

Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis

التهابُ المفاصلِ الرُّوماتويِّ

و

الفُصَالُ العَظْمِيّ

التعريف والسبب Definition and Cause

التهاب المفاصل لروماتويدي (RA) Rheumatoid arthritis

- ❑ مرض مناعي ذاتي جهازى مزمن (يفقد فيه الجسم قدرته على التمييز بين النسيج لأجنبي والنسيج الزليلي).
- ❑ يكتنف التهاباً في الغشاء المُنّ للمفاصل ويصيب في أغلب الأحيان أعضاء حشوية ييدي معظم المرضى مساقاً زمنياً متموجاً للمرض والذي ينجم عنه تخريـ "مُتَرَقِّ" للمفصل وتَشوُّه وعجز.
- ❑ العامل المسبب غير معروف أو غير مفهوم تماماً ولكن يبدو أنه متعدد العوامل (خمج، (أو مستضد ذاتي، أو عامل بيئي).
- ❑ يصيب التهاب المفاصل الروماتويدي ١% من سكان العالم البالغين adults يحدث عند النساء أكثر بضعفين (عالمياً) إلى ثلاثة أضعاف (في المملكة المتحدة) وتكون ذروة البدء بين العقدين الرابع والسادس من الحياة.
- ❑ يحدث لدى ما يقارب الـ ٢% من الذكور و ٥% من إناث الذين تزيد أعمارهم عن ٥٥ عاماً.
- ❑ أكثر شيوعاً عند البيض (القوقازيين) منه لدى السود الذين يعيشون في لأرياف

الفيزيولوجيا المرضية لالتهاب المفاصل الروماتويدي

✓ يعتقد أن المؤثرات البيئية، مثل لأخماج الفيروسية والجرثومية، تلعب دوراً في تطور الـ RA.

✓ تترافق الواسمات الوراثية، [مثل مستضد الكريات البيض البشري HLA- DR4] غير أن مثل هذه الواسمات لا تعتبر RA، مع تحريض عملية لالتهاب في [DR4] لا يطورون أبداً HLA-DR4 تشخيصية لأن ما نسبته ٣٠% من الأشخاص ممن لديهم RA.

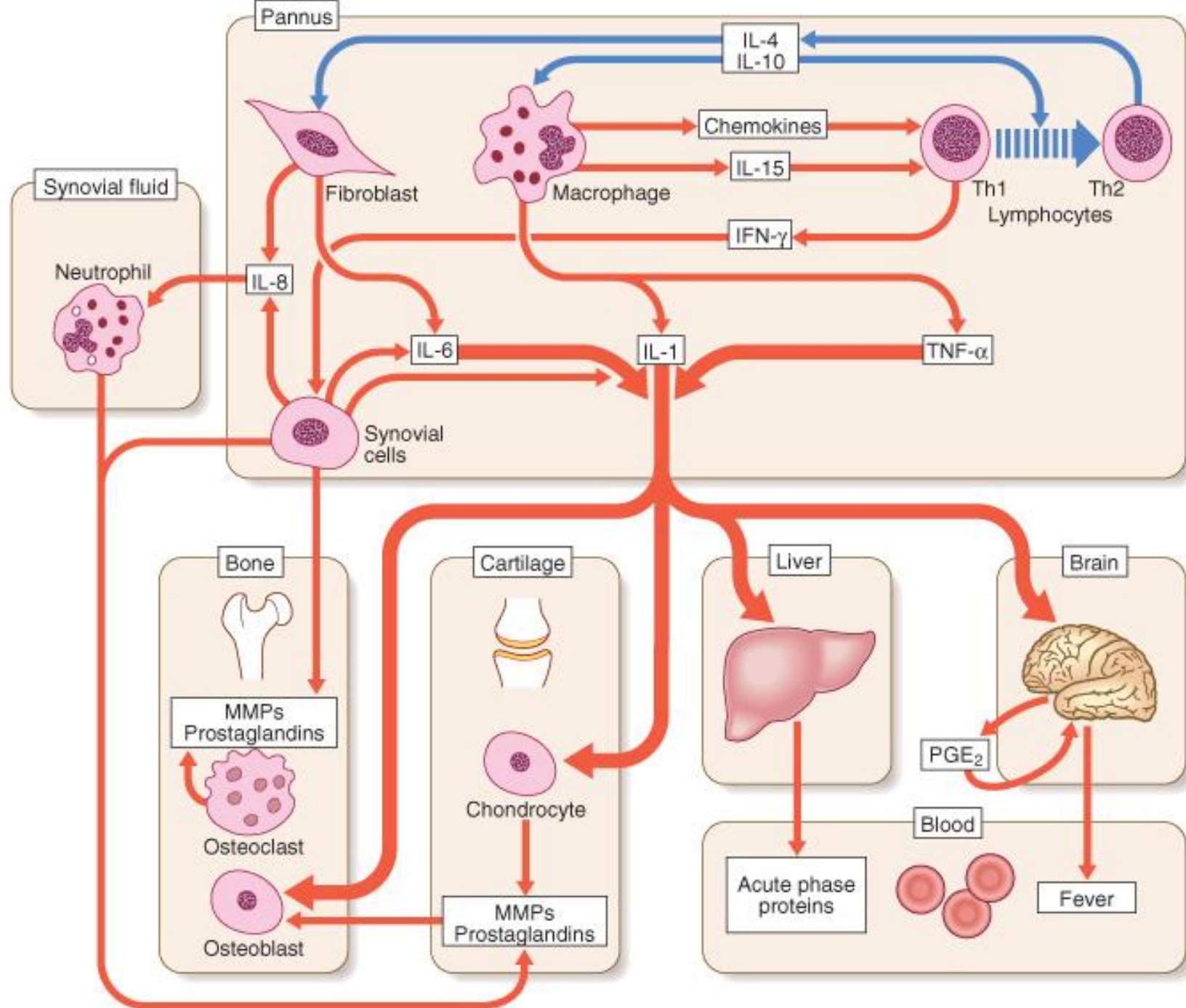
✓ و IL-1 و TNF- α (Tumor necrosis factor α) يفاقم عامل نخر الورم وعوامل النمو من العملية التهابية، (وبالتالي فإن الأدوية التي تُبدّل من هذه IL-6، IL-6). السيتوكينات ذات مأمولية في تخفيف الألم والتشوه.

✓ هو سمة مميزة للفيزيولوجيا: Inflamed synovium الغشاء الزليلي الملتهب يتكاثر الغشاء الزليلي بصورة شاذة، وينمو إلى داخل الحيز المفصلي RA. المرضية للعظم، مشكلاً غشاء التهابياً وعائياً سطحياً في المفصل (سبل). يهاجر (السبل) إلى الغضروف المفصلي وإلى داخل العظم تحت الغضروفي. وعن طريق التنبيه المتواسط بالسيتوكينات، فإن هلايا (السبل) تُنتج أنزيمات حالة للبروتين، والتي تدرك الغضروف. والتي تسبب زوال تمعدن osteoclasts، هذه السيتوكينات ناقضات العظم العظم.

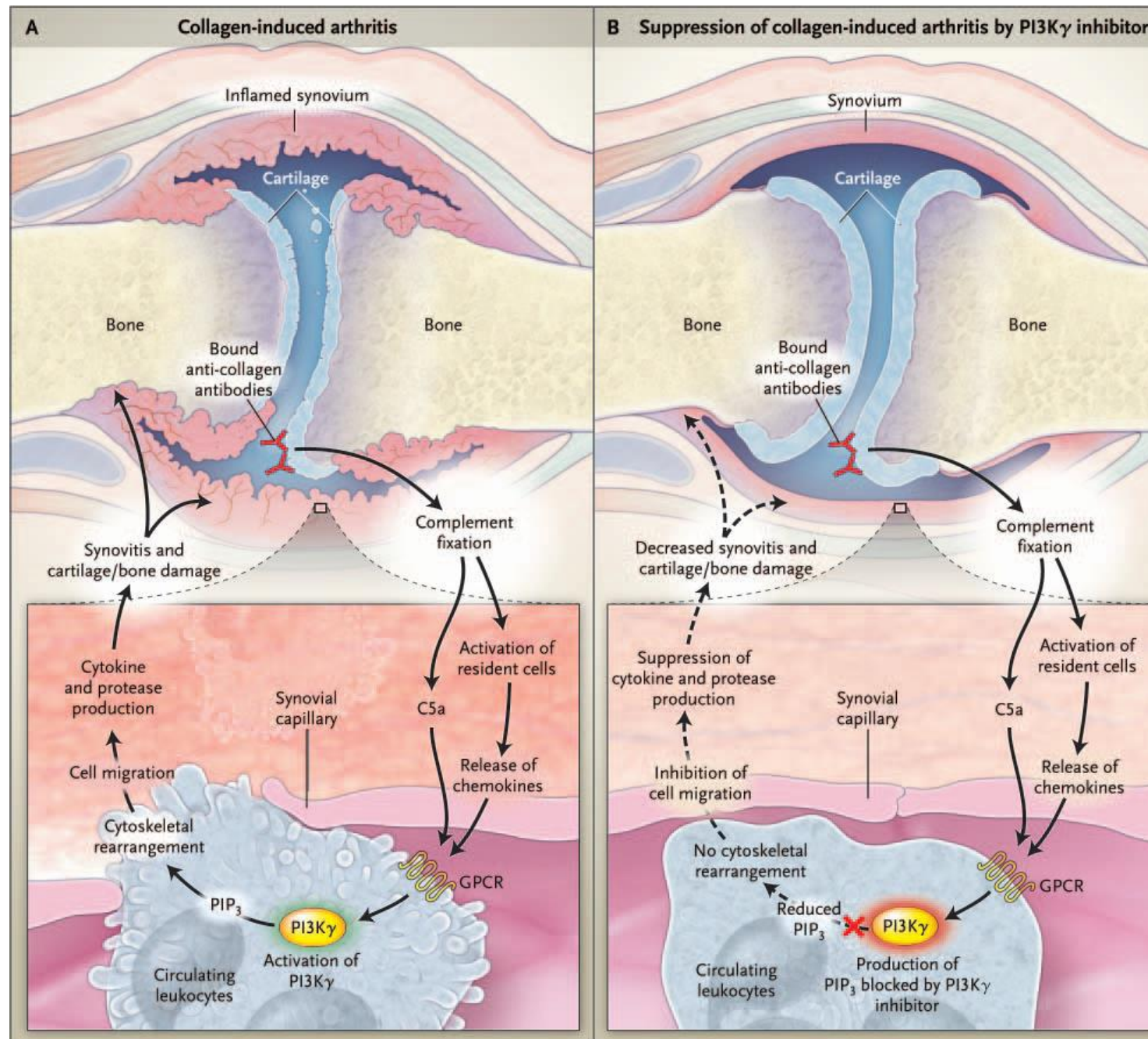
سَبَل Pannus

- غشاء التهابي ليفي وعائي سطحي في القرنية أو المفصل

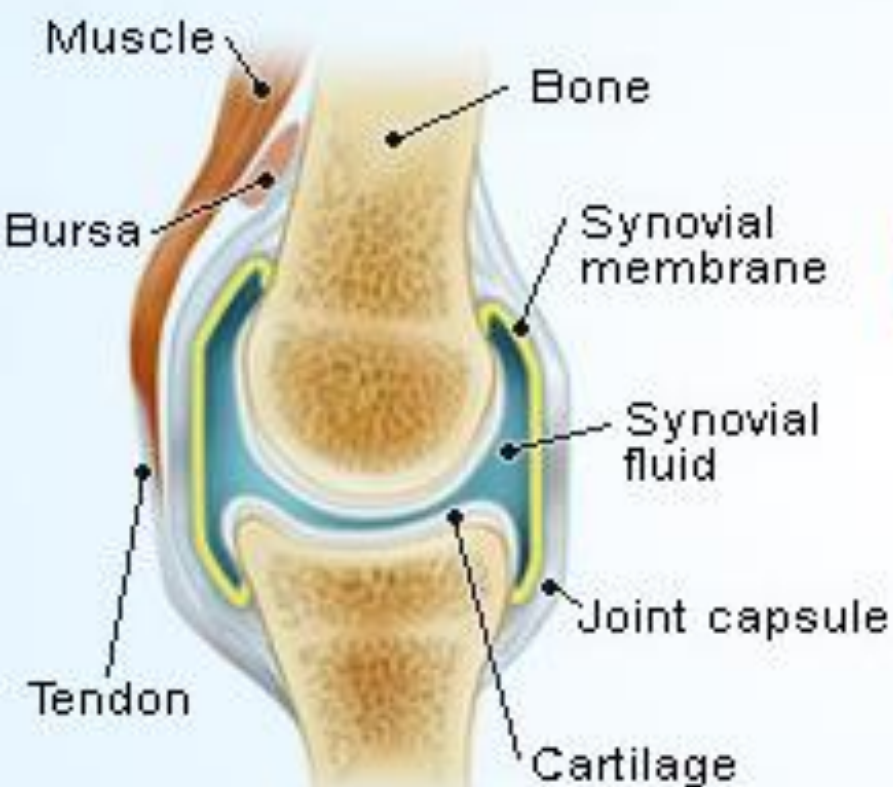




الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology



Normal Joint



Osteoarthritis



Rheumatoid Arthritis



التظاهرات السريرية: Clinical manifestations

- بداية التهاب المفاصل الروماتويدي مخاتلة.
- توعك وقهم (فقد الشهية) متصاحبان بمفاصل متورمة ومُمضّة متناظرة، الألم في المفاصل شائع ويتفاقم بالحركة.
- الأشيع أن يُصاب بالـ RA مفصلا PIP و MCP في اليدين، المفاصل المشطية السّلاميّة (MTP)، والرسغين، وتتضمن المناطق الأخرى المتأثرة بالـ RA العمود الفقري، الكتف، الكاحل، الورك.

المعالم غير المفصلية الشائعة لالتهاب المفاصل لرُوماتويدّي/الرتثاني

- فقر الدم
- عقد
- ضياع عضلي
- جفاف العينين
- اكتئاب
- تخلخل عظام
- التهاب تحت الصلبة
- قرحات الرجل



A



B



العقيدات الروماتويدية: عقيدات تحت جلدية قابلة للملاحظة فوق البروزات العظمية أو السطوح الباسطة



التشخيص والتقويم السريري: Diagnosis and clinical evaluation

الكلية الأمريكية لطب الروماتيزم ACR

وجود أربعة معايير على الأقل من أصل المعايير السبعة التالية، وأن تستمر المعايير : لأربعة لأولى على الأقل ٦ أسابيع

١(تيبس صباحي لمدة ساعة

٢(التهاب مفاصل لثلاثة مناطق مفصالية أو أكثر لليد، أو المعصم، أو المرفق، أو الركبة، أو الكاحل أو القدم

٣(التهاب مفاصل اليد - تورم في منطقة واحدة على الأقل في المعصم، مفاصل MCP و PIP.

٤(التهاب مفاصل متناظر / تناظري - إصابة متواقتة لنفس المناطق المفصالية في كلا طرفي الجسم

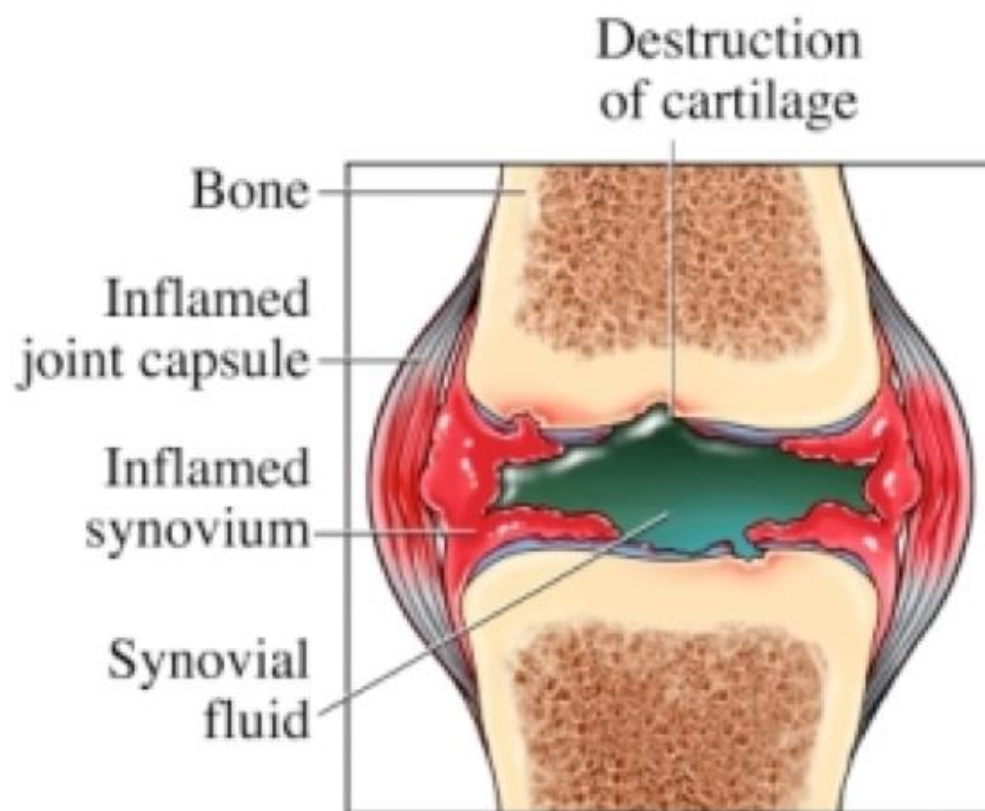
٥(العقيدات الروماتويدية: عقيدات تحت جلدية قابلة للملاحظة، فوق البروزات العظمية أو السطوح الباسطة

٦(العامل الروماتويدي المصلي

٧(التبدلات الشعاعية



Joint pain occurring
in various joints



Enlarged view of a joint

التقييم المخبري : Laboratory Assessment

العامل الروماتويدي (RF) Rheumatoid factor:

يوجد لدى < ٦٠% من المرضى المصابين بـ RA، غير أن ما يصل إلى ٥% من الأفراد الأصحاء لديهم أيضاً عيارات مرتفعة من RF. إذا جاء الفحص الأولي سلبياً، فإن بالإمكان إعادة الاختبار في فترة ٦-١٢ شهراً.

• ESR والبروتين المتفاعل C- (CRP) C-reactive Protein

واسمات للالتهاب وتكون عادة مرتفعة في المرضى المصابين بـ RA، يمكن لهما أن يساعدا في الإشارة إلى فعالية نشاط المرض.

لكون فقر الدم ملمحاً شائعاً لـ RA، فإن من الواجب الحصول وبشكل منتظم على تعداد دم كامل (CBC).
يميل فقر الدم المصاحب لـ RA لأن يكون ناقص الصُّبَاغ من ٥٠% إلى ١٠٠% من حالات الـ RA، مع كثرة كريات بيض خفيفة تكون جليّة في ٢٥% من الحالات.

اختبار الضد المضاد للنوى (ANA) إيجابي في ١٥% من حالات الـ RA.

أهداف المعالجة

- ✓ منع حصول أذية المفصل أو السيطرة على الأذية.
- ✓ منع فقد الوظيفة.
- ✓ التقليل من الألم.
- ✓ المحافظة على جودة حياة المريض.
- ✓ تجنب الآثار الضائرة للمعالجة أو التقليل منها.

(إن العلاج المثالي هو ذلك الذي يتضمن كلا نوعي المعالجة الدوائية
واللا دوائية)

المعالجة الادرائية

- تزويد المرضى بتوجيهات حول حماية المفصل وتمارين نطاق الحركة.
- فترات الراحة المجدولة بانتظام مهمة لإنقاص . لإجهاد الفيزيائي على المفاصل
- قد تساعد المعالجة الفيزيائية والمعالجة المهنية المرضى على المحافظة على فعاليات حياتهم اليومية.

المعالجة الدوائية pharmacological

— الصفصافات، NSAIDs، ومثبطات أنزيم Cox-2

مثال: (Corticosteroids) الستيرويدات القشرية —
(بريدنيزون، ميتيل بريدنيزولون)

— لأدوية المضادة للروماتيزم المحورة للمرض
Disease-modifying antirheumatic
drugs (DMARDs)

الصفصافات، NSAIDs، ومثبطات أنزيم Cox-2:

تنقص ألم المفاصل وتورمه، ولكنها لا تغير مساق
المرض أو تمنع تخرّب المفاصل

الجرعة اليومية البدئية	الاسم الجنييس (الاسم التجاري)	الجرعة اليومية العظمى
٥٠٠ مغ ثلاث مرات يومياً	Nonacetylated salicylates سالسالات (Disalcid) Salsalate	٣٠٠٠ مغ
٦٥٠ مغ كل ٤ ساعات ٧٥ مغ مرتين يومياً ٤٠٠ مغ ٣ مرات /اليوم ٥٠٠ مغ مرتين يومياً ٥٠٠ مغ مرتين يومياً ١٥٠ مغ مرتين يومياً ٤٠٠ مغ ٣ مرات /اليوم	الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية Nonsteroidal anti-inflammatory drugs أسبرين (متنوعة) Aspirin (various) ديكلوفيناك (فولتارين) Diclofenac (Voltaren) إيبوبروفين (موترين، أدفيل) Ibuprofen (Motrin, Advil) نابروكسين (نابروسين، أليف) Naproxen (Naprosyn, Aleve) نابوميتون (ريلافن) Nabumetone (Relafen) سولينداك (كلينوريل) Sulindac (Clinoril) تولميتين (توليكتين) Tolmetin (Tolectin)	٦٠٠٠ مغ ٢٠٠ مغ ٣٢٠٠ مغ ١٢٥٠ مغ ٢٠٠٠ مغ ٤٠٠ مغ ١٨٠٠ مغ
١٠٠ مغ مرتين يومياً	Cyclooxygenase 2 inhibitors سيليكوكسيب (سيليبريكس) Celecoxib (Celebrex)	٤٠٠ مغ

Therapeutic disadvantages of selected NSAIDs*

Therapeutic advantages of selected NSAIDs

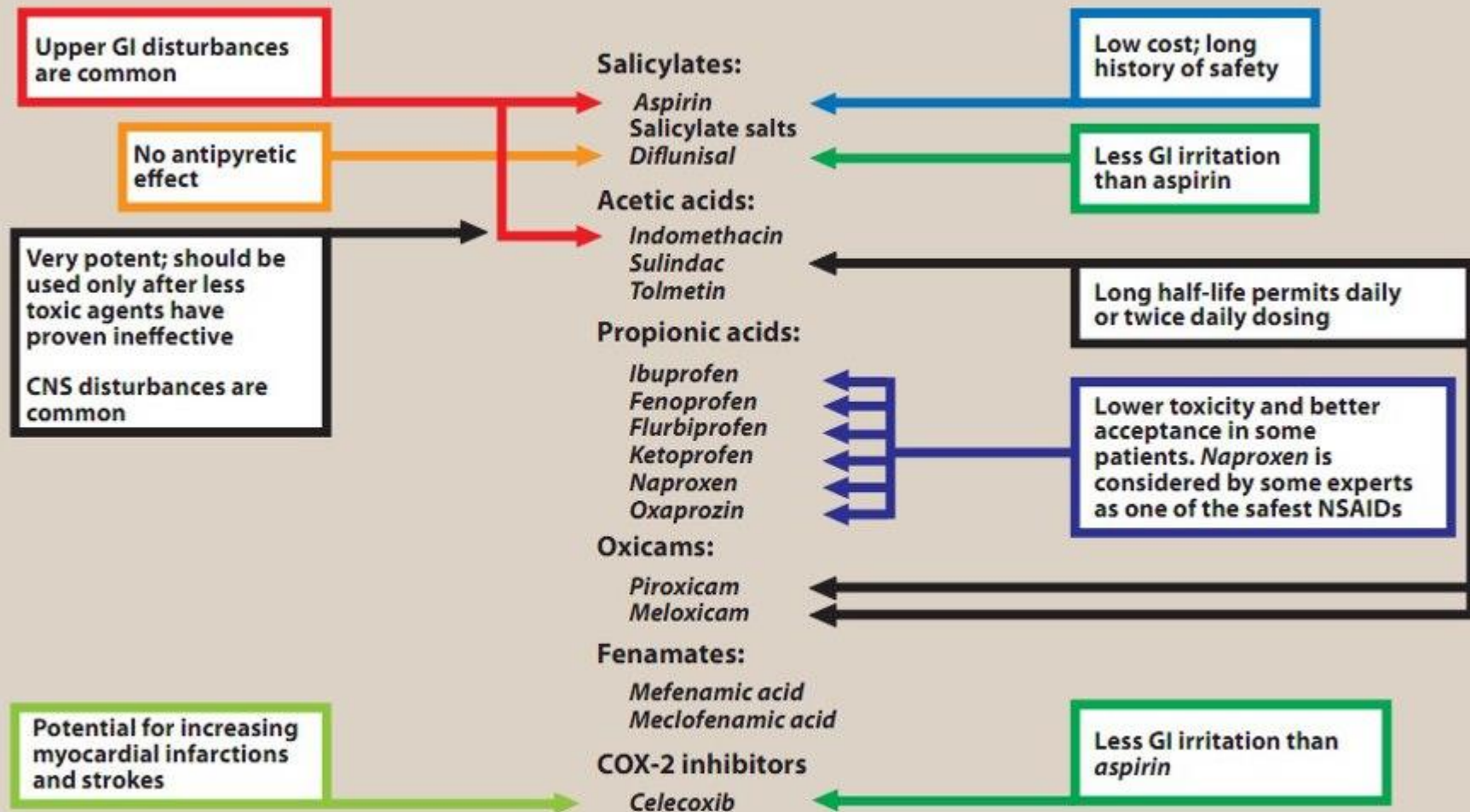


Figure 41.15

Summary of nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs). GI = gastrointestinal; CNS = central nervous system; COX-2 = cyclooxygenase-2. *As a group, with the exception of *aspirin*, these drugs may have the potential to increase myocardial infarctions and strokes.

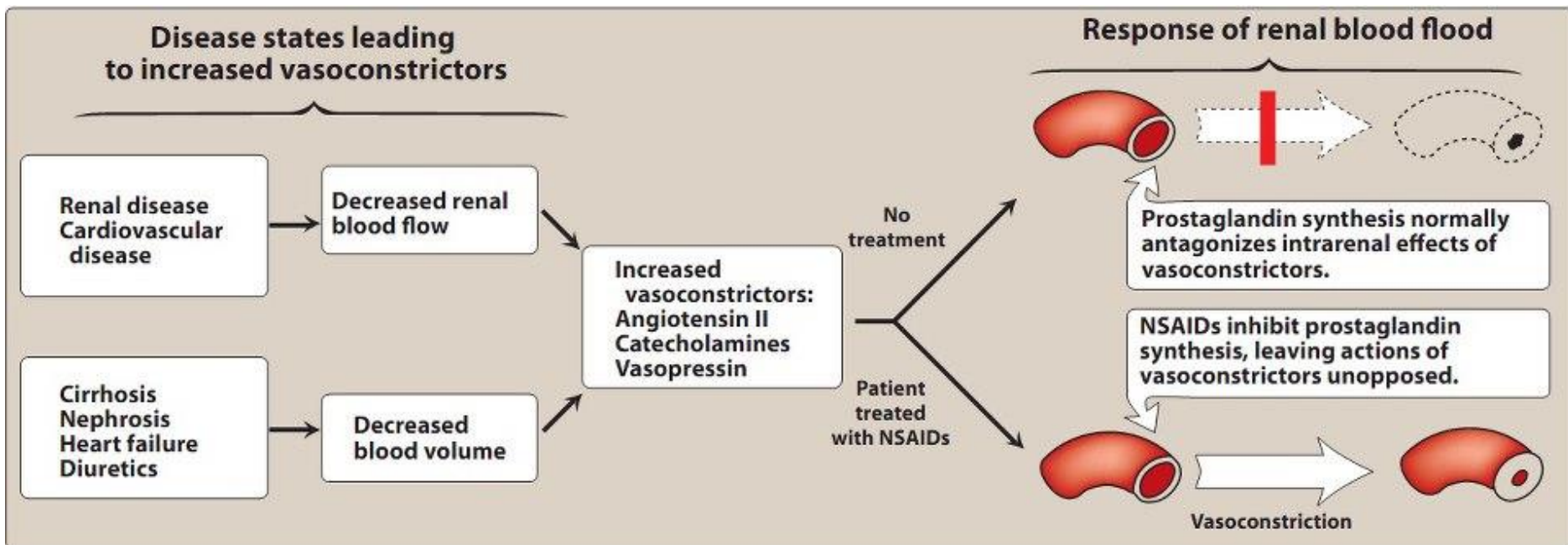


Figure 41.10

Renal effect of NSAIDs inhibition of prostaglandin synthesis. NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

المعالجة الدوائية Pharmacological Therapy

– برينديزون، (Corticosteroids) الستيرويدات القشرية (:ميتيل برينديزونولون

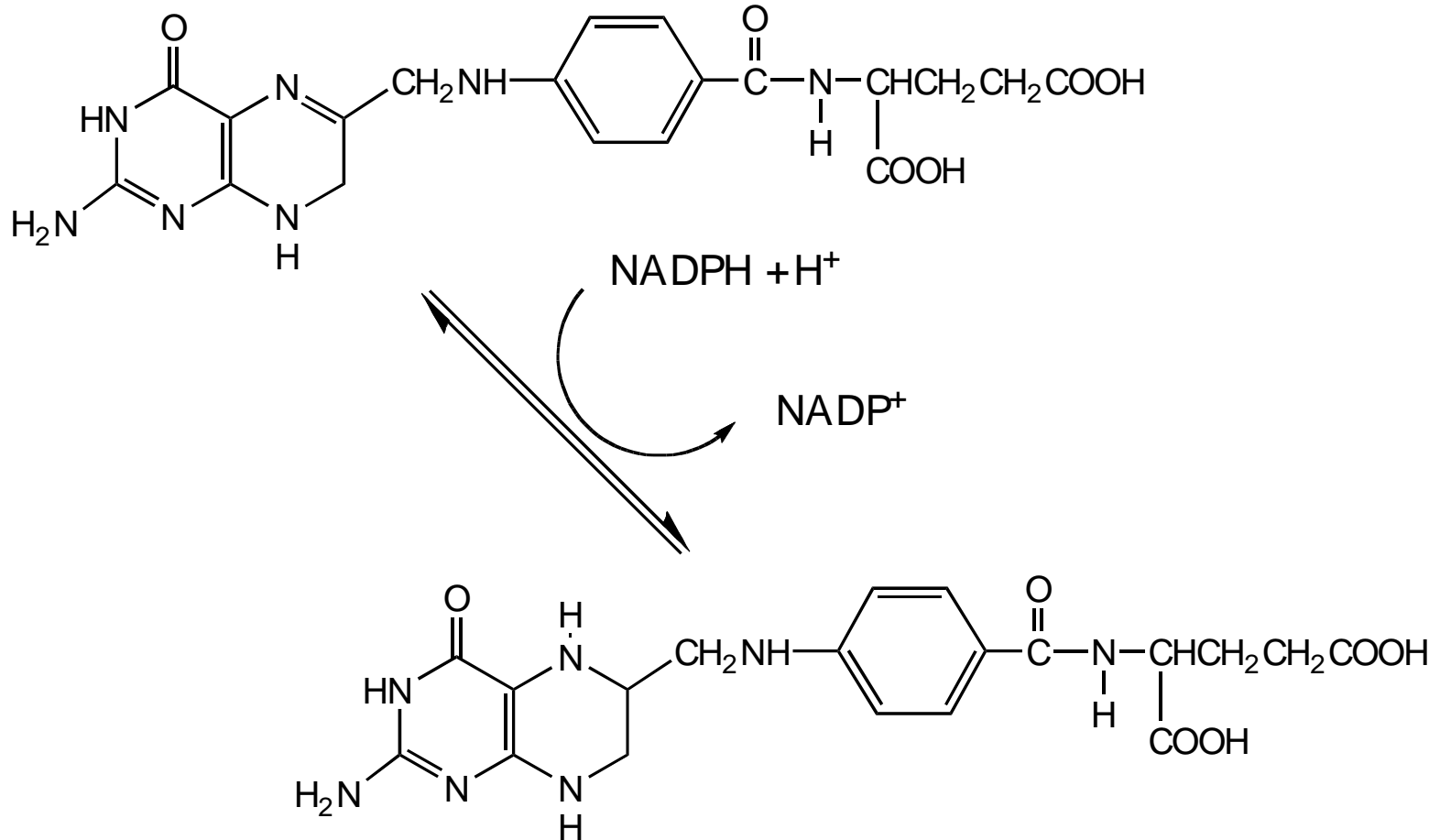
- ✓ تستطيع الستيرويدات القشرية الجهازية بجرعات منخفضة (سواء أعطيت فمويًا أو حقنًا).
- ✓ تملك فعالية ممتازة مضادة للالتهاب كما أنها كابحات مناعة.
- ✓ ينبغي استعمال الجرعة الدنيا الفعالة بسبب التأثيرات الضائرة (مثال: فرط سكر الدم، سمية معدية معوية، تخلخل العظام).
- ✓ تبين أن هذه العوامل تبطئ أذية المفاصل، غير أنها تستخدم في أحوال كثيرة لـ (تجسير) المعالجة عندما يباشر المرضى أدوية مضادة للروماتيزم محوِّرة للمرض أو خلال هجمة حادة.

بعض الأدوية المضادة للروماتيزم المحوّرة للمرض

Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)

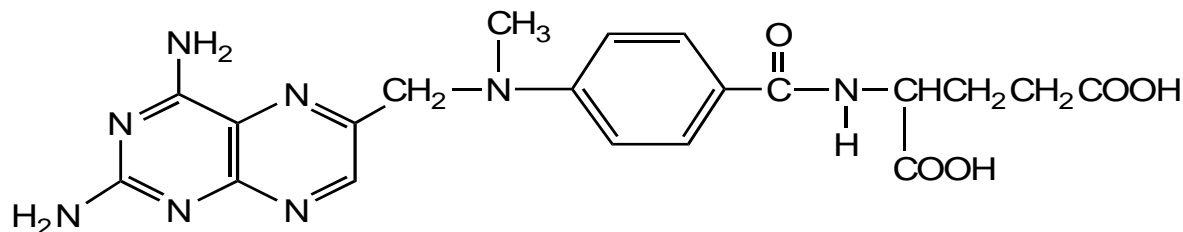
- **الميتوتريكسات Methotrexate (MTX; Rheumatrex)** يعمل بتثبيط أنزيم دي هيدروفولات ريدوكناز ويعتبر المعالجة المعيارية لـ RA يمكن استخدامه كعلاج مفرد لـ RA.
- **ليفلونومايد Leflunomide (Arava)** يثبط تخليق البيريميدين ويُستطب كعلاج مفرد لـ RA أو يمكن استعماله بالتشارك مع الميتوتريكسات MTX.
- **إيتانيرسبت Etanercept (Enbrel)** يرتبط إلى عاملي نخر الورم α و β مثبطاً لاستجابة لالتهابية المتواسطة بالخلايا المناعية يُستطب $(\alpha & \beta\text{-TNF})$ ك علاج مفرد أو بالتشارك مع الميتوتريكسات.
- **إنفليكسيماب Infliximab (Remicade)** و **أداليموماب Adalimumab** فقط بالمشاركة مع FDA إنفليكسيماب مجاز من $\alpha\text{-TNF}$ (يرتبطان إلى Humira) الميتوتريكسات في حين يمكن استعمال لأداليموماب ك علاج مفرد.
- يستخدم ك علاج مفرد أو IL-1 ضادّة مستقبل **أناكينرا Anakinra (Kineret)** أناكينرا بالمشاركة مع ميتوتريكسات.
- العامل لأحدث الذي حاز الموافقة ل علاج الـ **أباتاسيبت Abatacept (Orencia)** أباتاسيبت RA.

DHFR is a mediator for the synthesis of thymine and consequently the DNA



1. Inhibition of tetrahydrofolate synthesis

- Some of the inhibitors of DHFR have become useful in the treatment of cancer, e.g. *methotrexate*, others as antibacterial drugs, e.g. *trimethoprim*, while *pyrimethamine* is used as an antimalarial drug
- *Methotrexate* (MTX) is closely related to folic acid and is a potent competitive inhibitors of DHFR ($K_i < 10^{-9}$ M). MTX has a low aqueous solubility, and the risk of nephrotoxicity can be minimized in patients on high dose therapy by alkalinizing the urine. The MTX is widely used in cancer chemotherapy, most often in combination with other drugs



Methotrexate

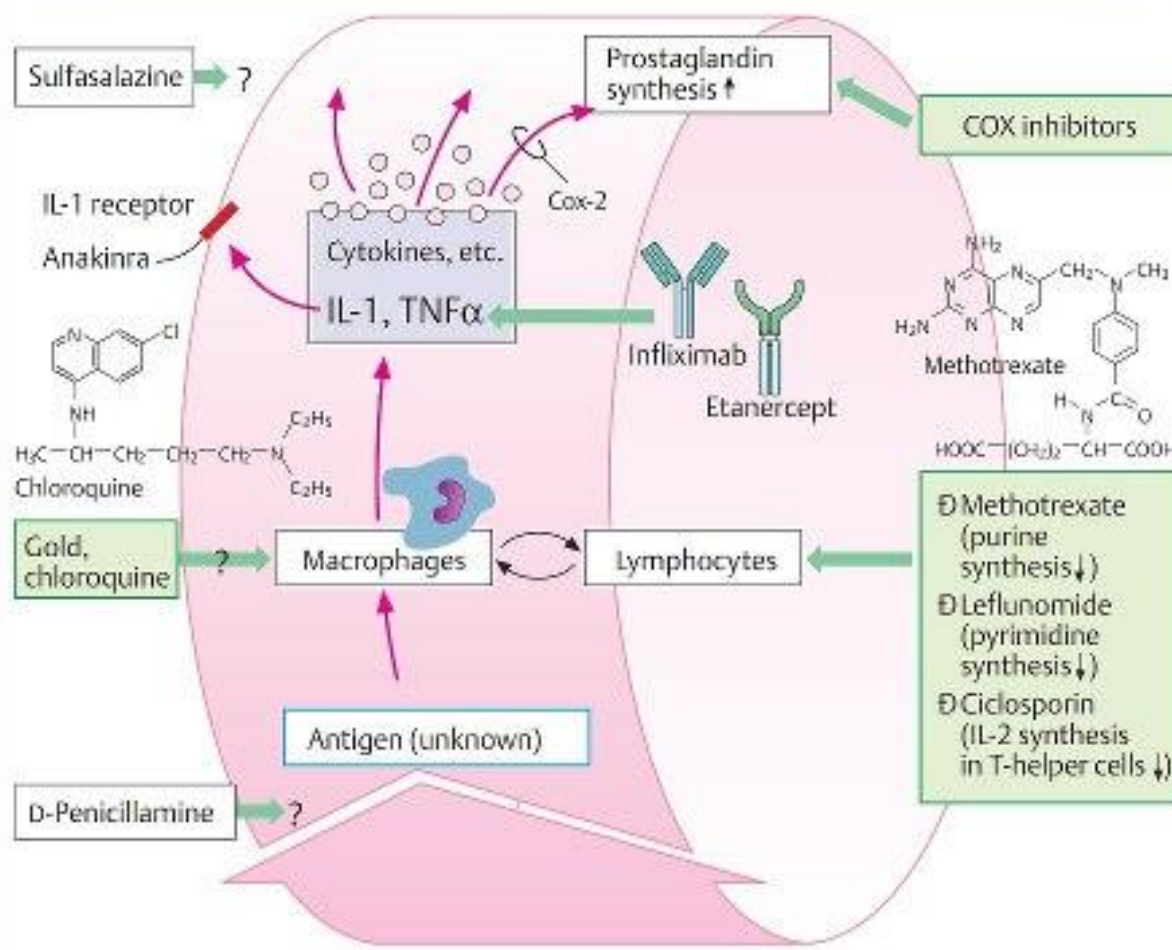
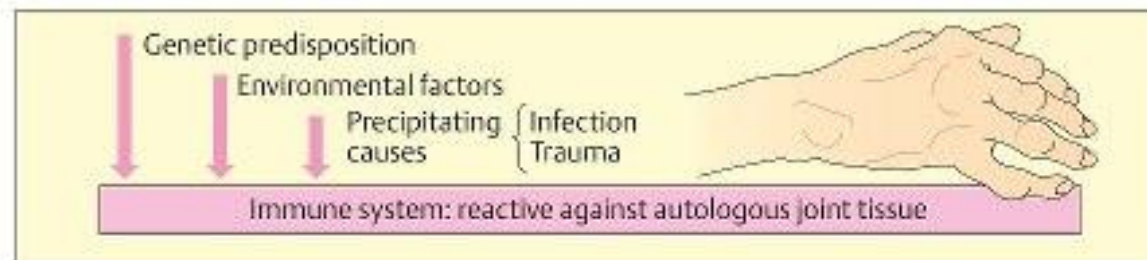
DMARDs شائعة الاستعمال Commonly Used DMARDs

الدواء (العلامة التجارية) Agent (Brand)	الزمن حتى حدوث التأثير Time to Effect (months)	الجرعة البدنية Starting Dosing	التأثيرات الضائرة Adverse Effects	مؤشرات المراقبة Monitoring Parameters	بعض التداخلات الدوائية Some Drug Interactions
هيدروكسيكلوروكين (بلاكونيل) Hedroxychloroquine (Plaquenil)	٦-٢	٣٠٠-٢٠٠ مغ PO b.id.	سمية عينية Ocular toxicity، غثيان nausea، طفح rash، اعتلال عضلي myopathy	فحص العين eye exam، SrCr، تعداد عام CBC، LFTs	السيميتيدين Cimetidine
سلفاسلازين (أزولفيدين) Sulfasalazine (Azulfidine)	٣-١	٥٠٠ مغ PO b.i.d تزداد تدريجياً ٣-٢ غ/اليوم في ٢-٤ جرعات منفصلة	غثيان nausea، إسهال diarrhea، طفح rash، حساسية ضوئية photosensitivity	تعداد عام CBC، SrCr، LFTs	الحديد Iron، الديجوكسين digoxine، الوارفارين warfarine
ميثوتريكسات (ريوماتريكس) Methotrexate (Rheumatrex)	٦-٠,٥	١٥-٧,٥ مغ اسبوعياً	غثيان nausea، إسهال diarrhea، تقرحات فموية mouth ulcers، سمية كبدية hepatotoxicity، سمية رئوية pulmonary toxicity، myelosuppression	SrCr، LFTs، تعداد عام CBC، صورة صدر chest x-ray	البنسيلين penicillin، سيكلوسبورين cyclosporine، NSAIDs

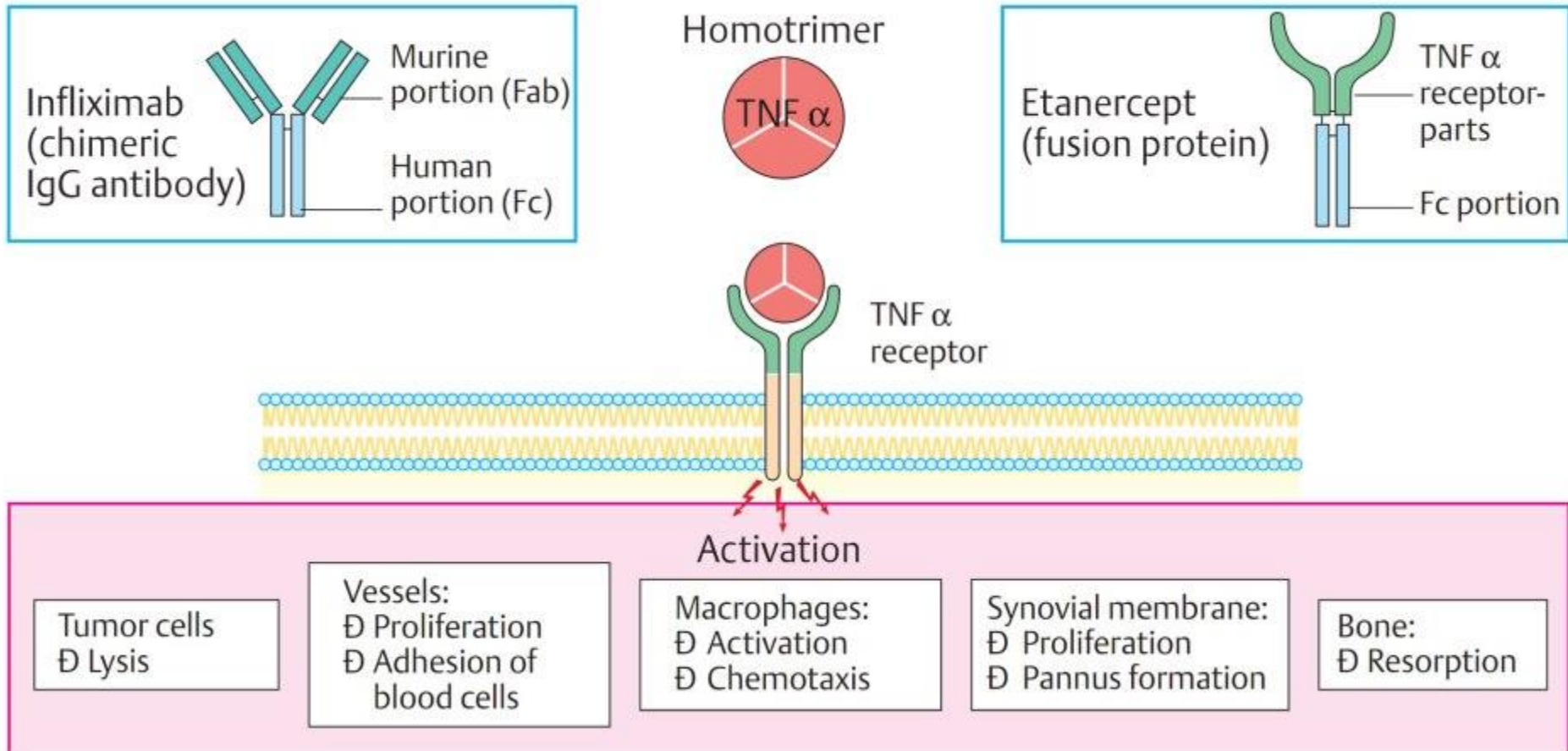
الـ DMARDs المستعملة بتكرارية أقل

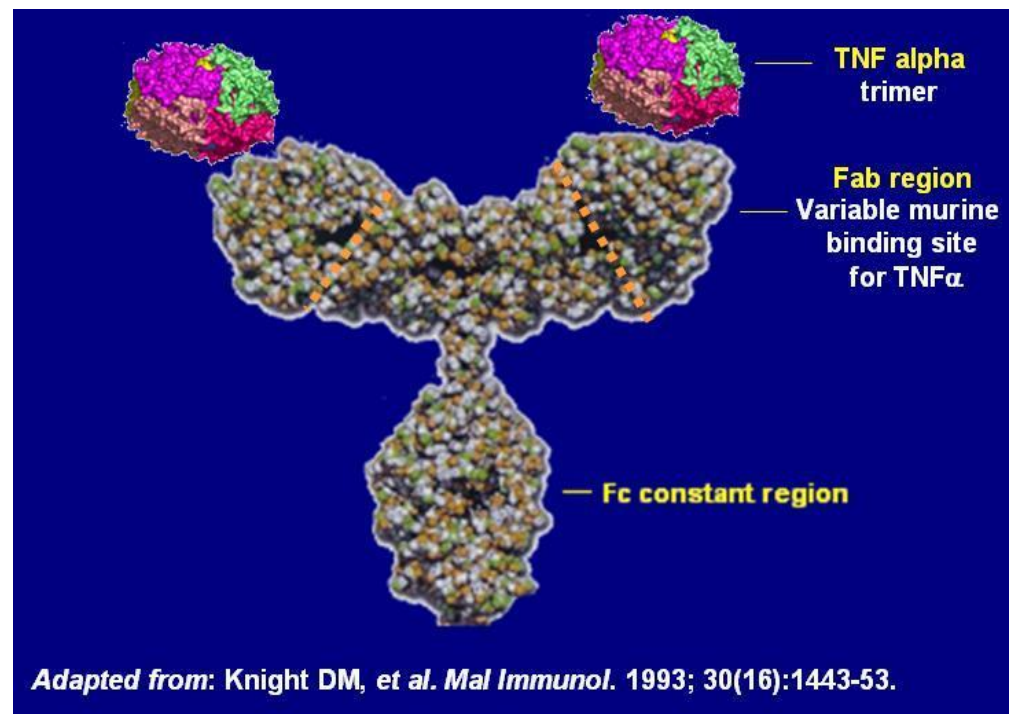
الدواء (الماركة) Agent (Brand)	الزمن حتى حدوث التأثير Time to Effect (months)	الجرعة البدئية Starting Dosing	التأثيرات الضائرة Adverse Effects	مؤشرات المراقبة Monitoring Parameters	بعض التداخلات الدوائية Some Drug Interactions
أزاثيوبرين (إيموران) Azathioprine Imuran	٣-٢	١٥٠-٥٠ مغ/ اليوم	عرواءات ، حمى، إسهال، نقص كريات الدم البيضاء، نقص صفائح	تعداد عام CBC، LFTs	الوبرينول Allopurinol
سيكلوسبورين (نيورال) Cyclosporine (Neoral)	٤-٢	١٠-٣ مغ/كغ/اليوم	غثيان، تشوش الحس paresthesia، رجفة tremor، نقصي كريات الدم البيضاء	،SrCr ،BP ،LFTs serum drug levels	Cytochrome P450 ٣ A3/4 inhibitors ،glucocorticoid ،MTX ديجوكسين ،digoxin الوبرينول .Allopurinol
Gold salts (IM) (Aurolate)	٦-٣	٥٠-٢٥ مغ (IM) كل ٤-٢ اسباع	حكة Itching، طفح rash، التهاب الملتحمة conjunctivitis، التهاب الفم stomatitis، وجود بروتين في البول proteinuria	CBC with differential renal ، ،function تحليل البول urinalysis	البينيسيلامين Penicillamine
د-بينيسيلامين (كوبريمين) D-penicillamine (Cuprimine) صيدلة سريرية & مشافي	٦-٣	٢٥٠-١٢٥ مغ يوميًا، مع زيادة تدرجية إلى ٢٥٠ مغ t.i.d.	،rash ، طفح nausea غثيان حساسية ضوئية photosensitivity ، myelosuppression	تحليل البول ،urinalysis تعداد عام SrCr ،CBC	الذهب Gold، مضاد الملاريا ،antimalarials ،immunosuppressant الديجوكسين digoxine، الحديد iron، الزنك zinc، مضاد حموضة antacids

A. Rheumatoid Arthritis



B. Tumor necrosis factor α and inhibitors





صيدلة سريرية
& مشافي



5 mg/kg

given at 0, 2, and 6 weeks as an induction regimen

INDUCTION

FOLLOWED BY

5 mg/kg

every 8 weeks thereafter as a maintenance regimen

MAINTENANCE

IF RESPONSE WAS LOST, REGAIN RESPONSE WITH

10 mg/kg

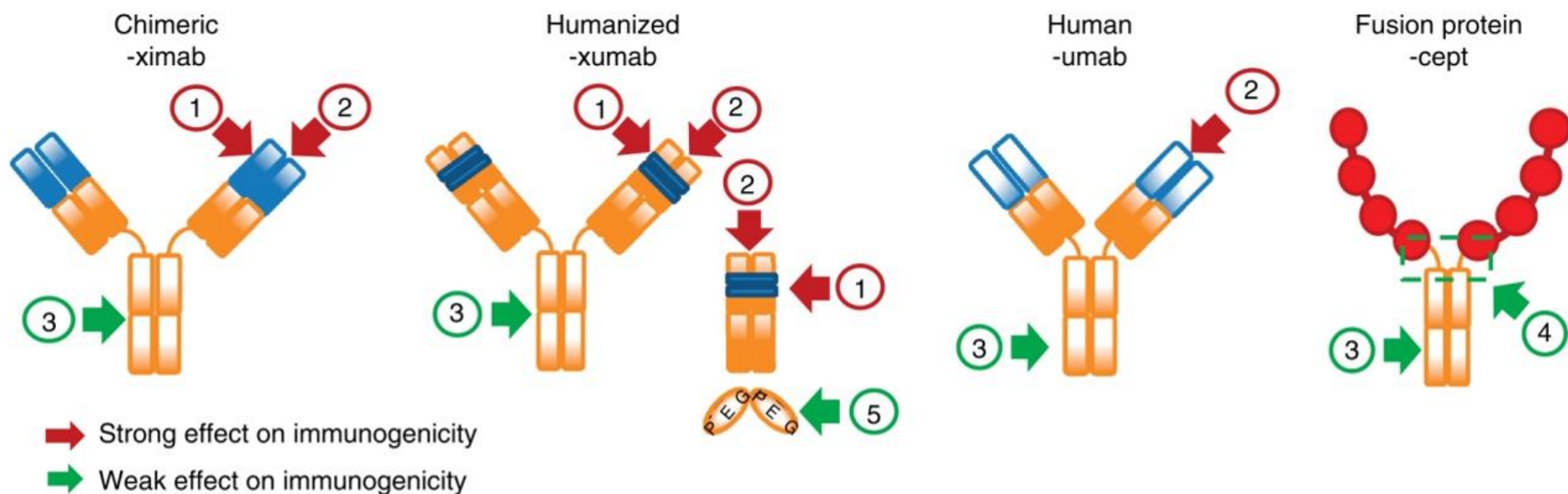
90%

(36/40) of patients treated with REMICADE® 5 mg/kg regained response with an increased dose²³

**RA, IBD. Psoriasis,
Ankylosing
spondilitis, acne,
Becet's, etc**

**Tuberculosis, Hepatitis
C and B, allergy,
autoimmunity,
cryptococcosis,
myocarditis,
hystoplasmosis,
polyo, anaphylaxis,
etc**





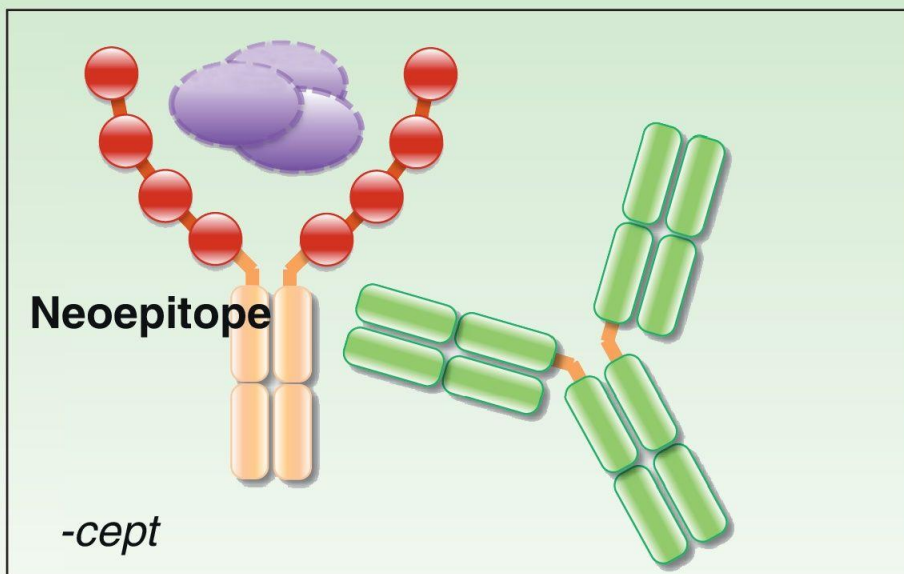
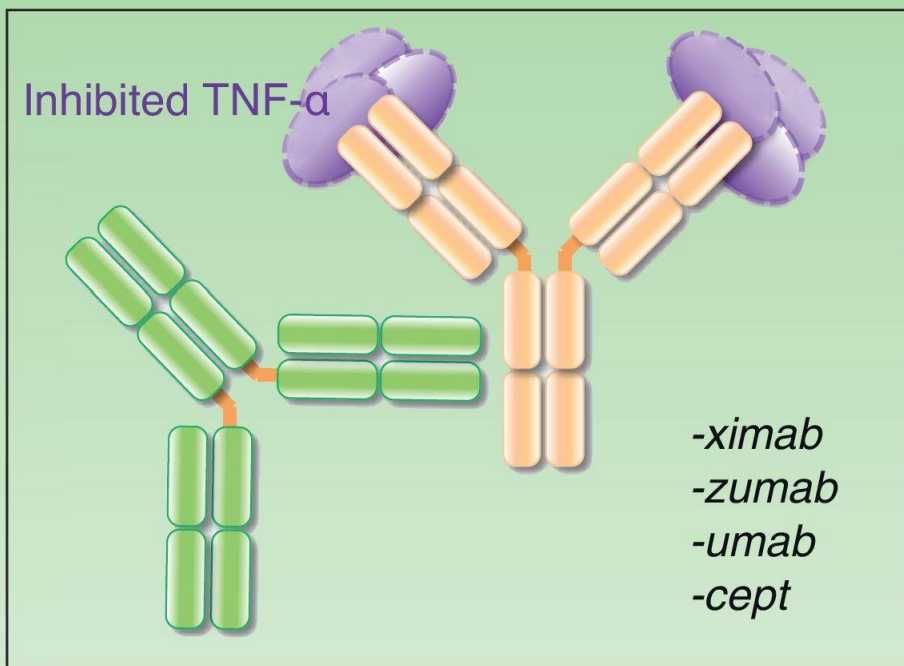
1. **Murine epitope:** Murine complementarity-derived regions±framework regions of Fab

2. **Idiotope:** Molecular structure in the variable region of Fab that confers antigenic specificity. Idiotopes may be allocated at the antigen-binding site or on variable region sequences outside of it

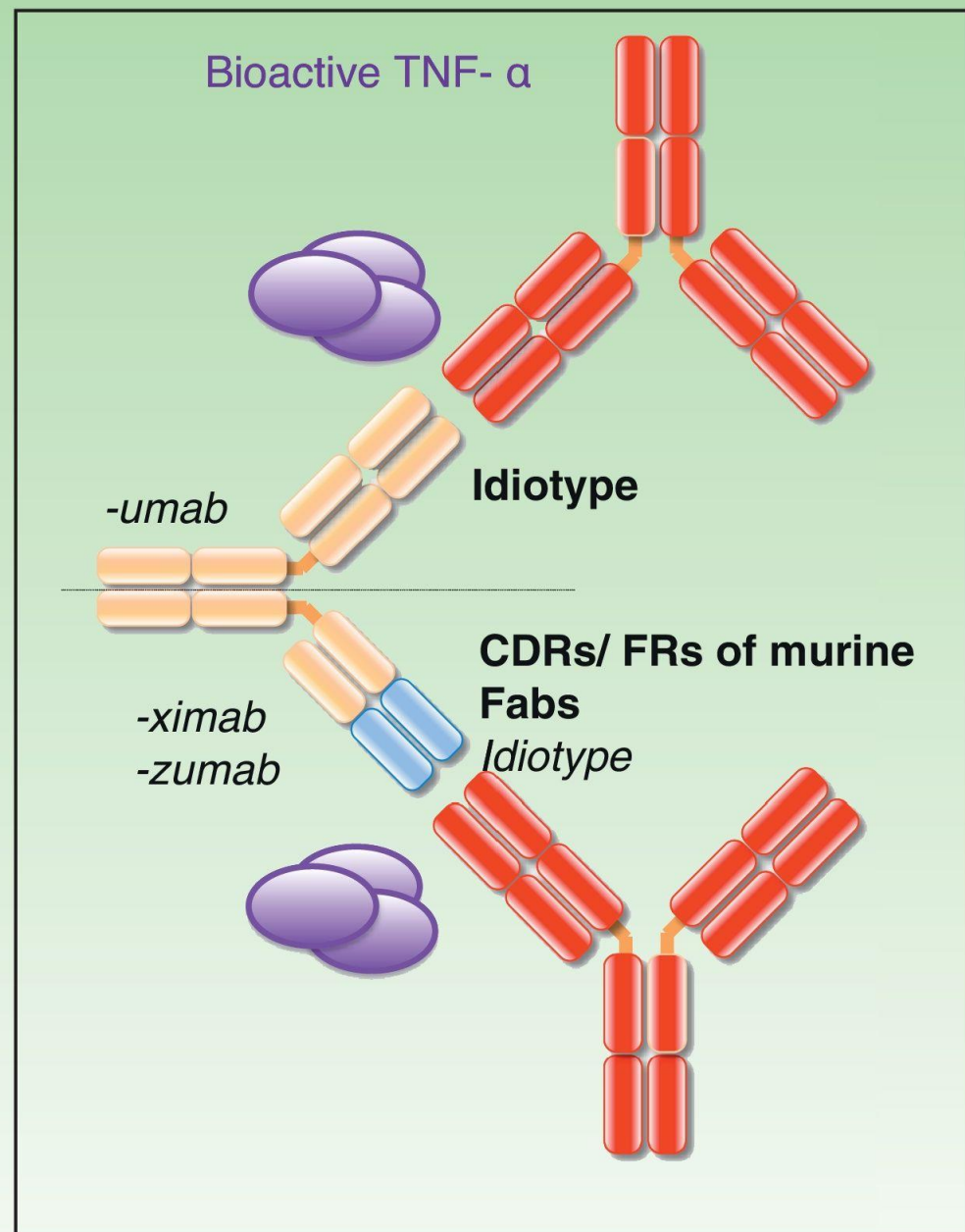
3. **Allotope:** Genetic variants within the constant region sequences of particular isotypes (k, IgG1-chains), i.e., patients not endowed with a given allotype may generate ADAs against this allotope if it is present on the drug

4. **Human neo-antigens:** Joining region of fusion proteins





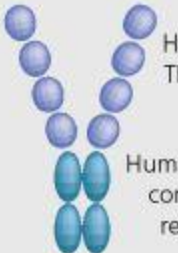
5. **Polyethylene glycol (PEG) moiety:** Clinical relevance of anti-PEG antibodies is debated



Nonneutralizing ADAs



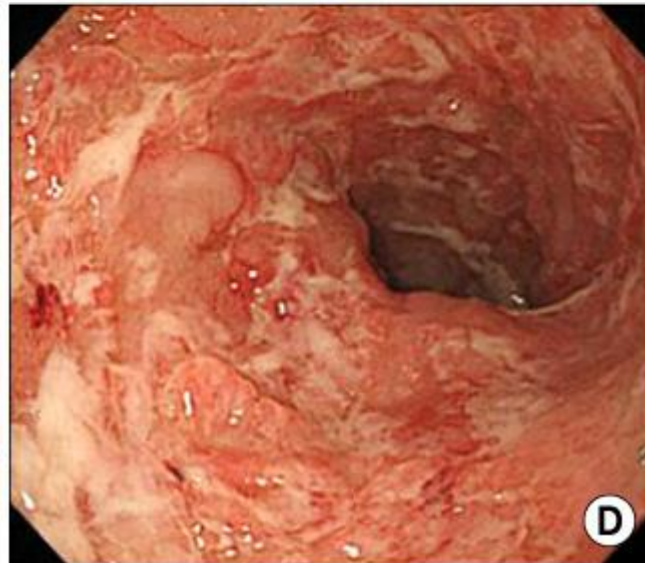
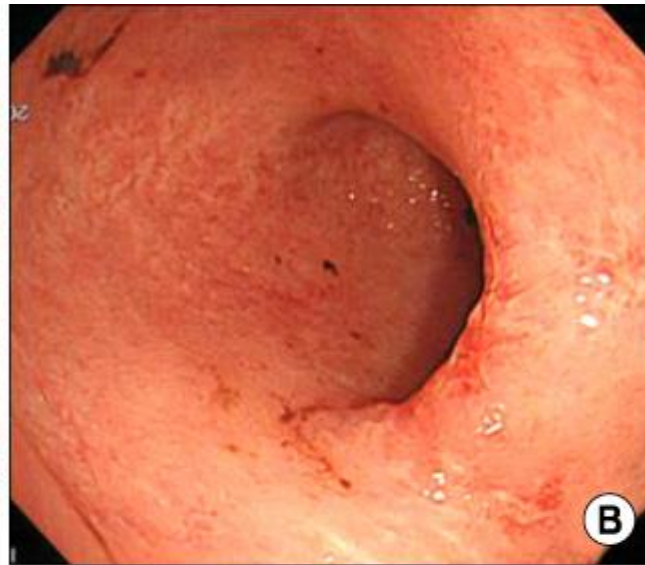
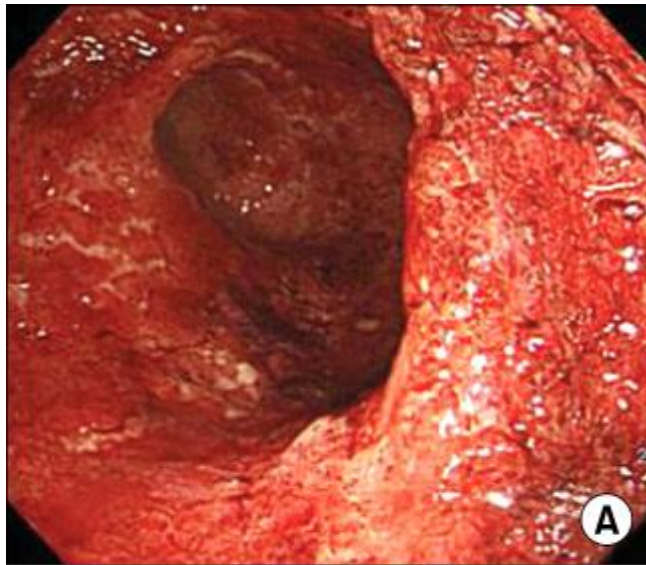
Neutralizing ADAs

Infliximab	 <p>Mouse variable region</p> <p>Human IgG1 constant region</p>	Intravenous every 4 or 6 weeks	Rheumatoid arthritis Ankylosing spondylitis Psoriatic arthritis Crohn's disease Ulcerating colitis Psoriasis
Adalimumab	 <p>Human variable region</p> <p>Human IgG1 constant region</p>	Subcutaneous every 2 weeks	Rheumatoid arthritis Ankylosing spondylitis Psoriatic arthritis Juvenile idiopathic arthritis Crohn's disease Psoriasis
Golimumab	 <p>Human variable region</p> <p>Human IgG1 constant region</p>	Subcutaneous every 4 weeks	Rheumatoid arthritis Ankylosing spondylitis Psoriatic arthritis
Certolizumab	 <p>Humanized Fab</p> <p>Polyethylene glycol</p>	Subcutaneous every 2 or 4 weeks	Rheumatoid arthritis Crohn's disease
Etanercept	 <p>Human TNF R2</p> <p>Human IgG1 constant region</p>	Subcutaneous weekly	Rheumatoid arthritis Ankylosing spondylitis Psoriatic arthritis Juvenile idiopathic arthritis Psoriasis

Efficacy of Infliximab Rescue Therapy in Hospitalized Patients with Steroid-Refractory Ulcerative Colitis

داء كرون

Patient 1
Mucosal healing



Patient 2
No Mucosal healing

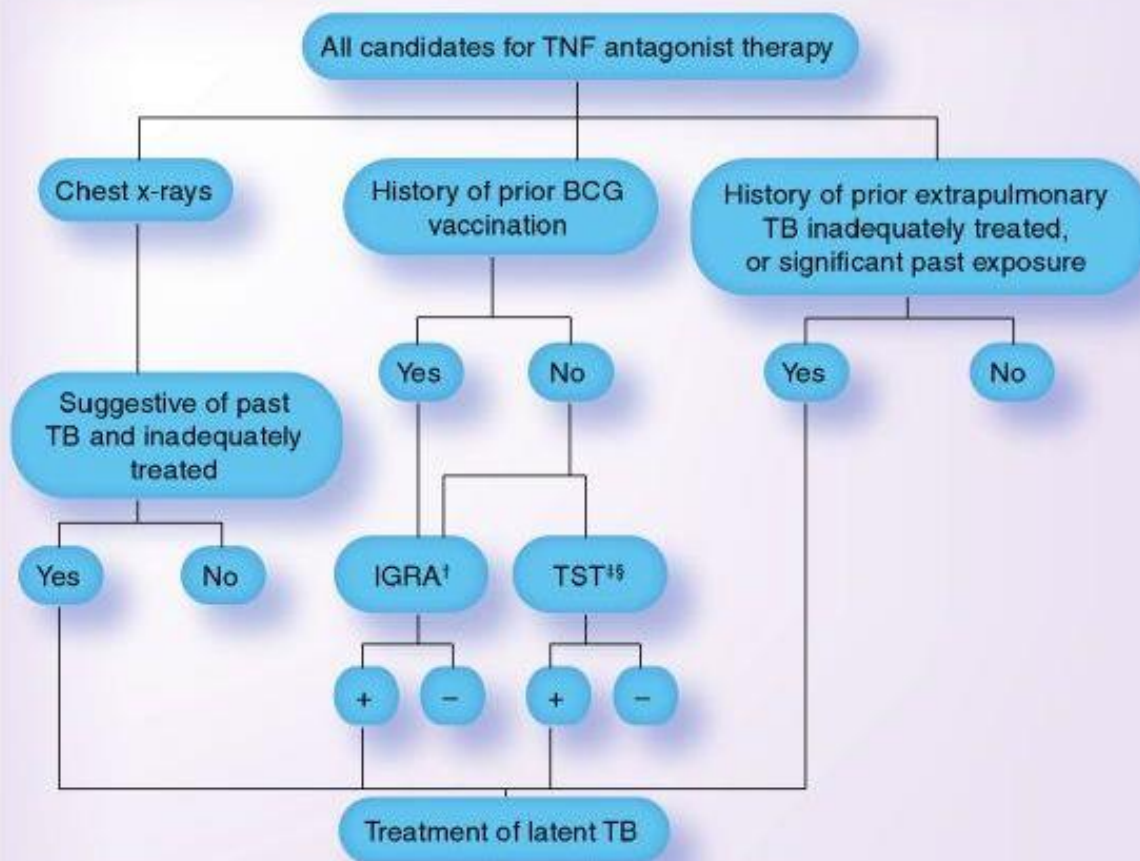
Psoriasis lesion(s) prior to and following the induction phase of infliximab treatment



FIGURE 1: A. Prior to treatment ; B. Result after the induction phase



FIGURE 2: A. Prior to treatment; B. Two weeks after the first dose; C. After eight weeks of treatment; D. After 10 weeks of treatment



Initiation of TNF antagonists 4 weeks after initiating treatment of latent TB, but consider initiation concurrently

Recommended regimens:
9–12 months of isoniazid
or
3 months of isoniazid plus rifampicin

Table 3. Guidelines for Monitoring the Treatment of Rheumatoid Arthritis.*

Drug	Potential Toxic Effects	Baseline Evaluation	System Review or Examination	Laboratory Tests	Comments
Hydroxychloroquine	Macular changes	None unless patient is >40 years old or has previous eye problems	Visual changes; check fundoscopic and visual fields every year	None	Best tolerated DMARD
Sulfasalazine	Neutropenia, myelosuppression	CBC; consider G6PD and ALT assessment for patients at risk	Fever, bruising, pallor	CBC every 2–4 weeks for 3 months, then every 3 months	Enteric-coated tablets better tolerated
Methotrexate	Myelosuppression, hepatic fibrosis, pneumonitis	CBC, recent chest radiograph, ALT, creatinine, and albumin, hepatitis B and C serology	Mouth ulcers, shortness of breath, new-onset cough, nausea	CBC, ALT, albumin every 4–8 weeks	Pregnancy contraindicated; patients must avoid alcohol
Leflunomide	Myelosuppression, hepatic fibrosis	CBC, ALT, albumin, hepatitis B and C serology	Diarrhea, weight loss, elevated blood pressure	CBC, ALT, albumin every 4–8 weeks	Long half-life; pregnancy contraindicated; patients should limit alcohol intake
Gold (intra-muscular)	Myelosuppression, proteinuria	CBC, creatinine, urine dipstick for protein	Rash, mouth ulcers, fever, bruising, pallor	CBC and dipstick urinalysis every 2 weeks, then with each injection	Least well tolerated DMARD
Minocycline	Hyperpigmentation, nausea, dizziness	None	Hyperpigmentation	None	May interfere with efficacy of birth-control pills
Azathioprine	Myelosuppression	CBC, creatinine, ALT for patients at risk	Fever, bruising, pallor	CBC every 2 weeks until stable dose, then every 1–3 months	Works well in combinations
Cyclosporine	Renal insufficiency, anemia, hypertension	CBC, creatinine, blood pressure	Edema; check blood pressure monthly	Creatinine every 2 weeks until stable dose, then every month; CBC every 3 months	Poor long-term continuation rates
Etanercept	Infections	Screen for previous tuberculosis	Infections; symptoms of CHF or demyelinating disease	None unless patient also receiving other DMARDs	Discontinue during infections
Infliximab	Infections	Screen for previous tuberculosis	Infections; symptoms of CHF or demyelinating disease	None unless patient also receiving other DMARDs	Discontinue during infections
Adalimumab	Infections	Screen for previous tuberculosis	Infections; symptoms of CHF or demyelinating disease	None unless patient also receiving other DMARDs	Discontinue during infections
Anakinra	Pneumonia, neutropenia	Screen for asthma	Infections	CBC monthly for 3 months, then every 3 months	Discontinue during infections

* DMARD denotes disease-modifying antirheumatic drug, CBC complete blood count, G6PD glucose-6-phosphate dehydrogenase, ALT alanine aminotransferase, and CHF congestive heart failure. The CBC includes a platelet count in all cases listed. Measurement of aspartate aminotransferase may be substituted for measurement of ALT.

العوامل المفتاحية للتوصل إلى أمثلة لمحصلات المعالجة

- التوصل إلى تشخيص مبكر
- مباشرة المعالجة المعتمدة على DMARDs أبكر ما يمكن (خلال ٣ أشهر من بدء الأعراض)
- السعي للتوصل إلى هدأة (لا أعراض مفصلية) في جميع المرضى
- إعطاء الأدوية المضادة للالتهاب/الستيرويدات القشرية بشكل متزامن للتجسير إلى حين بدء التأثيرات العلاجية لـ DMARDs.
- نادراً ما تستطب جرعة بريدنيزون < ١٠ مغ/اليوم لأمراض المفاصل
- تجنب استعمال الكورتيكوستيرويدات دون الـ DMARDs
- تقليص المدة والجرعة إلى الحدود الدنيا وذلك بتخفيض الجرعة إلى أدنى جرعة ممكنة قادرة على ضبط المرض
- اعتماد مبدأ الوقاية لتفادي الفصال العظمي
- تحديد الأمراض المزمنة ومعالجتها
- تيسير التواصل بين طبيب الرعاية الأولية وطبيب المختص بأمراض الرثية.
- تحكم عوامل مثل الكلفة، السمية، المطاوعة، وبدء التأثير انتقاء أحد أدوية الـ DMARDs.
- تنخفض الواسمات الالتهابية (مثل ESR و CRP) بشكل كبير بفعل DMARDs
- ولكن ليس بـ NSAIDs.

مشاكل شائعة في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي (١)

المشكلة	الحل
عدم فعالية الـ NSAID	إذا كانت استجابة المريض الأمثل لا تتجاوز الـ ٦٠% قم بتغيير الدواء، أما إذا انعدمت الاستجابة تماماً فقم بإضافة مسكن ألم أفيوني ضعيف
عدم تحمل الـ NSAIDs، مثال سوء الهضم	تغيير الـ NSAID إذا كان خفيفاً، عالج بمضاد حموضة إما إذا كان المريض معرضاً لاختطار عالٍ لإمراضية الجهاز الهضمي فينبغي اعتبار الحماية الهضمية GASTROPROTECTION خذ بعين الاعتبار إمكانية استعمال ومثبطات أنزيم السيكلوأوكسجيناز ٢ النوعية إذا سببت مثبطات أنزيم ٢ COX النوعية سوء هضم، عالج بمضاد حموضة
الحاجة إلى إنقاص المراضية الهضمية المترافقة مع الـ NSAIDs	تجنب الـ NSAID إن أمكن واستعمل مسكن ألم أفيوني ضعيف خذ بعين الاعتبار استعمال NSAID بأقل آثار جانبية وبأخفض جرعة ممكنة إذا توجب استعمال الـ NSAID في المرضى ذوي الاختطار العالي، استعمل GASTROPROTECTION خذ بالاعتبار إمكانية استعمال ومثبطات أنزيم الـ ٢ COX النوعية ولكن بحذر
عدم رغبة المريض استخدام الـ DMARD وعلى الأخص في المراحل المبكرة من المرض	قدم الإستشارة لشرح خطورة التخرب غير العكوس للمفصل في أولى سنتين من المرض طمئن المريض بخصوص الآثار الضائرة لـ DMARD
عدم فعالية الـ DMARD	تيقن من أن تجربة إعطاء الدواء قد استمرت لمدة أقلها ١٢ أسبوعاً خذ بالاعتبار تغيير الـ DMARD خذ بالاعتبار استعمال المعالجة التشاركية بـ DMARD

مشاكل شائعة في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي (٢)

المشكلة	الحلّ
تدبير الـ RA المعند	خذ بالاعتبار إضافة الكورتيكوستيروئيدات خذ بالاعتبار المعالجة الثلاثية بـ DMARD خذ بالاعتبار المعالجة الحاصرة للعامل المنخر للورم
عدم تحمّل الـ DMARD	قم بمعايرة الجرعة بروية خذ بالاعتبار تغيير الـ DMARD قم بمعالجة التأثيرات الجانبية الخفيفة عرضياً خذ بالاعتبار إمكانية تغيير طريق الإعطاء (على سبيل المثال الميثوتريكسات الوريدي)
الغثيان والإقياء المصاحبين للميثوتريكسات	أضف الفوليك أسيد خذ بالاعتبار تقسيم الجرعة خذ بالاعتبار تغيير طريق الإعطاء ليصبح وريدياً قم بالمعالجة بمضادات الإقياء قبل وبعد الإعطاء

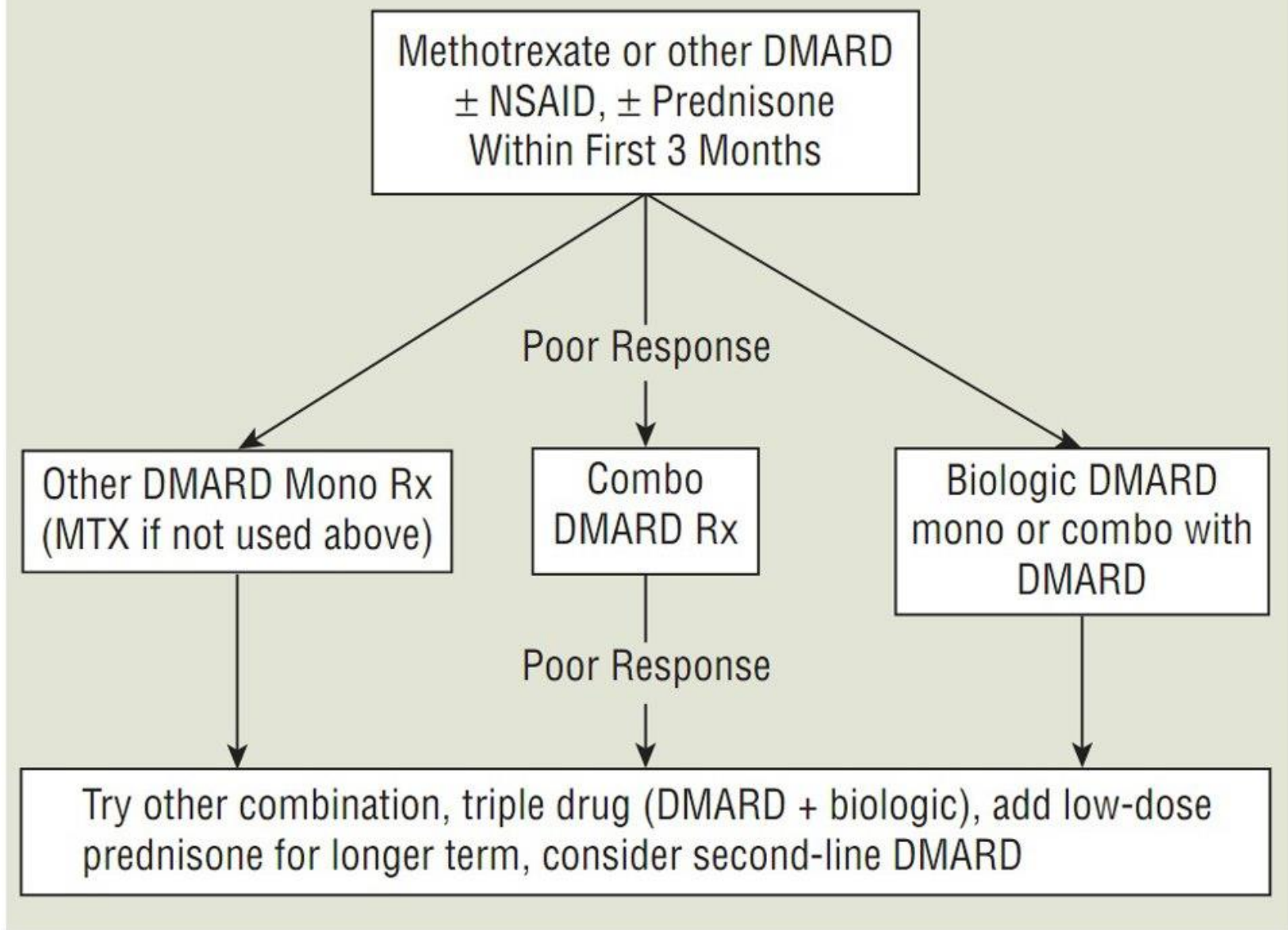


FIGURE 94-5. Algorithm for treatment of rheumatoid arthritis. (DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; MTX, methotrexate; NSAID, non-steroidal antiinflammatory drug.)

الفُصَالُ العَظْمِيّ Osteoarthritis (OA)

- حالة مزمنة شائعة **لَتَتَكُوس** الغضاريف. يمكن أن تحدث تَبَدُّلات ثانويّة في العظم مؤدية إلى الألم ونقص القدرة على أداء الوظائف والذي قد يصل إلى العجز.
- يُصِيب الفصال العظمي ما يقارب الـ ٢١ مليون أمريكي مسنّ أو في منتصف العمر، وهو الشكل الأكثر شيوعاً لالتهاب المفاصل.
- على الرَّغم من أنّه لا يكون دائماً مَصْحُوباً بأَعْرَاض، فإنّ معظم الناس لديهم بَيِّنَة شُعَاعِيَّة للمرض لمن هم بأعمار تتجاوز الـ ٥٥ عاماً.
- حتى سنّ الـ ٥٥ عاماً فإن الفصال العظميّ يصيب الرجال بتواتر أكثر من النساء، غير أنّه وبعد سنّ الـ ٥٥ عاماً تكون النساء أكثر عرضة للإصابة بالمرض.

Table 1 | **Osteoarthritis epidemiology***

Country	2002	2007	2012
United States	13.2	14.4	15.5
Europe	14.5	15.2	15.8
Japan	6.6	6.9	7.2
OA total prevalent cases	34.3	36.5	38.6
RA total prevalent cases	2.8	3.1	3.4

*Number (in millions) of diagnosed total prevalent cases of OA (see REF. 7 for more details). Adapted from REF. 7. OA, osteoarthritis; RA, rheumatoid arthritis.

الفصال العظمي Osteoarthritis

A. الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology

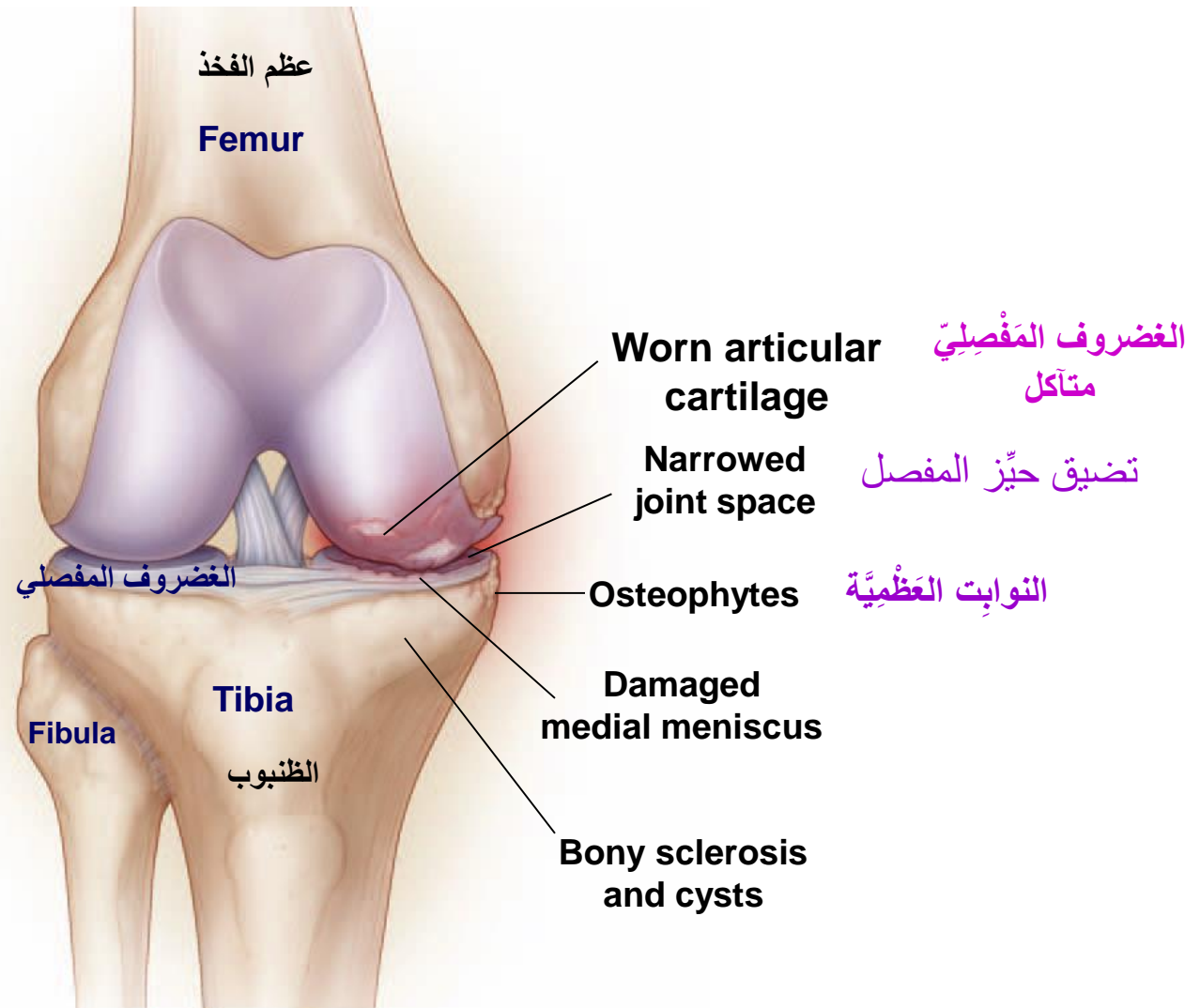
B. ليس المرض جزءاً طبيعياً من عملية التَشْيُخ/ كِبَر السنّ، غير أنّ العديد من التبدلات المقترنة بالسنّ تسهم في تطور الفصال العظمي.

١. تتدهور قوة الأوتار والأربطة والعضلات مع التقدّم في السنّ وقد تسهم في تطوّر المرض.
٢. يتناقص عدد الخلايا الغضروفية بسبب الاستماتة (موت الخلايا المبرمج) أو تراجع تكاثر الخلايا أو كلا السببين.
٣. يتناقص تخلق البروتوغلليكان الطبيعي.
٤. تخسر/تفقد الخلايا الغضروفية قدرتها على تعزيز الالتئام وإعادة صوغ الغضروف مما ينجم عنه تدركٌ للقالب الغضروفي وتُستنفذ الخلايا الغضروفية.
٥. تعزز أنزيمات الميتالوبروتياز القالبية (MMPs) matrix metalloprotease والسيتوكينات طليعة الالتهابية من تدركُ القالب.
٦. يلعب الإنترلوكين-١ (IL-1) أدواراً عدة في تطور الفصال العظمي:
 - A. يحرّض الخلايا الغضروفية والخلايا الزليلية على تخليق الـ MMPs
 - B. يثبّط تخليق البروتيوغلليكانات والكولاجين من النمط الثاني، حائلاً من تصليح الكولاجين لذاته.
 - C. يعزّز إنتاج أوكسيد النتروجين ويحرّض تموت الخلايا الغضروفية.

يحدث الألم كنتيجة لـ:

- النوايت العظميّة **osteophytes** (مهاميز من الغضروف والعظم على المفصل)
- التّهابُ الزَّلِيل **synovitis**
- التّهابُ الجراب **bursitis**
- التّهابُ الوتر **tendonitis**

Osteoarthritis of the Medial Side of the Knee



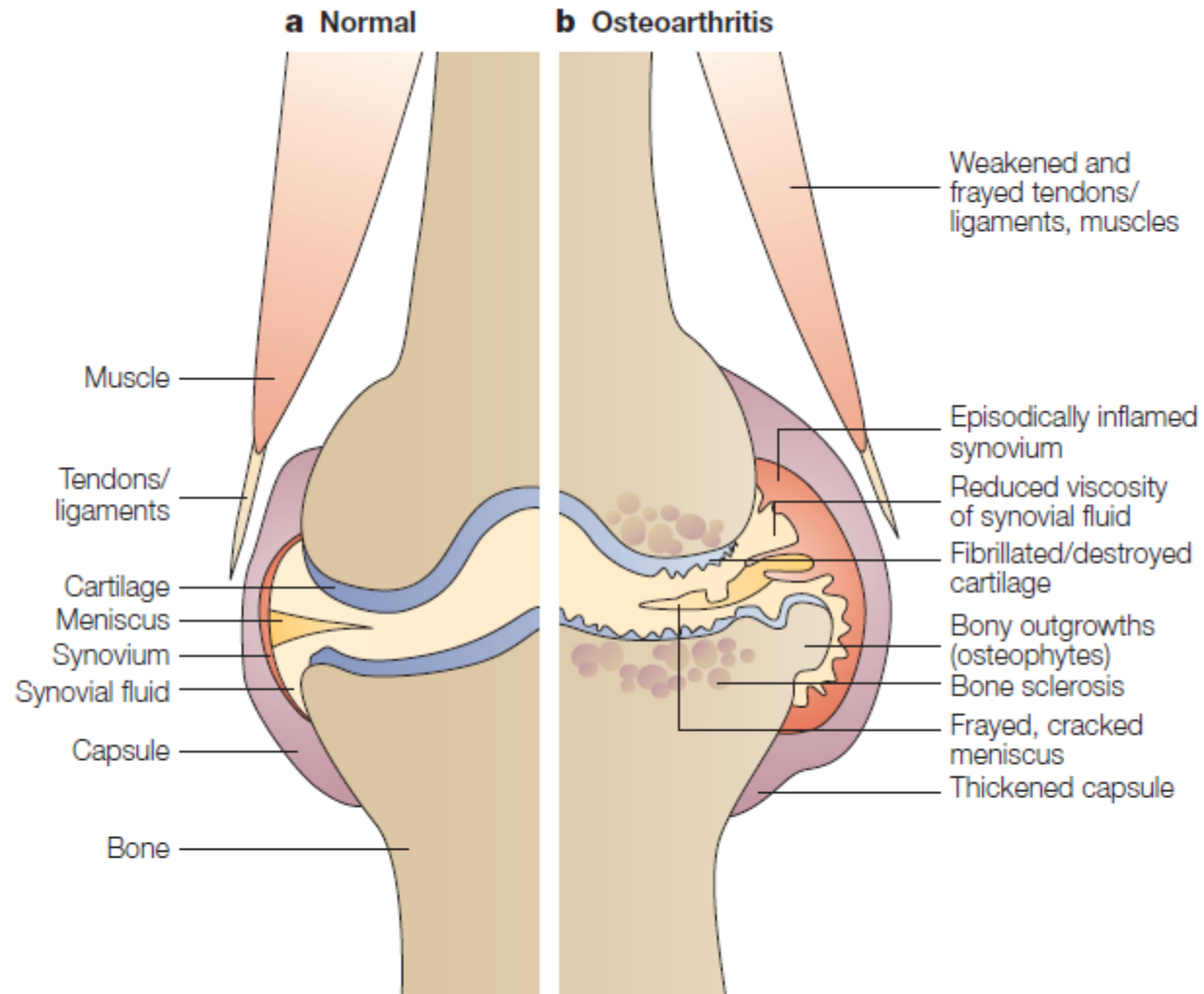
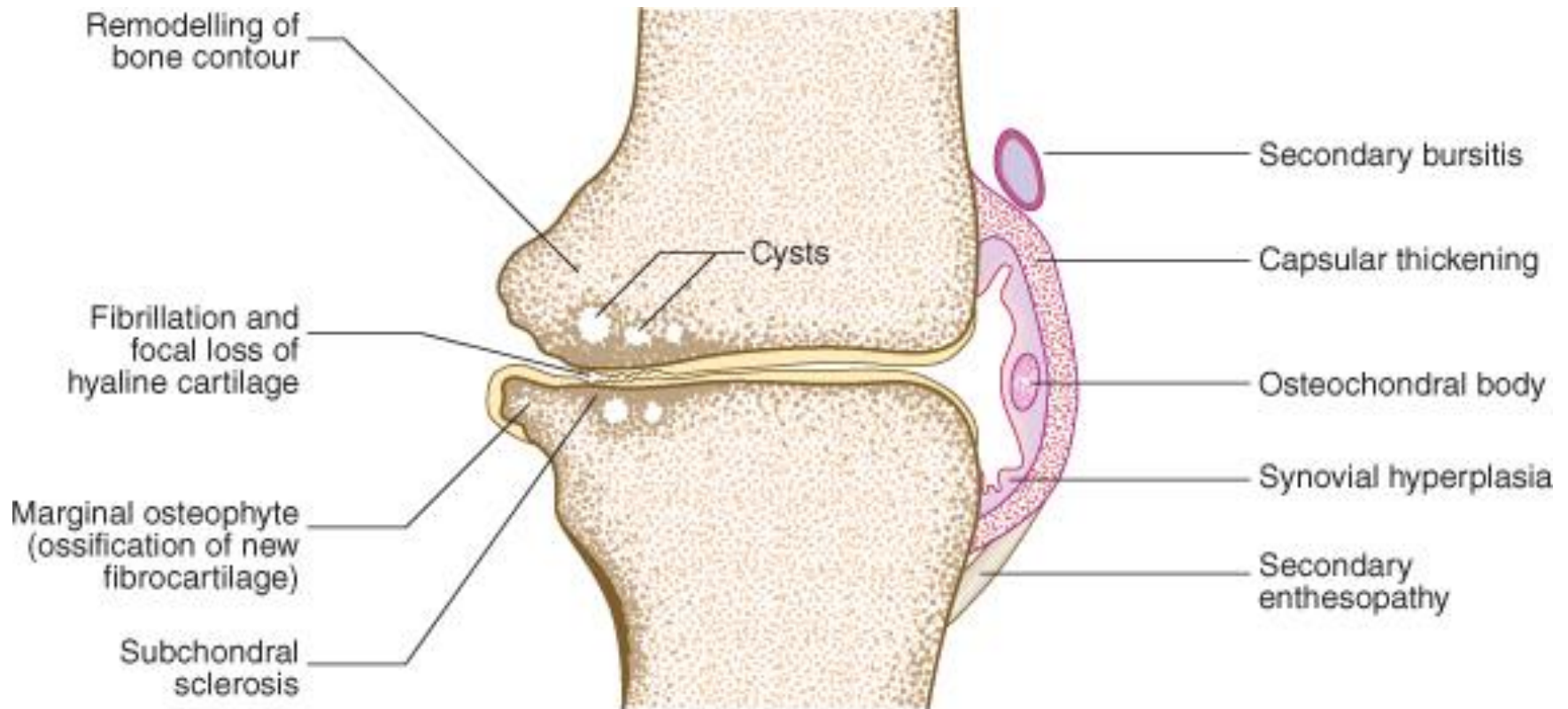


Figure 2 | **Articular structures that are affected in osteoarthritis.** **a** | Healthy tissue is shown: normal cartilage without any fissures, no signs of synovial inflammation. **b** | Early focal degenerate lesion and 'fibrillated' cartilage, as well as remodelling of bone, is observed in osteoarthritis. This can lead to bony outgrowth and subchondral sclerosis.

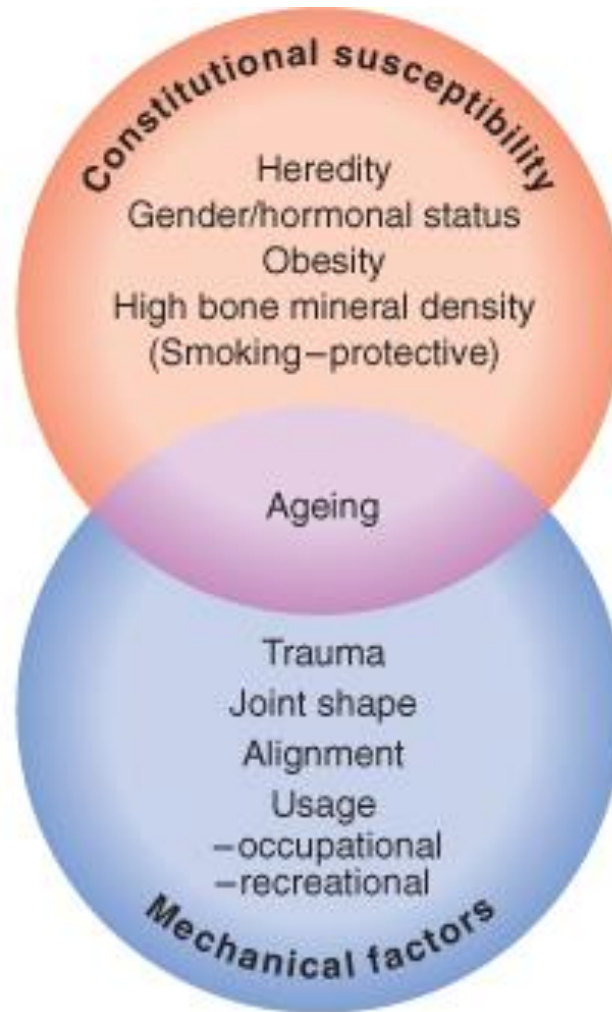
Osteoarthritis of the Medial Side of the Knee



عوامل الخطورة Risk Factors

- ❖ التقدم في السن
- ❖ الجنس: أنثى
- ❖ ضعف العضلات
- ❖ البدانة
- ❖ رضح المفصل
- ❖ الوراثة
- ❖ العيوب التشريحية الخلقية أو النمائية
- ❖ لإجهاد المتكرر

Risk Factors عوامل الخطورة



التَّجَلِّي السريري Clinical Presentation

➤ . وجع عميق مُوضَّع في المفصل

➤ .تناقص في نطاق الحركة

➤ يحدث لألم و التَّوْبُس عادةً مع الراحة أو التوقف عن الحركة ويستمر ≥ 30 دقيقة.

➤ يكون لالتهاب، إن وجد، طفيفاً

➤ يشتكي المرضى غالباً من فَرْقَعَة، صوت طقطقة أو تحطم،
تسمع في المفصل عند الحركة

➤ يصيب الفصال العظمي بشكل أكثر شيوعاً الوركين
والركبتين والعنق واليدين

توزع الفصال العظمي

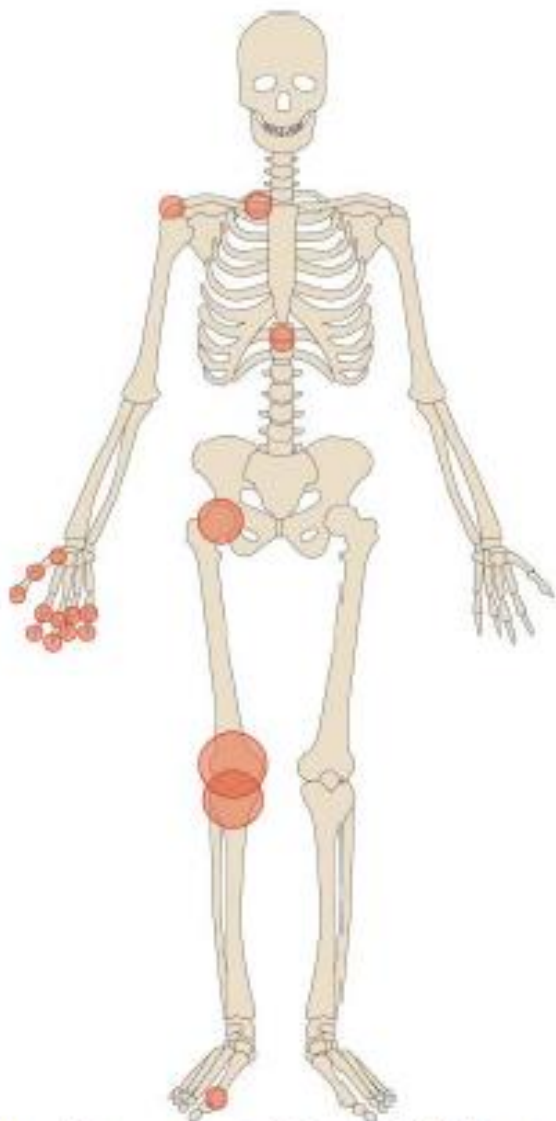
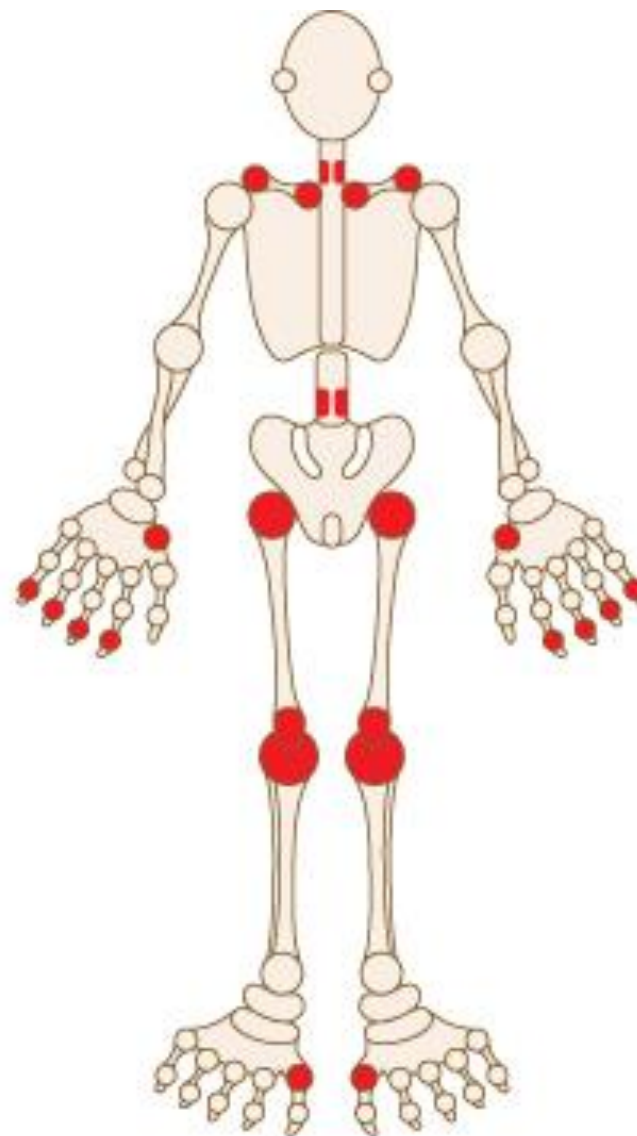


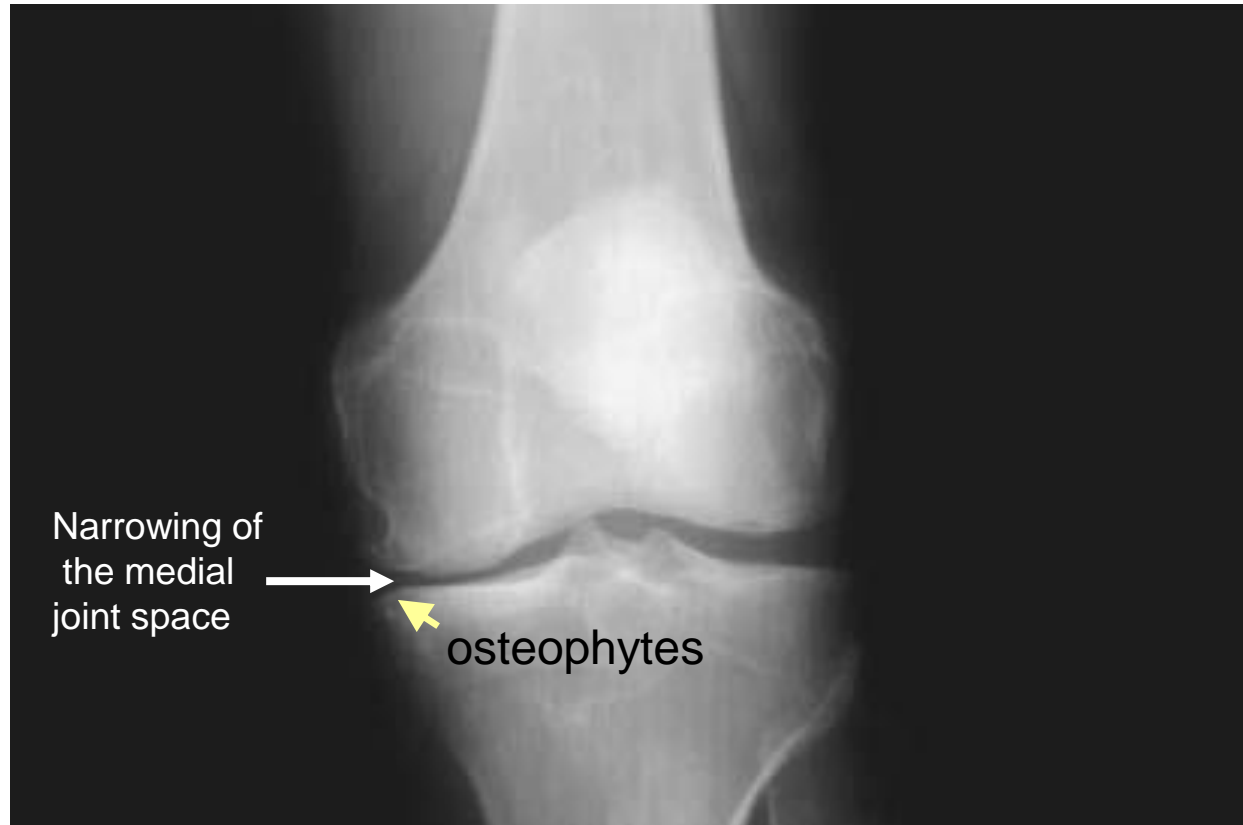
Figure 1 | **Common target sites for osteoarthritis.** The most common target joint affected by osteoarthritis (OA) is the knee joint, whereas hip, shoulder, spine and toe are less frequently affected. OA has a slow, insidious onset and mostly affects only one or a few joints (in contrast to rheumatoid arthritis, which is a systemic multi-joint disease). OA is a leading cause of disability and has a substantial economic impact².



التشخيص Diagnosis

- **physical examination** مَضَض، إيلَام في المفصل، تناقص في نطاق الحركة، فرقة، تشَوّهات في شكل المفصل.
- الفحوص المخبرية **laboratory tests** ليس أيّ من الفحوص المخبرية النوعية مشخّصاً للفصال العظمي، غير أنّه إذا أُجري بَزْلُ المَفْصِل فسيظهر السائل الزليلي كَثَرَةً كُرَيَّاتٍ بَيَض طَفِيفَة مع غلبة للمفاويات وحيدة النوى.
- التَّصْويرُ الشُّعَاعِيّ radiography تضيق حَيِّز المفصل (نظراً لضِياع العُضْرُوف)، وتَصَلُّبٌ تَحْتَ عُضْرُوفِي، ورؤية النوابت العَظْمِيَّة.

Radiograph Showing Osteoarthritis of the Medial Side of the Knee.



Radiograph Showing Osteoarthritis of the Hip in an Elderly Woman

Figure 1. Radiograph Showing Osteoarthritis of the Hip in an Elderly Woman.

In this representative radiograph, large lateral and inferior femoral osteophytes are visible (arrow), with moderately severe narrowing of the medial joint space and subchondral sclerosis at both the femoral head and acetabular rim. Mild-to-moderate buttressing can be seen along the medial side of the femoral neck (arrow-head). Patients with more severe osteoarthritis of the hip may also have juxta-articular bone cysts and deformity of the femoral head.



معايير الفصال العظمي في الورك والركبة واليد

الكلية الأمريكية لطب الروماتيزم ACR

❖ يتميز الفصال العظمي في الورك بآلم في الورك وعلى الأقل اثنين مما يلي:

✓ سرعة تَنَقُّل الكريات الحمر (ESR) > 20 مم/ساعة.

✓ بَيِّنَة بالتصوير الشعاعي لنوابت عظمية فَخْذِيَّة أو حُقِّيَّة.

✓ بَيِّنَة بالتصوير الشعاعي لتضيق الحيز المفصلي.

❖ يتميز الفصال العظمي للركبة بآلم في الركبة، بَيِّنَة بالتصوير الشعاعي لنوابت عظمية، وعلى الأقل واحدة مما يلي:

✓ السن < 50 عاماً

✓ تيبس صباحي يستمر > 30 دقيقة.

✓ فرقة مفصلية عند الحركة.

❖ يتميز الفصال العظمي لليد بآلم في اليد، أو توجع، أو تيبس وعلى الأقل ثلاثة من الآتي:

✓ ضَخَامَة الأنسجة الصلبة ≤ 2 من المفاصل بَيْن السَّلَامِيَّات البعيدة (DIP).

✓ ضَخَامَة الأنسجة الصلبة ≤ 2 مفاصل منتقاة (المفصل بين السَّلَامِي البعيد الثاني والثالث و/أو مفصل سلامي دان (PIP)، والمفاصل الرُّسْغِيَّة السِّنْعِيَّة الأولى من كلتا اليدين)

✓ أقل من ثلاثة مفاصل سِنْعِيَّة سُلَامِيَّة متورمة.

✓ تَشَوُّه واحد على الأقل من مفاصل عشرة مختارة.

أهداف المعالجة

□ ضبط الألم والأعراض الأخرى.

□ صون أو تحسين تحرّك المفصل.

□ تصحيح أو التقليل من المحدوديات الوظيفية والعجز.

□ الحدّ من ترقّي المرض
minimize disease progression

المعالجات اللادوائية nonpharmacological treatments

- توعية وتنقيف المريض
- إنقاص الوزن weight loss (في حال زيادة الوزن)
- برامج التمارين الرياضية الهوائية aerobic exercise programs
- قد تساعد الأجهزة المساعدة assistive devices (مثال: العصي، الهياكل على عجلات للمساعدة في المشي، السنادات أو العكازات) على إنقاص العبء على المفصل، شريطة أن يُوجَّه المريض حول طريقة الاستخدام الموائمة للأمان.
- الوخز الإبري acupuncture (تحسن الألم والوظيفة بعد ٢٦ أسبوعاً بالمقارنة مع الغُفُ placebo في المرضى المصابين بفصال عظمي طفيف في الركبة).
- الأحذية ذات النعل المبطن wedge insoles يمكن أن تساعد إنقاص الإجهاد الميكانيكي لدى الأشخاص ممن لديهم فصال عظمي إنسي في الركبة.
- قد تكون المعالجة الحرارية thermal therapy (مثل الاستحمام أو الاغتسال رشاً بماء ساخن، كمادة الثلج) مفيدة لبعض المرضى المصابين بالفصال العظمي.

المعالجة الدوائية pharmacological treatment

الأسيتامينوفين (APAP):

- خط العلاج الأول من قبل ACR للفصال العظمي في الورك والركبة. يملك فاعلية ممتازة مُسَكِّنة للألم وخافضة للحرارة، ولكن دون تأثيرات مضادة للالتهاب.
- يوصى بجرعة ≥ 4 غ/اليوم لتجنب السمية. ينبغي تقويم الاستعمال المرافق لأدوية أخرى مع الأسيتامينوفين عن كثب لتجنب الجرعة المفرطة.
- يمكن أن تحدث السمية الكبدية في مرضى يتناولون < 4 غ أسيتامينوفين في اليوم. يمكن أن تشمل الأعراض غثياناً، إقياء، ألماً بطنياً، تَوَعُّكاً، وتَعَرُّقاً غزيراً. لم تتسبب جرعات تصل إلى 4 غ/يوم بأي بيّنة لسمية كبدية في المرضى المصابين بمرض كبدي مزمن مستقر.
- ولأنّ هناك القليل، إن وجد، من الالتهاب في المفصل المصاب بالفصال العظمي فقد ظهر أنّ APAP ناجع بصورة تكافئ الأيبوبروفين والنابروكسين في مرضى الفصال العظمي لمن لديهم ألم خفيف إلى متوسط.

المعالجة الدوائية pharmacological treatment

- يستطب /يُوصى باستعمال الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ومثبطات أنزيم السيكلوأوكسجيناز ٢ النوعية cyclooxygenase 2 (COX-2) specific inhibitors في معالجة الفصال العظمي عندما تكون الاستجابة إلى APAP غير كافية.

Algorithm for the management of osteoarthritis

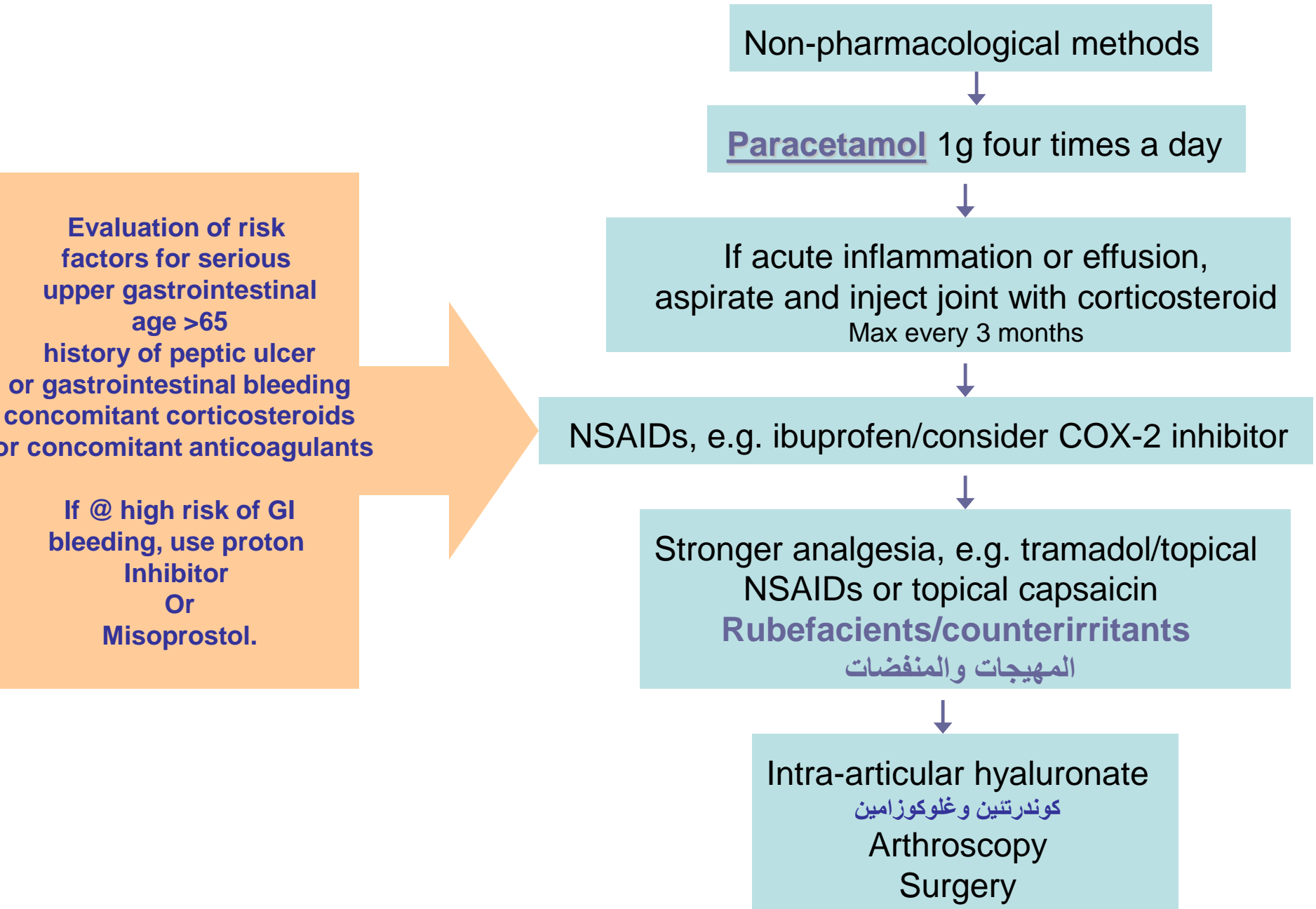


Table 4. Pharmacologic Treatment of Osteoarthritis of the Hip.*

Treatment	Dose	Comments
Acetaminophen	Up to 4 g a day	Relative contraindications: alcohol use and liver disease; with long-term use, need to monitor clotting measures in patients taking anticoagulant agents
NSAID		
Naproxen and ibuprofen	Naproxen, 200–500 mg twice a day; ibuprofen, 200–800 mg up to 4 times a day	Should be taken with food, with the daily dose lowered if gastrointestinal discomfort arises; concurrent use of a gastrointestinal protective agent is recommended in high-risk patients; possible side effects: renal insufficiency, peripheral edema, and cardiovascular events
Cyclooxygenase-2 inhibitor		
Celecoxib	100–200 mg a day	Associated with an increased risk of cardiovascular events; possible renal insufficiency and edema; lower risk of gastrointestinal side effects than with standard NSAIDs but greater risk than placebo
Opioid analgesic		
Hydrocodone	1–2 tablets up to 3 times a day, as needed	May cause nausea, constipation, lightheadedness; should be prescribed only when alternative therapies are ineffective or their use is contraindicated owing to potential side effects
Tramadol	50 mg every 6 hr, up to 300 mg a day (immediate release)	Should reduce dose by 50% in patients with renal insufficiency; extended-release formulation contraindicated in patients with substantial renal or hepatic impairment; may cause flushing, headache, dizziness, insomnia, muscle weakness, and constipation
Glucosamine and chondroitin†	Glucosamine, up to 1500 mg a day; chondroitin, up to 1200 mg a day	Limited data on efficacy; possible gastrointestinal side effects (e.g., gas, diarrhea); should be taken with food

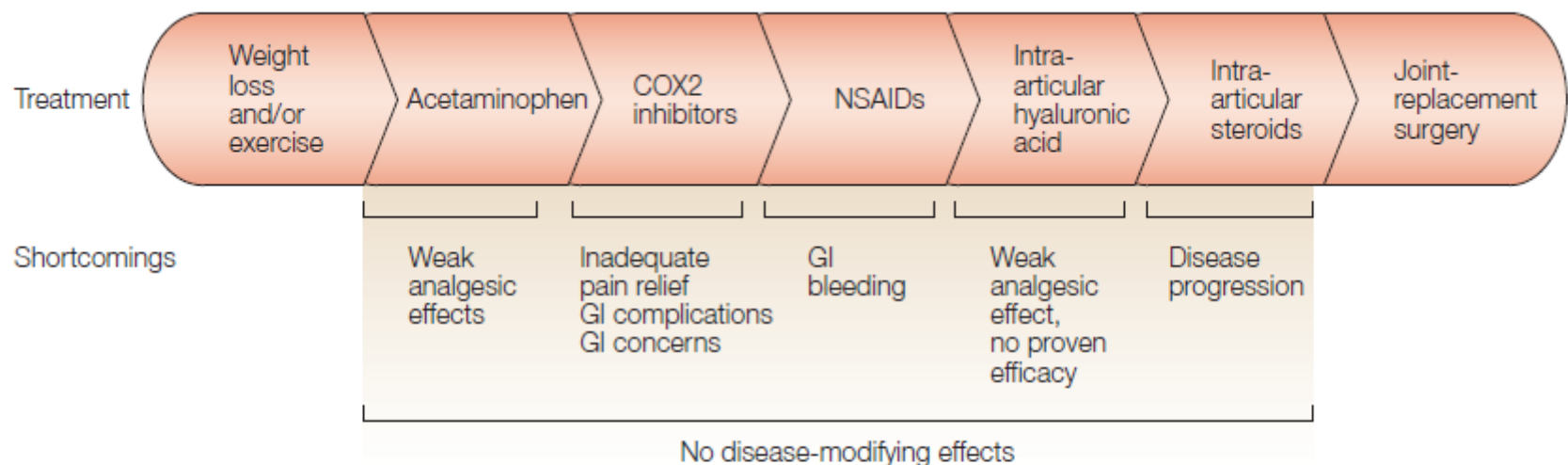
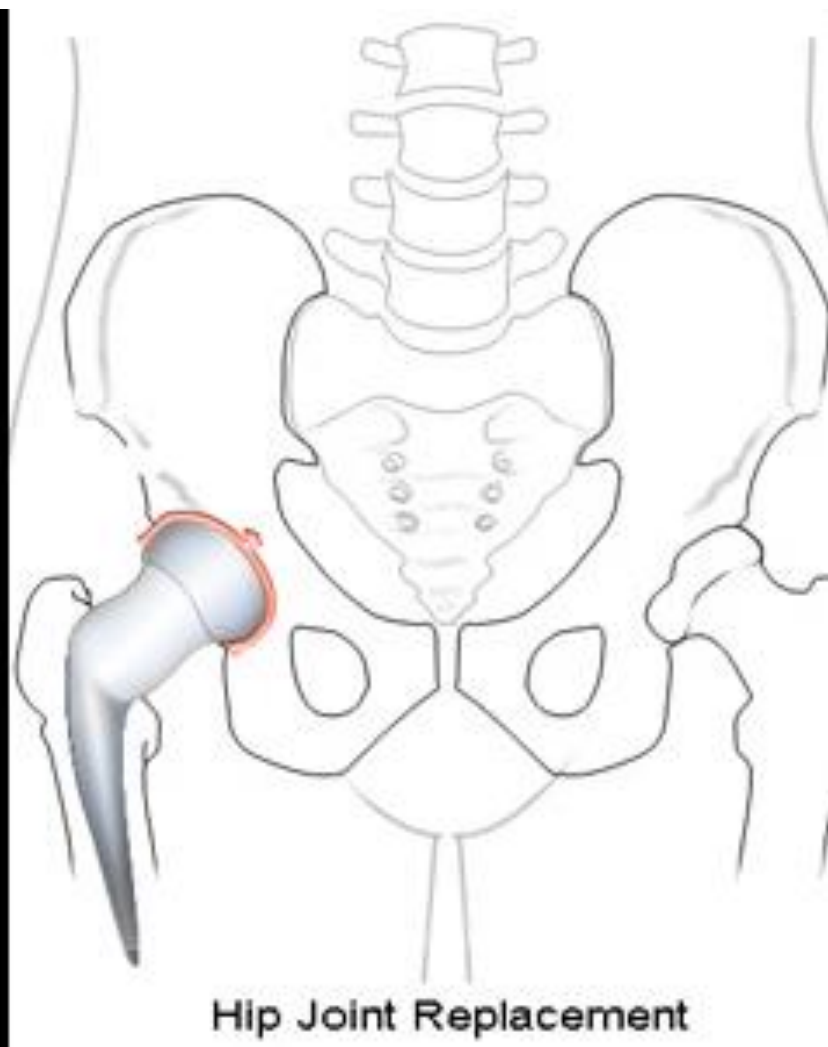


Figure 3 | **Current osteoarthritis treatment options.** The current treatment options as issued in the guidelines from the American College of Rheumatology are fairly limited. In addition to non-pharmaceutical measures such as weight loss and physical exercise they include only symptomatic treatment of limited efficacy with analgesics, non-steroidal anti-inflammatory agents or intra-articular administration of steroids or hyaluronic acid. Because no drugs exist that prevent or halt osteoarthritic joint destruction, the ultimate measure is joint replacement. COX2, cyclooxygenase 2; GI, gastrointestinal; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.



Knee replacement



Hip Joint Replacement