فقد زاد خطر الإصابة بآثار وعائية بنسبة 33% في المرضى الذين يتناولون مثبطات COX-2 الانتقائية أو ديكلوفيناك.

تتمثل الآلية المقترحة للسمية القلبية الوعائية مع استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، هي تثبيط prostaglandin I<sub>2</sub> ذو التأثير الواقي القلبي، والذي يتم اصطناعه بواسطة COX-2. يُقترح أن يكون للنابروكسين مخاطر أقل على القلب والأوعية الدموية مقارنةً بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى المرخصة.

يزيد استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية من خطر السمية المعدية المعوية، مثل تطور قرحة هضمية أو نزف أو انتقاب الجهاز الهضمي العلوي وإن مخاطر حدوث هذه المضاعفات تختلف بين مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية فإن الأدوية مثل إيبوبروفين وسيليكوكسيب لديهم مخاطر نسبية أقل للإصابة بمضاعفات معدية معوية، بينما ثبت أن بيروكسيكام وكييتوبروفين لهما معدل خطورة أعلى. يمكن أن يؤدي استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية المزمن إلى تأثيرات مباشرة وغير مباشرة على الكلية، فاستخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية يؤدي إلى زيادة ضغط الدم، واحتباس السوائل، ويقلل من وظائف الكلى لدى مرضى الكلية، كما يجب ملاحظة أن نسبة 10% من السمية الكبدية التي يسببها الدواء مرتبطة بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

توصي إرشادات NICE بشأن تدبير التهاب المفاصل الرثياني بأن كلا من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية غير الانتقائية ومثبطات COX-2 يجب وصفها بأقل جرعة فعالة لأقصر فترة زمنية وسواء كانت مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية انتقائية أم لا يجب أن نصف معها دائماً مثبط لمضخة البروتون. إن التأثير المسكن لهذه الأدوية يجب أن يعتمد على عوامل الخطر الموجودة لدى المريض. إذا احتاج شخص مصاب بالتهاب المفاصل الرثياني إلى وصف جرعة منخفضة من الأسبرين، فيجب على

الواصلين التفكير في استخدام الأدوية المؤثرة الأخرى كبديل أو إضافة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو النوعية لـ COX-2 (مع مثبط مضخة البروتون) إذا كان تخفيف الألم غير فعال أو غير كافٍ.

### العلاجات البيولوجية المستخدمة في التهاب المفاصل الرثياني

تستهدف الأدوية البيولوجية المستخدمة في علاج التهاب المفاصل الرثياني المسارات المناعية المحددة التي تشارك في الفيزيولوجيا المرضية للحالة وهي مشتقة من الخلايا الحية من خلال عمليات تصنيع معقدة للغاية. قد توجد الأدوية البيولوجية المستخدمة في التهاب المفاصل الرثياني كجسم مضاد كامل (مثل الجسم المضاد أحادي النسيلة) أو جزء محدد من الجسم المضاد، وعادة ما يكون الجزء هو موقع الارتباط (بروتين مدمج fusion protein). قد تكون الأجسام المضادة وحيدة النسيلة أيضاً إنسانية بالكامل (جسم مضاد وحيد النسيلة متوافق تماماً مع البشر) أو مؤنسلاً جزئياً حيث تتكون من مزيج من البروتينات الحيوانية والبروتينات العنصرية (الجسم المضاد أحادي النسيلة).

لقد غيرت bDMARDs بشكل ملحوظ تدبير ونتائج التهاب المفاصل الرثياني. إن العلاجات البيولوجية الحالية المتاحة لتدبير التهاب المفاصل الرثياني تشمل TNFi، وكذلك abatacept، tocilizumab وريتوكسيماب. تشكل هذه الأدوية الآن جزءاً من استراتيجية العلاج القياسية لالتهاب المفاصل الرثياني، وتوصي NICE باستخدام دواء بيولوجي في المرضى الذين يعانون من DAS28 أكبر من 5 والذين لم يستجيب مرضهم للعلاج المكثف مع مجموعة csDMARDs .

**البدايل الحيوية:** وبصفتها براءات اختراع للأدوية البيولوجية قرب انتهاء صلاحيتها، فقد اتخذ مصنعو المستحضرات الصيدلانية خطوات لتطوير أدوية ذات تأثير علاجي مكافئ لنظرائها من العلامات التجارية، ولكن بتكلفة شراء أقل بكثير. تم تصنيف هذه الأدوية الجديدة على أنها "البدايل الحيوية" التي تُعرفها هيئة الخدمات الصحية الوطنية بإنجلترا (NHS ENGLAND) على النحو التالي: الطب البيولوجي الذي يشبه إلى حد كبير الطب الحيوي الآخر مرخص بالفعل للاستخدام. إنه دواء بيولوجي ثبت أنه لا يحتوي على أي اختلافات في المعنى السريري عن الطب البيولوجي المنشئ من حيث الجودة والسلامة والفعالية.

تملك البدايل الحيوية طرق تنظيمية خاصة بحسب الاتحاد الأوروبي (EU) التي تختلف عن عملية الترخيص المطبقة على الأدوية الجينية. تتضمن عملية المعالجة للبدايل الحيوية مقارنة مباشرة لبيانات التجارب ذات الشواهد (RCT). يجب أن يكون هناك فرق مهم سريرياً بين البديل الحيوي والمنتج

المرجعي الأصلي. لا تتطلب الأدوية البديلة الحيوية الحصول على بيانات مقارنة بالمرحلة الثالثة من التجارب السريرية لجميع مؤشرات المنتج الأصلي. يجب أن تكون المعلومات المقدمة إلى الهيئة الأوروبية للأدوية (EMA) من خلال تصنيع البديل الحيوي ذات جودة وكمية كافية تسمح "بالاستقراء" من قبل EMA لجميع مؤشرات المنتج المرجعي الأصلي. المنتجات البديلة الحيوية لتدبير التهاب المفاصل الرثياني تم إدخالها بالفعل في سوق المملكة المتحدة.

يتوفر الآن إنفليكسيماب و etanercept من TNFi كبدايل بيولوجية. كما أن الطب البديل الحيوي قيد التطوير السريري لمستحضرات بيولوجية أخرى بما في ذلك adalimumab و rituximab. ستوفر العديد من المنتجات ذات العلامات التجارية لكل دواء بيولوجي. من المهم أن تكون جميع النصوص المسبقة للطب البيولوجي متاحة كدواء مرجعي أصلي وكبديل حيوي تحديد اسم العلامة التجارية للمنتج المطلوب لتجنب الخلط بسبب الطبيعة المعقدة لهذه الأدوية، هناك خطر من وجود اختلافات طفيفة يمكن أن تؤثر المنتجات على الاستجابة. الوصف عن طريق العلامة التجارية يضمن بقاء المريض على نفس المنتج.

### مثبطات العامل المنخر للورم:

TNF- $\alpha$  و IL-1 هي سيتوكينات محرضة للالتهاب موجودة في أنسجة السائل الزليلي ويتم إنتاجها في التهاب المفاصل الرثياني بشكل زائد. يؤدي تثبيط عامل TNF- $\alpha$  بواسطة عوامل TNFi إلى تثبيط سلسلة الالتهاب وعرقلة نشاط IL-1.

تم إثبات أن العلاج بـ TNFi يقلل من علامات وأعراض التهاب المفاصل الرثياني، ويحسن الوظيفة البدنية ويبطئ تقدم تلف المفاصل. هناك خمسة أشكال من TNFi متوفرة حالياً في المملكة المتحدة: adalimumab و certolizumab و etanercept و golimumab و infliximab.

تتوفر الآن ثلاثة منتجات من منتجات infliximab للبدائل الحيوية بالإضافة إلى اثنين من البدائل الحيوية للـ etanercept.

تصادق تراخيص السوق لكل من adalimumab و etanercept و certolizumab على الاستخدام مع الميتوتريكسات أو كعلاج أحادي. ومع ذلك، ينبغي إعطاء إنفليكسيماب وغوليموماب بالاشتراك مع الميتوتريكسات لتدبير التهاب المفاصل الرثياني. في الوقت الحاضر، فشل العلاج الأحادي بـ TNFi في إثبات التفوق على الميتوتريكسات وحده. تشير الإرشادات الأوروبية الحالية إلى جرعة أسبوعية قدرها 10ملغ أو أكثر من الميتوتريكسات (إذا لم يتم منع استعماله) مع جميع مثبطات عامل النخر الورمي حتى

يتوفر دليل إضافي. تسمح NICE باستخدام certolizumab و etanercept و adalimumab باستخدام pegol كعلاج أحادي عندما يكون هناك مضاد استطباب للميثوتريكسات أو لا يتم تحمله.

**Adalimumab**: هو جسم مضاد بشري وحيد النسيلة يرتبط على وجه التحديد بـ TNF- $\alpha$  ويعيق وظيفته البيولوجية عن طريق منع تفاعله مع مستقبلات TNF- $\alpha$  على سطح الخلية ونظراً لكونه جسماً مضاداً أحادي النسيلة مؤنساً بالكامل، فمن غير المرجح أن يولد استجابة مناعية. يتم استخدامه مع الميثوتريكسات في المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الرثياني النشط المعتدل إلى الشديد والذين لديهم استجابة غير كافية لـ csDMARDS، بما في ذلك الميثوتريكسات. يستخدم Adalimumab كحقنة 40mg تحت الجلد كل أسبوعين. يمكن استخدامه كعلاج أحادي في المرضى الذين لا يتحملون الميثوتريكسات، أو بحال وجود مضاد استطباب للميثوتريكسات.

عندما يعطى كعلاج وحيد، يمكن زيادة الجرعة إلى 40mg مرة واحدة في الأسبوع حيث يكون هناك انخفاض في الاستجابة.

**certolizumab pegol**: يتكون من جزء من الجسم المضاد وحيد النسيلة المؤشب والبشري (الجزء Fab) المرتبط بالبولي إيثيلين غليكول (PEG) حيث يزيد جزء PEG من عمر النصف إلى ما يقرب 14 يوماً، وهو عمر الجسم المضاد الكامل، وهو أطول بكثير من عمر النصف لشظايا Fab غير المقترنة.

يشار إلى استخدام Certolizumab pegol بالاشتراك مع الميثوتريكسات لعلاج التهاب المفاصل الرثياني النشط المعتدل إلى الشديد لدى المرضى البالغين عندما تكون الاستجابة لـ csDMARDS، بما في ذلك الميثوتريكسات، غير كافية. يمكن إعطاء Certolizumab pegol كعلاج وحيد في حالة عدم تحمل الميثوتريكسات أو عندما يكون العلاج المستمر بالميثوتريكسات غير مناسب. جرعة البدء الموصى بها من certolizumab pegol للمرضى البالغين المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني هي 400mg (كحقتين تحت الجلد 200mg لكل منهما في يوم واحد) في الأسابيع 0 و 2 و 4، تليها جرعة صيانة 200mg كل أسبوعين. يجب تحقيق الاستجابة السريرية الكاملة لـ certolizumab pegol خلال الأسابيع الـ 12 الأولى من العلاج وإذا لم تتحقق الاستجابة العلاجية المرغوبة في هذه المرحلة فيجب إيقاف العلاج.

**Etanercept**: هو مستقبل TNF- $\alpha$  في الإنسان القابل للذوبان. يثبط بشكل تنافسي نشاط TNF- $\alpha$  من خلال الارتباط بمستقبلاته على سطح الخلية. يمكن استخدامه كعلاج وحيد أو مع الميثوتريكسات

لعلاج التهاب المفاصل الرثياني النشط المتوسط إلى الشديد. يعطى عن طريق الحقن تحت الجلد، إما 25mg مرتين أسبوعياً أو 50mg مرة أسبوعياً. لقد انتهت الآن براءة اختراع الدواء المرجعي الأصلي (Enbrel)، وأصبح etanercept متاحاً الآن كبديل حيوي (Benepali و Erelzi) لذلك يجب وصف Etanercept وفقاً لاسم علامتها التجارية.

**Golimumab**: هو جسم مضاد بشري وحيد النسيلة بشكل معقدات ثابتة عالية الألفة مع كل من الأشكال النشطة بيولوجياً القابلة للذوبان عبر الغشاء لـ TNF- $\alpha$  البشري، وبالتالي يمنع ارتباط TNF- $\alpha$  بمستقبلاته. يجب إعطاؤه بالتزامن مع الميثوتريكسات، ومرخص له لعلاج التهاب المفاصل الرثياني النشط المتوسط إلى الشديد، بعد استجابة غير كافية.

عادةً ما تظهر الاستجابة السريرية بعد 12-14 أسبوعاً من العلاج و يتطلب إعطاء أقل تكراراً من TNFi الأخرى تحت الجلد ويتم إعطاؤه مرة واحدة في الشهر حيث تكون جرعة البدء هي 50mg عن طريق الحقن تحت الجلد مرة في الشهر وإن المرضى الذين يزيد وزنهم عن 100kg يجب زيادة جرعتهم إلى 100mg/شهر إذا لم يحققوا استجابة كافية بعد ثلاث أو أربع جرعات.

**Infliximab**: هو جسم مضاد أحادي النسيلة مؤشب بشري-فأري يرتبط بألفة عالية بكل من الأشكال الذوابة والعبارة للغشاء من TNF- $\alpha$ ، مما يؤدي إلى تثبيط نشاطه الوظيفي. إنفليكسيماب هو مثبط عامل نخر الورم الوحيد الذي يُعطى بالتسريب الوريدي. يجب أن يعطى بالتزامن مع الميثوتريكسات. الجرعة الموصى بها في RA هي 3mg/kg. يتم إعطاء التسريب الأولي على مدار ساعتين؛ يتم إعطاء الحقن اللاحقة 2 و 6 أسابيع بعد الأول. ثم يتم إبقاء المريض على جرعات صيانة لمدة 8 أسابيع.

نظراً لأنه ضد غير بشري بشكل كامل، فهناك خطر أكبر لتطوير أضداد بشرية ضد الجزء المؤشب من الضد (HACAS) human anti-chimeric antibodies ضد الإنفليكسيماب. قد يؤدي تطوير HACAS إلى فقدان التأثير العلاجي وزيادة خطر الارتكاس مع التسريب لذلك يتم تناول الميثوتريكسات بشكل مشترك لتقليل مخاطر تطور HACA. تتوفر الآن اختبارات الدم لتحديد مستويات إنفليكسيماب في البلازما؛ قد يشير الانخفاض في مستوى البلازما إلى تطور الأجسام المضادة لـ infliximab. نظراً لتوافر البدائل الحيوية للإنفليكسيماب، يجب أن تتضمن جميع الوصفات الطبية الخاصة به اسم العلامة التجارية للمنتج لتجنب التحول عن غير قصد إلى منتج بديل.

## مواضيع الفحص والسلامة المرتبطة بمثبطات عامل نخر الورم:

قبل البدء في TNFi، يجب إجراء عدد من اختبارات الفحص المهمة (المربع 5) وإجراء تقييم للمخاطر والفوائد (المربع 6). ارتبط استخدام TNFi بزيادة حدوث الانتان وإعادة تنشيط السل الكامن (TB). يجب إجراء اختبارات لتحديد الحالة المناعية لمرض السل (QuantiFERON-TB أو T Spot) بالإضافة إلى صورة شعاعية للصدر.

عانى أقلية من المرضى من أعراض تشبه الذئبة أثناء تلقيهم TNFi، ومن المهم اختبار وجود الأجسام المضادة الذاتية التي قد تهيئ الفرد لتطوير تفاعل من نوع الذئبة. لا يُسمح باللقاحات الحية أثناء تلقي TNFi؛ لذلك، يجب تقييم لقاحات الفرد قبل البدء في العلاج وإعطاء اللقاحات المناسبة. وتجدر الإشارة إلى أنه يمكن إعطاء لقاح الأنفلونزا والمكورات الرئوية أثناء تلقي العلاج بمثبطات عامل نخر الورم لأن هذه اللقاحات غير حية. في حالات نادرة، ارتبط استخدام مثبطات عامل النخر الورمي بحدوث اختلالات عصبية، وبالتالي من المهم تحديد أي تاريخ سابق لأضطرابات إزالة النخاعين قبل بدء العلاج.

يجب استبعاد وجود الانتان قبل وضع المريض على TNFi. بالإضافة إلى ذلك، يجب النظر بعناية في مخاطر وفوائد بدء TNFi في مجموعات معينة من المرضى. يمكن تجنب TNFi في بعض الحالات مثل المرضى الذين يعانون من تقرحات الساق المزمنة، والتهاب المفاصل الإنتاني في المفصل الأصلي خلال الـ 12 شهراً الماضية، والإنتان في المفصل الصناعي في آخر 12 شهراً (إذا ظل المفصل في مكانه)، والتهابات الصدر المستمرة أو المتكررة، أو وجود قثطرة بولية وتوسع القصبات (المرتبط بالتهاب الصدر المتكرر).

**المربع 5:** الفحوصات التي يتعين إجراؤها قبل البدء بالأدوية البيولوجية المضادة للرتية المعدلة للمرض.

- فحص سريري / مسح انتاني كامل لاستبعاد وجود العدوى
- اليوريا والشوارد بالإضافة إلى تحليل البول
- FBC
- تصوير الصدر شعاعي لاستبعاد الانتانات أو السل أو تليف الرئة
- TB-QuantIFERON أو T Spot لتحديد حالة السل
- فحص التهاب الكبد B و C
- تقييم عوامل الخطر لفيروس نقص المناعة البشري والنظر في الفحص المسحي
- التحقق من اللقاحات
- التحقق من تاريخ العائلة / المريض فيما يتعلق بمرض إزالة نخاعين
- التاريخ السابق للأورام الخبيثة
- قيم الأضداد: ANAs و DNA
- التحقق من ضغط الدم ومراجعة وظائف القلب

**الإطار 6:** العوامل التي تؤثر على اختيار الأدوية البيولوجية المضادة للرتية المعدلة للمرض، قم بإجراء تقييم للمخاطر والفوائد مع مراعاة العوامل التالية:

1. خصائص المرض: الحالة المصلية ( - or + RF ) ومستوى CRP.
2. استخدام ميتوتريكسات مرافق أو علاج أحادي
3. الأمراض المرافقة: مضادات الاستطباب النسبية مقابل المطلقة للأدوية البيولوجية
4. الأمراض الالتهابية المناعية المرافقة، على سبيل المثال الصدف وداء الأمعاء الالتهابية.

على الرغم من أن البيانات المأخوذة من RCTS والجمعية البريطانية لأمراض الروماتيزم (BSR) فشلت في إثبات زيادة الإصابات الخطيرة المرتبطة بالعلاج، تشير البيانات المأخوذة من التحليل لـ RCTS والسجلات الألمانية إلى أن استخدام TNFi مرتبط بزيادة خطر الإصابة بانتانات خطيرة، لا سيما في وقت مبكر من مسار العلاج. كما ارتبطت زيادة حدوث الأحماس الانتهازية والفطرية بالعلاج

بمثبطات عامل نخر الورم (TNFi). هناك خطر متزايد مثبت جيداً للإصابة بالسلس المرتبط بالعلاج بـ TNFi، مع بيانات التسجيل (من السجلات البريطانية والفرنسية) توضح وجود مخاطر أكبر مرتبطة بالأجسام المضادة أحادية النسيلة المضادة لـ TNF بدلاً من بروتين الاندماج. قبل بدء العلاج بمثبطات عامل نخر الورم، يجب فحص جميع المرضى بحثاً عن العدوى الفطرية لأن عدوى المتفطرات النشطة تحتاج إلى المعالجة المناسبة قبل أن يبدأ العلاج بمثبطات عامل نخر الورم (TNFi). عندما يكون هناك دليل على احتمال الإصابة بالسلس الكامن، ينبغي النظر في الحاجة إلى العلاج الوقائي. يجب الاستمرار في مراقبة المرضى بحثاً عن الإصابة بالعدوى الفطرية أثناء العلاج ولمدة 6 أشهر بعد التوقف.

توجد بيانات متضاربة حول علاقة TNFi وقصور القلب حيث أظهر تفاقم قصور القلب المعتدل إلى الشديد في التجارب الأولية التي قيمت TNFi لفشل القلب. هذا ما يؤكد الحاجة إلى تقييم دقيق لوظيفة القلب في جميع المرضى الذين يعانون من قصور القلب الموجود مسبقاً قبل التفكير في العلاج باستخدام TNFi. يُمنع العلاج في حالة الضعف المعتدل إلى الشديد ويجب استخدامه بحذر في المرضى الذين يعانون من قصور القلب الخفيف (NYHA class I / II). يجب التوقف عن العلاج بمضاد عامل نخر الورم عند المرضى الذين تظهر عليهم أعراض جديدة أو تزداد سوءاً لقصور القلب الاحتقاني.

تم الإبلاغ عن حالات نادرة من مرض الذئبة الحمامية والتهاب الأوعية الدموية (المرتبطة بـ ANCA) بالاقتران مع العلاج بـ TNFi. ظهرت أعراض الذئبة الحمامية بعد 3-6 أشهر من بدء العلاج وشملت الحمى والتوعك والتهاب المفاصل والطفح الجلدي الذئبي القرصي والطفح الجلدي في الوجه وارتفاع ضغط الدم لكن تم تراجعها بعد 6-14 أسبوعاً من التوقف عن العلاج. يجب إيقاف علاج TNFi إذا ظهرت أعراض متلازمة شبيهة بمرض الذئبة الحمامية. هناك عدد من التقارير عن إزالة النخاعين والمضاعفات العصبية الحادة المرتبطة بالعلاج بـ TNFi، لا ينبغي إعطاء علاج TNFi للمرضى الذين يعانون من تاريخ المرض المزيل للميلانين ويجب النظر فيه بعناية إذا كان هناك تاريخ عائلي قوي من إزالة الميلانين. يجب إيقاف العلاج إذا ظهرت علامات أو أعراض توحى بإزالة الميلانين.

سبق أن أثيرت مخاوف بشأن زيادة خطر الإصابة بالسرطان المرتبط بالعلاج بمثبطات عامل النخر الورمي. من المهم أن تدرك أن التهاب المفاصل الرثياني نفسه واستمرار نشاط المرض مرتبطان بخطر أكبر للإصابة بالسرطان (خاصة اللمفوما) من عامة السكان. بالنسبة لـ TNFi، كانت بيانات التسجيل طويلة الأمد الشاملة مطمئنة، مع عدم وجود دليل قاطع على زيادة الأورام الصلبة أو مرض التكاثر اللمفاوي مع العلاجات المضادة لعامل TNF فوق ما هو متوقع لبقية مرضى التهاب المفاصل الرثياني. ومع ذلك، لا يزال هذا يخضع للمراقبة عن كثب. يبدو أن هناك زيادة خطر الإصابة بسرطانات الجلد

غير الميلانينية مع العلاجات المضادة لعامل نخر الورم، ويجب تقديم المشورة للمرضى بشأن حماية الجلد المناسبة.

### الأدوية البيولوجية غير TNFi:

تتوفر حالياً خمسة أدوية بيولوجية غير TNFi لتدبير التهاب المفاصل الرثياني في المملكة المتحدة: abatacept و rituximab و tocilizumab و sarilumab و anakinra (الجدول 5).

الجدول 5: الأدوية البيولوجية غير مثبطات عامل النخر الورمي المرخصة لعلاج التهاب المفاصل الرثياني			
Abatacept (Orencia)	Rituximab (Mabthera) Rixaton, (Truxima)	Tocilizumab (RoActemra)	Sarilumab (kevzara)
بروتين دمج: ينشط تفعيل الخلايا التائية	ضد وحيد النسيلة: CD 20-B Cell	ضد وحيد النسيلة بشري ضد مستقبل IL-6 الذواب والغشائي	ضد وحيد النسيلة بشري ضد مستقبل IL-6 الذواب والغشائي
الجرعة في RA تسريب وريدي في الأسابيع 0,2,4 ثم 4 أسبوعياً (<60 kg = 500 mg, 60-100 kg = 750 mg, >100 kg = 1000 mg) أو حقن تحت الجلد: 125mg بالأسبوع	الجرعة في RA تسريب وريدي: تسريبين وريديين بجرعة 1000mg لأسبوعين يكرر حسب الاستطباب السريري، ليس أكثر من 6 أشهر، متوفر على شكل تسريب وريدي فقط من أجل RA	الجرعة في RA تسريب وريدي: 8mg/kg (الجرعة القصوى 800mg) أو حقن تحت الجلد: 162mg مرة بالأسبوع	الجرعة في RA 200mg مرة كل أسبوعين حقن تحت الجلد
مرخص من أجل: الإصابة بـ RA المتوسطة للشديدة بعد فشل csDMARD + فشل TNFi (مع MTX) JIA	مرخص من أجل: RA(+/-MTX) بعد فشل TNFi + csDMARD مع السستيرونيدات الفشرية NHL CLL	مرخص من أجل: RA(+/-MTX) بعد فشل csDMARD sJIA ( -/+ MTX ) JIA	مرخص من أجل: RA(+/-MTX) بعد فشل csDMARD
CLL: الأبيضاخ للمفاوي المزمن، JIA: التهاب مفصلي جهازي مجهول السبب، NHL: لا هودجكن لمفوما sJIA: التهاب المفاصل الجهازية مجهول السبب، GPA: granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis			

**Tocilizumab** و **sarilumab** هي أجسام مضادة وحيدة النسيلة تثبط عمل IL-6. تم العثور على مستويات مرتفعة من IL-6 في السائل الزليلي لمرضى التهاب المفاصل الرثياني، ويعتقد أن السيتوكين يلعب دوراً مهماً في الالتهاب وتدمير المفاصل المرتبط بـ RA. تم ترخيص كل من مثبطات IL-6 بعد فشل العلاج باستخدام csDMARDS. يوصى بالاستخدام مع الميثوتريكسات ولكن يمكن الأخذ بعين الاعتبار العلاج الأحادي في حالة وجود عدم تحمل أو موانع لاستعمال الميثوتريكسات.

**Abatacept**: هو بروتين دمج ينظم استجابات الأجسام المضادة المعتمدة على الخلايا التائية والالتهاب. ينصح باستخدامه مع الميثوتريكسات فقط. تشمل الاستجابات مرضاً شديداً الفعالية عند المرضى دون علاج مسبق بالميثوتريكسات أو بعد فشل العلاج بواحد أو أكثر من csDMARDS (بما في ذلك الميثوتريكسات) أو TNFi.

**Anakinra**: هو ضد لمستقبل IL-1 بشري مرخص لتدبير التهاب المفاصل الرثياني. يتم إعطاؤه مرة واحدة يومياً عن طريق الحقن تحت الجلد بالاشتراك مع الميثوتريكسات الأسبوعي، لا يتم دعم استخدامه لتدبير التهاب المفاصل الرثياني لأنه أقل فعالية سريرية من العوامل الأخرى المتاحة حالياً.

**Rituximab**: ريتوكسيماب عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة معدل وراثياً يرتبط بـ CD20، وهو بروتين يتم التعبير عنه في الخلايا اللمفاوية البائية. وهو متوفر كدواء مرجعي أصلي MabThera وأيضاً باسم العلامات التجارية للبدائل الحيوية Rixathon و Truxima. تم ترخيص المنتجات الثلاثة بالاشتراك مع الميثوتريكسات لعلاج التهاب المفاصل الرثياني الفعال الشديد في المرضى الذين لديهم استجابة غير كافية أو عدم تحمل للأدوية الأخرى DMARDS، بما في ذلك واحد أو أكثر من العلاجات المثبطة لـ TNF. يعمل ريتوكسيماب بمجموعة متنوعة من الأساليب بما في ذلك استنفاد الخلايا البائية، والتأثير على تفاعل الخلايا البائية والتائية، وتقديم المستضد وإنتاج السيتوكين. في التهاب المفاصل الرثياني، يمكن العثور على الخلايا البائية في الغشاء الزليلي التي تقوم بإنتاج الأجسام المضادة والسيتوكينات الالتهابية التي تسهم في حدوث المرض. تؤثر الخلايا البائية أيضاً على وظيفة الخلايا الأخرى المشاركة في الالتهاب. تتكون دورة علاج الريتوكسيماب من 1000mg تسريب في الوريد في الأسبوع 0 متبوعاً بالتسريب الوريدي الثاني 1000mg بعد أسبوعين. يتم إعطاء ميثيل بريدنيزولون عن طريق الوريد مع كل حقنة لمنع تفاعل التسريب مع مضادات الهيستامين والباراسيتامول الفموي. يجب تقييم الحاجة إلى المزيد من الدورات لمدة 24 أسبوعاً بعد الدورة السابقة. تشير البيانات المتاحة إلى أن الاستجابة السريرية تتحقق عادة في غضون 16-24 أسبوعاً من دورة العلاج الأولية. يجب إعطاء جميع المرضى الذين عولجوا بريتوكسيماب بطاقة تنبيه خاصة بالمرضى عند كل عملية حقن.

تشمل مضادات استطباب استخدام ريتوكسيماب فرط الحساسية للريتوكسيماب أو البروتينات الفأرية الأخرى، والانتانات الشديدة الفعالة والقصور القلبي الحاد (NYHA class IV). في المملكة المتحدة، توصي NICE بالعلاج باستخدام ريتوكسيماب، بالاشتراك مع الميثوتريكسات، كخيار لعلاج البالغين المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني الفعال الشديد الذين لديهم استجابة غير كافية أو غير متحملين للـ DMARDS، بما في ذلك TNFi واحد على الأقل. لا يُسمح بالعلاج أكثر من 6 أشهر متتالية.

تنص إرشادات EULAR بشأن تدبير التهاب المفاصل الرثياني على أنه في حالة وجود موانع معينة للأدوية البيولوجية الأخرى، مثل التاريخ الحديث للمفوما، والسُّل الكامن مع موانع لاستخدام الوقاية الكيميائية، والعيش في منطقة موبوءة بالسُّل أو تاريخ سابق من مرض إزالة الميلانين، يمكن اعتبار ريتوكسيماب بمثابة عامل بيولوجي من الدرجة الأولى.

يفضل بعض أطباء المفاصل أيضاً استخدام ريتوكسيماب في المرضى الذين لديهم تاريخ حديث لأي ورم خبيث لأنه لا توجد مؤشرات على أن استخدام ريتوكسيماب مرتبط بحدوث السرطانات.

في الأونة الأخيرة، عززت البيانات المجمعّة من دراستين من المرحلة الثالثة عند المجموعات ذوي الاستجابة غير الكافية للميثوتريكسات، بالإضافة إلى دراسة فرعية لـ IMAGE التي قيّمت مرضى الميثوتريكسات، وجهة النظر القائلة بأن المرضى إيجابيين المصل (anti-CCP, RF / أو كليهما) أظهروا استجابة أكثر قوة لريتوكسيماب .

في دراسة IMAGE، كان هناك دليل على حماية أكبر بشكل ملحوظ للمفاصل في مجموعات المرضى الإيجابية المصل التي عولجت بالريتوكسيماب والميثوتريكسات. بينما في المجموعة سلبية المصل، كان تثبيط تطور الضرر في كل مجموعة متشابهاً ومنخفضاً بشكل عام حتى في المجموعة التي عولجت باستخدام الدواء الوهمي / الميثوتريكسات. نتيجة لذلك، قد يفضل بعض أطباء المفاصل استخدام بديل بيولوجي لريتوكسيماب في المرضى سلبين المصل. في المرضى سلبين المصل المصابين بمرض ناكس والذين لم يستجيبوا بشكل جيد للأدوية البيولوجية المتعددة DMARDS، يمكن الأخذ بعين الاعتبار الريتوكسيماب إذا كانت هناك خيارات علاج محدودة.

وجدت دراسة SMART أن أولئك الذين يعانون من مرض تأكلي، والذين لديهم DAS28 مرتفع (أي أولئك الذين لديهم عدد كبير من المفاصل وعلامات التهابية) استفادوا بشكل مذهل من استخدام الريتوكسيماب. قد يؤدي وجود هذه العوامل إلى تجاوز الحالة المصلية لدى المرضى الذين يعانون من مرض يصعب علاجه. كان هناك عدد من الحالات تم التبليغ عنها لإعادة تنشيط فيروس التهاب الكبد B عند مرضى الأورام الذين عولجوا باستخدام الريتوكسيماب، على الرغم من أن التقارير عند مرضى

التهاب المفاصل الرثياني منخفضة للغاية. يجب فحص جميع المرضى للكشف عن التهاب الكبد B (مستضد السطح واللب) والتهاب الكبد C قبل البدء في استخدام الريتوكسيماب.

في الوقت الحالي، لا يوجد دليل على زيادة تواتر الإصابة بالسلسل عند مرضى المفوما الذين عولجوا باستخدام الريتوكسيماب، ولا يوجد ما يبرر الفحص المسبق لمرض السلسل. يجب أن يتلقى المرضى الذين تم التفكير في علاجهم بالريتوكسيماب جميع اللقاحات المشار إليها (التهاب الكبد B للمجموعات ذوي الخطورة، لقاح المكورات الرئوية، ذيفان الكزاز كل 10 سنوات، الأنفلونزا سنوياً) قبل العلاج. من الناحية المثالية، يجب أخذ اللقاح قبل 4 أسابيع على الأقل من العلاج بالريتوكسيماب.

لقد ثبت أن انخفاض مستوى الخط القاعدي لـ IgG هو عامل خطر للإصابة بالانتانات الشديدة مع استخدام الريتوكسيماب. بناءً على كل هذه الأسباب، يجب أخذ علاج الريتوكسيماب بحذر عند مرضى التهاب المفاصل الرثياني المصابين بنقص غاما غلوبولين الدم (تحت الحد الأدنى من المعدل الطبيعي). من المستحسن أن يتم قياس مستوى IgG الأساسي للمرضى قبل البدء في استخدام الريتوكسيماب وقبل كل دورة من الريتوكسيماب.

أكثر الآثار الجانبية شيوعاً مع ريتوكسيماب هو تفاعل التسريب (%30-35 مع التسريب الأول مع الغلوكوكورتيكويد المرافق). لوحظت تفاعلات أقل مع التسريب الثاني والحقن اللاحقة. في تحليل مجمع حديثاً لبيانات السلامة من الريتوكسيماب بالترافق مع الميثوتريكسات، ومعدل الآثار الجانبية والأحداث الخطيرة، بما في ذلك الانتانات والخطيرة منها، ظلت مستقرة عبر دورات متعددة.

**IL-6:** هو سيتوكين متعدد الوظائف له مجموعة واسعة من الأنشطة البيولوجية في مختلف الخلايا المستهدفة وينظم الاستجابات المناعية، تفاعلات المرحلة الحادة، تكوين الدم واستقلاب العظام. نظراً لأن IL-6 متورط في عدد من الأدوار الفيزيولوجية المهمة، فإن عدم تنظيم إنتاج IL-6 يسبب حالات مرضية مختلفة بما في ذلك اضطرابات المناعة الذاتية والالتهابات والتكاثر للمفاوي. في التهاب المفاصل الرثياني، لوحظ ارتفاع إنتاج IL-6 في السائل الزليلي والدم، مع مستويات مرتبطة بنشاط المرض. يمكن تفسير بعض الجوانب السريرية لـ RA، مثل الإنتاج المفرط لبروتينات المرحلة الحادة، وارتفاع عدد الصفائح الدموية، وتحريض ناقضات العظم، وإنتاج الأجسام المضادة الذاتية وانخفاض الألبومين من خلال أنشطة IL-6

**Tocilizumab:** هو جسم مضاد أحادي النسيلة يرتبط على وجه التحديد بكل من مستقبلات IL-6 القابلة للذوبان والمرتبطة بالغشاء (sIL-6Rs و mIL-6Rs) مما يؤدي إلى تثبيط sIL-6Rs و mIL-6Rs المتواسطة للإشارة. يوصى باستخدام Tocilizumab لعلاج التهاب المفاصل الرثياني المعتدل

إلى الشديد في المرضى الذين لم يتلقوا سابقاً الميثوتريكسات وفي المرضى الذين فشلوا أو لم يتحملوا واحداً أو أكثر من csDMARDS أو TNFi. تم ترخيصه لاستخدامه مع الميثوتريكسات أو كعلاج وحيد حيث يكون للميثوتريكسات مضادات استطباب أو لا يتم تحمله. يمكن إعطاؤه كحقن تحت الجلد 162 mg مرة واحدة أسبوعياً أو يتم تسريبه في الوريد بمقدار 8mg/kg (الحد الأقصى 800mg) كل 4 أسابيع. Tocilizumab هو العلاج البيولوجي الوحيد الذي تفوق على العلاج الأحادي بالميثوتريكسات وبقية العلاجات.

يجب مراقبة العدلات والصفائح الدموية كل 4 إلى 8 أسابيع منذ بداية العلاج وذلك وفقاً لمعايير الممارسة السريرية، هناك توصيات محدّدة فيما يتعلق بتخفيض الجرعة أو تأخير العلاج وفقاً لمستويات الصفائح الدموية والعدلات بالإضافة لذلك يجب إجراء صيغة شحمية كل 4 إلى 8 أسابيع بعد بدء العلاج به حيث لوحظ من خلال الدراسات ارتفاع مستويات الدهون بما في ذلك الكوليسترول الكلي والبروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) والبروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) وثلاثيات الغليسريد بالتالي يجب ضبط الجرعة عند المرضى الذين لديهم ارتفاع في كوليسترول الدم.

أيضاً نظراً لارتفاع الترانس أميناز الكبدية المرتبط بالجرعة يجب مراقبة مستويات ناقلة الأمين (ALT) وذلك كل 4 إلى 8 أسابيع خلال الستة أشهر الأولى من المعالجة ثم بعد ذلك تتم المراقبة كل 12 أسبوع، يجب توخي الحذر في بداية العلاج عند المرضى الذين يكون لديهم مستويات ALT وAST مرتفعة أكثر من الحد الطبيعي، إذا كان الارتفاع مستمر ينبغي ذلك تخفيض الجرعة أو حتى إيقاف المعالجة.

تم ربط السيبتوكينات المؤيدة للالتهاب مثل IL-6 بأنزيمات السيبتوكروم حيث أظهرت بعض الدراسات المخبرية أنّ (IL-6) تسبب بتثبيط في CYP1A2 وCYP2C9 وCYP3A4 حيث أنّ هذه الأنزيمات مسؤولة عن استقلاب العديد من الأدوية بما في ذلك الأتورفاستاتين وحاصرات قنوات الكالسيوم والتيوفيلين والفينتولين والسيكلوسبورين والبينزوديازيبينات مما أدى إلى الحاجة لزيادة الجرعة عند بعض المرضى، وبسبب العمر النصف الطويل للدواء قد يبقى نشاط هذه الأنزيمات متأثراً به حتى عدة أسابيع بعد إيقاف المعالجة.

ملاحظة مهمة: يوصى بتجنب إعطاء اللقاحات الحية للأشخاص الذين يتلقون العلاج بالـ Tocilizumab.

**Sarilumab**: هو ضد أحادي النسيلة بشري بالكامل، مثبط للـ IL-6، يعطى تحت الجلد، مرخص بالاشتراك مع الميثوتريكسات لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي في الحالات الشديدة إلى المعتدلة عند

المرضى البالغين الذين استجابوا بشكل غير كافٍ أو لم يستجيبوا على csDMARDs ويمكن أيضاً إعطاؤه كعلاج وحيد دون الميثوتريكسات.

إنّ التأثيرات والتفاعلات الدوائية متشابهة مع Tocilizumab من حيث تثبيط الـ IL-6 وكلاهما يتطلب مراقبة منتظمة للدم بما في ذلك العدلات والصفائح الدموية والترانس أميناز الكبدية.

إن جرعة الـ Sarilumab هي 200mg مرة كل أسبوعين بشكل حقنة تحت الجلد، مع الانتباه إلى تعديل الجرعة وفقاً لمستويات العدلات والصفائح الدموية والأنزيمات الكبدية.

توصي NICE باستخدامه مع أو بدون الميثوتريكسات وقد تمت الموافقة عليه أيضاً عندما تكون المعالجة بالـ csDMARDs قد فشلت أو عندما لا يستطيع الشخص أخذ ريتوكسيماب.

**Abatacept**: هو بروتين بشري يرتبط بالبروتينات المعبر عنها بشكل طبيعي على السطح النشط للخلايا التائية مما تضعف الخلايا التائية عن طريق منع إشارة التحفيز، تعدّ الخلايا التائية أساسية في الاستجابة المناعية وقد تمّ العثور عليها في السائل الزليلي لمرضى التهاب المفاصل الروماتيزمي حيث تفرز الخلايا التائية السيتوكينات مما يساهم في تطوير التهاب وتدمير المفاصل.

يوصف الـ Abatacept مع الميثوتريكسات لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي النشط المعتدل إلى الشديد لدى المرضى البالغين الذين لم يستجيبوا للعلاج بالشكل الكافي لواحدة أو أكثر من csDMARDs بما في ذلك الميثوتريكسات أو TNFi.

يتم تسريبه وردياً حسب الوزن فإذا كان الوزن أقل من 60kg بالتالي الجرعة 500mg أما إذا كان الوزن بين 60kg و 100kg فالجرعة 750mg أما إذا كان الوزن أكثر من 100kg بالتالي الجرعة تكون 1000mg.

يتمّ التسريب كل 2 إلى 4 أسابيع في البداية ثم كل 4 أسابيع ويجب ضبط التسريب بشكل جيد (30 دقيقة) أو يمكن إعطاؤه بشكل حقن تحت الجلد مرة واحدة أسبوعياً.

في المملكة المتحدة، إنّ الـ Abatacept بالاشتراك مع الميثوتريكسات يعتبر العلاج الوحيد وموصى به أيضاً كعلاج ثانوي للبالغين المصابين بالتهاب المفاصل الروماتيزمي النشط الشديد والذين كان لديهم استجابة غير كافية أو لديهم عدم تحمل لـ csDMARDs أو TNFi أو ريتوكسيماب.

التأثيرات الجانبية الشائعة: تشمل الصداع والغثيان والتهابات الجهاز التنفسي العلوي وزيادة فرص العدوى الخطيرة والأورام الخبيثة، هذه الآثار كانت أشد عند الأشخاص الذين أعمارهم فوق 65 سنة من أولئك الذين تقل أعمارهم عن ذلك.

لا ينبغي إعطاء اللقاحات الحية بشكل متزامن مع Abatacept أو في غضون ثلاثة أشهر بعد التوقف، قد تتداخل أنظمة مراقبة الغلوكوز مع المالتوز الموجود في التسريب الوريدي مما يؤدي إلى خطأ قراءات مرتفعة لغلوكوز الدم في يوم التسريب، فعند تلقي العلاج عند المرضى الذين يحتاجون لضبط غلوكوز الدم يجب اتباع طرق لا تتفاعل مع المالتوز مثل تلك التي تعمل من خلال الغلوكوز دي هيدروجيناز - نيكوتين أدنين ثنائي النيكليوتيد (GDH-NAD).

### الأدوية الهدافية المعدلة للتهاب المفاصل الروماتيزمي:

في عام 2017 أصبحت فئة جديدة من DMARDS متاحة لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي وهي مثبطات Janus Kinase والتي تعرف باسم مثبطات JAK حيث تمنع هذه المثبطات نشاط واحد أو أكثر من أنزيمات عائلة Janus Kinase (JAK1, JAK2, JAK3) حيث أن هذه الأنزيمات تنقل الإشارات داخل الخلايا من مستقبلات على سطح الخلية لعدد من السيتوكينات وعوامل النمو التي تدخل في تكوين الدم والوظيفة المناعية.

تمّ ترخيص **Tofacitinib** و **Baricitinib** لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي النشط المعتدل إلى الشديد لدى المرضى البالغين الذين استجابوا بشكل غير كافي أو لم يستجيبوا على واحد أو أكثر من DMARDS.

توصي الـ NICE باستخدام **Tofacitinib** و **Baricitinib** عند المرضى الذين يكون لديهم DAS28 أكبر من 5.1 أو عندما يكون هناك فشل في علاج سابق مع مجموعة من csMARDs، من الناحية المثالية يجب مشاركة الميثوتريكسات معها ولكن سمحت الـ NICE بالعلاج الأحادي عند وجود عدم تحمل للميثوتريكسات.

توصي EULAR باستخدام أي منها كمثبط للـ JAK Kinase حيث تمنع تمايز الخلايا التائية إلى خلايا تائية مساعدة، ويجب التأكد قبل البدء بالعلاج من عدم وجود إصابة بالسل أو بالتهاب الكبد B, C.

يتم تناول الدواء بجرعة 4mg يومياً مع أو بدون طعام، يجب تقليل الجرعة إلى 2mg مرة واحدة يومياً عند المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 75 سنة أو في حال وجود قصة مرضية سابقة لعدوى مزمنة أو متكررة أو عندما تكون تصفية الكرياتينين بين (30 و 60)، لا ينصح باستخدامها

عندما تكون تصفية الكرياتينين أقل من 30 ml/min أو في حال وجود القصور الكبدى الشديد ينصح أيضاً بتخفيض الجرعة عند المرضى الذين يتناولون 3-organic anion transporter (OAT3) لأن هذه الأدوية يمكن أن تسبب ارتفاعاً كبيراً في تراكيزه البلازمية.

تمّ الإبلاغ عن أحداث تجلّط وريدي عميق (DVT) وانصمام رئوي (PE) عند المرضى الذين يتلقون **Baricitinib**، يجب استخدامه بحذر عند المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالجلطات والانسداد الرئوي، ويتوجب إيقاف العلاج في حال حدوث أي أعراض للجلطات أو الانسداد الرئوي، يجب مراقبة العدلات والخلايا اللمفاوية ويجب مراقبة مستويات شحوم الدم.

في الخلايا البشرية يثبط **Tofacitinib** بشكل انتقائي مستقبلات السيٲوكينات التي ترتبط مع JAK1 وJAK3 حيث أنّ تثبيطهما بواسطة **Tofacitinib** يقلل من (IL-2,IL-4,IL9,IL-7,IL-6) والنوع الأول والثاني من الإنترفيرون الذين يؤديان لتفعيل الاستجابة المناعية والالتهابية.

الجرعة العلاجية منه هي 50mg مرتين في اليوم مع أو بدون طعام، يجب تخفيض الجرعة عند كبار السن أو المرضى الذين يعانون من وظائف كلوية مضطربة أي عندما تكون تصفية الكرياتينين ما بين (30 إلى 49) ml/min أو في حال القصور الكلوي الحاد (أي عندما تكون تصفية الكرياتينين أقل من 30ml/min) في هذه الحالة يجب جعل الجرعة 5mg مرة في اليوم ولا يسمح باستخدام الدواء في حال القصور الشديد.

إنّ الـ **Tofacitinib** يتم استقلابه من خلال نظام CYP450 بالتالي يجب تقليل الجرعة إلى 5mg في اليوم في حال وجود مثبطات قوية للـ CYP450 مثل كيتوكونازول ولا ينصح بمشاركة محفزات السيٲوكروم مثل ريفامبيسين لأنها تؤدي إلى فقدان الفعالية السريرية وتقول أيضاً الشركة المنتجة لهذا المستحضر أنه لا ينبغي مشاركته مع csDMARDs أو مثبطات JAK Kinase الأخرى أو آزاثيوبرين بسبب زيادة مخاطر العدوى عندما يتم الجمع بين هذه الأدوية.

كما هو الحال مع الـ **Baricitinib** فإن استخدام الـ **Tofacitinib** يرتبط بانخفاض في الهيموغلوبين والعدلات والخلايا اللمفاوية، يجب إجراء FBC في بداية العلاج ثم بعد 4 إلى 8 أسابيع ثم بانتظام كل 3 أشهر، يوصى أيضاً بتقييم الصيغة الشحمية في بداية العلاج ثم بعد 8 أسابيع من بدء العلاج.

يجب الانتباه أيضاً حول ارتفاع خطر الإصابة بأمراض الجهاز الهضمي كالانتقاب مثلاً وبشكل خاص عند أخذ الستيروئيدات القشرية ومضادات الالتهاب اللاستيروئيدية.

## مسار علاج التهاب المفاصل الروماتيزمي:

تتضمن استراتيجية العلاج الأولية csDMARDs مع القشرانيات السكرية على المدى القصير. عند فشل العلاج مع csDMARDs عند المرضى الذين لديهم DAS28 أكبر من 5.1 عندها يوصى بإعطاء مزيج من الميتوتريكسات و TNFi و abatacept أو tocilizumab أو baricitinib. عند فشل المعالجة بالميتوتريكسات أو عدم تحملها يمكن استخدام أداليموماب أو سيرتولزوماب أو بارسيتينيب كعلاج وحيد.

يعطي EULAR الأفضلية لـ csDMARDs بسبب إثبات سلامة هذه الأدوية، يجب تجنب TNFi عند المرضى المصابين بأمراض المناعة الذاتية.

قد يعاني المريض من التهاب المفاصل الروماتيزمي وأحد أمراض المناعة الذاتية ويستطيع أن يتعايش مع كلا المرضين، يختلف المرضى في استجابتهم للأدوية البيولوجية فقد يفشل بعض المرضى في الاستجابة السريرية لأول دواء بيولوجي يتم إعطاؤه لهم وقد تم تعريف ذلك على أنه "عدم الاستجابة الأولية" وهناك بعض المرضى يظهرون استجابة سريرية بدايةً ويفقدون لاحقاً هذه الاستجابة ويدعى ذلك بـ "عدم الاستجابة الثانوية".

أيضاً هنالك اختلاف في تحمل المرض للأدوية المختلفة فعلى سبيل المثال قد يعاني المريض من رد فعل سلبي على TNFi مما يؤدي إلى توقف المعالجة ولكن لضمان السيطرة على المرض يمكن تحويل المرضى إلى علاج جديد حيث يعرف ذلك بالتسلسل البيولوجي، لا يوجد دراسات تم إجراؤها حتى الآن لتقديم إرشادات واضحة بشأن المستحضرات الدوائية الحيوية المستخدمة في التهاب المفاصل الروماتيزمي.

توصي NICE باستخدام ريتوكسيماب بالاشتراك مع الميتوتريكسات وتوصي باستخدام توسيليزوماب وبارسيتينيب كبديل ريتوكسيماب عند وجود عوائق لاستخدام ريتوكسيماب، بشكل عام يتم استخدام ريتوكسيماب بالمشاركة مع الميتوتريكسات أو إعطاء علاج أحادي من Adalimumab أو Etanercept أو Tocilizumab أو Baricitinib، تجدر الإشارة إلى بعض الآثار الجانبية الضارة للـ TNFi مثل التفاعلات تحسسية والآثار العصبية المرافقة التي قد تحول دون استخدامه، تسمح الـ NICE أيضاً باستخدام Tocilizumab بعد فشل العلاج الأولي باستخدام ريتوكسيماب أو فقدان الاستجابة له.

## التهاب المفاصل الروماتيزمي والحمل:

لقد كان هناك أدلة متزايدة على الاستخدام الآمن للأدوية خلال الحمل وقد تم دعم ذلك من خلال قرار مشترك حيث تعتبر BSR أن استخدام البريدنيزولون آمن حيث يستخدم كل ثلاثة أشهر وأثناء الرضاعة الطبيعية، إن هيدروكسي كلوروكوين (مضاد للملاريا) يعدُّ الخيار الأمثل عند النساء اللواتي يخططن للحمل ويجب أن يستمر لما بعد الحمل وهو آمن في حال الرضاعة الطبيعية.

أيضاً يسمح باستخدام سلفاسالازين أثناء الحمل ولكنه يمنع امتصاص واستقلاب حمض الفوليك مما قد يسبب نقصان في حمض الفوليك لذلك يجب تناول حمض الفوليك 5mg في اليوم بالتزامن مع سلفاسالازين طوال فترة الحمل.

من المهم عدم تناول تناول الميثوتريكسات وليفلونوميد من قبل النساء اللواتي يفكرن بالإنجاب وكلا الدوائين ممنوع أثناء الحمل والرضاعة. يجب توعية الإناث أثناء سن الإنجاب حول أهمية عدم الحمل أثناء أخذ الميثوتريكسات أو ليفلونوميد واستخدام وسائل منع الحمل المناسبة أثناء العلاج بهذه الأدوية، وأيضاً يجب إيقاف الميثوتريكسات قبل ثلاث أشهر على الأقل من حدوث الحمل.

إن الليفلونوميد لديه عمر نصف طويل فيجب على المرضى الإناث استخدام وسائل منع الحمل المناسبة لمدة عامين على الأقل بعد إيقاف ليفلونوميد والتحقق من عدم بقاءه داخل الجسم من خلال فحصين على الأقل للدم ويجب أن ينخفض تركيز الدواء في البلازما إلى أقل من 0.02mg/l ويجب أيضاً على الذكور الراغبين في الإنجاب التوقف عن العلاج به مع التحقق من مستوياته في البلازما.

إن البيانات الحالية العلاجية المرخصة لالتهاب المفاصل الروماتيزمي لا تدعم الاستمرارية أثناء الحمل ومع ذلك هنالك بعض الدراسات التي تدعم استخدام بعض الأدوية أثناء الحمل عند المريضات ذوي النشاط المرضي العالي فقد يستمر استخدام Etanercept و Adalimumab حتى الثلث الثاني من الحمل. إذا كان استخدامهما بعد الفترة الموصى بها فلا ينبغي إعطاء اللقاحات الحية للرضيع حتى يبلغ سبعة أشهر.

إن Golimumab من غير المحتمل أن يسبب ضرراً في الثلث الأول من الحمل، في جانب آخر يجب تجنب أدوية مثل ريتوكسيماب وتوسليزوماب وأباتاسيب في الحمل والرضاعة في الوقت الحاضر لعدم وجود معلومات كافية حول أمانها.

توصي BSR استخدام المسكنات المتقطع كالباراسيتامول طوال فترة الحمل، ينصح بالحد من استخدام الكودئين أثناء الرضاعة الطبيعية بسبب خطر إصابة الجهاز العصبي المركزي للرضيع أو حدوث اضطراب نظم لديه، هناك دراسات مختلفة حول استخدام NSAIDs غير الانتقائية في الأشهر الثلاثة

الأولى من الحمل لذلك ينصح الحذر فيما يتعلق باستخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في الثلث الأول من الحمل، يجب التوقف عن تناول جميع NSAIDs في الأسبوع 32 في الحمل لتجنب الإغلاق المبكر للقناة الشريانية.

رعاية المرضى:

يجب تقديم النصائح للمرضى طوال فترة المرض بدايةً من التشخيص وعند وصف الأدوية وعندما تتطلب الحالة الجسدية أو النفسية للمريض ويجب أن يتم تثقيف المريض بشكل فردي، حيث يجب توفير جلسات فردية أو جماعية من خلال التفاعل وجهاً لوجه أو على الأنترنت أو المكالمات الهاتفية وغيرها.

يجب أن تتضمن المعلومات المقدمة معرفة وتدبير المرض ومعرفة الآثار الجانبية وعوامل الخطر والعلاج غير الدوائي والسيطرة على الألم. فضلاً عن تنظيم النشاط والتمارين البدنية وتغيير السلوك الحياتي، وأيضاً يجب التركيز على أهمية التواصل الفعال لتمكين المرضى من اتخاذ القرارات الصحيحة حول علاجهم بالاشتراك مع طبيبيهم المختص.

إنَّ العديد من العلاجات المستخدمة في إدارة التهاب المفاصل الروماتيزمي تتطلب المراقبة بشكل منتظم ويجب أيضاً شرح أسباب إجراء التحاليل الدموية بشكل واضح للمريض وأيضاً يجب التنكير بالأعراض التحذيرية التي يجب عند ظهورها الاتصال بأخصائي الرعاية الصحية، يجب أن يكون هناك اتفاقيات رعاية مشتركة ما بين طبيب رعاية أولي وأخصائي في المستشفى، مِيزة هذه الرعاية المشتركة هي أنَّ المريض لن يكون مطلوباً منه حضور المواعيد المنتظمة في المستشفى للفحوصات الدموية حيث أنَّ ذلك يمكن أن يتم إنجازه في مراكز الرعاية الأولية.

يجب إبلاغ جميع المتخصصين في الرعاية الصحية المشاركين في رعاية المريض حول الأدوية التي يتناولها المريض لعلاج التهاب المفاصل الروماتيزمي.

## الفصال العظمي Osteoarthritis:

هو اضطراب تنكسي في المفاصل يؤثر بشكل كبير على الركبة والعمود الفقري والمفاصل الصغيرة وهو الأكثر شيوعاً من بين الأمراض الهيكلية التي تصيب كبار السن، إنّ السبب الدقيق لظهور الفصال العظمي غير معروف ولا يوجد حالياً أي دليل يؤكد أنّ العلاجات الطبية تمنع أو تؤخّر ظهوره.

تشمل العوامل المؤهبة للإصابة بالفصال العظمي التقدم بالسن والسمنة والجنس والعوامل الوراثية، إنّ الأعراض لا تظهر عادةً في منتصف العمر وقد لوحظ أنّ أكثر من ثلثي الأشخاص المصابون بهذا المرض يعانون من ألم مستمر.

هناك العديد من التدابير غير الدوائية المساعدة في تخفيف الأعراض كفقدان الوزن والتمارين الرياضية المنتظمة حيث تستخدم العلاجات الدوائية فقط كمساعدات لتخفيف الأعراض وبشكل معتدل، قد يحدث التدخل الجراحي من خلال استبدال المفصل عندما يعاني من الشخص من أعراض مؤلمة مستمرة.

### الوبائيات:

إنّ الفصال العظمي هو أكثر أمراض الجهاز الهيكلي شيوعاً عند كبار السن بالتحديد، حيث يحدث فيه تغيرات بنوية في المفصل وألم وتغيرات وظيفية أيضاً. في المملكة المتحدة يعاني حوالي ثلث الأشخاص الذين أعمارهم 45 عاماً وما فوق من هذا المرض أي ما يقدر بنحو 8.75 مليون. إنّ الفصال العظمي أكثر شيوعاً عند النساء منه عند الرجال ويزداد حدوثه بشكل كبير مع التقدم بالسن، لوحظ أيضاً أنّ مفصل الركبة هو الأكثر عرضة في الجسم للإصابة بالفصال العظمي وخصوصاً عند الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 45 عاماً أو أكثر.

لوحظ أنّ التهاب مفاصل الورك أقل شيوعاً من التهاب مفاصل الركبة، لقد بيّنت الأبحاث الحديثة أنّ 6% من الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 45 عاماً في المملكة المتحدة مصابون بالفصال العظمي في اليد والرسغ وذلك بحسب أبحاث التهاب المفاصل في المملكة المتحدة وذلك في عام 2013.

إنّ أكثر مفاصل اليد تضرراً هي المفاصل البعيدة أي بين السلاميات تليها قاعدة الإبهام حيث يعاني الأشخاص المصابون بذلك في هذه المناطق باليد من صعوبة في أداء المهام اليومية والإمساك بالأشياء والكتابة وغيرها.

## الفيزيولوجيا المرضية:

في المفاصل السليمة ترتبط عظمتان مع بعضهما البعض من خلال أربطة والمفصل كله مغطى بغضروف يمتص الصدمات حيث يساهم ذلك في امتصاص وتبديد الثقل والوزن عن الجسم فعندما يتعرض العظم أو الغضروف لتلف نتيجة الأحمال الكبيرة على المفاصل فتحاول آليات الإصلاح العديدة استعادة الوظيفة الطبيعية داخل المفصل التالف لضمان استمرار عمل المفصل بالشكل الصحيح وهذه الآليات تشمل إعادة التشكيل الخلوي داخل الغضروف وأنسجة العظام تحت الغضروفية ولكن عندما يتجاوز معدل الضرر معدل الإصلاح تضعف وظيفة المفصل ويؤدي ذلك إلى دورة تنكس كيميائي حيوي حيث يتلف الغضروف الممتص للصدمات تدريجياً وبالتالي تتعرض العظام لحمل أكبر مع حدوث تلف لاحق لها وفرط تكوين نتوءات عظمية وتضيّق مساحة المفصل حيث ينتج عن تنكس المفصل التهاب مؤلم وتورم المفصل مع انسلال للخلايا البائية والتائية إلى السائل الزليلي للمفصل وقد ترتفع أيضاً مستويات السيتوكين الالتهابي داخل المفصل ولكن بدرجة أقل مما لوحظ في التهاب المفاصل الروماتيزمي.

## المسببات المرضية:

يصنّف الفصال العظمي إما إلى فصال عظمي أولي أو ثانوي، في حالة الفصال الأولي يكون السبب غير معروف بدقة أما في حال الفصال العظمي الثانوي فهناك سبب محدد مثل إصابة بالمفصل أو شذوذ خلقي موجود مسبقاً أو أمراض في المفاصل مثل النقرس أو التهاب المفاصل الروماتيزمي، يمكن للفصال العظمي أن يؤثر على المفاصل الحاملة للوزن وغير الحاملة للوزن.

تمّ ربط التقدّم بالعمر والجنس الأنثوي بزيادة خطر الإصابة بالفصال العظمي حيث يزداد الخطر عند الإناث من ناحية إصابة مفاصل اليد ويبلغ ذلك ذروته في فترة انقطاع الطمث مع معدلات أعلى بكثير من ثلاثة أضعاف لدى النساء في الفترة العمرية ما بين 50 إلى 60 عاماً بالمقارنة مع الرجال بنفس العمر.

لقد تمّ الافتراض بأن الهرمونات الجنسية قد يكون لها تأثير على تطوّر الفصال العظمي في مفاصل اليد عند الشابات ولكن مازال البحث مستمر حول علاقة الهرمونات الأنثوية مع هذا المرض وقد لوحظ أنّ زيادة الوزن تزيد العبء على المفاصل وتزيد من خطر الإصابة بالفصال العظمي وخاصةً في مفصل الركبة.

## التشخيص:

يعتمد تشخيص الفصال العظمي على عدّة عوامل منها الأعراض الألميّة الظاهرة لدى فرد لديه عوامل خطر للإصابة بالفصال العظمي. لم يتمّ التحقق من صحة أيّة أداة تشخيصيّة للفصال العظمي من أجل استخدامه في الممارسات السريرية الروتينية، قد يصاب الفرد بالألم في أكثر من مفصل والألم المصاحب للمرض يبدأ تدريجياً ويزداد سوءاً بسبب حركة الجسم فعلى عكس التهاب المفاصل الروماتيزمي حيث يكون هناك حالة من التيبس في الصباح الباكر أما الأشخاص المصابين بالفصال فيظهر ذلك بشكل متكرر مع هزال العضلات حول المفصل أو المفاصل المصابة وذلك بسبب تجنب المريض للحركة خوفاً من الألم (ضمور ناتج عن عدم الاستعمال).

في حالة الفصال العظمي في مفصل الورك قد يواجه المرضى صعوبة عند ارتداء الأحذية أو الدخول إلى السيارة أو النزول منها أو صعود السلالم، يمكن أن يحدث الألم المرتبط بالفصال في الورك في مناطق مختلفة عن منطقة الفخذ كالركبة مثلاً فقد لا يدرك المريض أنّ الألم قادم من الورك حيث تزداد شدة الألم عندما يتم تحريك مفصل الورك. إنّ الأشخاص المصابون بالفصال في مفصل الركبة عادةً يعانون من الألم المرتبط بالنشاط والذي غالباً ما يبلغ ذروته في نهاية اليوم، يخفّ الألم بالراحة ويكون خفيفاً فقط عند الصباح أو في حال قلّة النشاط، قد تكون الأعراض عرضية ومتفاوتة في شدتها ولكن عندما يصبح المرض أكثر تقدماً من الممكن أن يصبح الألم مستمراً ويحدث أثناء الراحة وأثناء النوم ليلاً.

يتميز الفصال العظمي في مفاصل اليد بعقد Heberden وBouchard، تكون عقد هيبيردين مرئية متجالية بانتفاخات عظمية صلبة تحدث في المفاصل البعيدة حيث تكون جزء من النتوءات العظمية (الخلايا العظمية) التي تتشكل في الغضروف المفصلي كجزء من المفصل (آلية إصلاح)، عقد بوشارد أقل شيوعاً منها.

يمكن استخدام الأشعة السينية للمساعدة في تشخيص الفصال العظمي حيث تشمل العلامات النموذجية المساعدة التي تظهر في الأشعة السينية تضيق مساحة المفصل ونتوءات عظمية وتصلب تحت غضروفي، قد يكون هناك ارتباط ما بين مدى الألم الذي يعاني منه المريض ومدى التغيير الذي يظهر في الأشعة السينية، إنّ اختبارات الدم والأشعة السينية ليست مطلوبة من أجل تشخيص الفصال العظمي ولكن يمكن إجراؤها لاستبعاد أمراض أخرى مثل التهاب المفاصل الصدفي والتهاب المفاصل الروماتيزمي والنقرس.

### تدبير المرض والسيطرة عليه:

يمكن للألم المرتبط بالفصال العظمي أن يكون له تأثير كبير على الحالة المزاجية وقد تضعف الرغبة في المشاركة في العديد من الأعمال والأنشطة، يجب تثقيف المرضى حول المرض وتقديم نظام حياتي معين للحفاظ على الوظائف واللياقة البدنية، تستخدم العلاجات غير الدوائية كمساعدات ولكن الأساس للسيطرة على المرض هو تغيير نمط حياة المريض.

### العلاج غير الدوائي:

فقدان الوزن: حيث من المهم تشجيع المرضى الذين يعانون من زيادة الوزن على خسارة هذا الوزن لأن السمنة عامل خطر معروف للإصابة بالفصال العظمي حيث أظهرت العديد من الدراسات أجريت على مرضى مصابين بالفصال العظمي في الركبة كانوا يعانون من وزن زائد أنهم أظهروا تحسناً ملحوظاً من حيث مستوى الألم وتحسن الوظيفة الجسدية، من المهم الدعم والتثقيف الصحي للمرضى البدنيين حول أهمية فقدانهم للوزن والحفاظ على وزنهم ثابت.

يمكن أن يقلل التمرين من الألم ويحسن الوظيفة العامة لدى المرضى، توصي NICE بممارسة التمارين كعلاج أساسي للفصال العظمي بغض النظر عن العمر أو شدة الألم. يجب أن تشمل التمارين الرياضية تقوية العضلات المحيطة بالمنطقة المصابة على سبيل المثال تمرين عضلات الفخذ من أجل الفصال العظمي في مفصل الركبة بالتزامن مع التمارين الرياضية لكافة الجسم. توصي EULAR مرضى الفصال العظمي بأداء تمارين معتدلة الشدة في الهواء الطلق على الأقل 30 دقيقة في اليوم وتمارين القوة بشكل تدريجي والتي تشمل العضلات الرئيسية على الأقل يومين في الأسبوع بكثافة معتدلة إلى شديدة. يجب أن يستمر هذا النظام على المدى الطويل ويصبح نمط حياة للمريض.

### المساعدات الجسدية:

يمكن ان تساعد الاحذية المناسبة في تقليل الألم وتحسين الحالة الجسدية بشكل خاص عند المصابين بالفصال العظمي في الورك والركبة حيث أظهرت الدراسات التي أجريت على المرضى الذين يعانون من الفصال العظمي في الركبة أن النعل الممتص للصدمات التي يتم ارتداؤها لمدة شهر تقلل من الألم وتحسن الوظيفة الجسدية حيث ينصح بارتداء أحذية دون كعب مرتفع مع نعل سميك ممتص للصدمات مع دعم تقوس القدم وحجم مناسب للقدم وذلك لإعطاء مساحة مريحة لأصابع القدم.

توصي الجمعية الدولية لأبحاث التهاب المفاصل استخدام عصي المشي في علاج الفصال العظمي في الركبة فقد أشارت RCT إلى أن استخدام عصي المشي يمكن ان تقلل من الألم وتحسن الوظيفة الجسدية بالإضافة لتغيير نمط الحياة، توصي EULAR بالإضافة لعصي المشي بإطارات المشي أو استخدام العجلات عند الأشخاص المصابين بفصال عظمي في مفصل الورك أو الركبة. أيضاً هناك تدابير منزلية للتكيف مع المرض في المنزل مثل زيادة ارتفاع الكراسي ومقاعد المراض وإضافة درابزين يدوي إلى السلالم قد يكون مفيداً أيضاً، يجب أن يتجنب الأشخاص المصابون بفصال في مفاصل اليد إمساك الأشياء بإحكام شديد أو الحركات التي تغير من شكل المفصل أيضاً يمكن استخدام الجبائر في حال توضع الفصال في قاعدة الإبهام.

**جراحة المفاصل:** يمكن تقسيم جراحة المفاصل إلى جراحة تنظيرية أو استبدال المفصل، لا ينصح بإجراء جراحة تنظيرية إلا إذا كان الشخص مصاباً بالركبة منذ مدة طويلة. يجب أن يحال المريض لاتخاذ القرار الجراحي المناسب قبل أن يتطور الألم أو يتطور القصور الوظيفي في المنطقة المصابة.

### **العلاجات الموصى بها للفصال العظمي:**

**أولاً:** مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ذات التطبيق الموضعي:

تدعم zolunICE استخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الموضعية في تسكين آلام الفصال العظمي، تؤكد أغلب التوجيهات الدولية الحالية المعترف بها على إعطاء الأفضلية لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية للسيطرة على هذا المرض حيث توفر مستوى جيد من تخفيف الألم، لقد تبين أن استخدام محلول ديكلوفيناك الصوديوم أكثر فعالية من هلام الديكلوفيناك.

**ثانياً:** الباراسيتامول:

يستخدم الباراسيتامول كخط أول أو بديل لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الموضعية في تسكين الآلام، إذا كان الاستهلاك المنقطع للباراسيتامول يخفف الآلام بشكل فعال يمكن إعطاؤه بشكل منتظم ولكن من المهم على جميع المرضى عدم تجاوز الجرعة الموصى بها خلال 24 ساعة.

**ثالثاً:** مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الفموية:

توصي NICE باستخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الفموية عندما لا تعطي الموضعية منها و/أو الباراسيتامول أي تخفيف للأعراض أو أن الاستجابة الناتجة عن هذه الأدوية غير كافية عندها يجب إيقاف هذه الأدوية وأن يبدأ المريض بتناول مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية غير الانتقائية أو الانتقائية على

COX\_2 حيث تمّ الحصول على راحة جزئية عند تطبيق هذه الاستراتيجية العلاجية. يوصى باستمرار استخدام الباراسيتامول وتبديل مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الموضعية إلى فموية انتقائية أو غير انتقائية على COX\_2، لا يوجد تفضيل لأي نوع من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية فيجب أن يعتمد الاختيار على وجود أمراض إضافية مصاحبة يمكن أن يعاني منها المريض مثل أمراض القلب والأوعية الدموية وأمراض الكلى أو وجود قصة مرضية سابقة لقرحة هضمية.

أظهرت الدراسات زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لدى جميع مستخدمي مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية بغض النظر عن مدة الاستخدام وقد تم إثبات وجود خطر أعلى عند الاستهلاك المزمن وبجرعات عالية وخاصة في حال مثبطات COX\_2 الانتقائية والديكلوفيناك.

لقد تبين أن للنابروكسين مخاطر تجلط أقل بالمقارنة مع مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الأخرى، يجب حماية المعدة باستخدام مثبطات مضخة البروتون حيث يجب وصفها مع جميع مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، هناك اختلاف في الاستجابة السريرية للمرضى الذين يتناولون مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية فإذا لم تظهر استجابة سريرية بعد 3 إلى 4 أسابيع يجب تبديل الدواء إلى دواء آخر من نفس الزمرة.

#### رابعاً: المسكنات الأفيونية:

عند المرضى الذين يعانون من الفصال العظمي ويتناولون جرعات منخفضة من الأسبرين قد يكون من الأفضل استخدام مسكن ألم أفيوني مع الباراسيتامول بدلاً من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية وذلك بالطريق الفموي، يمكن أيضاً استخدام المسكنات الأفيونية عندما يكون هناك موانع لاستخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية عن طريق الفم أو عندما تكون المعالجة الأولية باستخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية و/أو الباراسيتامول غير فعالة.

يجب توخي الحذر عند وصف المواد الأفيونية لكبار السن المرضى لأنهم حساسون بشكل خاص للأثار الجانبية المرتبطة باستهلاك المواد الأفيونية، ينبغي استخدام المليينات لمنع حدوث الإمساك وقد يزداد خطر السقوط على الأرض وخاصة في حال استخدام أدوية أخرى معروفة بأنها تسبب التخدير.

#### خامساً: الكابسايسين الموضعي:

إن آلية عمل كريم الكابسايسين الموضعي المستخلص من نبات الفليفلة غير مفهومة بشكل كامل ولكن تم اقتراح أنه يمارس تأثيره المسكن عن كريق منع إعادة تراكم المادة P في الخلايا العصبية الحسية المحيطة، حيث يعتقد أن للمادة P دور في نقل نبضات الألم من العصب المحيطي إلى الجهاز العصبي المركزي ،

كريم الكابسايسين بنسبة 0.025% هو المرخص لهذه الحالة في المملكة المتحدة، توصي NICE به كعلاج مساعد لهذا المرض، يمكن استخدامه في أي مرحلة من مراحل العلاج ولكن من المهم تطبيقه بانتظام حوالي أربع مرات باليوم وذلك لضمان اكتساب المريض القدرة على تحمّل الإحساس بالحرقة الموضوعية المرتبطة بالاستخدام الأولي للكابسايسين، عادةً ما قد يبدأ تسكين الألم خلال الأسبوع الأول من العلاج ولكن ذلك يتزايد تدريجياً إذا تمّ تطبيق الكريم بانتظام لمدة 2 إلى 8 أسابيع.

#### سادساً: الستيروئيدات القشرية داخل المفصل:

قد يتم حقن الستيروئيدات القشرية داخل المفصل لتقليل الالتهاب والألم، تشير إرشادات NICE إلى أنه يجب استخدام الستيروئيدات القشرية كعلاج مساعد للعلاج الأساسي لتخفيف الحالات المتوسطة إلى الشديدة من الألم.

#### سابعاً: علاجات أخرى متاحة للفصال العظمي:

➤ يقترح استخدام كوندرويتين و/أو الغلوكوز أمين من أجل توفير الراحة وتخفيف الألم في حال اضطرابات العظام والعضلات.

تنتمي كبريتات الكوندرويتين إلى فئة من الجزيئات الكبيرة جداً والتي تسمى glycosaminoglycans والتي تتكون من حمض الغلوكورونيك والغالكتوزامين، تتواجد في مصادر طبيعية مثل غضروف سمك القرش والأبقار، إنّ الأساس في استخدام هذه المكملات هو أنّ الكوندرويتين يتواجد داخلياً في الأنسجة الغضروفية لمعظم الثدييات ويعمل كركيزة لتشكيل المفصل. يتوافر الغلوكوز أمين في ثلاثة أشكال: هيدروكلورايد الغلوكوز أمين وكبريتات الغلوكوز أمين وN\_أسيتيل الغلوكوز أمين، إنّ الغلوكوز أمين مطلوب لاصطناع السكريات المخاطية الموجودة في الأوتار والأربطة والغضاريف والسائل الزليلي والأغشية المخاطية والأوعية الدموية وصمامات القلب، لا يدعم ACR أيضاً استخدام الغلوكوز أمين و/أو كوندرويتين في الفصال العظمي سواء في الورك أو في الركبة.

➤ حقن حمض الهيالورونيك داخل المفصل: الهيالورونان هو مادة طبيعية موجودة في الجسم وبنسبة عالية في السائل الزليلي للمفصل حيث يمتص الصدمات داخل المفصل، حمض الهيالورونيك هو مركب يشبه الهلام يتواجد في الطبيعة ويتم حقنه داخل المفصل في الركبة لتدعيم الهيالورونان الطبيعي في المفصل وتقليل الألم المصاحب للفصال العظمي في الركبة.

قد يخفف الحقن الألم على مدى 1 إلى 6 أشهر ولكن قد يكون هناك زيادة في التهاب الركبة على المدى القصير، إنَّ التباين والاختلاف بالأراء والتحليلات فيما يتعلق بالسلامة أدى إلى التقليل من استخدامه ولكن بعض الأبحاث وجدت فائدة جيدة والبعض الآخر فائدة معتدلة فقط. في المملكة المتحدة إنَّ الاستخدام الروتيني للهيالورونيك حقناً داخل المفصل غير مدعوم (NICE2014) ولكن ACR تدعم الاستخدام للأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 74 عاماً مع فصال في مفصل الركبة وذلك عند وجود مقاومة للعلاجات الدوائية الأخرى.

### التدبير المستقبلي للمرض:

الأدوية المضادة للروماتيزم والمعدلة للمرض:

أظهرت دراسات على خزعات وجود التهاب الغشاء المفصلي النسيجي في المراحل المبكرة مع تلف الغضروف ووجود انسلال خلوي لبعض الخلايا وتنشيط الخلايا التائية والبائية وتمَّ إثبات ارتفاع السيتوكين ولكن بدرجة أقل من تلك المشاهدة في التهاب المفاصل الروماتيزمي. تقوم الدراسات الحالية حول تقييم فوائد الميتوتريكسات عن طريق الفم في علاج الفصال العظمي لمفصل الركبة كما تتم دراسة الفوائد المسكنة للهيدروكسي كلوروكين في الفصال العظمي. لا تتضمن التوجيهات الحالية استخدام DMARDs حيث تتطلب المزيد من البحث لتحديد فعاليتها في هذا المرض.

أثبتت التجارب في المختبر أن تثبيط عمل عامل نخر الورم يقلل من إنتاج الوسائط المؤيدة للالتهاب لذلك فإن استخدام TNFi قد اقترح استخدامه في مرض الفصال العظمي. فشلت دراسة فرنسية حديثة لتقييم فعالية adalimumab عند المرضى الذين يعانون من فصال عظمي في اليد مع مستويات عالية من الألم وعند عدم وجود استجابة للمسكنات أو مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية من التأكيد بأنه متفوق على الدواء الغفل. تشمل الأنواع الأخرى التي تتم دراستها عامل النمو المضاد للأعصاب (anti\_NGF) والأجسام المضادة وحيدة النسيلة حيث يعملون من خلال الاستهداف الانتقائي والربط ومنع NGF من عمله في الجسم نتيجة الإصابة بالتهاب أو في حالات الألم المزمن. Tenezumab هو أول دواء من هذا النوع نظراً للموافقة السريعة من FDA لاستخدامه في علاج الآلام المزمنة الناتجة عن الفصال العظمي.

Commented [1]:

## تقنية العلاج بالبلازما الغنية بالصفائح الدموية PRP:

وهي تقنية حديثة تستخدم في علاج العديد من الحالات المرضية تقوم على فصل عينة من دم المريض ثم تثقيف هذه العينة للحصول على بلازما غنية بالصفائح الدموية، ثم يتم حقنها في الأماكن التي تحتاج معالجة فهي تحتوي على عدة عوامل من عوامل النمو كعامل النمو المشتق من الصفائح وعامل النمو المشابه للأنسولين وعامل نمو الأنسجة الضامة وعامل نمو الخلايا الليفية وغيرها من عوامل النمو بالإضافة إلى السيتوكينات الأخرى التي تحفز التئام جروح الأنسجة والعظام، تقوم هذه التقنية على تحفيز انقسام الخلايا الجذعية التي لها القدرة على التمايز لأنواع مختلفة من الخلايا الأخرى المتخصصة خلايا الجلد والخلايا العضروفية وغيرها، إن هذه الخلايا الجذعية مسؤولة عن تجديد الخلايا التالفة مما يؤدي إلى إنتاج خلايا جديدة بشكل ذاتي وتجديد الأنسجة وتعزيز نمو الأوعية الدموية الجديدة.

هذه التقنية آمنة ومن دون آثار جانبية على المدى الطويل لأنها تعتمد على حقن مواد ذاتية من نفس المرض وبالتالي لا يوجد أية مخاوف من رفض الجسم للحقنة أو من حدوث عدوى جرثومية.

إن فعالية عوامل النمو في شفاء الإصابات المختلفة كان الأساس النظري لاعتماد هذه التقنية في العلاج ويتم تنشيط الصفائح الدموية المستخدمة في هذه التقنية بإضافة الترومبين وكلوريد الكالسيوم الذي يحث على إفراز عوامل النمو المختلفة من حبيبات ألفا.

لقد أجريت العديد من الدراسات بهدف تحديد آثار العلاج بهذه التقنية على الألم والوظائف ونوعية الحياة وسماكة الغضروف لدى مرضى الفصال العظمي حيث تم فصل 60 مريضاً يعانون من آلام الركبة المزمنة إلى مجموعتين بشكل عشوائي، تم إعطاء المجموعة الأولى 4ml من البلازما الغنية بالصفائح داخل مفصل الركبة على ثلاث جرعات على فترات خلال أسبوع واحد والمجموعة الثانية أخذت جرعة واحدة فقط من محلول ملحي للبلازما الغنية بالصفائح بمقدار 4ml عن طريق الحقن داخل مفصل الركبة ثم تم قياس مستوى آلام المرضى باستخدام المقياس البصري التناظري وتم قياس الوظيفة باستخدام مؤشر التهاب المفاصل في جامعة ويسترن أونتاريو وجامعة ماكماستر (WOMAC) وتم تقييم سماكة غضروف عظم الفخذ باستخدام الأمواج فوق الصوتية (USG).

النتائج: كان للعلاج بالبلازما الغنية بالصفائح الدموية تأثيرات إيجابية على الألم، والوظيفة الجسدية، ونوعية الحياة للمرضى الذين يعانون من الفصال العظمي في مفصل الركبة ولكنها لم تؤثر على سماكة الغضروف.

وتبقى الدراسات مستمرة حول مدى فعالية هذه التقنية في علاج الفصال العظمي والمساهمة في تخفيف الأعراض بالرغم من إثبات فعاليتها واستخدامها في مجالات أخرى عديدة.

### رعاية المريض:

لا توجد علاجات دوائية معروفة لمنع أو علاج الفصال العظمي، العلاجات الدوائية هي مساعدات لتخفيف معتدل للأعراض مع تغيير نمط الحياة. يجب تشجيع المرضى على إنقاص الوزن واتباع نظام غذائي صحي ويجب أن تصبح ممارسة التمارين الرياضية جزءاً من حياتهم وروتينهم اليومي.

### حالات سريرية:

**الحالة الأولى:** سيدة تبلغ من العمر 65 عاماً تم إحالتها من قبل طبيب الرعاية الصحية للألم في الركبة اليسرى، كانت تعاني من صلابة خفيفة وتورم شديد عند نهاية اليوم، تناولت الباراسيتامول ولكنه لم يفدها في تخفيف الألم، مؤشر كتلة الجسم عندها مرتفع.

إن أهم التدابير الواجب اتخاذها للتعامل مع أعراض هذه السيدة هي:

- تقديم النصيحة لها لإنقاص وزنها حيث ثبت أن فقدان الوزن له تأثير على تخفيف الألم حيث يفضل فقدان حوالي 10% من وزنها.
- التأكد من تناولها للباراسيتامول بانتظام وتجربة الكابسايسين الموضعي 0.025% أربع مرات باليوم لمدة شهر أو تطبيق مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الموضعية وإذا لم تفيد المستحضرات الموضعية نلجأ إلى تناول مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية الفموية بشرط عدم وجود موانع استخدام.
- نوصي باستخدام دعامة للركبة لأن هذا يمكن أن يساعد في تقليل الألم.
- التشجيع على ممارسة التمرينات الرياضية وتحسين قوة عضلات الفخذ بشكل خاص والمحافظة عليها.

إذا استمرت الآلام بالرغم من جميع التوصيات المذكورة أعلاه وبدأت تؤثر على أجزاء أخرى من جسدها مثل الكتفين والوركين فيجب اقتراح التدخل الجراحي واستبدال مفصل الركبة.

**الحالة الثانية:** امرأة تبلغ من العمر 65 عاماً تم إحالتها إلى طبيب الروماتيزم في المستشفى من قبل طبيب الرعاية الأولية، تعاني السيدة من آلام لمدة 8 أسابيع في مفاصل أصابعها (بشكل رئيسي PIP, MCP) وفي مفاصل أطرافها السفلية، في البداية اعتقدت أن الأعراض كانت بسبب عملها

ولكنها ساءت تدريجياً خلال الاسابيع القليلة الماضية على الرغم من الراحة كما أنها تشكو من الشعور بالتعب طوال الوقت.

اعتقد طبيب الرعاية الأولية في البداية أنه ألم عضلي هيكلية حين وصف دورة علاجية قصيرة من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية بالاشتراك مع الباراسيتامول ومع ذلك فشلت في تخفيف الأعراض وقد لوحظ ظهور تورم في يديها فقد قرّر الطبيب إجراء بعض فحوصات الدم وإحالتها إلى أخصائي أمراض الروماتيزم، أظهرت الاختبارات الدموية مستوى البروتين التفاعلي C حوالي 20mg/l ولدى السيدة ارتفاع ضغط دم مزمن لذلك كانت تتناول أملوديبين 5mg مرة واحدة يومياً ونابروكسين 500mg مرتين يومياً بالإضافة للباراسيتامول 500 mg اربع مرات في اليوم، لاحظ الطبيب التهاب بالفحوص التهاب الغشاء المفصلي في الرسغين ومفاصل MCP, PIP، في كل من اليدين والكاحلين بالإضافة لذلك تعاني السيدة من تيبس في الصباح الباكر يستمر لمدة تصل إلى ساعتين في كل صباح.

كانت يداها ومعصما ذراعيها طريبتين ومتورمتين في الأسبوعين الماضيين وقد وجدت صعوبة في المشي بسبب تورم مفصل الركبة أيضاً، شخّصَ طبيب المستشفى بعد الفحوصات الدموية وصور الأشعة السينية والفحوص الفيزيائية التهاب مفاصل روماتيزمي مؤكداً.

➤ العلامات والأعراض المساعدة في تشخيص المرض: عانت السيدة من تورم وألم في المفاصل الصغيرة في اليدين وقد أظهر فحص مفاصل اليد من قبل الطبيب وجود التهاب نشط (التهاب الغشاء المفصلي) وهناك أيضاً التهاب زليلي نشط في مفاصل الكاحل ولديها CRP مرتفع المستوى وأيضاً إنَّ التيبس الصباحي هو سمة شائعة مبكرة لمرض التهاب المفاصل الروماتيزمي وهذه السيدة تشتكي من تصلب يصل إلى ساعتين من كل صباح، ومع ذلك لا يوجد اختبار محدد لتأكيد وجود التهاب مفاصل روماتيزمي، إنَّ وجود هذه الأعراض مع صور الأشعة السينية واختبارات الدم بما في ذلك علامات الالتهاب غير النوعية (CRP واستخدام ESR) والأجسام المضادة الذاتية (RF, ACPA) يساعد في تشخيص المرض، يتمُّ استخدام جود أو عدم وجود هذه العلامات لتأكيد المرض ودرجته باستخدام خوارزمية التشخيص حسب ACR, EULAR. ومطلوب درجة لا تقل عن 6 إلى 10 لتشخيص التهاب المفاصل الروماتيزمي.

➤ الاستراتيجية العلاجية: يبدأ العلاج الأحادي من csDMARDs بمجرد تشخيص المرض، ولكن العامل المفضل هو الميتوتريكسات فيما تدمج مع csDMARDs الأخرى أو تعطى كعلاج أحادي وفقاً لرأي الطبيب. عندما يبطل مفعول الميتوتريكسات يمكن استخدام ليفلونوميد أو سلفاسالازين، يميل استخدام هيدروكسي كلوروكين في حال المرض الخفيف أو بالاشتراك مع csDMARDs

الأخرى. يجب مراقبة الاستجابة للعلاج عن كثب باستخدام نظام معيّن مثل DAS28، ويجب تغيير الاستراتيجية العلاجية في حال عدم الاستجابة خلال 3 أشهر.

إنّ الـ csDMARDs تملك بداية متأخرة للعمل حيث قد يستغرق الأمر من 4 إلى 6 أشهر قبل ظهور أي استجابة، يوصى باستخدام جرعة منخفضة من القشرانيات السكرية كجزء من استراتيجية العلاج الأولية لأنها فعالة في تخفيف الأعراض ونشاط المرض وذلك خلال المدة السابقة لبدء التأثير العلاجي للـ csDMARDs، بالإضافة لذلك فقد ثبت أنها علاجات فعالة ومساعدة مع العلاج الأساسي ولكن عند استخدامها عن طريق الفم كجزء من استراتيجية العلاج الأولية يجب على الطبيب المشرف تقليص الجرعة بالتدريج وذلك بسبب تأثيرها على كثافة العظم حيث يجب أن يتناول المريض بالمزامنة معها مكملات غذائية حاوية على الكالسيوم وفيتامين D ومركبات البيفوسفونيت أثناء العلاج بها، نلاحظ أيضاً أن السيدة تتناول فرد من أفراد مضادات الالتهاب الغير ستيروئيدية وهو النابروكسين حيث يمكن ان تساعد هذه الأدوية بالمشاركة مع الأدوية الأخرى في تخفيف الألم والتيبس الصباحي ولكن يجب أن تستخدم بأقل جرعة فعالة ولمدة قصيرة وذلك للتقليل من ظهور الأعراض

إنّ بقاء الألم والتيبس المستمر بالرغم من استخدام csDMARDs يشير إلى أنّ المرض شديد وإلى الحاجة إلى تغيير أو تصعيد العلاج، لا يُظهر أحد أفراد NSAIDs تفوقاً على الآخر في علاج التهاب المفاصل الروماتيزمي ولكنهم يختلفون في الآثار الجانبية الخاصة بهم حيث يجب أن يكون أساس الاختيار حالة المريض ووجود أمراض مرافقة أخرى فقد لوحظ ارتباط خطر زيادة الإصابة بالأمراض القلبية وأمراض الأوعية الدموية بجميع NSAIDs ولا يقتصر ذلك على المستخدمين المزمنين.

إنّ الخطر الأكبر يتعلّق بالمستخدمين المزمنين لجرعات عالية من NSAIDs خاصة عند استخدام العوامل الانتقائية لـ COX\_2، يقترح أنّ النابروكسين يرتبط بخطر تجلّط أقل من العوامل الأخرى.

يجب تناول عوامل وقائية للجهاز الهضمي عند استخدام أحد NSAIDs سواء أكانت انتقائية أو غير انتقائية للـ COX\_2، يستخدم الباراسيتامول بالاشتراك مع مادة أفيونية ضعيفة مثل ثنائي هيدروكسي كودئين في تقليل الآلام بشكل بسيط على الرغم من أنّ هذه التركيبة لا تملك خصائص مضادة للالتهاب ولن تؤثر على حالة المرض ولكن تملك تأثيرات مسكنة في كل مرحلة من مراحل المرض.

## المراجع:

1. Adachi, Y., Yoshio-Hoshino, N., Nishimoto, N., 2008. The blockade of IL-6 signalling in rational drug design. *Curr. Pharm. Des.* 14.1224–1217 ,
2. Aletaha, D., Alasti, F., Smolen, J.S., et al., 2016. Extended report: optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the -3month time point. *Ann. Rheum. Dis* 75, 1479–1485.
3. Arthritis Research UK, 2013. Osteoarthritis in General Practice: Data and Perspectives. Arthritis Research UK, Chesterfield, UK.
4. Bannuru, R.R., Natov, N.S., Dasi, U.R., et al., 2011. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 19, 611–619.
5. Bannuru, R.R., Natov, N.S., Obadan, I.E., et al., 2009. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum. J.*1711–1704 ,61 .
6. Bessone, F., 2010. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: what is the actual risk of liver damage? *World J. Gastroenterol.* 16, 5651–5661.
7. Bhala, N., Emberson, J., Merhi, M., et al., 2013. Coxibs and traditional NSAID Trialists' (CNT) collaboration. Vascular and upper gastro-in-testinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 382 , 769