

Pharmacotherapy 2

Rheumatoid Arthritis

Dr Enaam M. Al Momany
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Department of Clinical Pharmacy and Pharmacy Practice

الجامعة الهاشمية
The Hashemite University

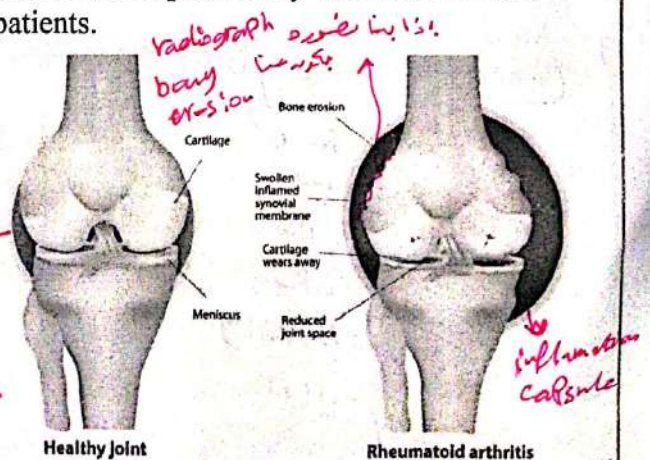


Rheumatoid Arthritis (RA)

General Principles

- ✓ RA is a systemic disease of unknown etiology that is characterized by a symmetric inflammatory polyarthritis, extra-articular manifestations (rheumatoid nodules, pulmonary fibrosis, serositis, scleritis, vasculitis), and serum RF in up to 80% of patients.
- ✓ The course of RA is variable but tends to be chronic and progressive.

Librous tissue + capsule في المفاصل
في المفاصل هي سائل زليلي
من الغشاء المبطّن
gel-like structure
lubrication
Joint capsule (synovium)
Joint is filled with fibrous tissue



Plasma
autoantibody! Joint is painful + anti body > B cells*
self antigen! m.p.i

2 - 2 - 2 *

involves local $\leftrightarrow$ systemic *

local و systemic

exact cause لا يوجد *

+ individual's to have it genetic susceptibility

environmental $\leftrightarrow$ non genetic factor

triggers $\rightarrow$ triggering

(certain bacterial) infection

PT $\rightarrow$ triggering

Smoking

obesity

caffeine consumption

genetic susceptibility

autoimmune disease

self antigen

local

involved $\leftrightarrow$ symmetric inflammatory

inflammation

Polyarthritides

joint

systemic disease $\leftrightarrow$ extra articular manifest

Joint involved

other organs

extra articular manifestations

① Rheumatoid nodules - nodules under the skin

② Pulmonary Fibrosis :- Lung Fibrosis

③ Serositis :- inflammation of Tissue lining in organs. e.g Pericarditis, Pleuritis (Pleural) Lung lining
Pericardium (abdomen)

④ Scleritis :- inflammation in eye sclera

⑤ Vasculitis :- involvement of blood vessels

1.80 - Rheumatoid factor RA
RA - Rheumatoid factor

What is the rheumatoid factor?

- IgM antibody, self

- sensitive but NOT specific,

diseases + infections - e.g RA

Hepatitis C - e.g RA

Flares up - course of disease

main features, remission times

Treatment - chronic

curable

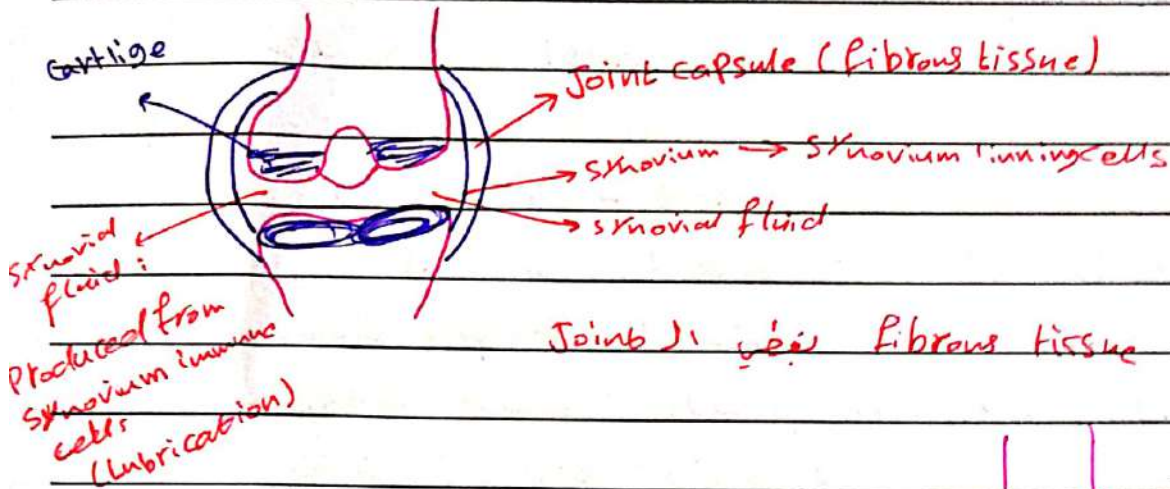
Disease Progression - joint

Deformity - joint function - joint destruction

as soon as

التهاب حاد الحاد يتم بهدوء

Possible as soon as possible



Joint capsule (fibrous tissue)

∴ radiograph

bony erosions

inflamed capsule

∴ synovial fluid

Proteases + many cells migrate to the site of inflammation

- Those cells involve :-

① T cells

② B cells

③ macrophages

→ Plasma cells

→ anti body :-

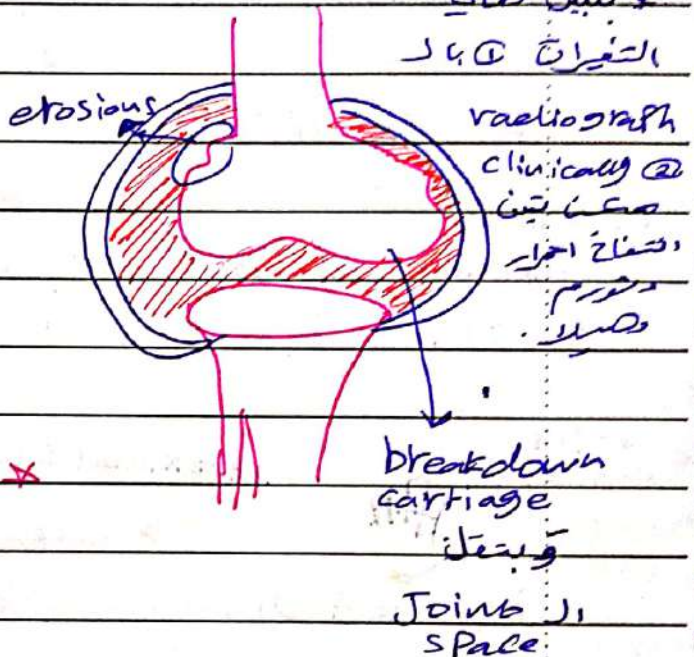
auto anti body

self- antigen

antigen

④ inflammatory mediators :- cytokines, IL-1, IL-6, TNF-α

NOTEBOOK



Subject

Date

No.

* بالٹائی کینہ بہتوقع ال MoA لادویہ

* بالٹائی ال Target لعلل حیکمہ اکتایا های

ال inflammatory mediator یی بتسب ردة الفعل

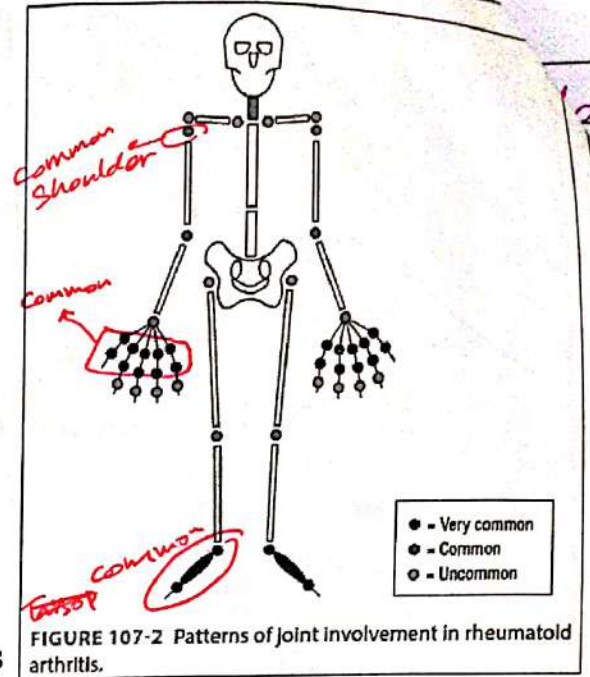
ال التهابیہ بالٹائی حشوف ادویہ بتستعمل IL-6

anti TNF α

Diagnosis

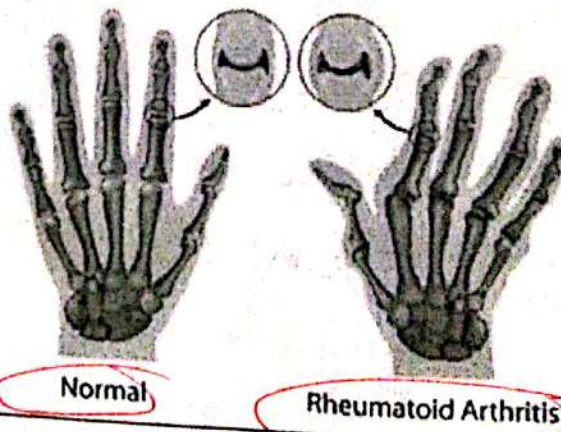
✓ Clinical Presentation:

- Insidious onset of pain, swelling, and morning stiffness in the hands and/ or wrists or feet.
- Synovitis may be evident on examination of the metacarpophalangeal, proximal interphalangeal, wrist, or other joints.
- Rheumatoid nodules may be palpated most commonly on extensor surfaces.
- Suspect the diagnosis in patients presenting with symmetric arthritis in three or more joints especially involving small joints and associated with morning stiffness lasting more than 30 minutes.



✓ Diagnostic Testing:

- RF may be positive in 80% of patients. Cyclic citrullinated peptide (CCP) antibodies may be detected in 50%– 60% of patients with early RA.
or anti CCP
- Hand and wrist radiographs may show early changes of erosions or periarticular osteopenia.
- Musculoskeletal MRI and ultrasonography may be used to demonstrate clinically inapparent (synovitis or erosions.)



من الضرورة
يبيّنوا على اليد
من الخارج، ومن
ممكن تبين وبين
deformity في المفاصل
اليد

إذا صغرت
طريقة مع أو
مفاح جدي، يمكن
الerosions في المفاح
قد deformity
وتشكل المفاصل
ويشعر في تشوه اليد

- 3 - 3 -

1. [A] كس ما يصاحبه الألم مفاصله متيبسة
 يكون نائم 8-10 ساعات من مستعمل Joint
 تبعه ، صباح الصبح بده يعمل ، Daily activity
 يفترق أسنانه ، يفتح الباب ، يمشي كاسية ،
 يفترق أولاده ، يمشي شقة ، بالتالي بده من
 مستخدم مفاصله فترة طويلة غير زي (gelling
 Phenomina) morning stiffness
 زي المفاصل متيبسة ، بالتالي morning stiffness
 ال RA characteristic ال RA وبتفضل أكثر من
 30 دقيقة .

2.
 Proximal inter Phalangeal
 metacarpophalangeal
 distal uncommon
 base of thumb common
 ال RA بده common ال RA بده
 ال Small Joints بده ينقل ال Larger Joints

Tarsophalangeal -> common
 metatarsophalangeal

3. ال Rheumatoid nodules ال واحد كس
 ال elbow ال elbow ال elbow
 Pressure points ال واحد ال واحد
 ال elbow ال elbow ال elbow
 (Pressure Points:- ال elbow ال elbow)

4. RA میں توقع کی جاتی ہے

Symmetric arthritis ① یعنی دونوں طرف

in 3 or more joints ②

(means Polyarthritis)

4 - 11 - 22

Tests کے لیے خاص طور پر

Diagnosis کے لیے

(Specific but not Sensitive) anti CCP

RF کے لیے RF positive ہونے سے 80% سے زیادہ

Sensitive ہے Specific نہیں ہے

anti CCP توقع کرنے کے لیے RA میں

Sensitive ہے

CCP کے لیے

① Cyclic Citrullinated Peptide

② - auto anti body RA کے لیے

یعنی اپنے ہی self antigens کے خلاف

immune system کے لیے foreign antigen

③ - certain factors (environmental) جیسے

smoking, etc.

Arginin (genetic) susceptibility

④ - certain peptide amino acid

Arginin → Citrulline → Citrullin

erosions lineo usoo Radiograph 1, 2

Soft tissue swelling in breast
Radiograph

هو صلي اذا clinically، الطبيب هم يستوفون
اليمين ال PT، وما صين منها الاعراض الخ -
مع further radiograph في MRI

Treatment

- (A) ✓ Most patients can benefit from an early aggressive treatment program that combines medical, rehabilitative, and surgical services designed with three distinct goals:
- 1 • early suppression of inflammation in the joints and other tissues
 - 2 • maintenance of joint and muscle function and prevention of deformities
 - 3 • repair of joint damage to relieve pain or improve function.
- (B) ✓ DMARDs appear to alter the natural history of RA by retarding the progression of bony erosions and cartilage loss. They do not reverse joint damage that has already occurred. → Delay Disease Progression
- (C) ✓ Because RA may lead to substantial long-term disability (and is associated with increased mortality), the standard of care is to initiate therapy with such agents early in the course of RA.
- (D) ✓ Once a clinical response has been achieved, the chosen drug usually is continued indefinitely at the lowest effective dosage to prevent relapse. → cause there is remission and flare up course of disease

- 5 - mm #

medical, rehabilitative (A)

(Pharmacology view) ←

(occupational or physical view)

(mental health therapy)

Prevention of deformity of J. $\bar{a}$ $\bar{a}$ is .2

Disease Progression → caus it is progressive Disease

~~all~~ early aggressive treatment in SLN.

RA 2016

mild → low risk modifying of disease low low
moderate → activity
sever

First choice

D M A R D S J B

Disease | anti- | Drugs

modifying rheumatoids

Symptoms 1. ألم في البطن 2. قيء 3. إسهال 4. حمى 5. تورم في البطن 6. فقدان الشهية 7. فقدان الوزن 8. تعب 9. اضطراب في النوم 10. اضطراب في الشهية 11. اضطراب في المزاج 12. اضطراب في التركيز 13. اضطراب في الذاكرة 14. اضطراب في التفكير 15. اضطراب في الكلام 16. اضطراب في الحركة 17. اضطراب في التنفس 18. اضطراب في القلب 19. اضطراب في الرئة 20. اضطراب في الكلى 21. اضطراب في الكبد 22. اضطراب في البنكرياس 23. اضطراب في الغدة الدرقية 24. اضطراب في الغدة النخامية 25. اضطراب في الغدة الكظرية 26. اضطراب في الغدة الجاردرقية 27. اضطراب في الغدة الصنوبرية 28. اضطراب في الغدة الكظرية 29. اضطراب في الغدة النخامية 30. اضطراب في الغدة الكظرية 31. اضطراب في الغدة النخامية 32. اضطراب في الغدة الكظرية 33. اضطراب في الغدة النخامية 34. اضطراب في الغدة الكظرية 35. اضطراب في الغدة النخامية 36. اضطراب في الغدة الكظرية 37. اضطراب في الغدة النخامية 38. اضطراب في الغدة الكظرية 39. اضطراب في الغدة النخامية 40. اضطراب في الغدة الكظرية 41. اضطراب في الغدة النخامية 42. اضطراب في الغدة الكظرية 43. اضطراب في الغدة النخامية 44. اضطراب في الغدة الكظرية 45. اضطراب في الغدة النخامية 46. اضطراب في الغدة الكظرية 47. اضطراب في الغدة النخامية 48. اضطراب في الغدة الكظرية 49. اضطراب في الغدة النخامية 50. اضطراب في الغدة الكظرية 51. اضطراب في الغدة النخامية 52. اضطراب في الغدة الكظرية 53. اضطراب في الغدة النخامية 54. اضطراب في الغدة الكظرية 55. اضطراب في الغدة النخامية 56. اضطراب في الغدة الكظرية 57. اضطراب في الغدة النخامية 58. اضطراب في الغدة الكظرية 59. اضطراب في الغدة النخامية 60. اضطراب في الغدة الكظرية 61. اضطراب في الغدة النخامية 62. اضطراب في الغدة الكظرية 63. اضطراب في الغدة النخامية 64. اضطراب في الغدة الكظرية 65. اضطراب في الغدة النخامية 66. اضطراب في الغدة الكظرية 67. اضطراب في الغدة النخامية 68. اضطراب في الغدة الكظرية 69. اضطراب في الغدة النخامية 70. اضطراب في الغدة الكظرية 71. اضطراب في الغدة النخامية 72. اضطراب في الغدة الكظرية 73. اضطراب في الغدة النخامية 74. اضطراب في الغدة الكظرية 75. اضطراب في الغدة النخامية 76. اضطراب في الغدة الكظرية 77. اضطراب في الغدة النخامية 78. اضطراب في الغدة الكظرية 79. اضطراب في الغدة النخامية 80. اضطراب في الغدة الكظرية 81. اضطراب في الغدة النخامية 82. اضطراب في الغدة الكظرية 83. اضطراب في الغدة النخامية 84. اضطراب في الغدة الكظرية 85. اضطراب في الغدة النخامية 86. اضطراب في الغدة الكظرية 87. اضطراب في الغدة النخامية 88. اضطراب في الغدة الكظرية 89. اضطراب في الغدة النخامية 90. اضطراب في الغدة الكظرية 91. اضطراب في الغدة النخامية 92. اضطراب في الغدة الكظرية 93. اضطراب في الغدة النخامية 94. اضطراب في الغدة الكظرية 95. اضطراب في الغدة النخامية 96. اضطراب في الغدة الكظرية 97. اضطراب في الغدة النخامية 98. اضطراب في الغدة الكظرية 99. اضطراب في الغدة النخامية 100. اضطراب في الغدة الكظرية

مذاہب کی یہ تعلیم ہے کہ

Pathways 2, 3 & 4 are mainly for

one: ~~into~~ delay disease progression

1. symptomatic relief

1. DMARDS لا يرفع آلام المفاصل في حين أن الستيرويدات

6. DMSDs, further, deformities

Further, the degree of deformation
Damage is given by (حز) $\frac{\Delta L}{L}$

Joint deformities

Daily function of the joints is to

quality of life for PT 11.

وعادةً الـ RA ممكن يعمل أو يبني الـ Risk

- لازم اچس پار DMARDS بدی (بکیر) ~~بکیر~~

قدر الامكان

Conventional (synthetic) ← $\hat{S}$ $\hat{S}^{\dagger}$ DNA RDS $\hat{S}$

biologic

non TNPI TNPI

Chronic Disease is $\leftarrow$ why indefinitely (D)
(not curable) $\rightarrow$ so treatment Duration will
be life long

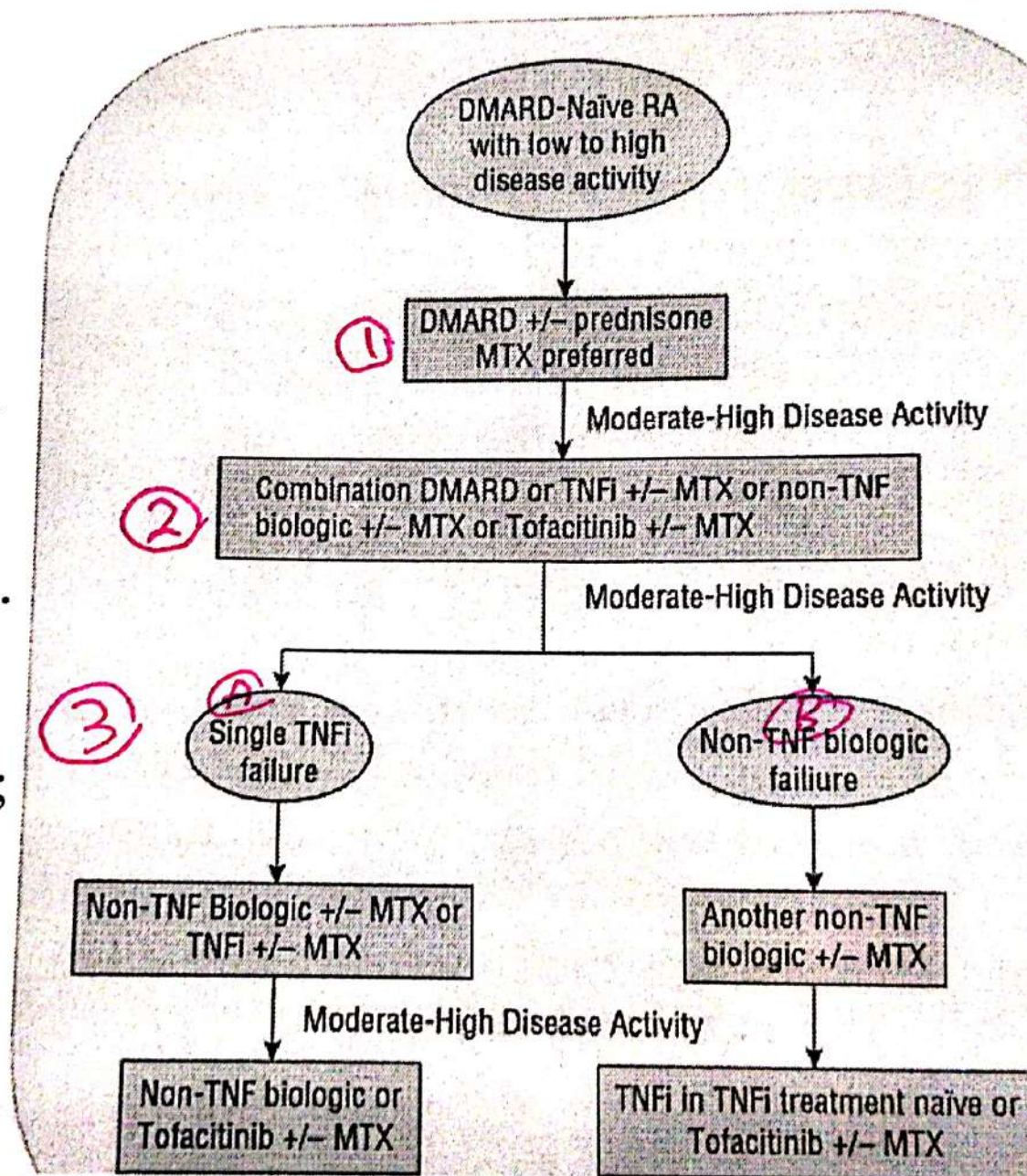
no matter mild, moderate or
sever, no matter of the level of
Disease activity.

- 1 ✓ An established diagnosis of RA along with any evidence of disease activity is an indication to initiate disease-modifying therapy.
- 2 ✓ Initial monotherapy with NSAIDs or steroids is no longer considered appropriate under usual circumstances.
- 3 ✓ Methotrexate typically is the initial choice for moderate-severe RA. Leflunomide is an alternative.
- 4 ✓ Hydroxychloroquine or sulfasalazine can be used as the initial choice in very mild RA.
- 5 ✓ If response to the initial agent is unsatisfactory after an adequate trial (or if limiting toxicity supervenes), other DMARDs or a biologic agent can be added or substituted.

(4) جدول بجز Synthetic DMARDs جدول اذا
كان المرض very mild

(5) ابتدا بال initial ورفعنا جرعاته وصبرنا عليه
ليأخذ وقته وكان المريض adher وما أعطنا
ال response في بدنا ياك وما كان كافيا ولا مرضي
للمريض - وهذا امكن بعد adequate trial آخر
بها هاي السلسلة - أو ال PT ليستة على MTX
وهنا عند toxicity منه - صار عند serious
adverse effect وما في أكمل منه أو بالجراحة العالية
تبعته لازم انزل منه للجراحة - شو بعد هال؟
بعضه other DMARDs أو biologic agent
سوار ممكن أضيفهم على العلاج ياك عم ياخذه
أو أبدله بتديل العلاج ياك كان ياخذه به جدول
حسب ياك صار مع المريض وبع نشوف هاد
Algorithm

Figure. Treatment algorithm for rheumatoid arthritis based on the American College of Rheumatology guidelines. (DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; MTX, methotrexate; TNF, tumor necrosis factor.)



علاج - 7 :-

- عن مريض عمو ما أخذ DMARD (Naïve)

تشخيص RA ، المرض شدة :- low - High

علاج low ، moderate ، High ، سر

بعضه monotherapy في DMARD (+) Prednison

إذا كان فيه داء bridging therapy إذا كان في

دواء anti inflammatory يعمل بسرعة

* إذا كان DMARD هو Prednisone أو غيره

حسب حالة المريض .

- طبيب شواختار من ال DMARDs

يفضل ال Methotrexate .

* نحسب شوي عن ال Prednisone

لو أنا بسيت ب Hong وال PT حسي على

فترة حصار controlled وأسهل على المريض

يلحق انزل بالجرعة ال minimum effective Dose

بقي ال corticosteroids ال long term

serious side effect فبالأقل الجرعة .

- تعين (low Dose corticosteroid) بالسبب ال RA

هي long/day (يعني لو كنتي تستخدم

Hydrocortisone أو methylprednisolone أو

ي corticosteroid غير عن ال Prednisone أي اني

ببديل ال Prednisone long/day بجرعة Low Dose

وخطأ من البداية ال Discontinuation

. Corticosteroids

* هذا إذا المريض مع أخذ ال DMARDs

عند moderate - High Disease activity دون بديل ال

MTX+Sulfasalazine ← eg ← DMARDs combination ①

DMARDs + TNFi أو بديل ال TNFi ال ②

غير كامل .

non TNF بديل ال MTX أو بديل ال MTX ③

ال non TNF

N O T E B O O K

* ماسن مرغی مانتول ال MTX مضبوط

4) Tofacitinib : لا يحلها (يبدل) (MTX فيه لا فيه)

✖ جبر اختیار أي خيار من ① ② ③ ④ ✖

Pharmacological JL RA n mangment JL up *

agent بتعلق Conventional / Synthetic DMARDs ، وفي

non TNF; ۱۱ جیره TNF; ۱۱ جیره

بیوم biological DMARDS , آخر اسی عنا

Tofacitinib

مسئله biological agent و ریسک و ایمنی

- Synthetic / chemical agent 90

Small agent ① - Tofacitinib ✗

target intracellular synthetic ②

Pathways

✗ التآكي هو بخلاف عن ال Conventional DWARD كال

بالعادة يكونوا receptor blocker أو هالو

Small agents يدخل عبارة اكلية و مستخدم

ojo intracellular cascade inside the cells 1)

category by itself

• treatment 1. last choices 1.

* هذا إذا مع هاي الخطورة لنا - moderate
 Disease activity / severe ، شوية إذا كس
 أنا : ③A ← مفعلة المريض (TNFi) وما زبط
 (Fail) ، بروج بعينه :-

(Non TNF - biological agent)

بدل من بيفيف ، ما بغير أجمع
 2 biological agents (تكملة عند
 اسم قتي)

- هذا - بغير أجمع 2 conventional Drugs
 2 biological agents ما بغير
 يكونوا ما ، خط و contraindicated .

* ناهم ال biological agents بي ما بغير
 أجمع ما ؟

① TNFi ← جدول مفعلة أكثر من agents
 ما بغير أعينه ما

② non TNF ← بروج ، ما بغير أعينه 2

من نفس ال class ما
 ③ TNFi (aver with) non TNF

- بالتالي أنا بيدل تبديل زي ما هو موضح بال
 guide lines .

← أو بعينه another TNFi ، ما بغير
 MTX أو بروج

* بعد از آنکه سئو concept به نظر آید

المریض low/High/moderate Disease

* فی این Scoring system (احتمالاً 2 تا 3) بنا

us و score یی و PT بجایا بتجدد low

و moderate و sever ، های و score

سئو بتجدد ؟ رقتد و lab test یی نتیجه

و ESR ، inflammatory و c-reactive Protein

marker و non specific و RA یی بنا

و inflammation و pain و joint

-ve/+ve و کم و زیاد و اول و آخر

- Joint scoring و کم و زیاد

- (Type of) Large و Small و involved Joint

RA و Duration و (3)

Swelling و Pain score و (4)

if there is any erosions --- Radiograph و (5)

* ال (5) عوامل جدول کل واحد ال score و بنا

و PT و score و بنا

HP (سیالین ، مایعات و جریند)

میز و قدری (sever, moderate, mild) ←

A. Conventional DMARDs

Methotrexate:

- ✓ It is a purine inhibitor and folic acid antagonist. RA is its most common indication.
- ✓ Dosage and administration: Typically, methotrexate is administered as a single PO dose once a week starting with 7.5–10 mg. Clinical response is usually noted in 4–8 weeks.
initial Dose
- ✓ The dosage can be increased by 2.5- to 5-mg increments every 2–4 weeks to a maximum of 25 mg/wk or until improvement is observed.
- ✓ Dosages above 20 mg/wk are generally given by SC injection to promote absorption.
- ✓ Contraindications and side effects:
 1. Methotrexate is teratogenic and should not be used during pregnancy.
 2. It should also be avoided in patients with significant hepatic or renal impairment.
 3. Folic acid at a dosage of 1–2 mg daily may reduce toxicity without attenuating efficacy.
 4. Concomitant use of TMP-SMX should be avoided.
 5. Serologic testing for hepatitis B and C should be included before initiation of therapy.

- 8 -

- بعدا ندي عن ال MTX ، بل هو أول واحد بال conventional DMARDs .

* هاد الدواء يعتبر Immuno suppressant الة كثير indications ، نستخدم لكثير حالات - لكن أكثر استخدام الة هو RA

* كيف بنعطى : once weekly Per mouth

* هو عادة بنعطى orally لكن ممكن بنعطى injections (IM) أو (SC) .

* 3 مثال : لو بنشع المريض بـ 7.5 mg يوم
الجمعة ، كل جمعة بده ياخذ 7.5 mg لمدة
أسبوعين ، جمعيتين يعني ، بعدين بده ياخذ
2.5 mg بقى ها ، يعني علنا مثلاً لشر
بعدين بده كما به بقى 15 وحدة .

Friday	Friday	Friday	Friday	Friday	etc
7.5	7.5	(+2.5)	10	10	10
					(+5)
					15

* ال max Dose 25 ، أف إذا شفت كسح ،
واله المريض ارتاح على 15 mg ونجحنا أسوة
حاله تمام بيرفكتو فشن داعي أول 25 .

5. 1. إذا كانت female child bearing age
تأخذ مانع حمل

2. daily باستثناء اليومين يتأخذ فيه MTX
يعني اليومين يتأخذ فيه MTX وتأخذ folic acid

4. 2. طريقين ② يستعملوا على pathway
antagonise folic acid + folic acid metabolism

5. 3. الدواء immunosuppressant يزيد risk
infections و liver hepatotoxic
و liver infections إذا فيه hepatitis B or C

Minor side effects include GI intolerance, stomatitis, rash, headache, and alopecia.

• Bone marrow suppression may occur, particularly at higher doses.

• Blood and platelet counts should be obtained before initiation, every 4 weeks during the first 3-4 months or if the dose is changed, and every 8 weeks thereafter. *→ at base line*

• Macrocytosis may precede serious hematologic toxicity and is an indication for folate supplementation, dose reduction, or both.

• AST, ALT and serum albumin should be obtained initially at 4- to 8-week intervals during the first 3-4 months of therapy or if the dose is changed.

• Patients on a stable dose should be monitored every 8-12 weeks after 3 months of therapy and every 12 weeks after 6 months of therapy.

• Alcohol consumption increases the risk of methotrexate hepatotoxicity.

• Hypersensitivity pneumonitis may occur but usually is reversible.

• Rheumatoid nodules may develop or worsen, paradoxically, in some patients on methotrexate.

بطريقة غير متوقعة

ملحق - 9 :-

7. عشان هيك بدنا نفحص ال CBC خصوصاً

ما تكون جرعة ال MTX عالية

8. بي اقيسهم قبل ما اعطي MTX (base line)

بعد كل شهر (لحد 3 أشهر
أو اذا غير جرعة)

كل شهرين بصر بعد أول

3 أشهر

9. بنهاى الحالة يعرف ان لازم اعطي folic acid

أو أقل جرعة الدواء أو المشغلين سوا .

10. Stable Dose ال Dose تبقي ثابتة وعرفنا

عشو لازم يمشوا كل أسبوع ، جدول بياقيسهم :-

11. بعد 3 أشهر من أخذهم للدواء ، كل 2 أو 3 أشهر صق

② بعد 6 أشهر من العلاج ، كل 3 أشهر تقريباً .
 less frequent بعد 6 أشهر .

12. Avoid Alcohol

13. لازم نراقبه Respiratory symptoms ،
 Shortness of breath dyspnea ، Cough
 إذا صار عندك new onset من هات الأعراف لازم
 يمشيك [VAR] فحج

وإذا كان مريض أصلاً بال Respiratory
 وعندك هات الأعراف بس صار worsen
 لازم يمشيك

14. Skin manifestation of Rheumatoid nodules هي
 RA ، extra articular manifestation ، بالتالي
 MTX إذا كان worsening يها أو develop

النتي ال Vedio الأول -

Sulfasalazine:

- ✓ It is useful for treating synovitis in the setting of RA.
- ✓ Dosage: Initial dosage is 500 mg PO daily, with increases in 500-mg increments weekly until a total daily dose of 2000–3000 mg (given in evenly divided doses) is reached.
- ✓ Clinical response usually occurs in 6–10 weeks.
- ✓ Contraindications and side effects:
 - Sulfasalazine should be used with extreme caution in patients with G6PDD.
 - Sulfasalazine should not be used in patients with sulfa allergy.
 - Nausea is the principal adverse effect, can be minimized by enteric-coated preparation.
 - Periodic monitoring of blood and platelet counts is recommended.

- الـ Vedio الثاني -

* ليس لها تأثير على groups الجراحية
RA

- Synthetic conventional DMARDs

- لا - :-

هذا الخطة العلاجية مع PT من هذا النوع
تستخدم في حالات RA

* هذا الدواء sulfasalazine هو للمرضى mild cases
في RA

4. 1. hemolytic anemia هو المرض
4. المرض هو hemolytic anemia

Hydroxychloroquine:

- ✓ It is an antimalarial agent that is used to treat dermatitis, alopecia, and synovitis in SLE and mild synovitis in RA.
- ✓ Dosage: Hydroxychloroquine typically is given at a dosage of 4–6 mg/kg PO daily (200–400 mg) after meals to minimize dyspepsia and nausea.
- ✓ Contraindications and side effects:
 - Hydroxychloroquine should be used with caution in patients with porphyria, G6PDD, or significant hepatic or renal impairment.
 - It is safe during pregnancy. → *نعم*
 - The most common side effects are allergic skin eruptions and nausea. Serious ocular toxicity (corneal deposits and retinopathy) occurs, but it is rare with currently recommended dosages. Ophthalmologic evaluation should be performed on an annual basis.

كل سنة زيارة
أخصائي العيون
👁️

-: 11 - 2nd #

* Porphyria :- enzymatic deficiency of . 1 . 3 ✓

Porphyrine Pathway that should synthesise heme

is a part of heme production. It is a linear pathway.

involved in the

N O T E B O O K

Leflunomide:

- ✓ It is a pyrimidine inhibitor that has been approved for the treatment of RA.
- ✓ Dosage and administration: Treatment is begun with 10 or 20 mg PO daily.
- ✓ Clinical response is generally seen within 4– 8 weeks.
- ✓ Contraindications and side effects:
 - Leflunomide is teratogenic and has a very long half-life:
 - Women who plan to become pregnant must discontinue the drug and complete a course of elimination therapy with cholestyramine, 8 g PO tid for 11 days.
 - Plasma levels should then be verified to be < 0.02 mg/ L on two separate tests at least 14 days apart before pregnancy is considered.
 - Leflunomide is contraindicated in patients with significant hepatic dysfunction or in those who are receiving rifampin.

$t_{1/2} \Rightarrow$ half life

Subject

Date

No.

12 - 12

41. 1. 99% Protein bound $\Rightarrow$ very long $t_{1/2}$

بسیار زیاد کثرت مع لگاتر بنظر آید

بسیار زیاد + یخچال Course

elimination (wash out) - یخچال

یخچال (wash out) - یخچال

Cholestyramine 1g three times daily

8g / three times daily

absorbable $\Rightarrow$ Cholestyramine

Drug wash out $\Rightarrow$ GI

excretion $\Rightarrow$ Drug

GI $\Rightarrow$ 50%

biliary secretion $\Rightarrow$ feces

Cholestyramine $\Rightarrow$ biliary secretion

Cholestyramine $\Rightarrow$ biliary secretion

very low level $\Rightarrow$ Cholestyramine

0.02 $\Rightarrow$ Cholestyramine

Cholestyramine $\Rightarrow$ biliary secretion

Cholestyramine $\Rightarrow$ biliary secretion

Rifampine $\Rightarrow$ inducer - enzyme

metabolism $\Rightarrow$ contraindicated

Leflunomide $\Rightarrow$ activity

NOTEBOOK

Subject

Date

No.

أو في زيادة Risk of Toxicity
Lenthamide N metabolism
فعلية، very active metabolite
N metabolism
N PT N Rifampine
hepatotoxic ~ Risk of Toxicity

3. GI side effects are the most common:
 - Diarrhea occurs in up to 20% of patients and may require discontinuation of the drug.
 - Dosage reduction to 10 mg/ d may provide relief while maintaining efficacy.
 - Loperamide can be used for symptomatic relief.
4. Elevations in serum transaminase levels may occur and should be measured at baseline and then monitored periodically.
5. The dosage should be reduced for confirmed twofold elevations, and greater elevations should be treated with cholestyramine and discontinuation of leflunomide.
6. Rash and alopecia may occur during therapy.

B. Anticytokine Therapies (Biologic DMARDs):

1) TNF Inhibitors

- ✓ They have been approved for treatment of RA.
- ✓ These agents are used in patients with moderate to severe RA who have failed a trial of one or more DMARDs.
- ✓ The effect of these agents on synovitis can be dramatic, with responsive patients sometimes reporting the onset of symptomatic benefits within 1–2 weeks.
- ✓ In addition to their symptomatic benefits, these agents appear to retard joint damage significantly.
- ✓ They include etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, and certolizumab.

13 - 13 - 13

discontinuation ← PT ال 13

14 - 14 - 14

biologic DMARDs ← 14 - 14 - 14

Anticytokines ← 14 - 14 - 14

RA ← 14 - 14 - 14

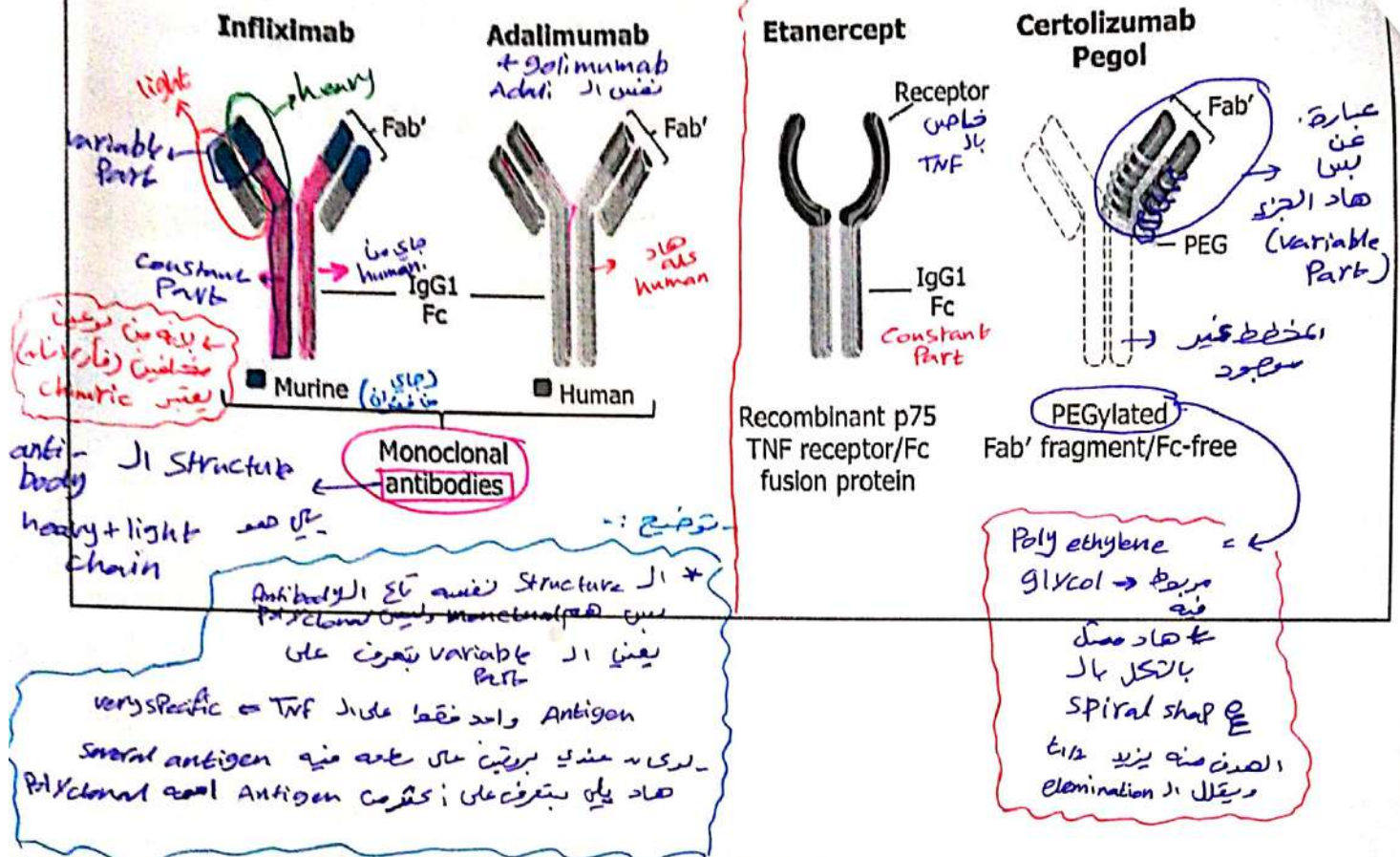
TNF inhibitor
Non TNF
2 subgroups ← 14 - 14 - 14

immunosuppressive + anti-inflammatory ← 14 - 14 - 14

Prevent or Delay Disease activity ← 14 - 14 - 14
Joint Damage ← 14 - 14 - 14

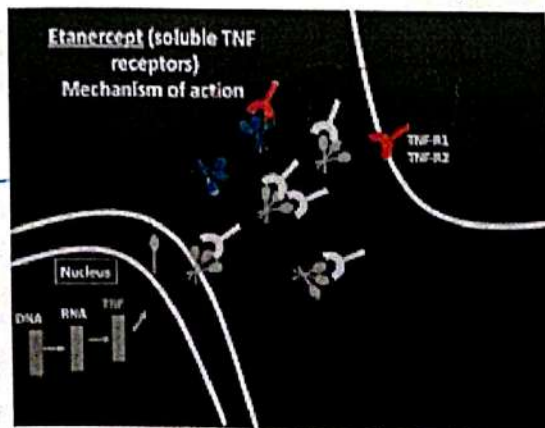
* إذا كانت النسبة الحجم على الصورة غير واضحة
 أحسن واستعملوا عن غير المحرم : (كتبته على
 الصورة على التماسك بين الملهمة والصورة)

TNF Inhibitors: Structure



✓ Etanercept:

- It is a fusion protein that consists of the ligand-binding portion of the human TNF receptor linked to the Fc portion of human IgG. It binds to TNF, blocking its interaction with cell surface receptors, thus inhibiting the inflammatory and immunoregulatory properties of TNF.
- It is given in a dosage of 25 mg SC twice a week or 50 mg SC weekly.



(على الصورة)
 TNF
 TNF
 cell surface
 TNF

Subject

Date

No.

~~16~~ - 16 - 16

1. Ligand binding Protein = یہ ہو ال Receptor جز

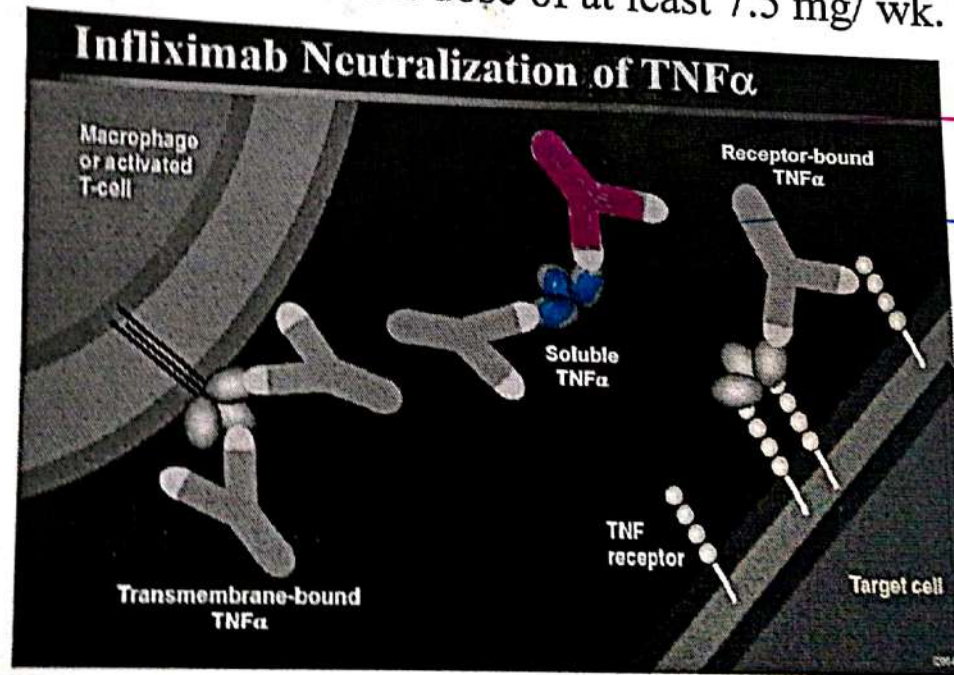
ال Receptor یہ بست البوتین ، او ال Target

تبع یہ ہو ال Ligand یہ ہو برای

ال TNF حالة

✓ Infiximab:

1. It is a chimeric monoclonal antibody that binds specifically to human TNF- α , blocking its proinflammatory and immunomodulatory effects.
2. IV infusion in conjunction with methotrexate (reduce production of neutralizing antibodies against infiximab).
3. Infiximab infusions of 3 mg/ kg at initiation, at 0, 2 and 6 weeks, and every 8 weeks thereafter, along with methotrexate at a dose of at least 7.5 mg/ wk.



infiximab
↓
TNF
↓
receptor

- 17 - :-

* ~~هو~~ monoclonal A.b. chimic

2. ليس مع MTX $\neq$ ~~هو~~ chimic فاسا

يعبر عنى response من الجسم ضد هاد ال Part
يك جاى من ال mens (الفأر)  التالى به

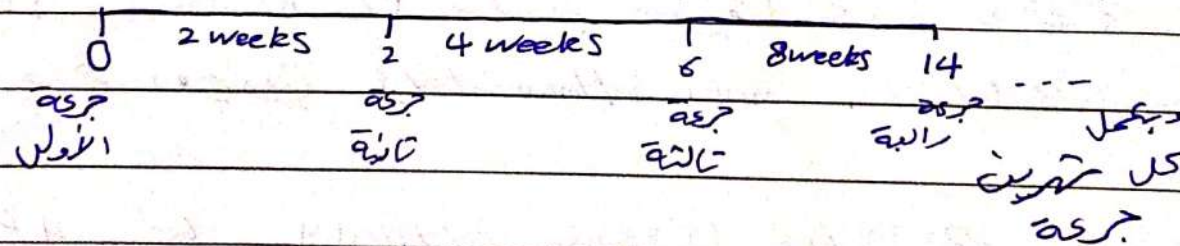
عنا neutralizing A.b يك جاى من الجسم بفعل

neutralizing ال infliximab ، ردة فعل - علا

هيك بدى اعطى ال MTX هو علا اول ال
(neutralizing A.b)

3. بعد 4 اسابيع من الجرعة الثانية

بعد الجرعة الثالثة



✓ **Adalimumab:** monoclonal Antibody

- 1 • It binds to TNF- α & blocks its interaction with the p55 and p75 cell surface TNF receptors.
- 2 • It is available as a prefilled syringe or pen for SC injection.
- 3 • Typical dosing for RA is 40 mg every 2 weeks when used with methotrexate. The dose can be increased to 40 mg weekly if it is not being used with methotrexate. → حسب حالة الـ PT

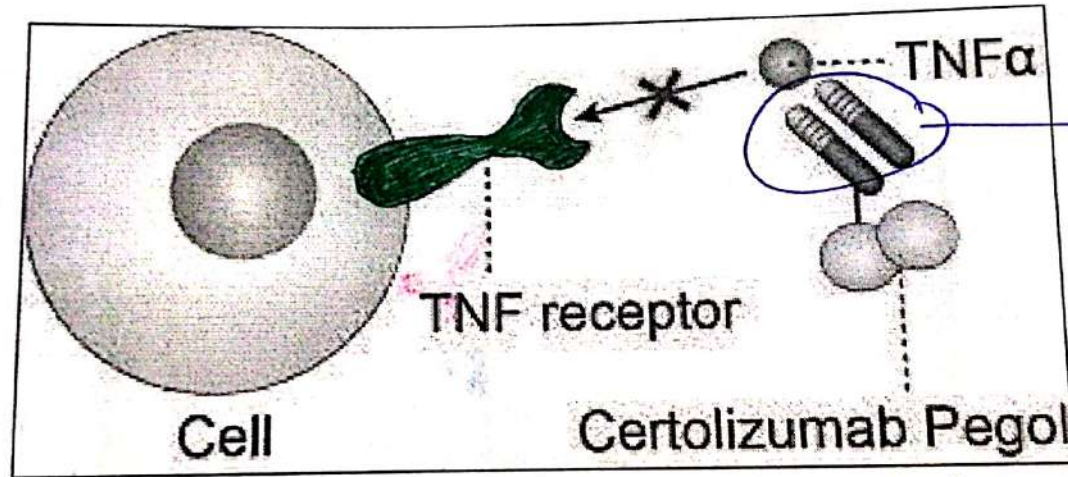
✓ **Golimumab:**

- It is a human monoclonal antibody that binds to human TNF- α .
- It can be given as a monthly injection or an infusion every 8 wks after an initial loading dose.

بدون الـ Algorithm كذا كذا (with) أو (without) الـ MTX
بإضافة الـ conventional DMARD مع الـ Combination
بإضافة الـ Combination مع الـ conventional DMARD

✓ Certolizumab pegol:

- It is a pegylated humanized Fab fragment of an anti-TNF- α monoclonal antibody.
- It is given monthly after an initial loading dose.



الحواد
مربطه بال
TNF α
وبالتالي
بمنعها من
الارتباط
بال TNF receptor

تبعه (بالحواد الخضر)
بالتالي يقلل من فعالته تبعه

✓ Contraindications and side effects of TNF inhibitors:

- 1 • These drugs are contraindicated in patients with acute or chronic infections, and if serious infection or sepsis occurs, the drug should be stopped.
- 2 • Those with a history of recurrent infections and those with underlying conditions that may predispose to infection should be treated with caution and counseled to be vigilant for signs and symptoms of infection.
- 3 • Upper respiratory and sinus infections are most common. TB has also been noted, and a tuberculin skin test and CXR should be obtained before beginning therapy.
- 4 • These agents are also contraindicated in patients with CHF (usually with a LVEF < 30%).
- 5 • Patients undergoing elective surgery should discuss with their rheumatologist regarding the optimum duration to hold medications peri-operatively, this may depend upon the half life of the drug and post operative wound healing.

20 :-

* أهم الأشياء على الـ TNFi :-

- من أهم مخاطر الـ TNFi (بالخصوص الـ TNFi) :-

1. الـ TNFi هو immunomodulatory agents يزيد الـ risk of infection
فإذا الـ PT من الـ Hepatitis أو TB ، بالمثل بالـ
الـ infection من الـ TNFi هو الـ TNFi agents الـ TNFi
الـ infection (Acute or chronic) الـ TNFi الـ TNFi
الـ TNFi الـ TNFi

2. Predispose to infect. ← الـ TNFi الـ TNFi

immuno compromised الـ TNFi الـ TNFi
بدرجة كبيرة ، الـ TNFi الـ TNFi الـ TNFi
و الـ TNFi الـ TNFi (Vigilant) ، الـ TNFi الـ TNFi
signs of UTI ، fever ، chills
Respiratory symptoms الـ TNFi الـ TNFi
cough ، cough الـ TNFi الـ TNFi

3. الـ TNFi الـ TNFi الـ TNFi الـ TNFi

الـ TNFi الـ TNFi الـ TNFi الـ TNFi
TB Skin Test الـ TNFi الـ TNFi

4. الـ TNFi الـ TNFi الـ TNFi الـ TNFi

5. الـ TNFi الـ TNFi الـ TNFi الـ TNFi

من أجل الحد من العدوى، يتم إجراء اختبار PT قبل الجراحة. infection & risk. إذا كان المريض يعاني من PT، فيجب إجراء surgical Procedure. إذا كان المريض يعاني من PT، فيجب إجراء surgical Procedure. infection. Sterile. Dirty surgical Procedure. abdominal surgery. normal flora. Clean site. Risk of infection. إذا كان المريض يعاني من PT، فيجب إجراء surgical Procedure. infection. Dirty surgical Procedure. abdominal surgery. normal flora. Clean site. Risk of infection. إذا كان المريض يعاني من PT، فيجب إجراء surgical Procedure. infection. Dirty surgical Procedure. abdominal surgery. normal flora. Clean site. Risk of infection.

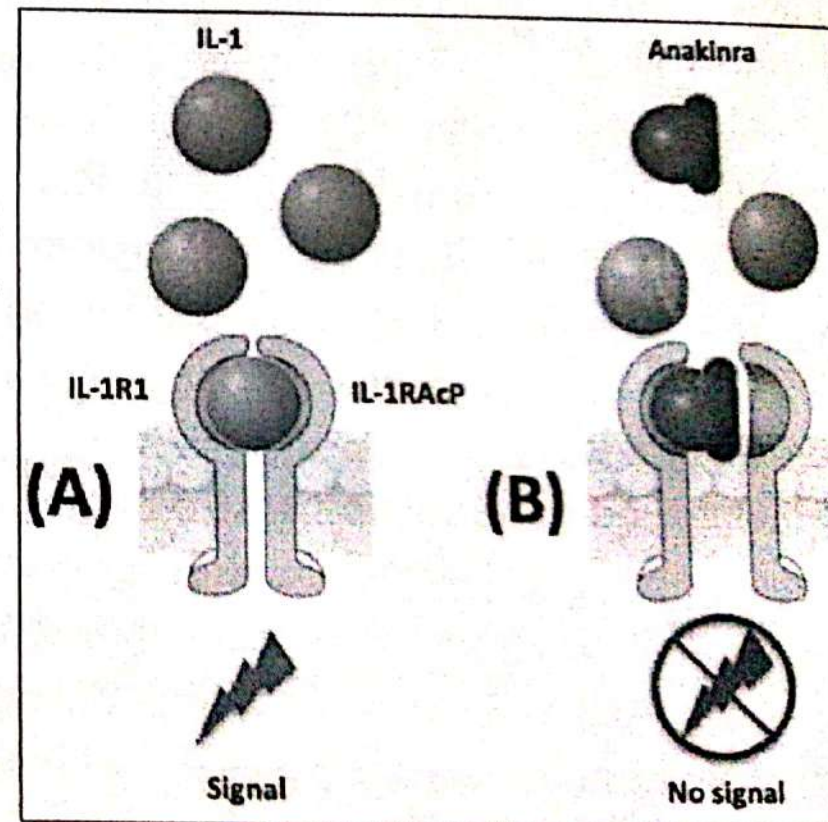
- 6 • Local injection site reactions are common with SC administration, particularly during the first month of therapy.
- 7 • Reactions are generally self-limited and do not require discontinuation of therapy.
- 8 • Serious systemic allergic reactions are rare but may occur with infliximab infusions.
- 9 • A demyelinating disorder has been described as well as exacerbations of preexisting multiple sclerosis.
- 10 • The risk of nonmelanoma skin cancer is increased in patients who receive TNF blockers.
- 11 • It is unclear whether the frequency of occurrence of lymphoma is increased in patients who receive these agents. A black box warning, however, has been placed on the package insert of these agents.

2) Non-TNF Inhibitors:

✓ Interleukin Inhibitors:

✓ Anakinra:

- It is a recombinant IL-1 receptor antagonist that is approved for use in RA.
- It blocks binding of IL-1 to its receptor, thus inhibiting IL-1 proinflammatory and immunomodulatory actions.
- It is given in a dosage of 100 mg SC daily.
- Similar to TNF blockers, it should not be prescribed to patients with ongoing or recurrent infections.
- Adverse effects include an increased frequency of bacterial infections and injection site reactions.



22 - 22 - 22 #

biologic DMARDs, like TNF inhibitors, are used in RA. TNF inhibitors / Anakinra

cytokines, like IL-1, are involved in the inflammatory process.

IL-1 (immunomodulatory)

RA

Signal, like inflammation + immunomodulatory, is involved in RA.

IL-1 Receptor, Anakinra, is involved in RA.

antagonist, like signal, is involved in RA. (receptor)

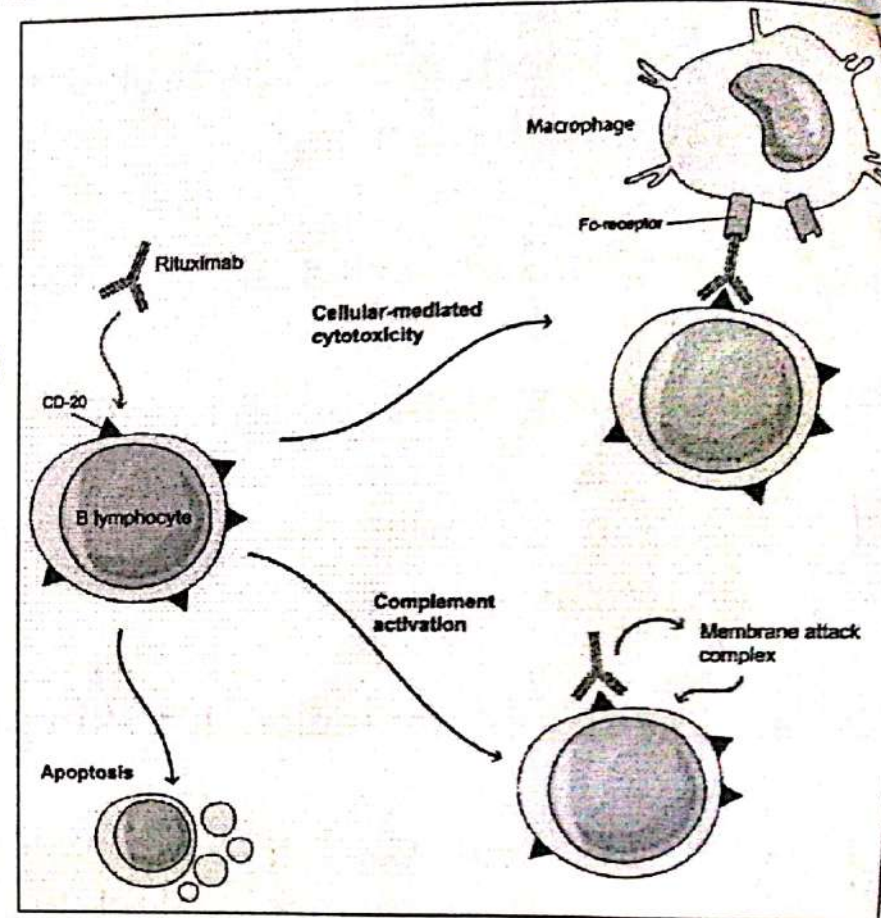
Frequency, Anakinra, is involved in RA. Agents, like signal, are involved in RA.

23 - 22 - 22 #

B-Cell-Directed Therapy:

✓ Rituximab:

1. It is a monoclonal antibody directed against CD20, a cell surface receptor found on B cells.
2. CD20-positive B cells in peripheral blood are rapidly depleted after two infusions of 1 g rituximab 2 wks apart. *بينري اسبوعين*
3. Methotrexate is generally used as background therapy.
4. The infusion can be repeated in 6- to 12-month intervals, based on patient symptoms.
5. Infusion reactions are more common with the first dose and rarely fatal.
6. Antihistamines, IV steroids, and acetaminophen are routinely given prior to infusion.
7. SEs: Upper RIs, nasopharyngitis, UTI, serious infections, bronchitis, infusion reactions, bowel obstruction/perforation, blood cell disorders, and CV events.
8. A CBC with differential should be obtained before treatment, with each infusion, & every 2-4 months.



23 - 1

* الأدوية التي تتفاد على B-cells :-

1. CD20 موجود على (cell surface) B cells

1. Rituximab يربط (CD20) وهذا الارتباط

يؤدي عن 3 Different Pathways

① Apoptosis

② complement activation

③ cellular mediator toxicity ← recognisable

macrophages (macroPhages) يتفاعل معها

N O T E B O O K

2. بسبب دهن ال CD 20 - B cells بدهول ال
3 Pathways جبر ال depletion (بقول)

3. دينا مع أوبجوه MTX لن عادة يكون موجود

4. حسب ما اشرح كمال

5. دوه خذ عم ندي عن IV-infusion ، كل
اسبوعين بس مرتين (مرة مرة) دبعدين ممكن
بعد 6 أشهر مثلاً ، بالتالي صحتي زي ال Anakinra
لين بنفعل كل يوم

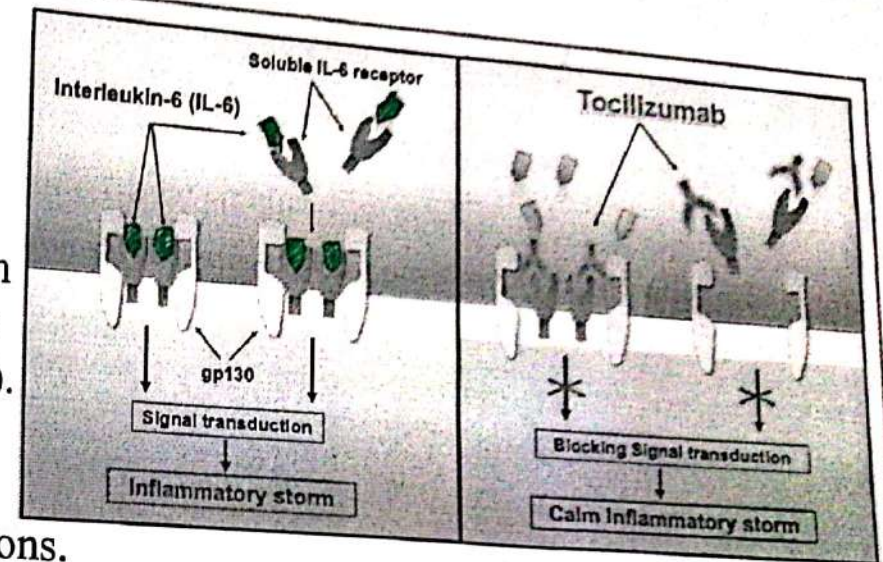
6. وهال ردة الفعل بتكون severe أكثر مع ال IV
من ال SC ، ال reactions بي بتغير مع ال SC بتكون
self limited

7.

8. with infusion ← ال لا اعطيه ✓

③ Tocilizumab:

- 1 ✓ It is an antagonist of soluble and membrane-bound IL-6 receptors.
- 2 ✓ It is given as an IV infusion or as an SC injection at a dose of 162 mg either weekly or every other week depending on the patient's weight (100 kg).
- 3 ✓ The most common SEs: upper RIs, nasopharyngitis, headache, hypertension, increased liver enzymes, and injection site reactions.
- 4 ✓ Tocilizumab can also cause GI perforation, neutropenia, thrombocytopenia, serious infections and malignancy.
- 5 ✓ Baseline monitoring: neutrophils, platelets, lipid panel, AST, and ALT.
- 6 ✓ Neutrophils, platelets, and liver enzymes should also be monitored 4 to 8 weeks after starting therapy and every 3 months thereafter. A lipid panel should be repeated after 4 to 8 weeks of treatment and every 6 months during treatment.
- 7 ✓ Tocilizumab has the potential to increase the metabolism of drugs that are CYP450 substrates, particularly CYP3A4.



- 24 - :-

* في عنا الصورة الـ IL-6 باللو (الخصر) اذا
 الـ IL-6 من مارتين على حالك وأقرأ (ن)
 - خلاص بوزج تزعوش -

* الـ IL-6 الـ Receptor الـ Receptor نوع
 وبعده الـ Receptor الـ Receptor اما يكون
 Soluble ، أو membrane bound .

- بعد الـ Receptor الـ Receptor في Signal transduction
 وبعده يؤدي إلى inflammatory storm

* الـ Tocilizumab الـ Receptor الـ Receptor نوع
 سواء الـ Soluble أو الـ membrane bound
 وبعده يمنع الـ IL-6 الـ Receptor
 نوع، فيخفف الـ Inflammation .

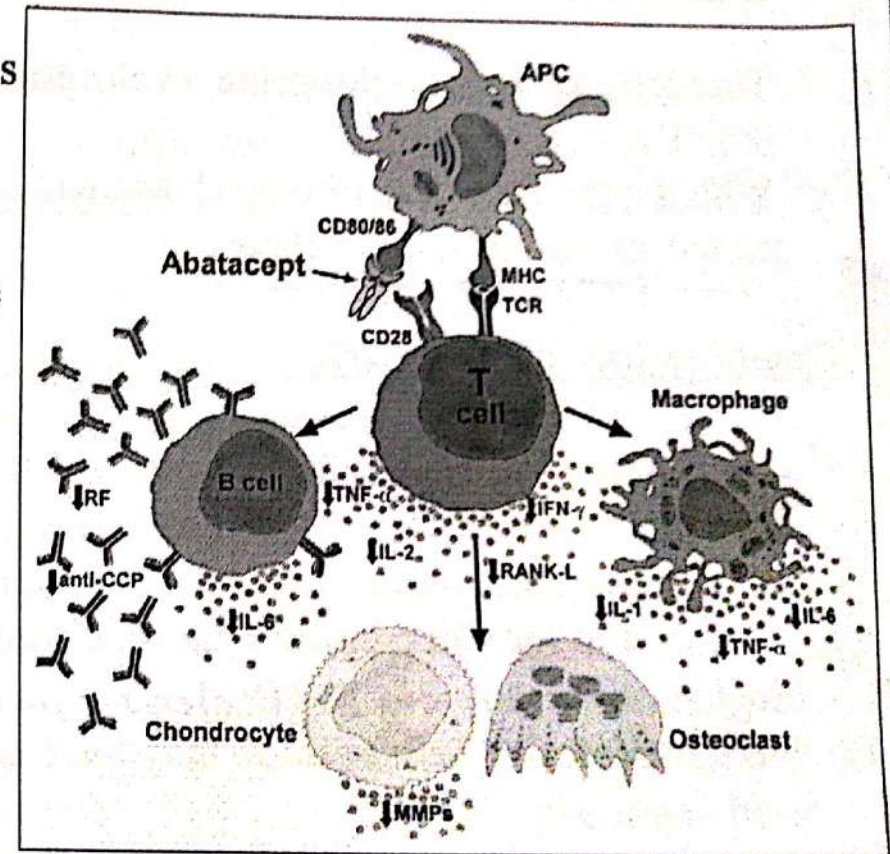
✓ أكثر أو أقل (100 kg) من 2 نجل
 بتقابل الوزن صحتة (ن)

✓ CBC - liver function test - Lipid Panel

✓ 7 الـ Drug الـ Drug الـ Drug الـ Drug
 interaction ! في الـ Drug الـ Drug الـ Drug
 CYP3A4

Abatacept:

- ✓ It blocks selective co-stimulation of T cells (inhibits T-cell activation by binding to CD80 & CD86).
- ✓ It is given as an IV infusion of 500-1000 mg every 4 weeks.
- ✓ It is also available as an SC formulation that can be given 125 mg SC weekly with or without an initial loading dose.
- ✓ It is approved in patients with an inadequate response to biologic or nonbiologic DMARDs.
- ✓ Infections occur slightly more often than in placebo-treated patients.
- ✓ COPD exacerbations and respiratory infections are more common in patients with moderate to severe obstructive lung disease when treated with abatacept.



APC = Antigen Presenting cells

Subject

Date

No.

- 25 -

activation $\hookrightarrow$ APC $\rightarrow$ T-cells $\hookrightarrow$ $\checkmark$
APC $\hookrightarrow$ costimulation $\rightarrow$ APC $\rightarrow$ T-cells
CD86 $\rightarrow$ Antigen $\rightarrow$ TCR (T cell receptor)
CD28 $\rightarrow$ 2 antigens $\rightarrow$ APC
Costimulation $\rightarrow$ APC
b-cell $\rightarrow$ Activation $\rightarrow$ APC
RA $\rightarrow$ TNF + IL

CD86 $\rightarrow$ Abatacept $\rightarrow$ APC
APC $\rightarrow$ T-cells $\rightarrow$ Activation
macrophages $\rightarrow$ B-cell
TNF $\rightarrow$ IL-6 $\rightarrow$ anti-CCP $\rightarrow$ RF
inflammation + immunomodulatory effect

infections $\rightarrow$ Risk $\rightarrow$ $\checkmark$ 5

APC $\rightarrow$ Risk $\rightarrow$ $\checkmark$ 6
CoPD

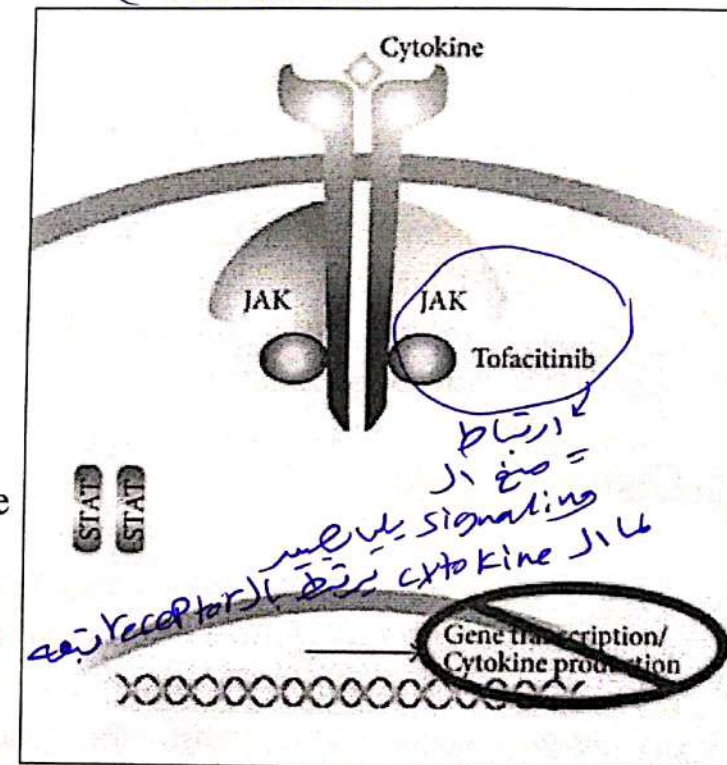
biologic $\rightarrow$ DMARDS

C. Target-Specific DMARDs

Target Specific Synthetic DMARD (يعني Target خاصي Synthetic DMARD (intracellular))

Tofacitinib: Small synthetic molecule

- 1 ✓ It is an oral agent that inhibits Janus kinases or JAK that are needed for intracellular signaling in immune and hematopoietic cells.
- 2 ✓ Tofacitinib can be used orally as 5 mg bid or an extended release tablet at 11 mg daily.
- 3 ✓ Tofacitinib can be used as monotherapy or in combination with a synthetic DMARD as MTX.
- 4 ✓ Common side effects are cytopenia and hepatic enzyme elevation.
- 5 ✓ There is an increased risk of shingles.
- 6 ✓ Lipid panel should be checked before and after start of therapy.



Synthetic law, biologic law and -

RA J1 & Pathophysiology J1

• $\sim$ LoS Ch α line Production), grav. effects

انتی ۱) Radio ۲) -

D. Other DMARDs

- ✓ Therapies such as azathioprine, cyclosporine, minocycline, and gold salts were previously used to treat RA.
- ✓ With the development of other DMARDs and biologics, they are now used infrequently and have no recent data to support their use.

سكس صس ملسا 1 ✓

Combinations of DMARDs

- 1 ✓ Combinations of DMARDs can be used if the patient has a partial response to the initial agent.
- 2 ✓ Common combinations include methotrexate with hydroxychloroquine, sulfasalazine, or both.
- 3 ✓ Methotrexate is commonly combined with TNF antagonists because there is evidence for additive efficacy and for a decrease in the formation of human antichimeric antibodies against the TNF blocker. (2 different species) is chimeric vs ai JS. ✓
- 4 ✓ Methotrexate and leflunomide may have additive hepatotoxicity, and this combination should be used cautiously.
- 5 ✓ Combination therapy with two biologic agents is contraindicated because of increased infectious complications.

Subject

Date

No.

٤٠ MTX مع infliximab
١١

٤١ ✓ إذا احتجنا MTX مع leflunomide
١٢ لا نسير بالنا كثر وعينا على liver function
١٣ test واليه يجرع مع الجرعة وبعدها نستخدم
١٤ ما لكن مرات نفعه لا severe أو high disease
١٥ activity

١٦ 2 biologics مع بعضه في

E. NSAIDs or selective COX-2 inhibitors

- ✓ They may be used as an effective adjunct to DMARD therapy & can provide symptomatic relief of pain and stiffness → *disease activity, early m/l*
- ✓ They do not slow disease progression and should not be used as monotherapy.
- ✓ They have a more rapid onset of action than DMARDs and may be beneficial to "bridge" patients while DMARDs take effect.
- ✓ They have been found to increase the risk of serious CV thrombotic events, including MI & stroke.
- ✓ Their use is also associated with serious GI bleeding and ulcerations.

F. Glucocorticoids

- ✓ They are not curative but may delay the formation of erosions with other DMARDs and are among the most potent anti-inflammatory drugs available.
- ✓ Indications for glucocorticoids include:
 - symptomatic relief while waiting for a response to a slow-acting immunosuppressive or immunomodulatory agent
 - persistent synovitis despite adequate trials of DMARDs and NSAIDs

Symptomatic groups لى
relief

Selective COX-2 inhibitor e.g:- Celecoxib

1 + 2
DMARD مع ال
أعراض الألم والقلب مع ال
علاوة على

3
bridge
effect

4
Selective و Non Selective

التي هي ال Selective أكثر
أعراض ال CV risk مع ال PT
NSAID

5
GI bleeding + ulceration مع ال common

Ibu Profen و Declofenac ال non selective
التي هي ال Selective

- اذا تبتذكروا ان السيف في حديدية Peptic ulcer
 balance بين ال CV و ال GI و ال Risks
 of
 يعني ينطبق على الواحد يستعمل فيه

F.V ما جعل cure ولكن بأخر تكون ال erosions
 في مكن تغير بالمفضل أو المقوم مع ال
 DMARD الثانية ، من كذا ، Combination
 مع ال DMARDS

2. ✓ ال Immunosuppressive ال Slow acting
 effect بطيء
 اذا لمسا فيه inflammation ال chronic
 membrane على الرغم من ان حريتها ال DMARD
 مع ال NSAID يكون ال glucocorticoides
 (indicated).

- severe constitutional symptoms (e.g., fever and weight loss) or extra-articular disease (vasculitis, episcleritis, or pleurisy).

Oral administration of prednisone 5-20 mg daily usually is sufficient for the treatment of synovitis, whereas severe constitutional symptoms or extra-articular disease may require up to 1 mg/ kg PO daily.

✓ بعد اجرة أعلى يعني

Although alternate-day ^{يوم أو يوم ٢} glucocorticoid therapy reduces the incidence of undesirable side effects, some patients do not tolerate the increase in symptoms that may occur on the off day.

Intra-articular administration may provide temporary symptomatic relief when only a few joints are inflamed.

The beneficial effects of intra-articular steroids may persist for days to months and may delay or negate the need for systemic glucocorticoid therapy.

29 - 24 #

glucocorticoids indication 11 11as,

سليتي هو ال constitutional symptoms .

ال system هو ال multi system ال الال

extra articular ليهو ال ال extra articular disease

ليهو inflammation ال ال , manifestations

glucocorticoids 11 ال ال indication ال ال ال

N O T E B O O K

3. یوم آت یوم

✓3

4. Regemin میں Risk نہیں

✓4

2. میں خود ایام میں عام بتاؤں دوا میں

RA (off day) میں symp. عام ہے

رجع آورید میں PT میں ماسا، شہرہ

Incidence alternate میں عام ہے

undisable of side effect میں عام ہے

serious side effect میں glucocorticoids

off میں PT میں میں میں میں

Regemin days میں میں میں میں

المیاء میں

5. Local میں

✓5

6. Temporary میں 2 میں میں میں

✓6

ایام میں میں میں میں میں

undisable میں Systemic میں میں میں

alternate میں میں میں میں میں

day میں Intraarticular میں میں میں

Involvement میں few joints میں میں

عنا اکثر میں میں میں میں میں

efficacy میں میں میں میں میں

میں میں میں میں میں

Nonpharmacologic Therapies

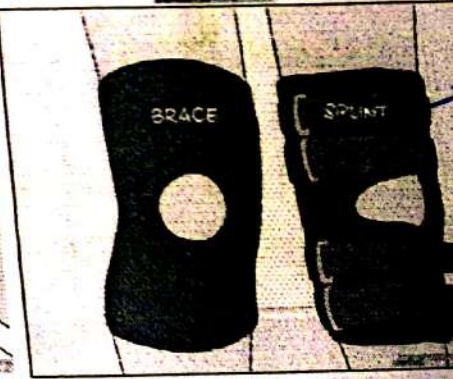
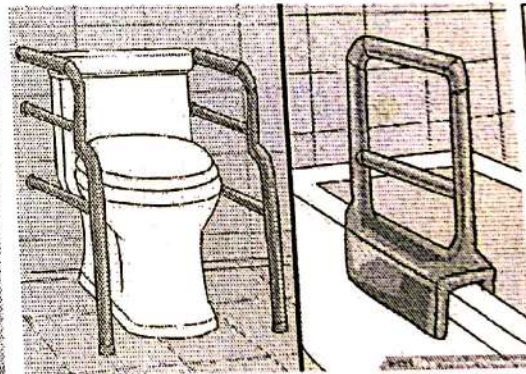
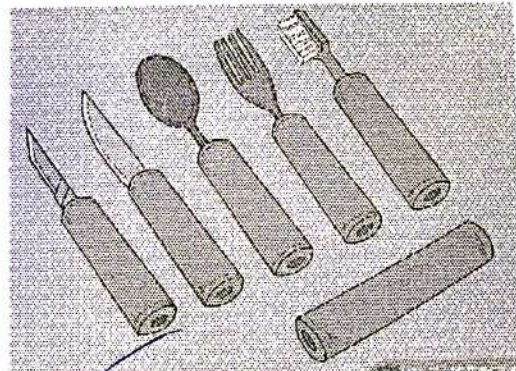
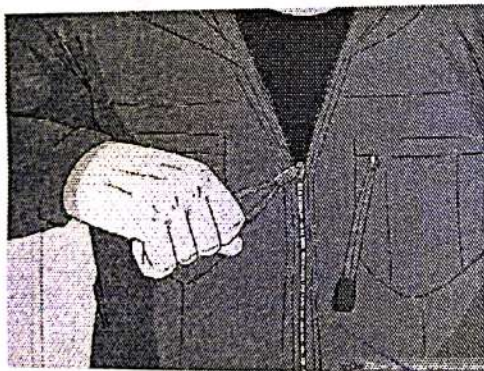
✓ Nonpharmacologic approaches for the treatment of RA include referrals to occupational and physical therapy, mental health, social work, reviewing pain coping skills, and providing patient education.

✓ Physical and occupational therapy can be effective and provide several benefits to improve pain and function such as exercises, appropriate footwear, splinting, adaptive equipment, assistive devices, orthoses as braces, and mobility aids.

✓ Weight loss can help decrease the stress on joints. →

obese + over weight

سکین نیچے علیہ
کریس لائی گئی
education



1. لیکن موضوع کثیر کثیر و واسع

than special study of non pharmacological therapy for RA Patients

Joints & relief Joint & 9 & 11 this

Joints المفاصل

دعم ، supports لا Joints (موجوده بصورة كآت)

⑥ زي (المرءة في فيها قلم وثيقة على +
 السوان (انبار تا عدهم زipping
 ال Jacks (+ مدعة و سكاكس مثلك
 على انبار تا عدهم بالمشك زي
 دينا زي ال RA بلبن ال Smaller
 Joints عت ال سطح مينا هاي ال Fine
 Function في بذا لول مينا يكون في (التي
 با عدهم) + بالتوالي عت ال Ratio
 انبار تا عدهم متعلوا هاي انبار

⑦ زي ال Walker ، العكازة

⑧ زي دعامة تقبل Support ال Joints
 عت ال brace ال Splint سكة (تبادل)
 Interchangeable ، (الحدف من يدعرا ال Joints
 يتبعوا ، يتعلوا ال Range of motion عت يتعلوا
 ال Pain ، يتعلوا القدرة على ال bending
 نوعا ما أو يتبعوها ، يتعل ال Injury + كمين
 ال Physical Function ال ، فالحدف ال
 يتعلوا (اللم) كمين ال Physical Function
 يتعلوا ال Stress على ال Joints عت
 settle تلب

⑨ زي Walker عت ال ⑦

Surgical Management non Pharmacological management

- ✓ Corrective surgical procedures including synovectomy, total joint replacement, and joint fusion may be indicated in patients with RA to reduce pain and to improve function.
- ✓ Carpal tunnel syndrome is common, and surgical repair may be curative if local injection therapy is unsuccessful.

In RA PT

Hand bones and median nerve affected. Hand is swollen.

Rest and compression bandage. Hand is swollen.

Swelling and numbness, tingling, pain in the hand.

Swelling and numbness, tingling, pain in the hand.

Swelling and numbness, tingling, pain in the hand.

Swelling and numbness, tingling, pain in the hand.

Swelling and numbness, tingling, pain in the hand.

Swelling and numbness, tingling, pain in the hand.

Swelling and numbness, tingling, pain in the hand.

31 -

Corrective ← Correction بترقيّة
 أو أخرى للمرضى الموجودة على فالتالي الهدف
 Pain relieving وإلا improving
 Joint Physical function

Synovectomy ← إزالة synovium
 Joint membrane وإزالة Joint
 Criteria من الكس على
 Synovectomy Candidate أو بغيرها
 Involved Joints من كس واحد
 2 من أكثر من ذلك وبعد ما بعد failure
 Pharmacological treatment Joint synovitis
 Pharmacological بعد 7 أشهر من
 التجربة، يمكن تجرب ال synovectomy من بغير
 يمكن الالتفات يرجع يمكن لا تستخدم على

total Joint replacement ← من الملائم على يمكن تعديل

Joint fusion ← لغينا Joint
 رجل فيه مفصل، هالي ما تتركب من الأجزاء
 من المناسبة أكثر لا طرأ حيث يمكن تربية
 مفصلة، أو الايام من الركبة مع كين
 بونا كينها من واحد بحاجة يتي ركبة

Immunizations

- ✓ Live vaccines should not be given during treatment with biologics but instead should be given before starting therapy when possible and avoided for at least 3 months after immunosuppressants are discontinued.
- ✓ Live vaccines can be given to patients on methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, and HCQ. *Conventional DMARDs*
- ✓ Inactivated vaccines can be administered while patients are on conventional DMARDs, TNF and non-TNF biologics, and tofacitinib; however, efficacy of the vaccine may be reduced if patient is on methotrexate or biologic agents.
- ✓ Influenza and pneumococcal vaccinations should be considered for patients receiving DMARDs.
- ✓ Hepatitis B vaccination is recommended if risk factors for this disease exist and if hepatitis B vaccination has not previously been administered.

Complication (بعض المضاعفات) ،
 consequences (الآثار) ، PT education (التعليم الطبي المستمر)
 at controle (في المتابعة) ،
 Disease (مرض) ،

Complications

- ✓ Patients with RA and a single joint inflamed out of proportion to the rest of the joints must be evaluated for coexistent septic arthritis. This complication occurs with increased frequency in RA and carries 20%-30% mortality.
 (بعض مضاعفات RA ، إذا كان هناك تورم في مفصل واحد بشكل غير متناسب مقارنة بالمفاصل الأخرى ، يجب تقييم المريض لمرض التهاب المفاصل الجرثومي ، حيث يحدث هذا المضاعف بزيادة في RA ، ويحمل 20%-30% من الوفيات.)
- ✓ Approximately 70% of patients show irreversible joint damage on radiography within the first 3 years of disease. Work disability is common, and life span may be shortened. → Damage (الضرر) ،
 (تظهر 70% من المرضى تلفاً دائماً في المفاصل على الأشعة السينية خلال السنوات الثلاث الأولى من المرض. الإعاقة الشغلة شائعة ، وقد تقلل من العمر المتوقع.)
- ✓ CV disease is accelerated in RA and is the commonest cause of death. RA is considered a CAD risk factor equivalent to diabetes and aggressive risk factor management should be instituted.
 (مرض القلب والأوعية الدموية يتسارع في RA ، وهو السبب الأكثر شيوعاً للوفاة. RA تعتبر عامل خطر لمرض القلب التاجي (CAD) يعادل مرض السكري ، ويجب تنفيذ إدارة نشطة لعوامل الخطر.)
- ✓ Sjögren syndrome, characterized by failure of exocrine glands, occurs in a subset of patients with RA, producing sicca symptoms (dry eyes and mouth), parotid gland enlargement, dental caries, and recurrent tracheobronchitis.
 (متلازمة شوجرن ، التي تتميز بفشل الغدد خارجية الإفراز ، تحدث في مجموعة من المرضى مع RA ، مما ينتج عنه أعراض جفاف (جفاف العين والفم) ، تضخم الغدة النكاحية ، تسوس الأسنان ، وارتجاع الشعب الهوائية المتكرر.)
- ✓ Felty syndrome: The triad of RA, splenomegaly & granulocytopenia also occurs in a small subset of patients, & these patients are at risk for recurrent bacterial infections & nonhealing leg ulcers.
 (متلازمة فلتاي: تتكون من ثلاثية RA ، تضخم الطحال ، وانخفاض كريات الدم البيضاء ، وتحدث أيضاً في مجموعة صغيرة من المرضى ، وهذه الفئة معرضة لعدوى بكتيرية متكررة وقرح على الساق لا تلتئم.)

✓ Poly arthritides (التهاليف المفاصلية) already (مسبقاً) RA (مرض التهاب المفاصل)
 Joint (المفصل) ، Symmetri (تتبع) ،
 Inflammation (التهاب) ،
 Septic arthritis (التهاليف المفاصلية الجرثومية) ،
 RA (مرض التهاب المفاصل) ، Infection (عدوى) ،

* we suspect septic arthritis when there is 1 joint inflamed compared to other joints,
 (نحن نشك في التهاب المفاصل الجرثومي عندما يكون هناك تورم في مفصل واحد مقارنة بالمفاصل الأخرى ،)

* Inflammation (التهاب) ، Infection (عدوى) ،
 Septic arthritis (التهاليف المفاصلية الجرثومية) ،

Irreversible Joint Damage (تلف المفاصل الدائم) ← complication (مضاعف) ،
 Disease activity (نشاط المرض) ،
 Progressive Disease (مرض متقدم) ،

✓3 RA ← risk factors Diabetes, hypertension, PT, LP, and (risk factors) and others

✓4 Sjögren's syndrome is an autoimmune disease. RA is also an autoimmune disease.

Sjögren's syndrome affects the exocrine glands (Dry eyes + mouth). It causes impairment of Saliva and Tears production. This leads to Dry eyes, itching, and vision problems. Patients may experience a burning sensation in the eyes and mouth. Saliva production is reduced, leading to dental caries and oral thrush (Candidiasis) in the oral cavity.

✓5 RA is associated with splenomegaly (enlarged spleen). Splenomegaly is characterized by an enlarged spleen. Granulocytopenia (low white blood cell count) is also associated with RA.

Granulocytopenia is characterized by a low count of granulocytes (neutrophils, eosinophils, and basophils) in the blood. This can lead to an increased risk of infection. The condition is often associated with other autoimmune diseases, including RA.