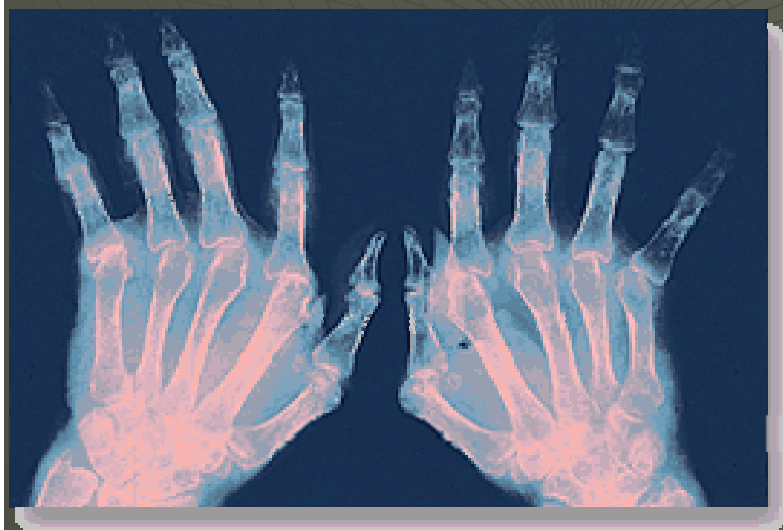
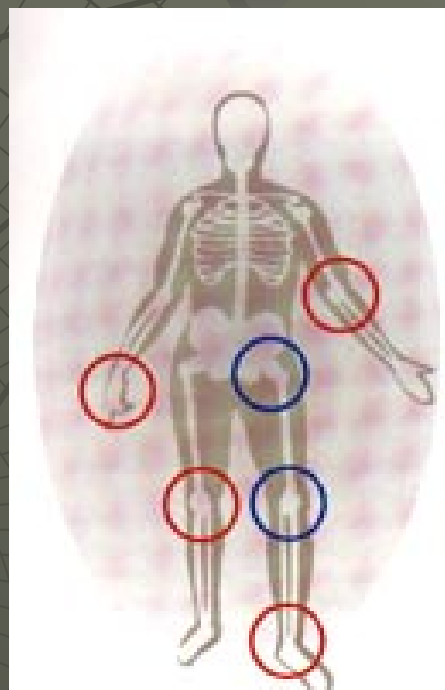


דלקת מפרקים שגרונית



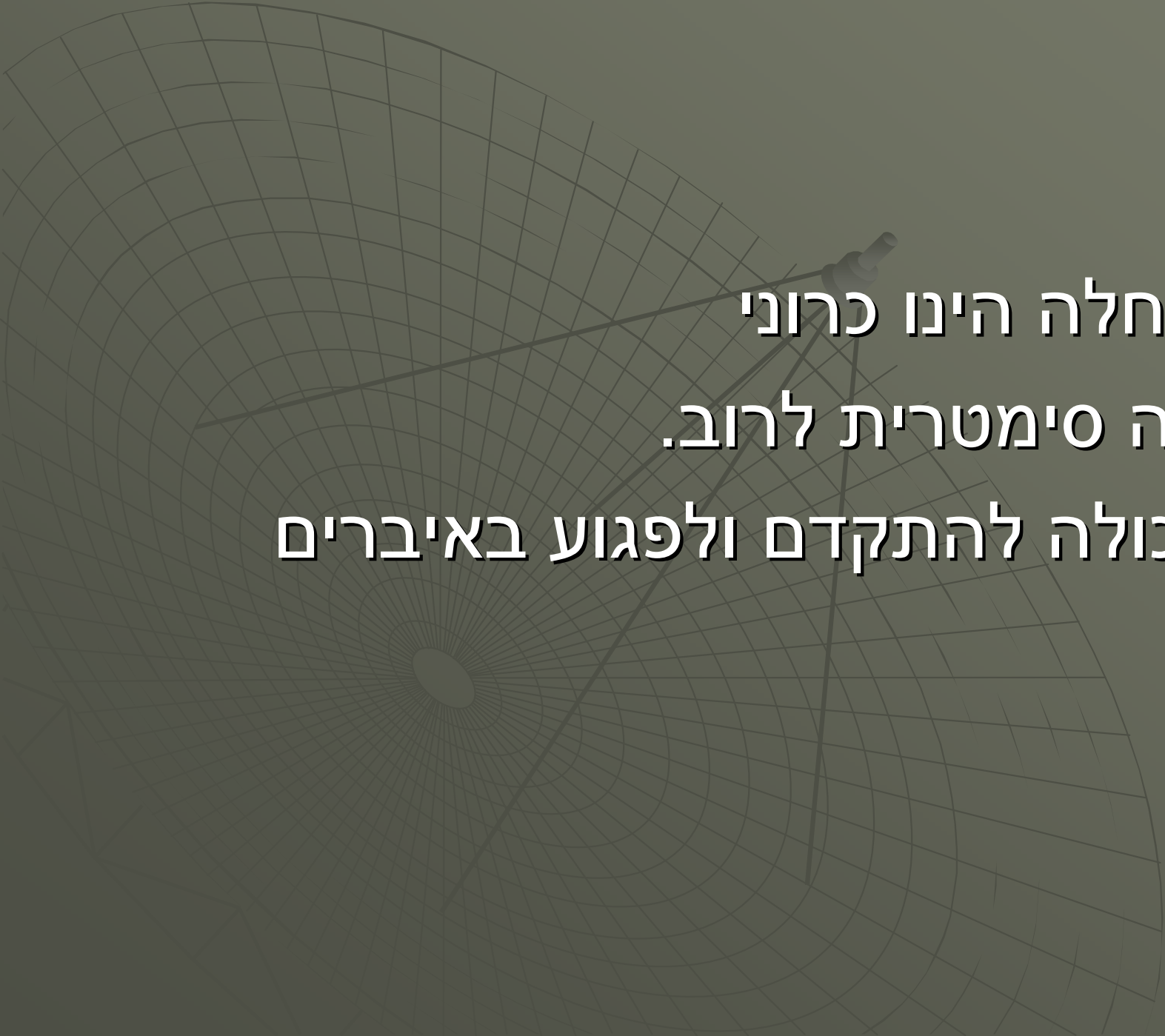
תמונות של חולים בדלקת פרקים



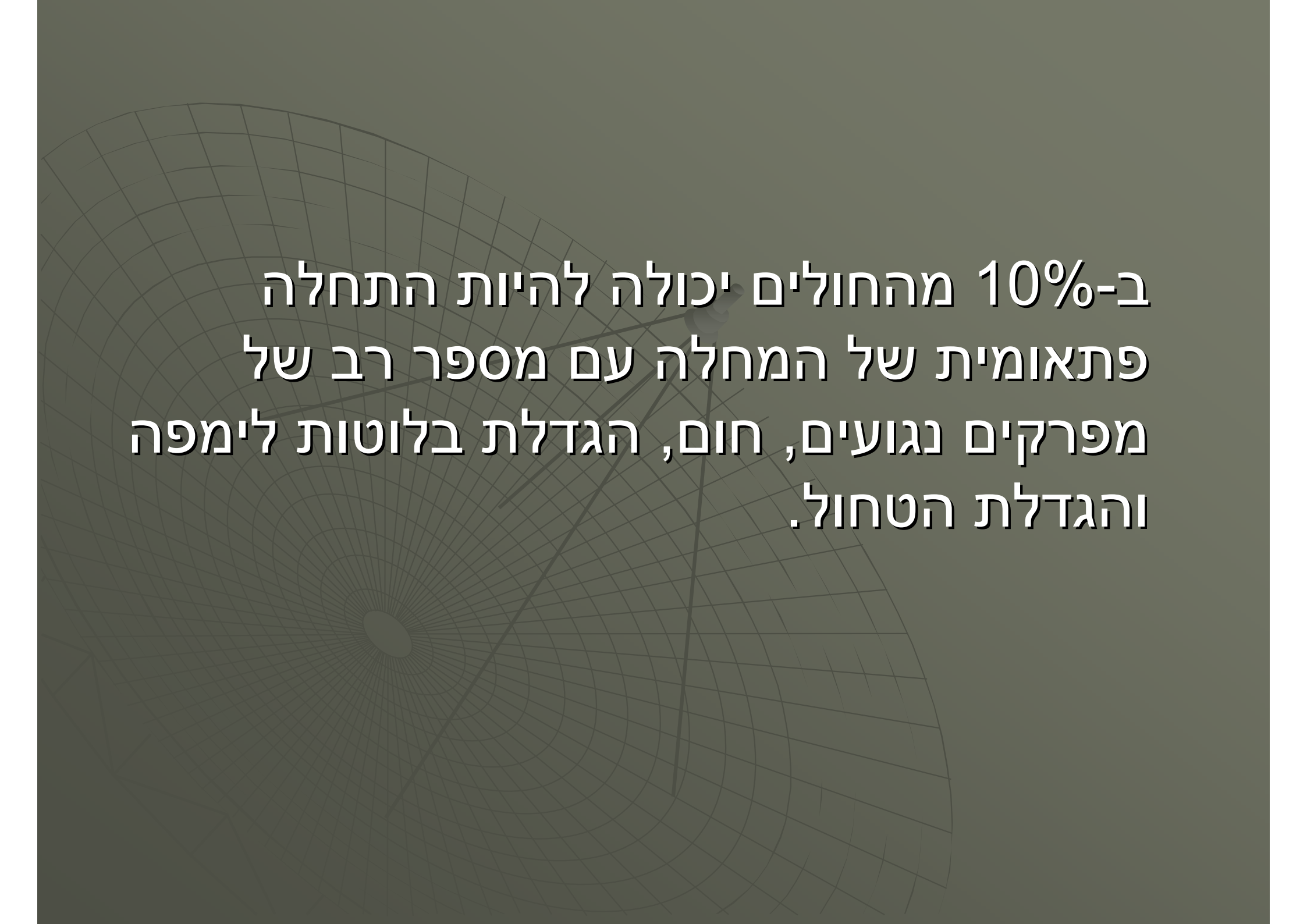


רקע

- מחלה שכיחה הפוגעת בכ -1% מכלל האוכלוסייה הבוגרת.
- שיא גיל הופעת המחלה הוא סביב גיל 40-50, אם כי היא יכולה להופיע בכל גיל.
- המחלה שכיחה פי שניים עד שלושה בקרב נשים מאשר בקרב גברים.
- הגורם – אינו ידוע. ייתכן ומדובר בגורמים וירולוגים, גנטיים וסביבתיים.
- במחלה זו חל שיבוש במערכת החיסונית, אשר גורם לה לתקוף חלקים של הגוף עצמו, כמו המפרקים, הגידים, העור.



מהלך המחלה הינו כרוני
פגיעה הינה סימטרית לרוב.
המחלה יכולה להתקדם ולפגוע באיברים
אחרים



ב-10% מהחולים יכולה להיות התחלה
פתאומית של המחלה עם מספר רב של
מפרקים נגועים, חום, הגדלת בלוטות לימפה
והגדלת הטחול.

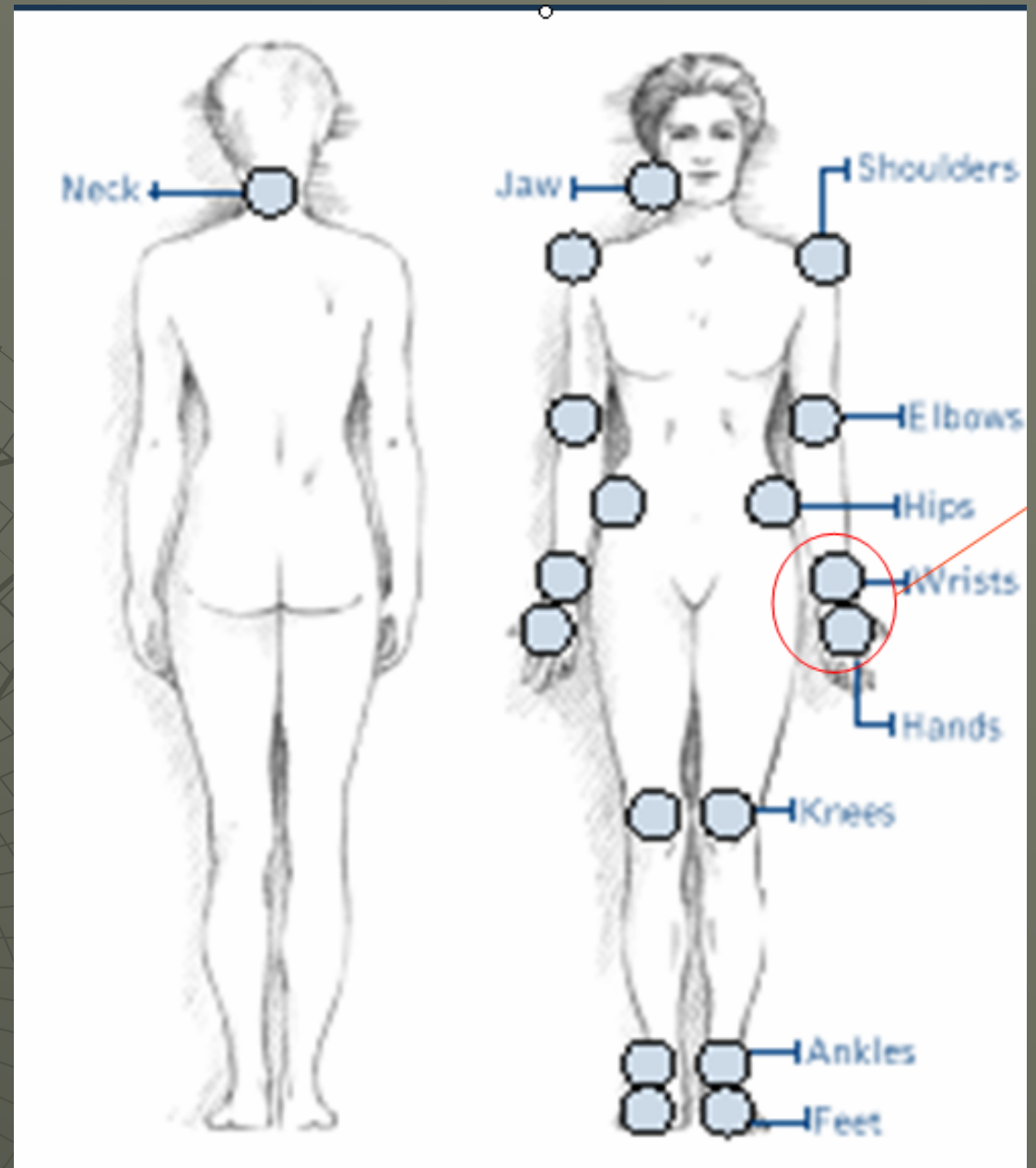
ארבעת המאפיינים של מפרק דלוק:

1. נפיחות

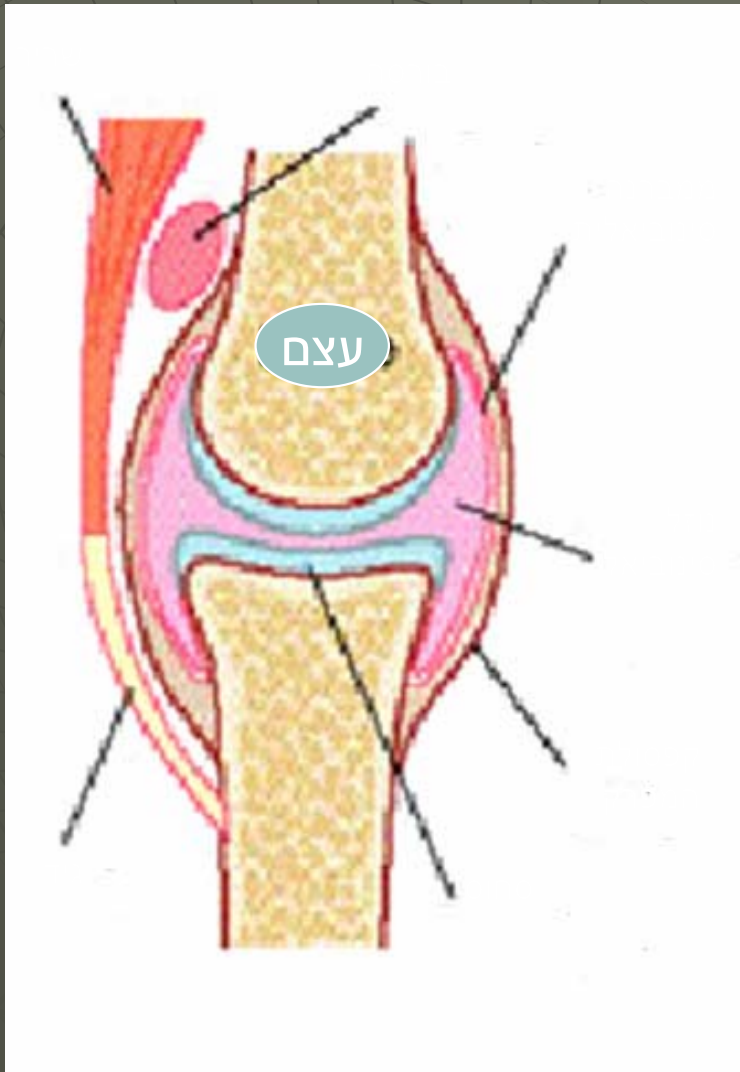
2. אודם

3. חום

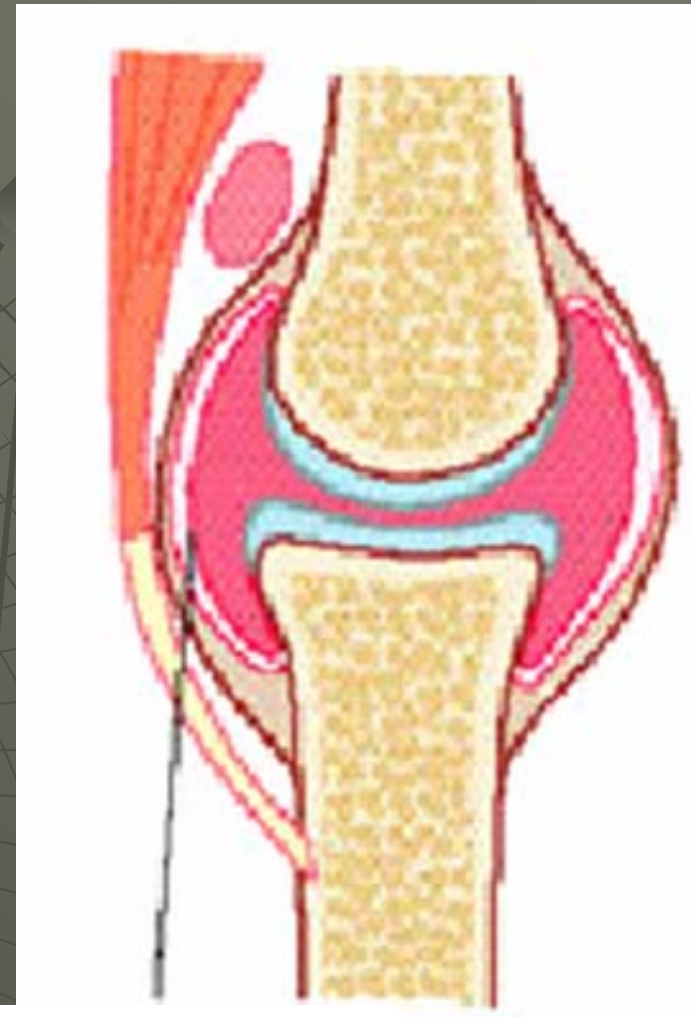
4. כאב



מפרק תקין



מפרק בחולה עם דלקת פרקים



ממברנה סינוביאלית
מודלקת ונפוחה

מה קורה במפרק

היפרטרופיה של הסינוביום



הצטברות נוזל סינוביאלי



נפיחות של המפרק



מתיחה של קפסולת המפרק



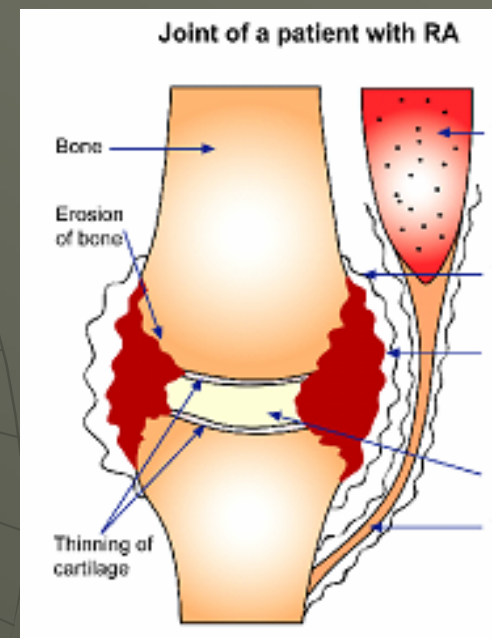
כאב – מתגבר בתנועה



הגבלה בתנועה



דפורמציה קבועה



שינויים אופייניים במפרקים

בשלבים מוקדמים של
המחלה

במהלך התקדמות
המחלה

לאחר זמן ממושך



מאפיינים קליניים של המחלה

◆ ב 2/3 מהחולים סימנים סיסטמיים, לא ספציפיים
שנמשכים שבועות עד חודשים:

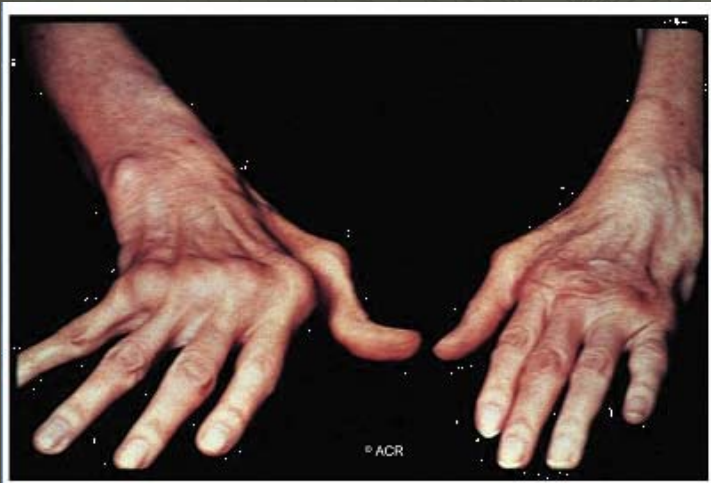
- עייפות, חוסר תאבון, ירידה במשקל
- חום נמוך
- סימנים דמויי שפעת, כאבי שרירים

◆ סימנים מקומיים:

- קשיון בוקר במפרקים
- סימפטומים ספציפיים במפרקים סימטריים: פרקי כפות ידיים, מרפקים, ברכיים וכפות רגליים הם השכיחים ביותר

מאפיינים קליניים-המשך

- ◆ למחלה מהלך כרוני ציקלי – תקופות של הטבה ותקופות של התלקחות והחמרת המחלה
- ◆ במהלך ההתלקחויות מפרקים חדשים נפגעים, כך שמספר המפרקים הפגועים הולך ועולה עם התמשכות המחלה
- ◆ עם הזמן, המפרקים יכולים לעבור דפורמציה, ובכך נגרמת מוגבלות בתנועה



חומרת המחלה

דלקת פרקים שגרונית



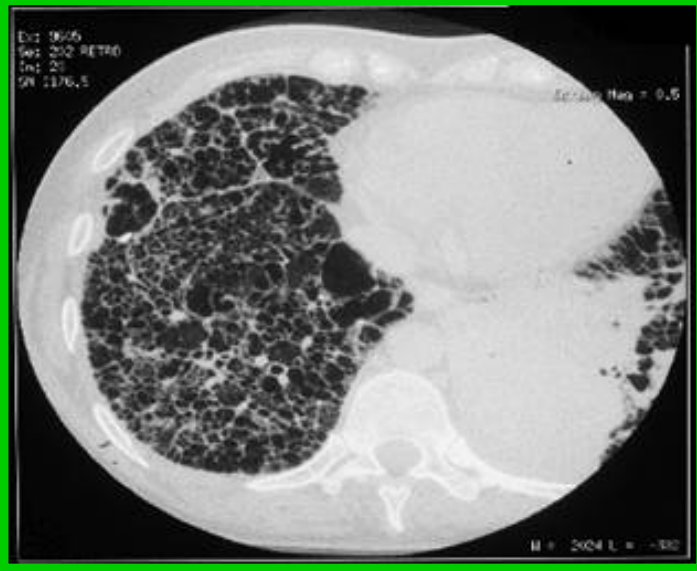
```
graph TD; A[דלקת פרקים שגרונית] --> B[מחלה קלה  
25% מהחולים]; A --> C[מחלה בינונית  
50% מהחולים]; A --> D[מחלה קשה  
25% מהחולים];
```

מחלה קלה
25% מהחולים

מחלה בינונית
50% מהחולים

מחלה קשה
25% מהחולים

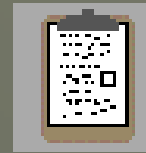
מעורבות חוץ מפרקית



הסימנים החוץ מפרקיים כוללים:

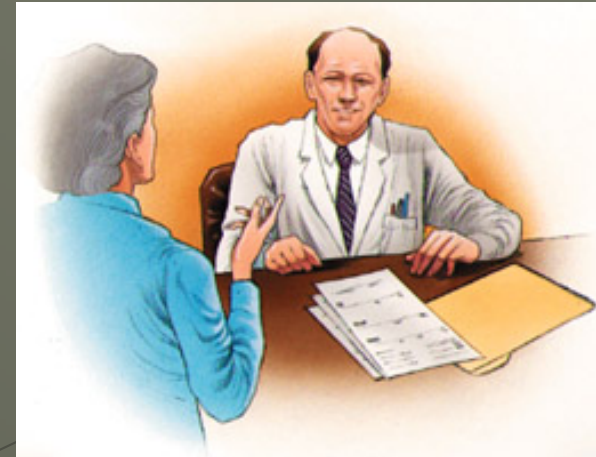
- נודולים תת עוריים.
- אנמיה.

- הגדלת בלוטות לימפה.
- פריקרדיטיס / מיוקרדיטיס
- יובש בפה ובעיניים
- שינויים ריאתיים - פיברוזיס, נודולות.
- Felty's syndrome: הגדלת טחול ולויקופניה
- עמילואידוזיס משנית
- אוסטאופורוזיס (גם מהטיפול)
- נאורופתיות פריפריות



אבחנה

היסטוריה רפואית



בדיקה גופנית



אבחנה – מבחנים מעבדתיים

◆ סמנים בלתי ספציפיים אשר מצביעים על תהליך דלקתי
בגוף

◆ ESR

CRP

◆ ספירת דם: אנמיה, טרומבוציטוזיס

◆ RF = Rheumatoid Factor נוגדן אוטואימוני אשר

נמצא בכ-80% מהחולים, אך קיים גם ב-5%

מהאוכלוסייה הבריאה

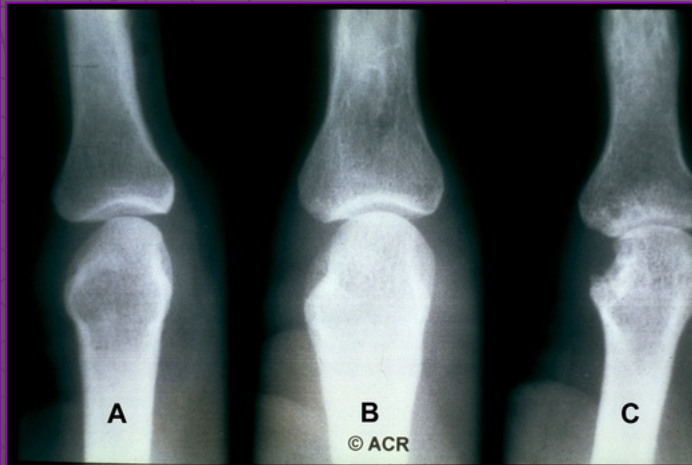
מבחנים מעבדתיים - המשך

- ◆ **Anti-CCP**: נוגדן מאוד ספציפי למחלה, רמתו יכולה לנבא את חומרת התפתחות המחלה והנזק שייגרם לפרקים
- ◆ נוגדנים אחרים:
- ANA** – חיובי ב 20%-30% מהחולים במחלה
- ◆ דגימת נוזל סינוביאלי: מאשרת נוכחות של דלקת במפרק

אבחנה - הדמיה

◆ צילום רנטגן:

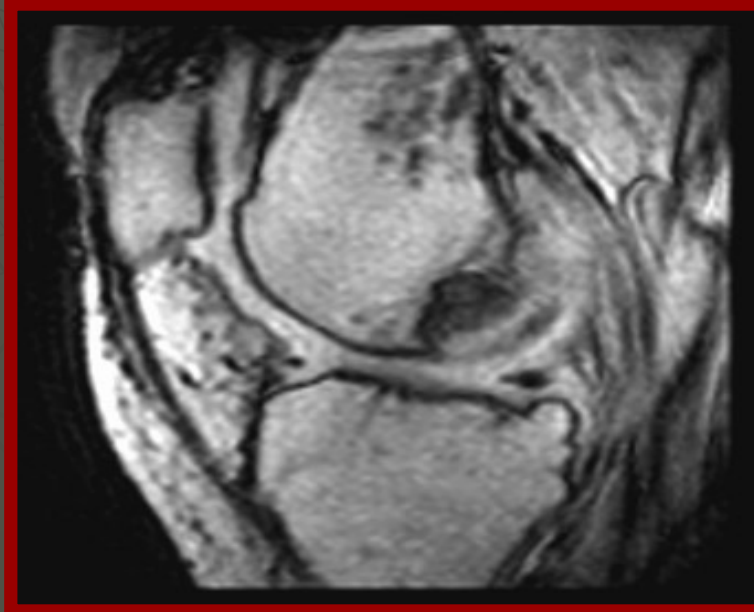
- מבוצע לאחר גילוי המחלה ובאופן רוטיני כמעקב
- בדר"כ מצלמים את כפות הידיים והרגליים
- עוקבים אחר ארוזיות של העצם ואחר היצרות של המרווח המפרקי
- לכ 30% מהחולים יש כבר ארוזיות בזמן גילוי המחלה



אבחנה - הדמיה

◆ US | MRI:

- במקרים קשים, US יכול לעזור בזיהוי סינוביטיס - MRI אינו משמש כבדיקה שגרתית. בעל רגישות גבוהה יותר מצילום רנטגן.



ארבעה מהבאים צריכים להיות קיימים, כאשר 1-4 צריכים להמשך לפחות 6 שבועות:

1. קשיחות בוקר אשר נמשכת לפחות שעה
2. נוכחות דלקת בלפחות 3 מהמפרקים הבאים: מפרקי האצבעות של כפות הידיים והרגליים, שורש כף היד, מרפק, ברך.
3. דלקת בשורש כף היד, MCP או PIP
4. מעורבות סימטרית של המפרקים
5. נוכחות Rheumatoid nodules
6. נוכחות של RF בסרום
7. שינויים רדיוגרפיים

גורמים מנבאים לחומרת המחלה

- ◆ משך המחלה
- ◆ מספר המפרקים הנגועים בזמן גילוי המחלה
- ◆ נוכחות של rheumatoid nodules
- ◆ נוכחות של ארוזיות במפרקים
- ◆ רמת ה-RF בדם
- ◆ המצאות anti-CCP
- ◆ רמות CRP ו ESR

מחלות נלוות ל RA

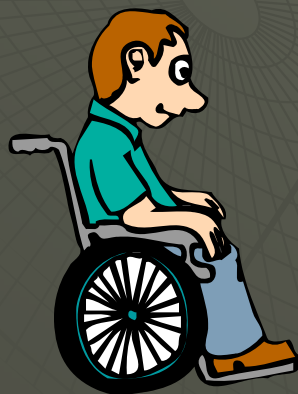


ההשפעה הסוציו אקונומית

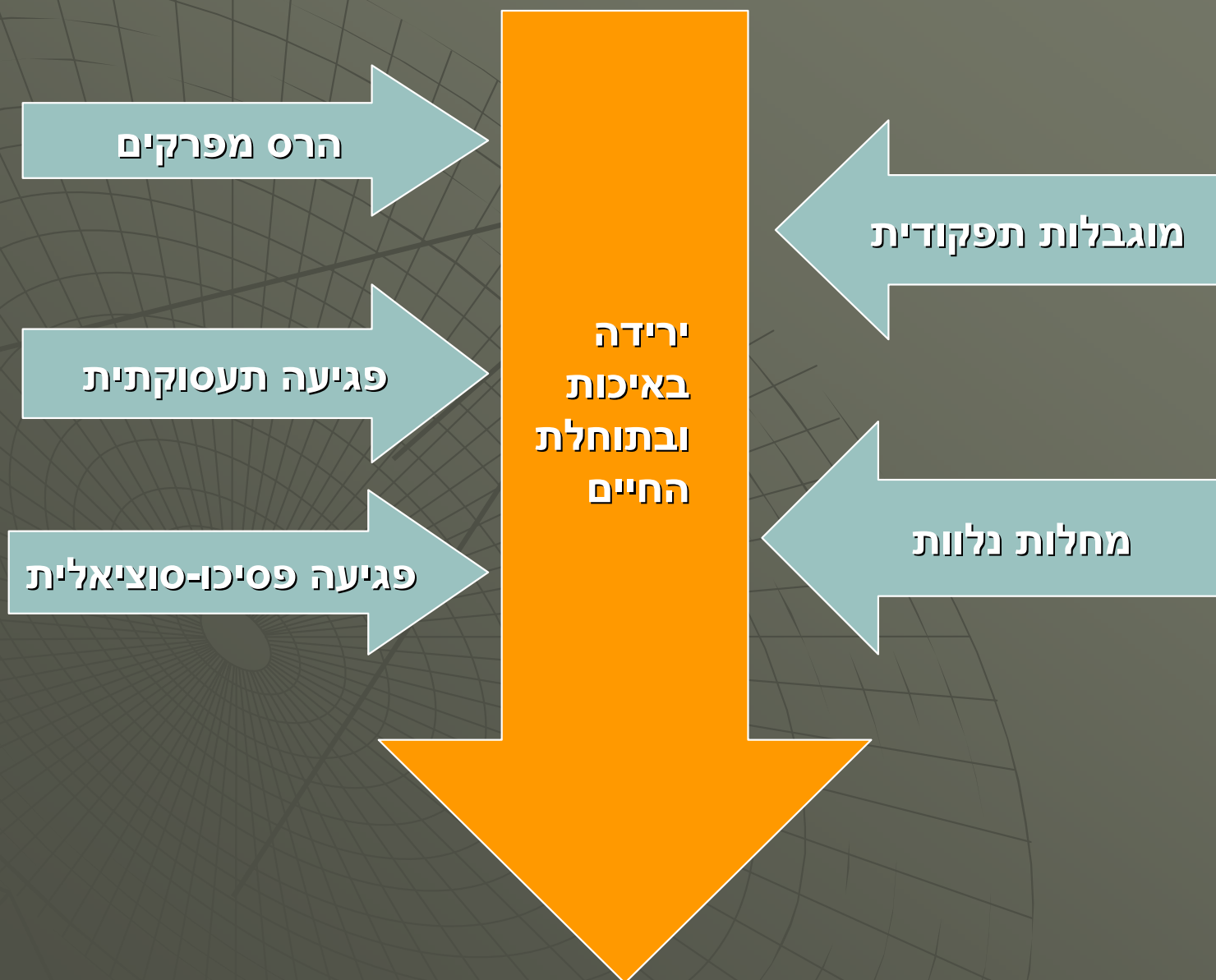
◆ המחלה מביאה למוגבלות, אשר פוגעת בתפקוד היומיומי

◆ עקב כך נפגעת גם יכולת ההשתכרות של החולה

◆ לאחר 10 שנים כ-50% מהחולים במחלה לא מסוגלים לעבוד



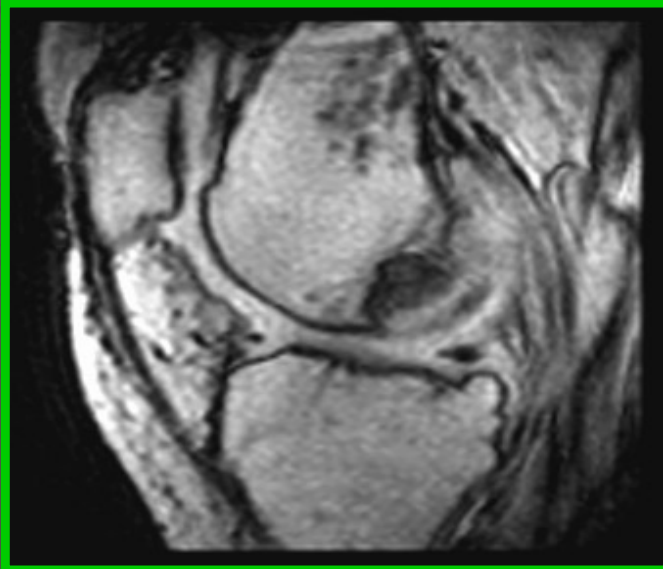
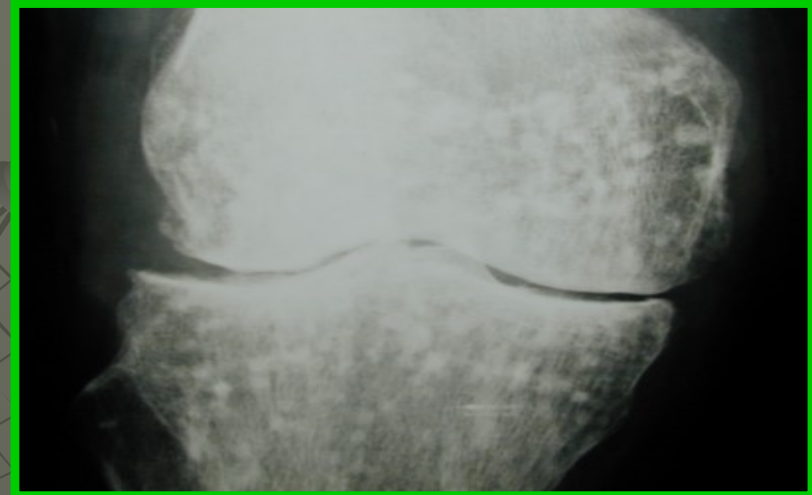
תוצאות ארוכות טווח במחלה



"תפקידו של הרופא לעצור את החולה
בלחץ מהטבע מרפא אותו מתחילתו..."

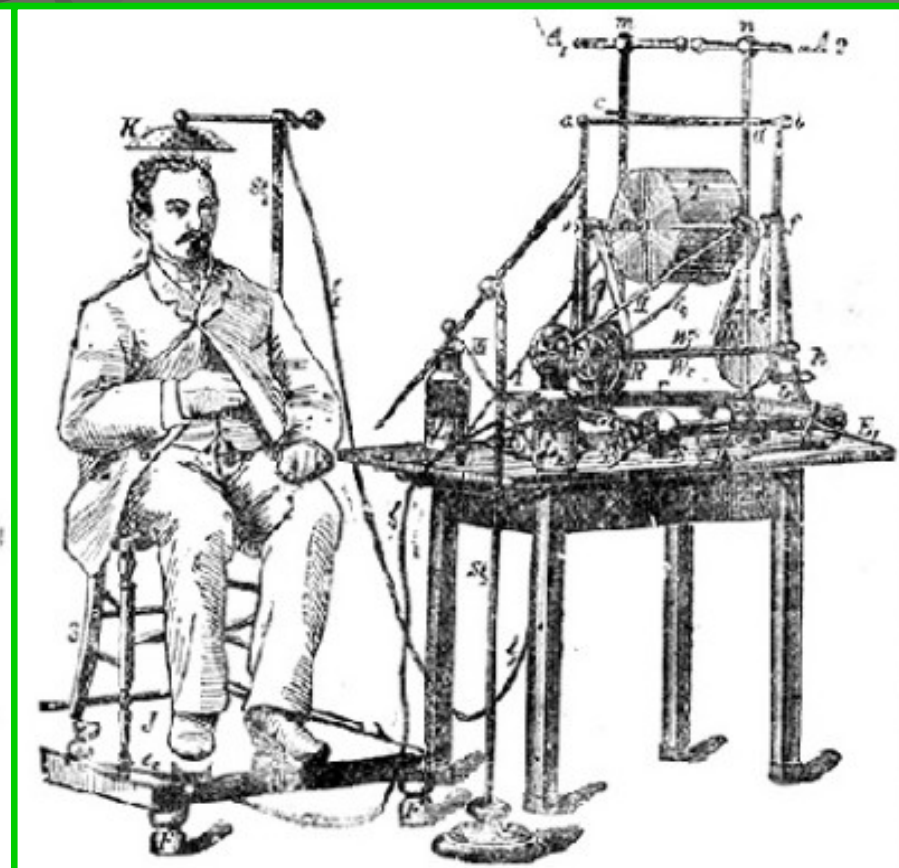
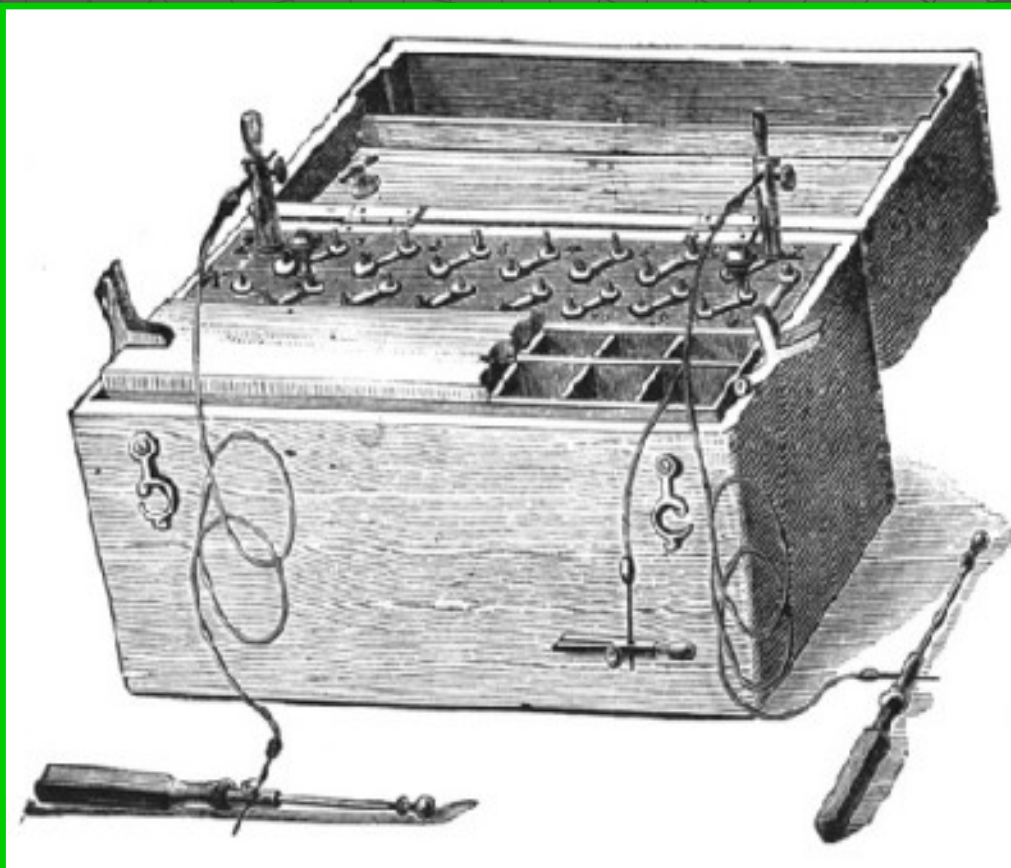
וולפגנג

טיפול ב RA



במאה ה-19 היה נהוג לטפל בדלקות פרקים באמצעות

חשמל...



מטרות הטיפול

- ◆ הקלת הכאבים
- ◆ הפחתת הדלקת
- ◆ הגנה על מבנה המפרק
- ◆ שמירה על יכולת תפקודית
- ◆ שליטה על מעורבות של מערכות פיזיולוגיות
נוספות



גישת הפירמידה – עליה מהקל אל הכבד



טיפול לא תרופתי



◆ פעילות גופנית קבועה

◆ מנוחה

◆ טיפול במרחצאות מרפא

◆ חימום המפרק

◆ דיאטה מאוזנת ושמירת

משקל תקין



טיפול תרופתי סימפטומטי

משככי כאבים ♦

- אקמול

- אספירין

NSAIDS ♦

Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen
Cox-2 inhibitors: Celecoxib, Rofecoxib,

סטרואידים ♦

NSAIDS=non steroidal anti inflammatory drugs

- ◆ תרופות נוגדות דלקת, סימפטומטיות בעיקרן, מדכאות את ייצור הפרוסטגלנדינים – מגבירי הדלקת
- ◆ נדרשים כ 2-3 שבועות לשם השגת האפקט האנטי דלקתי
- ◆ אינן משנות את מהלך המחלה
- ◆ הבעיה – תופעות לוואי, פגיעה במערכת העיכול, פגיעה בתפקוד הכלייתי

DMARDs = Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs

- ◆ תרופות אלו עשויות להשפיע על מהלך המחלה
- ◆ יכולות להשיג הפוגה חלקית או מוחלטת במחלה
- ◆ מתחילות להשפיע חודש עד חודשיים לאחר תחילת נטילתן
- ◆ על תרופות אלו נמנות אימורן, מטוטרקסט, פלקוניל, מלחי זהב, סלזופירין, אראבה
- ◆ תרופת הבחירה כיום הינה מטוטרקסט

Corticosteroids



- ◆ תכשירים רבים. העיקרי **Prednisone**
- ◆ ב RA-קשה ו/או עם ביטוי חוץ-מפרקי (גם למחלות אחרות)
- ◆ השפעה מהירה
- ◆ ת.ל מרובות - נפיחות, עליה במשקל, יל"ד, קטרקט, תשעורת יתר,
- ◆ היחלשות העור, אוסטאופורוזיס, מיופתיה ועוד.
- ◆ המטרה - המינן הנמוך ביותר האפשרי
- ◆ תכשירים לזריקה מקומית (במפרק בעייתי במיוחד) - הרבה פחות ת"ל

DMARDS

Methotrexate

- תרופה ציטוטוקסית הנמצאת בשימוש גם כטיפול במחלת הסרטן אם כי במינונים גבוהים בהרבה
- זו התרופה היעילה ביותר ל RA-ונחשבת קנה מידה להשוואה
- ניטלת כיום ע"י כ-80% מחולי RA
- נטילת התרופה מתבצעת אחת לשבוע
- תופעות הלוואי העיקריות: דלקת ברירת הפה, שינוי בתפקודי הכבד, ירידה בכמות כדוריות הדם הלבנות.
- יש לבדוק את תפקודי הכבד ולבצע ספירת דם אחת ל-6-8 שבועות
- ניתן להמשיך בטיפול שנים רבות

DMARDS

Hydroxychloroquine = Plaquenil ♦

במקורה אנטי-מלריה, משמשת במקרים קלים-בינוניים של RA וכן ב SLE
ת.ל. עיקריות - פגיעה ברשתית, אי נוחות, GI, דיכוי מח עצם

Salazopyrine = Sulpha-salazine ♦

משמשת במקרים קלים-בינוניים של RA
ת.ל. רבות - פריחה, חום, נזק כבדי וכלייתי, דיכוי מ"ע.

DMARDS

Penicillamine

מעט חזקה יותר

ת.ל. רבות - פגיעה עורית, כבדית, כלייתית, חוסר תחושת טעם, דיכוי מ"ע.

תכשירי זהב – (Oranofin=Ridaura , Solganal)

חזקים יותר, בשימוש כשלא ניתן לטפל במטרוטרקסאט.
ת.ל. עיקריות - הפרעת GI בעיקר שלשול, פגיעה כלייתית וכבדית, מחלות עור קשות, פגיעה באזור הזריקה (שריר), דיכוי מח עצם.

קריטריונים לבדיקת שיפור במהלך המחלה

◆ כיום נהוג לקחת את הקריטריונים שנקבעו על ידי ה ACR

Improvement in the joint counts

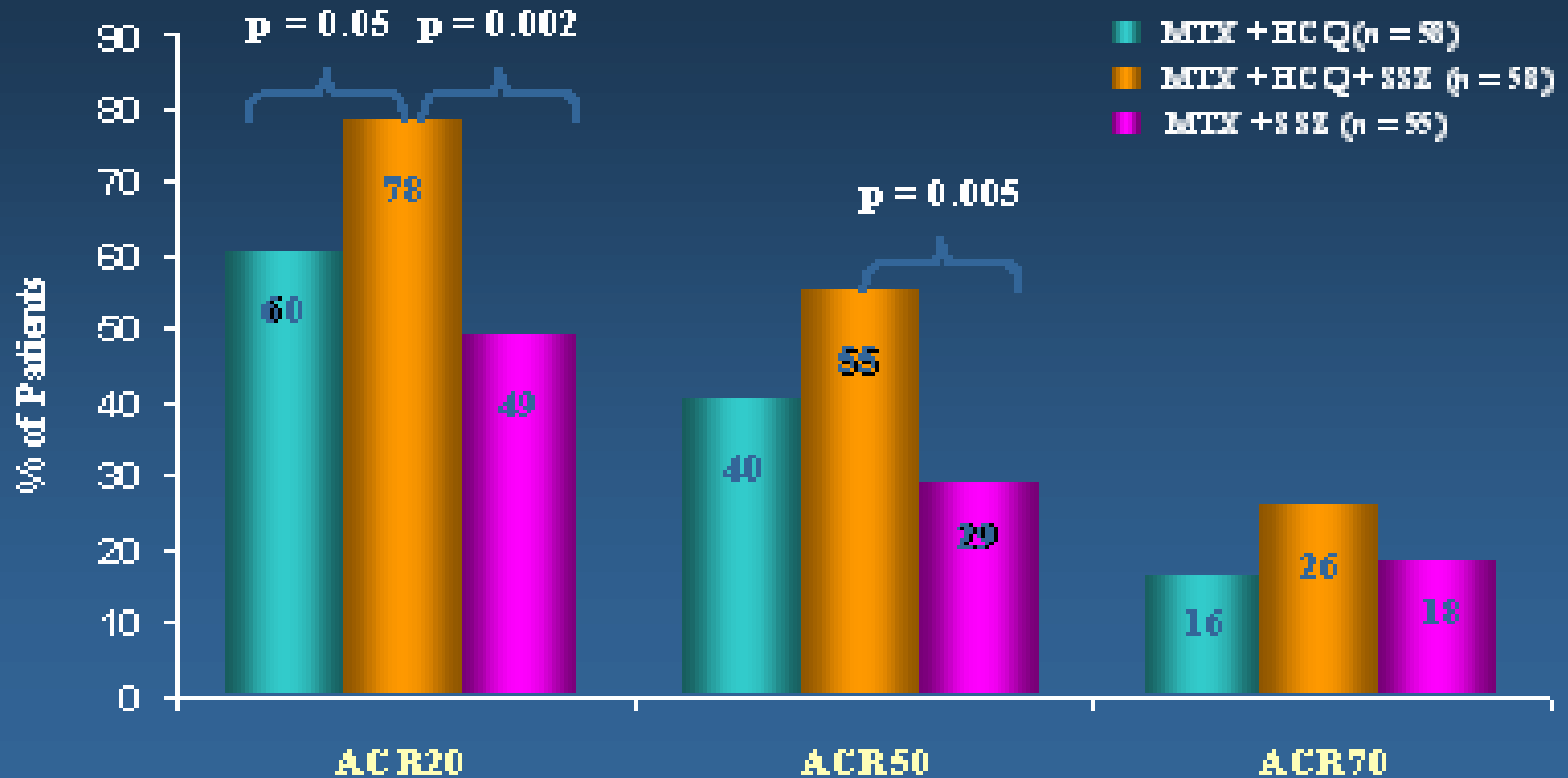
AND IMPROVEMENT IN 3 OF THE FOLLOWING:

- patient assessment
- physician assessment
- erythrocyte sedimentation rate (ESR) rate
- pain scale
- functional questionnaire

דרגת השיפור נקבעת על פי אחוזי השיפור בכל אחד מהמרכיבים:

ACR20\50\70

היעילות הקלינית של טיפול משולב ב DMARDs



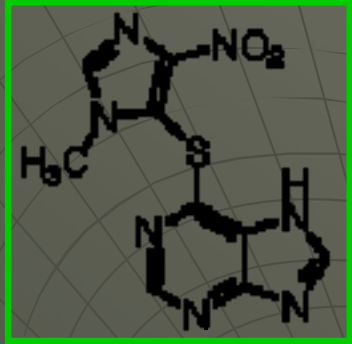
Adapted from O'Dell JR et al. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:1164-1170.

סיבות להפסקת הטיפול ב DMARDS

DMARD	Time to D/C (mo) [†]	Total D/C (%)	Reason for D/C (%)		
			Toxicity	Inefficacy	Both
Antimalarial	20	50	14	25	2
IM gold	15	57	26	22	2
SSZ	10	61	17	36	3
MTX	33	34	14	9	2
Oral gold	9	70	23	37	1
D-penicillamine	14	64	34	23	4
Other	8	62	21	36	9
Total	16	54	20	25	2

[†] Retrospective audit of records of 1,133 patients with RA onset between January 1983 and June 1994 who received a total of 13,394 DMARDs; [†] Median D/C = discontinuation; IM = intramuscular
Adapted from Galindo-Rodriguez G et al. *J Rheumatol*. 1999;26:2337-2343.

תרופות אימונוסופרסיביות



Azathioprine = Imuran

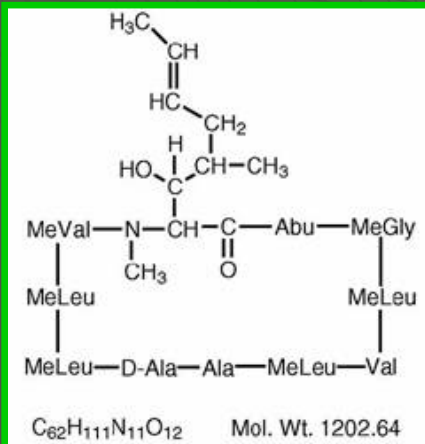
תרופה אשר גורמת לדיכוי מערכת החיסון

ת.ל. עיקריות - דיכוי מח עצם, פגיעה כבדית, נזירופתיות.

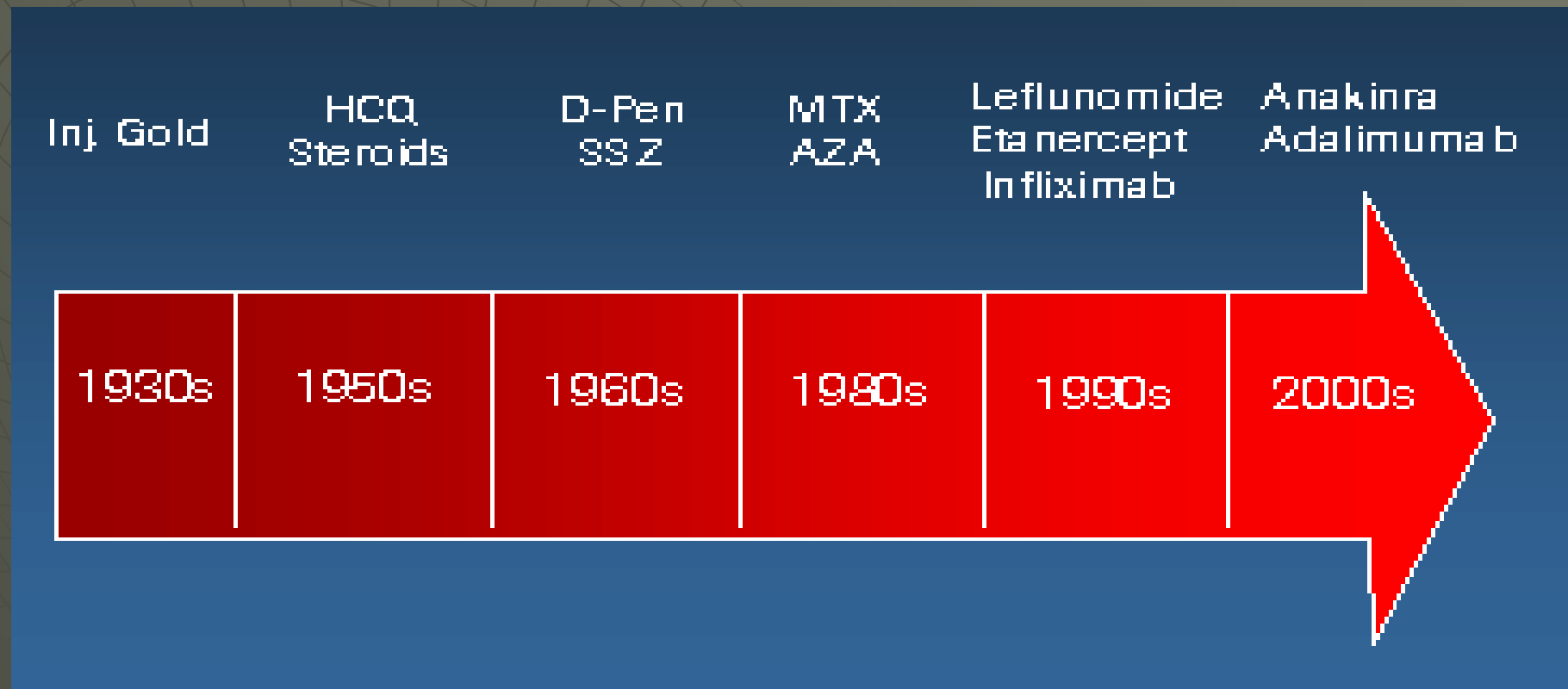
Cyclosporine

שימוש מוגבל בשל היותה נפרוטוקסית ביותר.

גם ב - SLE- אך פחות מוצלח שם.



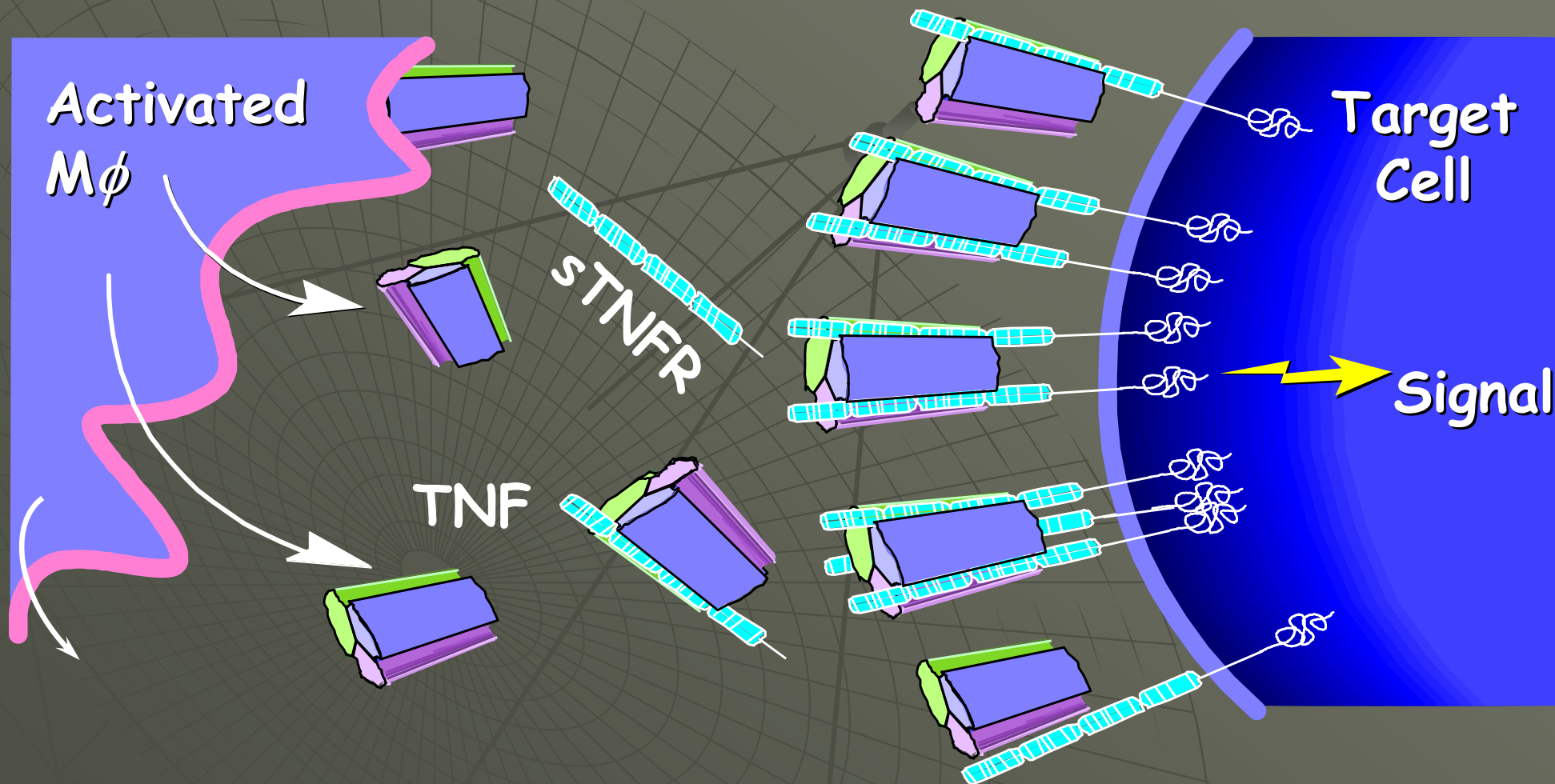
התפתחות הטיפול ב DMARDS על ציר הזמן



העידן החדש - טיפולים ביולוגיים



תרופות נוגדות ל-TNF



תרופות נוגדות ל-TNF

- ◆ תרופות המעכבות הפרשת ציטוקינים, כגון TNF, אשר מתווכים בתהליך הדלקתי
- ◆ נוגדי ה-TNF המשמשים בארץ:
 - Remicade (infliximab)
 - Enbrel (etanercept)
 - Humira (adalimumab)
- ◆ ניתנים באינדיקציה של טיפול בדלקת פרקים שגרונית לאחר כשלון טיפולי ב-DMARDS 3
- ◆ בעלי אינדיקציות נוספות כגון טיפול בפסוריאזיס, כרוהן וכדומה

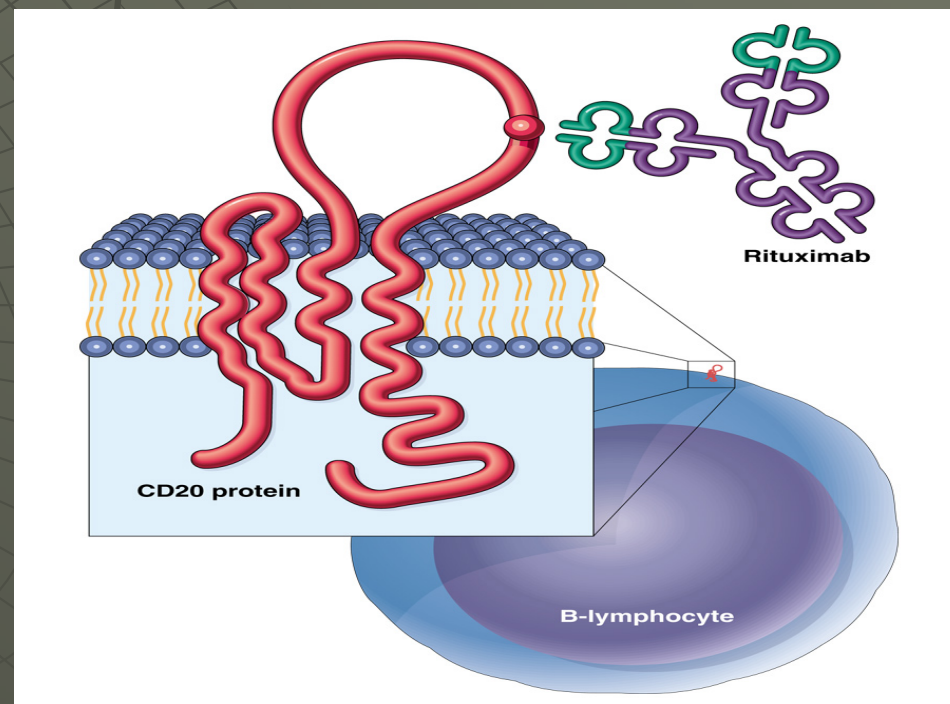
נוגדי TNF – אופן מתן ויעילות

- ◆ הטיפולים ניתנים או בזריקה תת עורית פעם בשבוע-שבועיים או על ידי עירוני תוך ורידי בתדירות של פעם בשבועיים עד פעם בחודשיים
- ◆ חלק מהטיפולים יכולים להינתן כטיפול בודד (ללא לקיחה נלווית של מוטורקסט)
- ◆ יכולים להביא לשינוי מהלך המחלה ואף לרמיסיה
- ◆ הראו תוצאות של עיכוב בנזק המפרקי הנגרם עקב המחלה
- ◆ כ-30% מהמטופלים לא יגיבו לטיפול בנוגדי TNF:
חלקם לא יגיבו כלל וחלקם יאבדו את התגובה לאחר מספר חודשים עד שנים

נוגדי TNF - בטיחות

- ◆ זיהומים: רה-אקטיבציה של שחפת, זיהומים אופורטוניסטים, רה-אקטיבציה של הפטיטיס B
- ◆ אי"ס לב – הופעה חדשה או החמרה של מצב קיים
- ◆ מחלות של מערכת העצבים, כגון MS
- ◆ ממאירויות?, כולל לימפומות – בשכיחות גבוהה יותר מהמצופה באוכלוסיה זו
- ◆ סכנה לפגיעה כבדית

Rituximab = מבטרה



מבטרה – רקע

◆ נמצאת כיום בארץ באינדיקציה לטיפול בדלקת פרקים שגרונית, לחולים אשר לא הגיבו לטיפול בנוגד TNF אחד או יותר, או כאלה אשר אינם יכולים לקחת נוגדי TNF ונכשלו על 3 DMARDS כולל מטוטרקסט



מבטרה – אופן מתן ויעילות

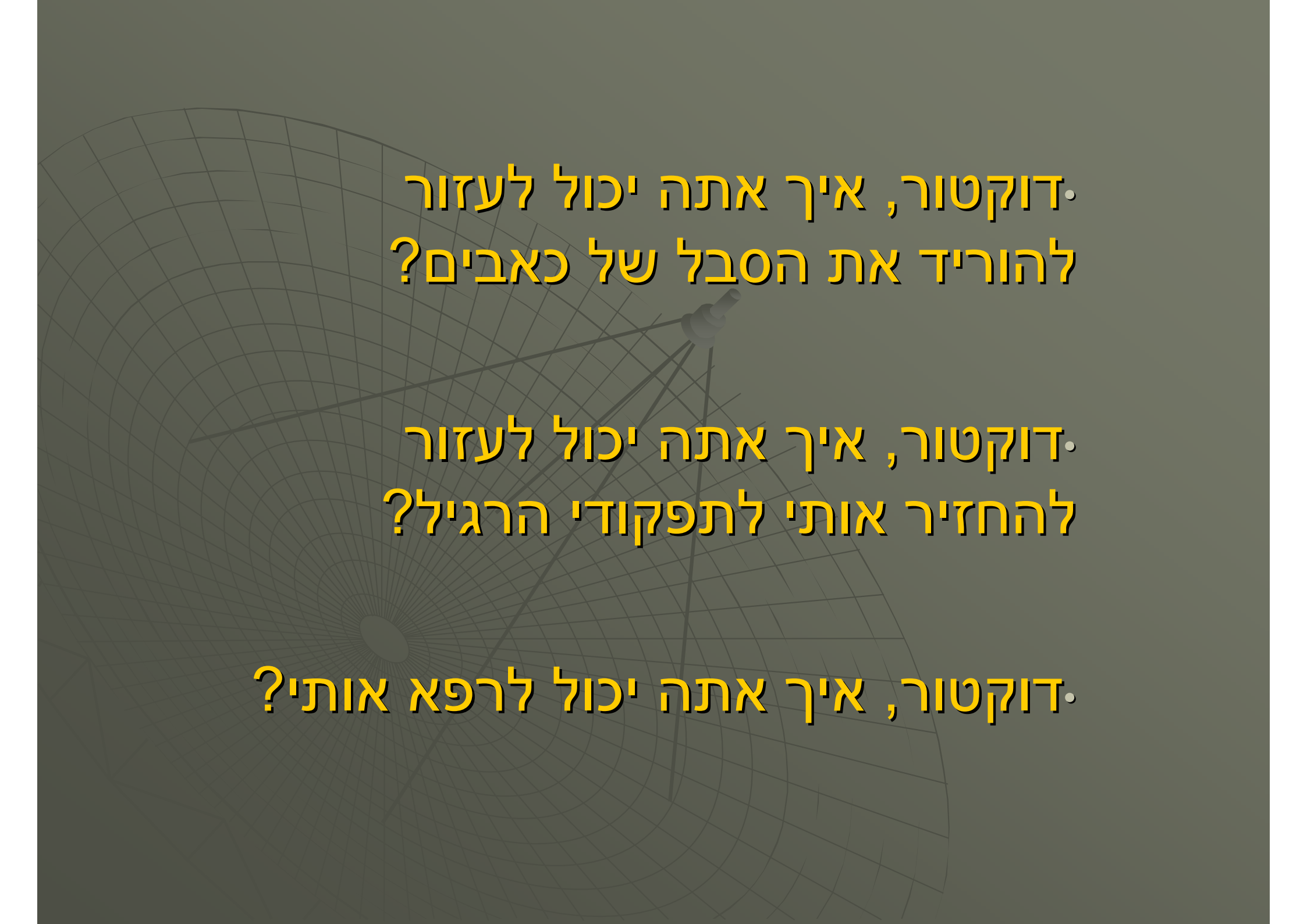
- ◆ מבטרה ניתנת במינון של 1000 מ"ג בעירוני תוך ורידי
- ◆ קורס יחיד של מבטרה כולל שני עירויים בהפרש של שבועיים
- ◆ קורס יחיד של מבטרה (עם המשך טיפול במטוטרקסט) מביא לשיפור ניכר וממושך במדדי המחלה, ואף לרמיסיה
- ◆ הזמן הממוצע לקבלת טיפול חוזר הינו כ-9 חודשים
- ◆ מבטרה הראתה תוצאות של עיכוב בנזק המפרקי במהלך מעקב רדיולוגי

מבטרה - בטיחות

- ◆ זיהומים חמורים – במהלך המחקרים לא נצפתה עלייה סטטיסטית משמעותית בשיעור הזיהומים בחולים המטופלים במבטרה לעומת אוכלוסיית החולים הרגילה
- ◆ לא נצפתה עד כה רה-אקטיבציה של שחפת (בעיה מוכרת בטיפול בנוגדי TNF)
- ◆ לא נצפתה רה-אקטיבציה של EBV ו CMV עד כה
- ◆ היו מקרים בודדים של רה-אקטיבציה של הפטיטיס B, אך כמעט כולם דווחו בחולי לימפומה אשר קיבלו במקביל כימותרפיה

מבטרה - בטיחות

- ◆ לא נצפתה עלייה בשכיחות הגידולים הממאירים, כולל לימפומות
- ◆ מבטרה יכולה להינתן לחולים עם הפטיטיס B בעברם, שאינו פעיל כעת
- ◆ מבטרה יכולה להינתן לחולים עם אי ספיקת לב בדרגה הנמוכה מ NYHA Class IV



•דוקטור, איך אתה יכול לעזור
להוריד את הסבל של כאבים?

•דוקטור, איך אתה יכול לעזור
להחזיר אותי לתפקודי הרגיל?

•דוקטור, איך אתה יכול לרפא אותי?