

<https://printo.it/pediatric-rheumatology/DZ/intro>

## العلاج بالأدوية

نسخة من 2016

### 13- الأدوية البيولوجية

ظهرت وجهات نظر جديدة في الأعوام الأخيرة عن مواد تُعرف باسم العوامل البيولوجية. ويستخدم الأطباء هذا المصطلح للتعبير عن الأدوية التي يتم إنتاجها بالهندسة البيولوجية، وهي الأدوية الموجهة في المقام الأول لجزيئات محددة (عامل نخر الورم (TNF)، إنترلوكين 1 أو 6، مضاد مستقبل الخلية التائية) بخلاف الميثوتريكسات أو الليفلونوميدي. وتُعرف العوامل البيولوجية بأنها وسائل مهمة لوقف عملية الالتهاب التي لا تنفك تصاحب التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب. وهناك الآن العديد من العوامل البيولوجية التي تم اعتمادها جميعًا، وخاصة للاستخدام مع التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب. تعتبر جميع العوامل البيولوجية مكلفة للغاية، ولقد تم تطوير بدائل بيولوجية لعديد من هذه العلاجات، بحيث قد تتوفر أدوية مماثلة بتكلفة منخفضة بعد انقضاء مدة براءة الاختراع. يصحب كافة العوامل البيولوجية بوجه عام ارتفاع خطر الإصابة بالعدوى، وبالتالي من المهم الإصرار على تزويد المريض/الوالدين بالمعلومات والتدابير الوقائية اللازمة مثل التطعيمات (علمًا بأن اللقاحات الحية الموهنة لا يُنصح بها إلا قبل بدء العلاج، بينما يمكن تلقي التطعيمات الأخرى أثناء فترة العلاج). كما يعد إجراء فحص للكشف عن السل (الاختبار الجلدي للسل أو مشتق البروتين النقي " PPD ") أمر إلزامي للمرضى الذين يُنظر في علاجهم معالجة بيولوجية. ويجب بوجه عام في حالة حدوث عدوى وقف العلاج بالعوامل البيولوجية على الأقل بشكل مؤقت، ومع ذلك، يلزم مناقشة وقف العلاج من الطبيب المعالج على أساس كل حالة على حدة. وبالنسبة لاحتمالية الارتباط بالأورام، انظر القسم الخاص بمضادات عامل نخر الورم أدناه. لا توجد سوى معلومات محدودة حول استخدام الأدوية البيولوجية خلال الحمل ولكن يُوصى بوجه عام وقف استخدام الأدوية؛ وننوه مجددًا إلى أنه يوصى بإجراء تقييم حسب كل حالة على حدة.

يمكن أن تكون المخاطر المرتبطة باستخدام العوامل البيولوجية الأخرى مماثلة لتلك التي نوقشت في العلاج بمضاد عامل نخر الورم؛ ومع ذلك، عدد المرضى المعالجين متماثل ومدة المتابعة أقصر. ويبدو أن بعض المضاعفات التي لوحظت عند العلاج - مثل ما يحدث مع بعض المرضى المصابين بمتلازمة تنشيط البلاعم - من المرجح أنها مرتبطة بشكل أكبر بالمرض الأساسي (التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي لمتلازمة تنشيط البلاعم) وليس بالعلاج نفسه. كما تؤدي الحقن المؤلمة إلى عدم إكمال العلاج وذلك يُلاحظ بشكل

أساسي مع الآناكينارا، ويُلاحظ أيضاً وجود تفاعلات تاقية بشكل أساسي عند تلقي العلاج عن طريق الحقن الوريدي.

### 1-13 العوامل المضادة لعامل نخر الورم

تُثبط الأدوية المضادة لعامل نخر الورم بشكل انتقائي عامل نخر الورم الذي يعد وسيطاً أساسياً في عملية الالتهاب. وتُستخدم هذه الأدوية بشكل منفرد أو مع المينوتريكسات، وتتسم بالفعالية مع معظم المرضى، كما أن لها أثر سريع جداً، ودرجة السلامة فيها قد ثبتت فعاليتها لمدة لا تقل عن بضع سنوات من العلاج (راجع قسم السلامة أدناه)؛ ولكن يلزم إجراء متابعات أطول للوقوف على الأعراض الجانبية المحتملة على المدى البعيد. تُعتبر العوامل البيولوجية لعلاج التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب - بما في ذلك مختلف أنواع مُحصرات عامل نخر الورم - هي العوامل الأكثر شيوعاً في الاستخدام وتختلف إلى درجة كبيرة من حيث طريقة الإعطاء ووعده. حيث يُعطى الإتانرسبيت تحت الجلد مرة أو مرتين في الأسبوع، والأداليموماب تحت الجلد كل أسبوعين، والإنفليكسيماب كل شهر عن طريق الحقن في الوريد، بينما الأدوية الأخرى لا تزال قيد البحث (مثل الجوليموماب والسر توليزوماب بيجول).

تُستخدم العلاجات المضادة لعامل نخر الورم بوجه عام مع معظم فئات التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب باستثناء التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي الذي عادة ما تُستخدم معه أدوية بيولوجية أخرى مثل مضاد الإنترولكين 1 (الآناكينارا) والكاناكينوماب) أو مضاد الإنترولكين 6 (التوسيليزوماب)، ولا يُعالج التهاب المفاصل القليل المستدام في المعتاد باستخدام العوامل البيولوجية. وكما هو الحال مع جميع أدوية المستوى الثاني، يجب إعطاء العوامل البيولوجية تحت رقابة طبية صارمة. تتميز جميع الأدوية بأن لها تأثير قوي مضاد للالتهاب يدوم طالما يتم إعطائها، وتتمثل الآثار الجانبية بشكل أساسي في قابلية التعرض للعدوى بشكل أكبر وخاصة الإصابة بعدوى مرض السل.

يؤدي ظهور دليل على وجود عدوى خطيرة إلى التوقف عن استخدام الدواء. وفي بعض الحالات النادرة، يرتبط العلاج بالإصابة بأمراض أخرى ذاتية المناعة غير التهاب المفاصل، وليس هناك دليل على أن العلاج قد يؤدي إلى ارتفاع معدلات إصابة الأطفال بالسرطان. أصدرت إدارة الغذاء والدواء منذ عدة سنوات تحذيراً حول ارتفاع احتمالية الإصابة بالأورام (خاصة الليمفوما) المرتبطة باستخدام هذه الأدوية لمدة أطول، ولكن لا يوجد دليل علمي على أن هذا الخطر حقيقي، وإن كان قد قيل أن أمراض المناعة الذاتية في حد ذاتها مرتبطة بارتفاع بسيط في معدل الإصابة بالأورام الخبيثة (عند إصابتها للبالغين)، لذا من المهم أن يتناقش الأطباء مع العائلة حول مخاطر ومزايا استخدام هذه الأدوية. نظراً إلى أن تجربة استخدام مثبطات عامل نخر الورم حديثة، لا يزال هناك نقص في بيانات السلامة الحقيقية على المدى الطويل، ويتناول القسم التالي الأدوية المضادة لعامل نخر الورم المتاحة حالياً.

### 1-1-13 الإتانرسبيت

**الوصف:** الإتانرسيبت etanercept هو أحد مثبطات مستقبل عامل نخر الورم، مما يعني أن هذا الدواء يلغي الرابط بين عامل نخر الورم ومستقبله على خلايا التهاب وأن العلاج يوقف أو يقلل من عملية الالتهاب التي تعد أساس التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب. **الجرعة/طرق التناول** يُعطى الإتانرسيبت عن طريق الحقن تحت الجلد إما أسبوعياً (0.8 ملجم/كجم - بحد أقصى 50 ملجم - /أسبوع) أو مرتين أسبوعياً (0.4 ملجم/كجم - بحد أقصى 25 ملجم - مرتان أسبوعياً)؛ ويمكن تعليم المرضى وكذلك أفراد العائلة كيفية إعطاء الحقن لأنفسهم.

**الآثار الجانبية:** قد تحدث تفاعلات موضعية (بقعة حمراء، حكة، تورم) في موضع الحقن ولكنها عاد ما تكون قصيرة وبسيطة.

**دواعي الاستعمال الرئيسية للأمراض الروماتيزمية في الأطفال** التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب ذو المسار المتعدد في الأطفال الذين لا يستجيبون للأدوية الأخرى مثل الميثوتريكسات، كما استُخدم (بدون وجود دليل واضح على ذلك حتى الآن) في علاج التهاب العنبي المرتبط بالتهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب عندما يكون العلاج بالميثوتريكسات والستيرويدات الموضعية غير كافي.

### 13-1-2 الإنفليكسيماب

**الوصف:** الإنفليكسيماب infliximab عبارة عن جسم مضاد خيمري (جزء من هذا الدواء مشتق من بروتين الفئران) أحادي النسيلة، والأجسام المضادة أحادية النسيلة ترتبط بعامل نخر الورم وتوقف بهذه الطريقة أو تقلل من عملية الالتهاب التي تعد أساس التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب.

**الجرعة/طرق التناول** يُعطى الإنفليكسيماب عن طريق الحقن الوريدي في المستشفى، وذلك عادة كل 8 أسابيع (6 ملغرام /كجم في كل مرة من الحقن الوريدي) مع تناول الميثوتريكسات لتقليل آثاره الجانبية.

**الآثار الجانبية:** قد تحدث أثناء الحقن تفاعلات تحسسية تتراوح بين تفاعلات طفيفة (ضيق في التنفس، طفح جلدي أحمر، حكة) تُعالج بسهولة وتفاعلات تحسسية شديدة مع انخفاض ضغط الدم وخطر التعرض لصدمة، وهذه التفاعلات التحسسية تحدث في أغلب الأحيان بعد أول مرة من الحقن وهي تحدث نتيجة لتحسين من نسبة من الجزء وهي ذلك الجزء الذي يعود في الأصل إلى الفأر، وفي حالة حدوث تفاعل تحسسي يتم وقف استخدام الدواء، وعادة ما يصحب استخدام الدواء بجرعة أقل (3 ملغرام ملجم/كجم/كل مرة من الحقن الوريدي) - على الرغم من فعاليته - ارتفاع معدل التعرض لأحداث سلبية يمكن أيضاً أن تكون خطيرة.

**دواعي الاستعمال الرئيسية للأمراض الروماتيزمية في الأطفال** إن الإنفليكسيماب غير معتمد لعلاج التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب ولكنه يُستخدم خارج نطاق دواعي الاستعمال (أي لا توجد إشارة في دواعي استعمال الدواء إلى أنه يُستخدم مع التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب).

### 13-1-3 الأدايموماب

**الوصف:** الأديليوماب adalimumab عبارة عن جسم مضاد بشري أحادي التسييلة، والأجسام المضادة أحادية التسييلة ترتبط بعامل نخر الورم وتوقف بهذه الطريقة أو تقلل من عملية الالتهاب التي تعد أساس التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب.

**الجرعة/طرق تناول:** يُعطى الأديليوماب عن طريق الحقن تحت الجلد كل أسبوعين (24 ملغرام متر مربع لكل حقنة بحد أقصى 40 ملجم لكل حقنة)، وعادة ما يتم تناول الميثوتريكسات معه.

**الآثار الجانبية:** قد تحدث تفاعلات موضعية (بقعة حمراء، حكة، تورم) في موضع الحقن ولكنها عاد ما تكون قصيرة وبسيطة.

**دواعي الاستعمال الرئيسية للأمراض الروماتيزمية في الأطفال:** التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب ذو المسار المتعدد في الأطفال الذين لا يستجيبون للأدوية الأخرى مثل الميثوتريكسات، كما استُخدم (بدون وجود دليل واضح على ذلك حتى الآن) في علاج التهاب العنبي المرتبط بالتهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب عندما يكون العلاج بالميثوتريكسات والستيرويدات الموضعية غير كافي.

## 2-13 عوامل بيولوجية أخرى

### 1-2-13 الاباتاسيبت

**الوصف:** الاباتاسيبت abatacept هو عقار له آلية عمل مختلفة موجهة نحو جزء للمفاوية بالخلايا المسماة البيضاء الدم خلايا تنشيط في هام دور يقوم الذي (CTL4Ig) التائية. وفي الوقت الحالي، يمكن استخدام الاباتاسيبت لعلاج الأطفال المصابين بالتهاب المفاصل المتعدد ممن لا يستجيبون للميثوتريكسات أو غيره من العوامل البيولوجية.

**الجرعة/طرق تناول:** يُعطى الاباتاسيبت عن طريق الحقن الوريدي في المستشفى، وذلك شهرياً (10 ملغرام /كجم في كل مرة من الحقن الوريدي) مع تناول الميثوتريكسات لتقليل آثاره الجانبية. ويتم حالياً دراسة إعطاء الاباتاسيبت عن طريق الحقن تحت الجلد لعلاج نفس دواعي الاستعمال.

**الآثار الجانبية:** لم يُلاحظ وجود آثار جانبية شديدة حتى الآن.

**دواعي الاستعمال الرئيسية للأمراض الروماتيزمية في الأطفال:** التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب ذو المسار المتعدد في الأطفال الذين لا يستجيبون للأدوية الأخرى مثل الميثوتريكسات أو الأدوية المضادة لعامل نخر الورم.

### 2-2-13 الأناكينارا

**الوصف:** الأناكينارا anakinra هو النسخة المأشوبة من الجزء الطبيعي (مضاد مستقبل التهاب في وخاصة، الالتهاب عملية لتثبيط IL-1 البروتين عمل مع يتعارض الذي IL-1 مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي والمتلازمات ذاتية الالتهاب مثل المتلازمات الدورية المرتبطة بروتين كريبيرين (CAPS).

**الجرعة/طرق تناول:** يُعطى الأناكينارا عن طريق الحقن تحت الجلد كل يوم (عادة من 1 إلى 2 م ملغرام /كجم، وحتى 5 ملغرام م/كجم في بعض الأطفال منخفضي الوزن ممن

يعانون من أعراض ظاهرية حادة، ونادراً ما تزيد الجرعة عن 100 ملغرام في اليوم في كل مرة من الحقن اليومي) مع التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي. **الآثار الجانبية:** قد تحدث تفاعلات موضعية (بقعة حمراء، حكة، تورم) في موضع الحقن ولكنها عادة ما تكون قصيرة وبسيطة. ونادراً ما تقع أحداث سلبية شديدة أثناء العلاج؛ بما في ذلك بعض حالات العدوى الشديدة وبعض حالات التهاب الكبد الوبائي وبعض حالات الإصابة بمتلازمة تنشيط البلاعم في مرضى التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي.

**دواعي الاستعمال الرئيسية للأمراض الروماتيزمية في الأطفال** يُستخدم الدواء مع المرضى المصابين بالمتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريبويرين (CAPS) بعد العام الثاني من عمرهم، وهو يُستخدم خارج نطاق دواعي الاستعمال (أي لا توجد إشارة في دواعي استعمال الدواء للعلاج) لعلاج مرضى التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي الذين يعتمدون في علاجهم على الكورتيكوستيرويدات، كما يُستخدم لعلاج بعض أمراض المناعة الذاتية الأخرى.

### 13-2-3 الكاناكينوماب

**الوصف:** الكاناكينوماب canakinumab عبارة عن جسم مضاد أحادي التسبيلة من الجيل الثاني خاص بجزء يُسمى إنترلوكين 1 (IL1) وبالتالي يُثبط العملية الالتهابية، وذلك على وجه الخصوص في التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي والمتلازمات ذاتية الالتهاب مثل المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريبويرين (CAPS). **الجرعة/طرق التناول** يُعطى الكاناكينوماب عن طريق الحقن تحت الجلد كل شهر (4 ملغرام م/كجم في كل حقنة) لعلاج التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي. **الآثار الجانبية:** قد تحدث تفاعلات موضعية (بقعة حمراء، حكة، تورم) في موضع الحقن ولكنها عاد ما تكون قصيرة وبسيطة.

**دواعي الاستعمال الرئيسية للأمراض الروماتيزمية في الأطفال** حصل هذا الدواء مؤخراً على اعتماد لاستخدامه في علاج مرضى التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي الذين يعتمدون في علاجهم على الكورتيكوستيرويدات والأطفال الذين يعانون من المتلازمات الدورية المرتبطة ببروتين كريبويرين (CAPS).

### 13-2-4 التوسيليزوماب

**الوصف:** التوسيليزوماب tocilizumab عبارة عن جسم مضاد أحادي التسبيلة خاص بمستقبل جزء يسمى إنترلوكين 6 (IL6)؛ وهو يُثبط العملية الالتهابية، وخاصة في التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي. **الجرعة/طرق التناول** يُعطى التوسيليزوماب عن طريق الحقن الوريدي في المستشفى. وفي حالة الإصابة بالتهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي، يُعطى التوسيليزوماب كل 15 يوماً (8 ملغرام /كجم في الأطفال الذين وزنهم أكبر من 30 كجم أو 12 ملغرام /كجم في الأطفال الذين وزنهم أقل من 30 كجم) وعادة ما يُعطى مع الميثوتريكسات أو الكورتيكوستيرويدات. وفي حالة الإصابة بالتهاب مفاصل الأطفال مجهول

السبب غير المجموعي ذو المسار المتعدد، يُعطى التوسيليزوماب كل 4 أسابيع (8 ملغرام /كجم في الأطفال الذين وزنهم أكبر من 30 كجم أو 10 ملغرام م/كجم في الأطفال الذين وزنهم أقل من 30 كجم).

**الآثار الجانبية:** قد تحدث تفاعلات تحسسية عامة، ونادراً ما تقع أحداث سلبية أخرى شديدة أثناء العلاج؛ بما في ذلك بعض حالات العدوى الشديدة وبعض حالات التهاب الكبد الوبائي وبعض حالات الإصابة بمتلازمة تنشيط البلاعم في مرضى التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي. كما لوحظ في بعض الأحيان وجود خلل في إنزيمات الكبد (ناقلات الأمينات) وانخفاض عدد خلايا الدم البيضاء مثل الصفائح الدموية والعدلات إلى جانب وجود تغيرات في مستويات الدهون.

**دواعي الاستعمال الرئيسية للأمراض الروماتيزمية في الأطفال** حصل هذا الدواء مؤخراً على اعتماد لاستخدامه في علاج مرضى التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب المجموعي الذين يعتمدون في علاجهم على الكورتيكوستيرويدات وكذلك علاج التهاب مفاصل الأطفال مجهول السبب ذو المسار المتعدد في الأطفال الذين لم يستجيبوا للأدوية الأخرى مثل الميثوتريكسات.

### 3-13 عوامل بيولوجية أخرى متوفرة أو قيد الدراسة

توجد عوامل بيولوجية أخرى مثل الريلوناسبت rilonacept (مضاد للبروتين 1-IL يُعطى كحقن تحت الجلد)، والريتوكسيماب rituximab (مضاد للبروتين CD20 يُعطى كحقن عن طريق الوريد)، وتوفاسيتينيب tofacitinib (مثبط 3-JAK ويُعطى كأقراص) وغيرها من العوامل البيولوجية التي تُستخدم في علاج بعض أمراض البالغين الروماتيزمية وتُستخدم مع الأطفال بشكل تجريبي فقط، وتوجد دراسات قائمة أو ستبدأ خلال الأعوام القليلة المقبلة لتقييم مدى فعاليتها وسجل سلامتها، ولا تتوفر في الوقت الحالي إلا معلومات محدودة عن استخدامها مع الأطفال.