الـــجـــمـهوريـــــة العربيـــة الـسوريـــة
وزارة التعـــليم العالـــي والبحث الـــعلمي
الجامعة السورية الخاصة – كلية الصيدلة

الجامعة السورية الخاصة
SYRIAN PRIVATE UNIVERSITY



علاقة الأدوية بمتلازمة رينود

The relationship Between Medications and Raynaud's Phenomenon

إعداد الطالبة:

حنين حسام هناوي

بإشراف :

الدكتورة سلاف فرحات مغربي

2025 – 2026 م

الفهرس:

المحتويات	الصفحة
I. قائمة الأشكال :	3
II.قائمة الجداول :	3
1.تعريف المتلازمة:	8
2. التفريق بين RP الأولية والثانوية:	10
2.1. متلازمة رينود الأولية :	10
2.2. متلازمة رينود الثانوية:	10
3.الآلية الإمراضية:	11
4 .التشخيص والتقييم الشامل لمتلازمة رينود والحالات الشبيهة بها:	13
5 .العلاجات غير الدوائية لمتلازمة رينود:	14
6 . العلاجات الدوائية لمتلازمة رينود:	15
6.1 . حاصرات قنوات الكالسيوم – (Calcium Channel Blockers CCBs)	15
6.2. مثبطات الفوسفوديستراز-5(PDE-5 inhibitors)	16
6.3. نظائر البروستاسيكلين	16
6.4. مضادات مستقبل الإندوثيلين	17
6.5 . مثبطات ACE وحاصرات مستقبل الأنجيوتنسينII	17
6.6 . النترات الموضعية	17
7. العوامل المُفاقِمة وعوامل الخطر لمتلازمة رينود والحالات المرتبطة بها:	19
8 .تأثيرات الأدوية أو وجود مرض خفي في متلازمة رينود	20
8.1 . التأثيرات الدوائية	20
8.2. وجود مرض جهازي خفي	21
8.3. الأهمية السريرية والتشخيصية	21
9. ظهور متلازمة رينود كتأثير جانبي غير شائع للأدوية	22
9.1 . الآليات المرضية الدوائية المحتملة	22

9.2 . الفئات الدوائية المرتبطة بظهور رينود	22
9.3. السمات السريرية المميزة لـ رينود الدوائي	24
9.4 . الأهمية السريرية والتدبير	24
10 .ظهور متلازمة رينود كتأثير جانبي غير شائع لدواءIsotretinoin	27
11.الأدوية والحالات المرتبطة بمتلازمة رينود	32
11.1. الأدوية المرتبطة بمتلازمة رينود	32
11.2 . الحالات المرضية المرتبطة بمتلازمة رينود	32
12 .الأمراض التي تحاكي متلازمة رينود ولكنها ليست رينود:	33
12.1 . أمراض النسيج الضام	33
12.2 .اضطرابات الدم والمناعة:	33
12.3 .الحالات الدوائية والمناعية	34
13 .دراسات سريرية:	34
13.1.الدراسة السريرية الأولى(دراسة J A Steiner وزملائه):	34
13.2.الدراسة السريرية الثانية(دراسة Charles Khouri وزملائه):	39
14 .القسم العملي:	43
14.1.الحالة السريرية:	43
14.2. الاستبيان:	45
14.3 .استنتاج الاستبيان:	53
15. الخاتمة:	54
المراجع:	55

I. قائمة الأشكال :

الشكل	الصفحة
الشكل (1): يوضح الشكل الأعراض الرئيسية لمتلازمة رينود	8
الشكل (2): يوضح تدرج لون الأصابع في متلازمة رينود (أزرق – أحمر – أبيض)	9
الشكل (3):توضح الصورة صورة دواء الأميلودبين (الخط العلاجي الأول لمتلازمة رينود)	16
الشكل (4): صورة إصابة بمتلازمة رينود توضح التبدلات اللونية بلون الأصابع	28
الشكل (5): صورة إصابة بمتلازمة رينود توضح ازرقاق الأصابع	28

II.قائمة الجداول :

الجدول	الصفحة
الجدول (1):جدول المصطلحات	4
الجدول (2):جدول الاختصارات	6
الجدول (3): يوضح الجدول شدة رينود حسب السبب	11
الجدول (4): يربط الجدول بين أنواع رينود والأسباب	12
الجدول (5) : يوضح الجدول توقيت ظهور الأعرض واستمراريتها	20
الجدول (6): يلخص الجدول الفئات الدوائية المرتبطة بظهور رينود	26
الجدول (7): يوضح الجدول مقارنة بين رينود المرتبطة بـ Isotretinoin وتلك المرتبطة بالعلاج الكيميائي	31

الجدول (1):جدول المصطلحات

المصطلح باللغة العربية	المصطلح باللغة الانكليزية
الأجسام المضادة الذاتية	Autoantibodies
حاصرات بيتا	Beta Blockers
الكاتيكولامينات	Catecholamines
العلاج الكيميائي	Chemotherapy
التقييم السببي الدوائي	Drug Causality Assessment
الخلية البطانية	Endothelial Cell
الخلل البطاني	Endothelial Dysfunction
الإندوثيلين-1	Endothelin-1
التهاب اللفافة اليوزيني	Eosinophilic Fasciitis
نقص الأكسجة	Hypoxia
نقص التروية	Ischemia
الدوران المجهري	Microcirculation
النخر	Necrosis
التيقظ الدوائي	Pharmacovigilance
متلازمة رينود الأولية	Primary Raynaud’s Phenomenon
البروستاسيكلين	Prostacyclin

Rheumatoid Arthritis	التهاب المفاصل الروماتويدي
Secondary Raynaud's Phenomenon	متلازمة رينود الثانوية
Sjögren Syndrome	متلازمة شوغرن
Sympathetic Nervous System	الجهاز العصبي الودي
Sympathomimetic Drugs	المنبهات الودية
Tissue Necrosis	نخر الأنسجة
Vasoconstriction	تضيق الأوعية الدموية
Vasodilation	توسع الأوعية الدموية
Vasospasm	التشنج الوعائي

الجدول (2):جدول الاختصارات

المصطلح باللغة العربية	المصطلح باللغة الانكليزية	الاختصار
الإنزيم المحول للأنجيوتنسين	Angiotensin Converting Enzyme	ACE
اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه	Attention Deficit Hyperactivity Disorder	ADHD
الأضداد النووية	Antinuclear Antibody	ANA
حاصرات قنوات الكالسيوم	Calcium Channel Blockers	CCBs
الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين	Calcitonin Gene-Related Peptide	CGRP
أحادي فوسفات الغوانوزين الحلقي	Cyclic Guanosine Monophosphate	cGMP
التهاب اللفافة اليوزيني	Eosinophilic Fasciitis	EF
نظام الإبلاغ عن الأحداث الضارة التابع لإدارة الغذاء والدواء الأمريكية	FDA Adverse Event Reporting System	FAERS
إدارة الغذاء والدواء الأمريكية	Food and Drug Administration	FDA

ICIs	Immune Checkpoint Inhibitors	مثبطات نقاط التفتيش المناعية
MRI	Magnetic Resonance Imaging	التصوير بالرنين المغناطيسي
NO	Nitric Oxide	أكسيد النتريك
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1	بروتين الموت الخلوي المبرمج-1
PDE-5	Phosphodiesterase Type 5	الفوسفوديستراز نمط 5
RNP	Ribonucleoprotein Antibody	أضداد البروتين النووي الريبوني
RP	Raynaud's Phenomenon	متلازمة رينود
SLE	Systemic Lupus Erythematosus	الذئبة الحمامية الجهازية
UMC	Uppsala Monitoring Centre	مركز أوبسالا لمراقبة الأدوية
WHO	World Health Organization	منظمة الصحة العالمية

1.تعريف المتلازمة:

متلازمة رينود: هي اضطراب وعائي وظيفي يتميز بحدوث نوبات عبارة من التقبض الوعائي vasospasm في الشرايين الصغيرة، خصوصاً في الأصابع، وقد تصيب أيضاً أصابع القدمين، الأنف، او الاذنين.{1}

تؤدي هذه النوبات الى تغيرات لونية متعاقبة في الجلد تشمل عادة الشحوب نتيجة نقص التروية، يليها الزرقة بسبب نقص الاكسجة، ثم الاحمرار عند عودة الجريان الدموي.{2}

تحفز هذه النوبات غالباً بواسطة التعرض للبرد او الشدة النفسية

- تصنف متلازمة رينود الى نوعين:

1- رينود الأولية *primary*

2- رينود الثانوية *secondary Rp* {3}



الشكل (1): يوضح الشكل الأعراض الرئيسية لمتلازمة رينود



الشكل (2): يوضح تدرج لون الأصابع في متلازمة رينود (أزرق – أحمر – أبيض)

2. التفريق بين متلازمة رينود الأولية والثانوية:

2.1. متلازمة رينود الأولية :

تتميّز رينود الأولية بكونها اضطرابًا وعائيًا وظيفيًا حميدًا يحدث دون وجود مرض جهازي كامن أو أذية بنيوية في الأوعية الدموية. غالبًا ما تصيب النساء الشابات، وتكون النوبات متماثلة في الطرفين، غير مترافقة مع تقرحات رقمية أو تغيرات جلدية دائمة. كما تغيب فيها العلامات المخبرية الدالة على اضطرابات مناعية، وتكون الفحوص المناعية مثل ANA سلبية. الاستجابة للعلاج المحافظ وتجنب المحرّضات تكون عادة جيدة، ولا يحدث تطور مرضي على المدى الطويل.{5-4}

2.2. متلازمة رينود الثانوية:

في المقابل، ترتبط متلازمة رينود الثانوية بوجود سبب كامن واضح، مثل أمراض النسيج الضام، وعلى رأسها التصلب الجلدي الجهازي، إضافة إلى أمراض مناعية أخرى، اضطرابات دموية، أو التعرض لأدوية معيّنة تؤثر على التنظيم العصبي الوعائي أو وظيفة البطانة الوعائية. ويُعد وجود سبب مُحدد السمة الأساسية التي تميّز هذا النمط عن رينود الأولية.{6}

تتميّز رينود الثانوية عادةً بظهور الأعراض في عمر متأخر نسبيًا، وغالبًا بعد العقد الرابع من العمر، كما تكون النوبات أكثر شدة، أطول مدة، أو غير متماثلة بين الطرفين. وقد تترافق مع علامات تحذيرية تشير إلى مرض جهازي، مثل التقرحات الرقمية، التغيرات الجلدية، التصلب، أو الألم المستمر، إضافة إلى أعراض جهازية أخرى كالتعب أو اضطرابات مفصلية.

من الناحية المخبرية، قد تترافق رينود الثانوية مع شذوذات مناعية أو دموية، مثل إيجابية الأضداد الذاتية، اضطرابات تعداد الدم، أو مؤشرات التهاب وهي سمات تغيب في رينود الاولية ، مما يدعم الاشتباه بمرض كامن ويستدعي تقييمًا تشخيصيًا أوسع.{7}

تشير الدراسات المستندة إلى قواعد بيانات الأعراض الجانبية الدوائية، مثل FAERS، إلى أن عددًا كبيرًا من الأدوية قد يكون مسؤولًا عن إحداث أو تفاقم رينود الثانوية. وتشمل هذه الأدوية بشكل خاص أدوية الجهاز العصبي (كبعض ادوية مضادات الاكتئاب ومحفزات الجهاز الودي) ،أدوية القلب والأوعية (مثل حاصرات بيتا غير الانتقائية) و العلاجات المناعية الحديثة والبيولوجية، حيث يمكن أن تُحدث هذه العوامل خللًا في التوازن الوعائي أو أذية بطانية تؤدي إلى التقبض الوعائي المحيطي ويعد التعرف المبكر على العامل الدوائي امر بالغ الاهمية لتفادي تطور الاختلاطات الوعائية طويلة الامد . {8}

الجدول (3): يوضح الجدول شدة رينود حسب السبب

السبب	الشدة	ملاحظات
رينود أولية	خفيفة	بدون مضاعفات
أدوية خفيفة مثل: بعض الأدوية العصبية	خيفية - متوسطة	عكوسة غالباً
حاصرات بيتا	متغيرة	قد لا تزيد الأعراض
العلاج الكيميائي	شديدة	قد تصل لنخر او بتر

3.الآلية الإمراضية:

تنتج متلازمة رينود عن اضطراب في التنظيم الطبيعي للتروية الدموية في الأوعية الصغيرة، حيث يحدث تقبض وعائي مفرط وعابر (vasospasm) استجابةً لمحفزات فيزيائية أو نفسية مثل التعرض للبرد أو الشدة النفسية. هذا التقبض الوعائي يؤدي إلى نقص التروية المؤقت، وما يتبعه من تغيرات لونية وأعراض حسية في المناطق المصابة.**{9}**

- في رينود الأولية، يكون الخلل وظيفيًا بالدرجة الأولى، ويُعزى إلى فرط استجابة الأوعية الدموية للمنبهات العصبية الودية دون وجود أذية بنيوية في جدران الأوعية. يُلاحظ في هذه الحالة زيادة حساسية العضلات الملساء الوعائية للكاتيكولامينات، مع خلل في التوازن بين العوامل المقبضة والموسعة للأوعية، دون وجود التهاب أو ضرر بطاني واضح.**{10-11}**
- في متلازمة رينود الثانوية تكون الآلية الإمراضية أكثر تعقيدًا مقارنةً برينود الأولية، إذ تنجم عن تداخل عدة عوامل مرضية تشمل الخلل البطاني، الالتهاب المناعي، واضطرابات الدوران المجهري (microcirculation)، وغالبًا ما تكون مرتبطة بسبب كامن واضح مثل مرض جهازي أو تأثير دوائي.**{12-13}**

تلعب الخلية البطانية دورًا محوريًا في تطور رينود الثانوية، حيث يؤدي الخلل الوظيفي البطاني إلى اختلال التوازن بين العوامل الموسعة والمقبضة للأوعية. ويُلاحظ في هذه الحالات زيادة إفراز العوامل القابضة للأوعية مثل endothelin-1، بالتزامن مع نقص إنتاج العوامل الموسعة مثل nitric oxide وprostacyclin، مما يؤدي إلى تضيق الأوعية الصغيرة وزيادة قابلية حدوث التشنج الوعائي المحيطي.

تُسهم الاضطرابات العصبية الوعائية أيضًا في الآلية الإمراضية، إذ يمكن لبعض الأدوية، خاصة أدوية الجهاز العصبي والمنبهات الودية، أن تُحدث زيادة في النشاط الودي أو تثبيط وسطاء

عصبيين موسعين للأوعية مثل CGRP، الأمر الذي يعزز التقبض الوعائي ويُضعف التروية الطرفية.

تشير الدراسات الحديثة، بما فيها التحليلات المستندة إلى قواعد بيانات الأعراض الجانبية الدوائية مثل FAERS، إلى أن عددًا من الأدوية القلبية الوعائية والمناعية يمكن أن يُحدث أو يُفاقم هذه الآليات، إما عبر أذية بطانية مباشرة أو عبر تعديل الاستجابات العصبية والمناعية المنظمة للتوتر الوعائي.**{14}**

في سياق رينود الثانوية المرتبطة بالأمراض المناعية أو العلاجات المناعية الحديثة، يبرز دور الالتهاب المناعي بشكل واضح. فقد أظهرت تقارير الحالات المرتبطة بـ مثبطات نقاط التفتيش المناعية (Immune Checkpoint Inhibitors) أن التنشيط المناعي المفرط قد يؤدي إلى التهاب وعائي أو تليف نسيجي، مع اضطراب في الدوران المجهري. وقد تتظاهر هذه الاستجابة غير المضبوطة بحالات تحاكي رينود أو أمراض النسيج الضام، مثل eosinophilic fasciitis أو متلازمات شبيهة بالتصلب الجلدي، حيث يؤدي الالتهاب وتراكم الخلايا الالتهابية إلى تصلب الأنسجة واضطراب التروية، دون وجود النمط الكلاسيكي الكامل لمتلازمة رينود.**{15}**

الجدول (4): يربط الجدول بين أنواع رينود والأسباب

النوع	الخصائص	الأسباب
أولية **primary**	بدون سبب واضح خفيفة – متناظرة	مرتبطة بالبرد والتوتر لا يوجد مرض كامن
ثانوية **Secondary**	أشد غير متناظرة قد تسبب مضاعفات	أدوية beta-blocker أمراض مناعية – اضطرابات وعائية

4.التشخيص والتقييم الشامل لمتلازمة رينود والحالات الشبيهة بها:

يعتمد تشخيص متلازمة رينود على التقييم السريري الدقيق المدعوم بالتاريخ المرضي والفحوص المتممة، نظرًا لتداخل الأعراض مع عدد من الاضطرابات الوعائية والمناعية، إضافة إلى الحالات الدوائية التي قد تُحاكي هذه المتلازمة. يبدأ التقييم عادة بتوصيف النوبات الوعائية من حيث المحرّضات، التوزّع، التماثل، وشدة الأعراض، مع التركيز على وجود التغيرات اللونية النموذجية وتسلسلها الزمني.**{16}**

يُعدّ التاريخ الدوائي عنصرًا محوريًا في التقييم الشامل، خاصة في الاشتباه بـ رينود الثانوية، حيث أظهرت الدراسات المستندة إلى قواعد بيانات الأعراض الجانبية مثل FAERS أن عددًا كبيرًا من الأدوية قد يكون مرتبطًا بظهور أو تفاقم أعراض رينود. لذلك، يجب تقييم توقيت بدء الأعراض بالنسبة لاستخدام الدواء، الجرعة، ومدة العلاج، مع الانتباه إلى الأدوية العصبية، القلبية الوعائية، والعلاجات المناعية والمضادة للسرطان.**{17}**

تشمل الفحوص المخبرية المساعدة في التشخيص التحاليل المناعية مثل ANA وanti-RNP، والتي قد تشير إلى اضطراب مناعي مرافق في حالات رينود الثانوية أو الحالات الشبيهة بالتصلب الجلدي. كما أن وجود اضطرابات دموية مثل eosinophilia قد يكون دلالة مهمة على حالات تشخيصية بديلة، كـ eosinophilic fasciitis، خاصة في المرضى الذين يتلقون علاجات مناعية حديثة. تُعد هذه المؤشرات المخبرية أساسية في التفريق بين رينود الحقيقي والحالات الدوائية أو المناعية التي تحاكيه.**{18-19}**

تلعب وسائل التصوير دورًا تكميليًا مهمًا في الحالات غير الواضحة، حيث يمكن استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) للكشف عن التغيرات الالتهابية في اللفافة والأنسجة الرخوة، كما في حالات eosinophilic fasciitis المرتبطة ببعض الأدوية المناعية. ويساعد ذلك على استبعاد أو تأكيد التشخيصات التفريقية التي قد تتظاهر بأعراض جلدية وعائية مشابهة.

كما يجب تقييم وجود مضاعفات وعائية مثل التقرحات الرقمية أو التغيرات الجلدية الدائمة، والتي تُعد مؤشرات على رينود الثانوية ذات الخطورة الأعلى. ويُعد غياب رينود الكلاسيكي بحد ذاته غير كافٍ لنفي الحالات الشبيهة بها، إذ أظهرت تقارير الحالات أن بعض التفاعلات الدوائية والمناعية قد تتظاهر بآفات جلدية أو وعائية غير نمطية دون حدوث نوبات رينود واضحة.

{20-21}

5.العلاجات غير الدوائية لمتلازمة رينود :

تعد العلاجات غير الدوائية حجر الأساس في تدبير متلازمة رينود، خاصة في الحالات الأولية أو الخفيفة، كما تُعتبر مكملة وضرورية في الحالات الثانوية بهدف تقليل تواتر النوبات، شدتها، ومنع الاختلاطات الوعائية طويلة الأمد.

يُعتبر تجنّب التعرض للبرد الإجراء الوقائي الأهم، حيث يُنصح المرضى بالحفاظ على دفء الأطراف باستخدام القفازات والجوارب العازلة، مع التأكيد على تدفئة الجسم كاملًا وليس الأطراف فقط، نظرًا لأن انخفاض الحرارة المركزية قد يُحفّز التقبض الوعائي المحيطي. كما يُوصى بتجنّب الانتقال المفاجئ بين البيئات الحرارية المختلفة، لما له من دور مباشر في تحريض النوبات.**{22}**

تلعب تعديلات نمط الحياة دورًا محوريًا في تخفيف الأعراض، ويأتي الإقلاع عن التدخين في مقدمتها، بسبب التأثير القابض للأوعية الذي يُحدثه النيكوتين وتسببه في تفاقم نقص التروية الطرفية. كما يُنصح بتقليل أو تجنّب الكافيين والمنبهات الأخرى التي قد تزيد من النشاط الودي.

يُعد التحكم بالتوتر النفسي عنصرًا مهمًا في التدبير غير الدوائي، إذ أظهرت الدراسات أن الشدة النفسية قد تُحرّض نوبات رينود عبر آليات عصبية-وعائية. لذلك، يمكن أن تكون تقنيات الاسترخاء، مثل تمارين التنفس العميق، العلاج السلوكي المعرفي، أو biofeedback، ذات فائدة خاصة لدى المرضى الذين ترتبط نوباتهم بالعوامل النفسية.**{23}**

في الحالات المهنية، يُوصى بـ تجنّب التعرض المزمن للاهتزازات (كالأدوات الاهتزازية) والمواد الكيميائية المؤذية للأوعية، لما تسببه من أذية بطانية تدريجية واضطرابات وعائية مزمنة، ويُعد ذلك إجراءً وقائيًا مهمًا للحد من تطور رينود الثانوية.

تشير بعض الدراسات إلى أن النشاط الفيزيائي المعتدل المنتظم قد يُحسّن الدوران الدموي المحيطي، ويُسهم في تحسين وظيفة البطانة الوعائية وتقليل فرط النشاط الودي. كما يُنصح بالعناية الجيدة بالجلد وتجنّب الرضوض المتكررة للأصابع للوقاية من التقرحات والإنتانات الثانوية. **{24}**

في سياق الحالات المرتبطة بالأدوية، ولا سيما العلاجات المناعية الحديثة، يُعد التثقيف الصحي، المراقبة المبكرة للأعراض الوعائية، والتدخل الوقائي جزءًا أساسيًا من التدبير غير الدوائي، بهدف الحد من تطور الأعراض إلى أشكال شديدة أو متلازمات تحاكي أمراض النسيج الضام.

بشكل عام، يُظهر الالتزام المبكر والمتكامل بالتدابير غير الدوائية دورًا جوهريًا في تحسين نوعية حياة المرضى وتقليل الحاجة للتداخلات الدوائية، خصوصًا عند تطبيقه ضمن خطة علاجية فردية مبنية على تقييم شامل للمريض.{25}

6. العلاجات الدوائية لمتلازمة رينود :

طبّق العلاج الدوائي في متلازمة رينود عند عدم كفاية التدابير غير الدوائية، أو في الحالات المتوسطة إلى الشديدة، خصوصًا في رينود الثانوية المرتبطة بأمراض النسيج الضام مثل التصلب الجهازي (Systemic sclerosis) . يهدف العلاج إلى تقليل تواتر النوبات وشدتها، تحسين التروية المحيطية، ومنع المضاعفات الإقفارية مثل التقرحات الرقمية أو النخر.

6.1. حاصرات قنوات الكالسيوم (Calcium Channel Blockers – CCBs)

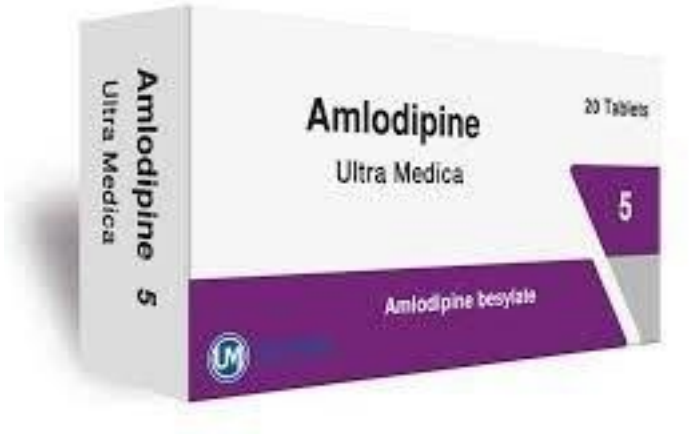
تُعد الخط العلاجي الأول وفق التوصيات الإرشادية، خاصة مشتقات الديهيدروبيريدين مثل nifedipine وamlodipine.

تعمل عبر تثبيط دخول الكالسيوم إلى العضلات الملساء الوعائية، مما يؤدي إلى ارتخاء الأوعية الصغيرة وتقليل التقبض الوعائي.

أظهرت التحليلات التجميعية انخفاضًا ملحوظًا في عدد النوبات الأسبوعية وشدتها، خاصة في رينود الأولية، مع فائدة أيضًا في الحالات الثانوية.{26-27}

من التأثيرات الجانبية: الصداع، وذمة محيطية، احمرار الوجه، وانخفاض ضغط الدم.

يُفضل استخدام المستحضرات ممتدة التحرر لتحسين التحمل وتقليل التقلبات الدوائية.{28}



الشكل (3):توضح الصورة صورة دواء الأميلودبين (الخط العلاجي الأول لمتلازمة رينود)

6.2. مثبطات الفوسفوديستراز-5 (PDE-5 inhibitors)

مثل sildenafil وtadalafil، وتُستخدم خصوصًا في الحالات الشديدة أو المترافقة مع تقرحات رقمية، وخاصة في سياق التصلب الجهازي.{29}

آلية العمل:

- تثبيط PDE-5
- تعزيز تأثير nitric oxide
- زيادة تركيز cGMP
- توسع وعائي محيطي وتحسن في الجريان الدموي {30}

تشير الدراسات إلى تحسن شفاء التقرحات الرقمية وتقليل حدوث نوبات جديدة، ويُوصى بها عندما لا تكون CCBs كافية.{31}

6.3. نظائر البروستاسيكلين

مثل iloprost الوريدي، ويُستخدم في الحالات الشديدة أو المهددة بفقدان النسج.{32}

يعمل عبر:

- توسع وعائي قوي
- تثبيط تجمع الصفيحات
- تحسين التروية الدقيقة{33}

توصي إرشادات European League Against Rheumatism باستخدامه في حالات التقرحات الرقمية الشديدة في التصلب الجهازي.{34}

إلا أن استخدامه محدود بالحاجة للإعطاء الوريدي والمراقبة الدقيقة.

6.4. مضادات مستقبل الإندوثيلين

مثل bosentan، والذي أظهر فعالية في الوقاية من حدوث تقرحات رقمية جديدة لدى مرضى Systemic sclerosis، لكنه لا يُسرّع شفاء التقرحات القائمة.{35-36}

يُستخدم غالبًا في الحالات المتكررة أو المقاومة للعلاج التقليدي.{37}

6.5. مثبطات ACE وحاصرات مستقبل الأنجيوتنسين II

مثل losartan، وقد أظهرت بعض الدراسات فائدة معتدلة في تقليل تواتر النوبات، خاصة عند وجود ارتفاع ضغط دم مرافق.

يُعتقد أن تأثيرها يعود لتحسين الوظيفة البطانية وتقليل التقبض الوعائي.

6.6. النترات الموضعية

يمكن استخدام nitroglycerin الموضعي على الأصابع المصابة في الحالات الخفيفة أو كنظام مساعد، حيث يُحسن التروية عبر إطلاق nitric oxide موضعيًا.

إلا أن الصداع الموضعي أو الجهازي قد يحد من الاستمرار بالعلاج.

6.7. التدخلات في الحالات المقاومة

في الحالات الشديدة غير المستجيبة، يمكن اللجوء إلى:

حقن botulinum toxin في الشرايين الرقمية (نتائج واعدة لكن ما تزال قيد التقييم)

الوديّة الجراحية الرقمية (digital sympathectomy) في الحالات الإقفارية المهددة للنسج

معالجة السبب الأساسي في رينود الثانوية

في الحالات المرتبطة بأمراض مناعية، يكون العلاج موجّهًا للمرض الأساسي باستخدام الكورتيكوستيرويدات أو مثبطات المناعة حسب الحالة السريرية.

أما في الحالات المرتبطة بالعلاجات المناعية مثل مثبطات نقاط التفتيش المناعية المستخدمة في علاج السرطان (immune checkpoint inhibitors)، فقد يتطلب الأمر:

تقييم شدة الأعراض

إيقاف العلاج مؤقتًا أو دائمًا

بدء علاج مناعي مضاد للالتهاب عند الحاجة

ويُوصى باتباع الإرشادات الصادرة عن American College of Rheumatology في تدبير المظاهر المناعية الوعائية.

تجنب الأدوية المُفاقِمة

من الضروري مراجعة الخطة الدوائية وتجنب الأدوية القابضة للأوعية مثل:

حاصرات بيتا غير الانتقائية

الإرغوتامين المستخدم في الشقيقة

المنبهات الودية

بعض أدوية اضطراب فرط الحركة

ويبرز هنا الدور المحوري للصيدلي في تقييم التداخلات وتقليل المخاطر.

خلاصة علاجية منهجية

يعتمد اختيار العلاج على:

شدة النوبات

وجود تقرحات أو اختلاطات إقفارية

نوع رينود (أولية أو ثانوية)

المرض الأساسي المرافق

تحمل المريض للعلاج

وتُوصى المقاربة المتدرجة (stepwise approach) لتحقيق أفضل توازن بين الفعالية والسلامة، مع المتابعة الدورية لتقييم الاستجابة ومنع المضاعفات بعيدة المدى.

7. العوامل المُفاقِمة وعوامل الخطر لمتلازمة رينود والحالات المرتبطة بها:

تتأثر متلازمة رينود بمجموعة من عوامل الخطر والعوامل المُفاقِمة التي تسهم في زيادة تواتر النوبات أو شدتها، سواء في الحالات الأولية أو الثانوية، ويُعد تحديد هذه العوامل خطوة أساسية في التقييم السريري والتدبير الوقائي.{38}

يُعتبر التعرض للبرد العامل المُحفِّز الأكثر شيوعًا لحدوث نوبات رينود، حيث يؤدي إلى تنشيط الجهاز العصبي الودي وزيادة إفراز الكاتيكولامينات، مما يعزز التقبض الوعائي المحيطي. كما تلعب الشدّة النفسية دورًا مهمًا في تحفيز النوبات عبر آليات عصبية-هرمونية مشابهة، خاصة لدى المرضى ذوي الاستجابة الوعائية المفرطة.{39}

تشير البيانات الوبائية المستندة إلى قواعد بيانات الأعراض الجانبية مثل FAERS إلى أن بعض الخصائص الديموغرافية تُعد عوامل خطر مهمة، حيث تُلاحظ نسبة أعلى من الحالات لدى النساء، وخاصة في الفئة العمرية المتوسطة، مع زيادة القابلية لظهور رينود الثانوية في الأعمار الأكبر. كما يُسهم وجود أمراض مناعية أو التهابية كامنة مثل التهاب المفاصل الروماتويدي أو التصلب الجلدي في زيادة خطر تطور الأعراض الوعائية.{40}

تُعد الأدوية من أبرز العوامل المُفاقِمة والمسببة لرينود الثانوية، حيث أظهرت الدراسات الحديثة ارتباط عدد كبير من الأدوية بحدوث أو تفاقم الأعراض. تشمل هذه الأدوية العوامل المؤثرة على الجهاز العصبي (مثل المنشطات وtriptans)، الأدوية القلبية الوعائية (كحاصرات بيتا غير الانتقائية)، والعلاجات المناعية والمضادة للسرطان، وخاصة مثبطات نقاط التفتيش المناعية، التي قد تُحدث تفاعلات مناعية وعائية أو جلدية غير نمطية. ويزداد خطر حدوث هذه التفاعلات لدى المرضى الذين يتلقون علاجًا طويل الأمد أو جرعات مرتفعة، أو عند وجود استعداد مناعي مسبق.{41}

تلعب الاضطرابات الدموية دورًا إضافيًا في زيادة القابلية لحدوث الأعراض، حيث يمكن أن يُشير وجود فرط الحماضات (eosinophilia) أو شذوذات مناعية مرافقة إلى حالات تشخيصية بديلة مثل التهاب اللفافة الحمضي (eosinophilic fasciitis)، والتي قد تتظاهر بأعراض جلدية وتروية مضطربة تحاكي رينود. كما أن وجود أذية بطانية أو اضطراب في الدوران المجهري يزيد من حساسية الأوعية للتقبض.

علاوة على ذلك، تُعد العوامل السلوكية مثل التدخين عامل خطر مهم، نظرًا لتأثير النيكوتين القابض للأوعية، إضافة إلى التعرض المهني للاهتزازات أو المواد الكيميائية، والتي قد تُفاقم

الاضطرابات الوعائية الطرفية. ويؤكد ذلك على أهمية التقييم الشامل للعوامل البيئية والسلوكية إلى جانب العوامل الدوائية والمناعية.{42}

الجدول (5) : يوضح الجدول توقيت ظهور الأعرض واستمراريتها

العامل	توقيت الظهور	الاستمرارية
أدوية عادية	خلال فترة العلاج	تتحسن بعد الإيقاف
العلاج الكيميائي	بعد (3-6) أشهر	قد تستمر لسنوات
Isotretinoin	اثناء العلاج	غالباً عكوسة

8.تأثيرات الأدوية أو وجود مرض خفي في متلازمة رينود

تُعد متلازمة رينود في كثير من الحالات مظهرًا سريريًا ثانويًا ناتجًا إما عن تأثيرات دوائية أو عن وجود مرض جهازي خفي لم يُشخّص بعد، مما يجعلها علامة إنذارية تستوجب تقييمًا معمقًا بدل الاكتفاء بالعلاج العرضي.{43}

8.1. التأثيرات الدوائية

أظهرت الدراسات الحديثة وتقارير التيقظ الدوائي أن عددًا متزايدًا من الأدوية يمكن أن يُحدث رينود ظاهرة دوائية المنشأ، وذلك عبر آليات متعددة تشمل التقبض الوعائي المباشر، أذية البطانة الوعائية، أو التعديل المناعي غير المباشر.

من أبرز هذه الأدوية حاصرات بيتا غير الانتقائية، التي تؤدي إلى تثبيط مستقبلات β2 المسؤولة عن توسع الأوعية، مما يُرجّح كفة التقبض الوعائي المحيطي، خاصة لدى المرضى ذوي الاستعداد السابق. كما وُثّق ارتباط أدوية الشقيقة (مثل triptans) والمنبهات الودية بزيادة حدوث نوبات رينود.{44}

تبرز في السنوات الأخيرة أهمية العلاجات المناعية الحديثة، ولا سيما مثبطات نقاط التفتيش المناعية (Immune Checkpoint Inhibitors)، والتي قد تُحدث اضطرابات وعائية وجلدية عبر تحريض استجابة مناعية ذاتية غير مضبوطة. وقد تتظاهر هذه الحالات بأعراض تحاكي رينود أو أمراض النسيج الضام، وأحيانًا تترافق مع مظاهر غير نمطية مثل التليف الجلدي أو التصلب الشبيه بالتصليبيات.{45}

كما يمكن لبعض العلاجات الكيميائية وأدوية الأورام أن تُحدث أذية بطانية أو خللًا في الدوران المجهري، مما يزيد من القابلية لظهور الأعراض الوعائية الطرفية، خاصة عند الاستخدام طويل الأمد.

8.2. وجود مرض جهازي خفي

في العديد من الحالات، تكون متلازمة رينود العرض الأول لمرض جهازي كامن، لا سيما أمراض النسيج الضام. ويُعد ذلك أكثر شيوعًا في رينود الثانوية، حيث قد تسبق الأعراض الوعائية ظهور العلامات الكلاسيكية للمرض الأساسي بسنوات.

تشمل هذه الأمراض التصلب الجلدي الجهازي، الذئبة الحمامية، التهاب المفاصل الروماتويدي، ومتلازمة شوغرن، حيث تُسهم الاضطرابات المناعية والوعائية في حدوث التقبض الوعائي المتكرر. ويُعزز وجود شذوذات مخبرية مثل إيجابية الأضداد الذاتية (ANA، anti-RNP) أو اضطرابات دموية مرافقة من الشك بوجود مرض كامن.

كما تشير بعض الحالات السريرية إلى إمكانية وجود اضطرابات نادرة مثل: التهاب اللفافة الحمضي (eosinophilic fasciitis)، والتي قد تتظاهر بتبدلات جلدية وتيبس في الأطراف مع أعراض وعائية غير نموذجية، ما قد يؤدي إلى التباس تشخيصي مع رينود أو التصلب الجلدي، خاصة عند غياب العلامات الكلاسيكية.**{46}**

8.3.الأهمية السريرية والتشخيصية

تُبرز هذه المعطيات أهمية التقييم الشامل للأدوية والتاريخ المرضي عند كل مريض يعاني من متلازمة رينود، مع ضرورة التفكير بالتشخيصات الثانوية وعدم الاكتفاء بتصنيف الحالة كـ رينود أولية. كما تؤكد على الدور المحوري للطبيب والصيدلي في الكشف المبكر عن الأدوية المسببة أو الأمراض الخفية، مما يسمح بتعديل الخطة العلاجية وتفادي تطور المضاعفات طويلة الأمد .
{47}

9. ظهور متلازمة رينود كتأثير جانبي غير شائع للأدوية:

تُعد متلازمة رينود من التأثيرات الدوائية غير الشائعة (uncommon to rare adverse drug reactions)، إلا أن أهميتها السريرية تكمن في احتمال كونها علامة مبكرة على خلل وعائي دوائي أو استجابة مناعية غير مرغوبة. تشير تقارير التيقظ الدوائي والتحليلات المستندة إلى قواعد بيانات مثل نظام الإبلاغ عن الأحداث الضارة التابع لـ U.S. Food and Drug Administration (FAERS) إلى وجود ارتباط بين عدد من الفئات الدوائية وحدوث رينود ، رغم أن معدل الحدوث الإجمالي منخفض.**{48}**

9.1. الآليات المرضية الدوائية المحتملة

ظهور رينود دوائي المنشأ قد ينجم عن عدة آليات:

1.تأثير قابض مباشر للأوعية

عبر تنشيط الجهاز العصبي الودي أو زيادة الوسائط القابضة مثل endothelin-1.

2.خلل بطاني دوائي المنشأ

نتيجة أذية مباشرة في الخلايا البطانية، ما يؤدي لاختلال التوازن بين nitric oxide والعوامل القابضة.**{49}**

3.آلية مناعية أو التهابية

خاصة في العلاجات المعدِّلة للمناعة، حيث يحدث تنشيط مفرط يؤدي إلى التهاب وعائي دقيق.

سمّية وعائية تراكمية

كما في بعض أدوية الأورام، حيث تؤدي الجرعات المتكررة إلى اضطراب دائم في الدوران المجهري.**{50}**

9.2. الفئات الدوائية المرتبطة بظهور رينود

1.حاصرات بيتا (خاصة غير الانتقائية)

مثل propranolol، وقد ترتبط بتفاقم أو تحريض الأعراض عبر تثبيط التوسع الوعائي المعتمد على مستقبلات β2.

ورغم أن الأجيال الحديثة الانتقائية أقل تأثيرًا، يبقى الحذر مطلوبًا لدى المرضى المعرضين. **{51}**

2.أدوية الشقيقة (الإرغوتامين والتريبتانات)

الإرغوتامين يُعد مثالًا كلاسيكيًا للتقبض الوعائي الدوائي.

أما التريبتانات فترتبط نظريًا بتقبض وعائي عبر مستقبلات HT1B-5، لكن التقارير السريرية تشير إلى أن الخطر منخفض نسبيًا عند الاستخدام المتقطع.**{52}**

3. العلاجات الكيميائية وأدوية الأورام

تم توثيق رينود مع أدوية مثل:

- cisplatin
- bleomycin
- vinblastine

تُفسَّر هذه الحالات بسمّية بطانية مباشرة واضطراب دائم في الأوعية الدموية الدقيقة (microvasculature)، وقد تظهر الأعراض بعد أشهر من بدء العلاج أو حتى بعد انتهائه. **{53}**

4. المنبهات الودية والأمفيتامينات

الأدوية المستخدمة في اضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه (ADHD) قد تُحدث رينود عبر زيادة النشاط الودي المحيطي.

وقد أصدرت U.S. Food and Drug Administration تحذيرات بخصوص حدوث ظواهر وعائية محيطية نادرة مرتبطة بالمنبهات المركزية.**{54}**

5. مثبطات نقاط التفتيش المناعية (Immune Checkpoint Inhibitors – ICIs)

مثل nivolumab وpembrolizumab، وهي تستهدف بروتينات تنظيم المناعة مثل PD-1. **{55}**

تم الإبلاغ عن حالات نادرة من:

- رينود جديدة الظهور
- تفاقم ظاهرة سابقة
- التهاب وعائي رقمي
- حالات تحاكي Systemic sclerosis **{56}**

تُعزى الآلية إلى تنشيط مناعي مفرط يؤدي إلى التهاب بطاني أو تليف موضعي.

وقد تترافق الحالة مع أجسام مضادة ذاتية جديدة، مما يزيد صعوبة التفريق بينها وبين أمراض النسيج الضام الحقيقية.{57}

9.3. السمات السريرية المميزة لـ رينود الدوائي

- ظهور بعمر غير نمطي
- غياب قصة سابقة
- توزع غير متناظر أحيانًا
- ترافق مع مظاهر جهازية دوائية أخرى
- تحسن جزئي أو كامل بعد إيقاف الدواء (dechallenge response)
- إعادة التعرض (rechallenge) — إن حدثت — قد تؤدي إلى عودة الأعراض، ما يعزز العلاقة السببية، لكن غالبًا لا يُنصح بها لأسباب أخلاقية وسريرية.{58}

9.4. الأهمية السريرية والتدبير

تكمن أهمية التعرف على رينود دوائي المنشأ في:

- تجنب تشخيص خاطئ كمرض نسيج ضام أولي
- منع استقصاءات مناعية غير ضرورية
- تعديل أو إيقاف الدواء المسبب
- تقييم خطر المضاعفات الإقفارية
- في معظم الحالات الخفيفة، قد يكفي تعديل الجرعة أو استبدال الدواء.
- أما في الحالات الشديدة، فقد يتطلب الأمر علاجًا وعائيًا داعمًا (CCBs أو غيرها) إضافةً لإدارة السبب الدوائي.{59}

تقييم السببية الدوائية (Causality Assessment)

عند الاشتباه بظهور متلازمة رينود كتأثير جانبي دوائي، يُوصى بإجراء تقييم منهجي للعلاقة السببية بدل الاكتفاء بالترابط الزمني.{60}

تُعد معايير World Health Organization – UMC (Uppsala Monitoring Centre) من أكثر الأنظمة استخدامًا عالميًا في تقييم السببية الدوائية ضمن برامج التيقظ الدوائي.

تعتمد هذه المعايير على عدة عناصر رئيسية:

- العلاقة الزمنية بين بدء الدواء وظهور الأعراض
- تحسن الحالة بعد إيقاف الدواء (dechallenge)
- عودة الأعراض عند إعادة التعرض (rechallenge) – إن حدثت
- غياب تفسير بديل (مثل مرض مناعي كامن)
- وجود تقارير سابقة موثقة لنفس التأثير**{61}** .

وبناءً على ذلك تُصنّف العلاقة إلى:

- مؤكدة (Certain)
- محتملة جدًا (Probable/Likely)
- ممكنة (Possible)
- غير مرجحة (Unlikely)

في سياق رينود الدوائي، غالبًا ما تُصنف الحالات ضمن فئة "محتملة" بسبب صعوبة إعادة التعرض أخلاقيًا، ووجود عوامل مربكة مثل الأمراض المرافقة.

الجدول (6): يلخص الجدول الفئات الدوائية المرتبطة بظهور رينود

الفئة الدوائية	أمثلة	الآلية المرجحة	نمط الظهور السريري
حاصرات بيتا غير الانتقائية	Propranolol	تثبيط توسع β2 الوعائي	تفاقم أو تحريض نوبات قائمة
الإرغوتامين	Ergotamine	تقبض وعائي مباشر عبر مستقبلات السيروتونين	نوبات شديدة أحيانًا
أدوية الأورام	Cisplatin, Bleomycin	سمّية بطانية واضطراب دوران مجهري	قد يظهر بعد أشهر
المنبهات الودية	Methylphenidate, Amphetamines	زيادة النشاط الودي المحيطي	ظواهر وعائية محيطية متناظرة غالبًا
مثبطات نقاط التفتيش المناعية	Nivolumab, Pembrolizumab	تنشيط مناعي ← التهاب بطاني أو وعائي	قد يترافق مع مظاهر مناعية أخرى

نقاط سريرية تميّز رينود الدوائي عن الأولي:

- بدء الأعراض بعد إدخال دواء جديد
- عمر غير نمطي للظهور
- غياب قصة عائلية
- احتمال وجود مظاهر جهازية دوائية أخرى

- تحسن بعد سحب الدواء

أهمية الإبلاغ الدوائي :

توصي الجهات التنظيمية مثل U.S. Food and Drug Administration بالإبلاغ عن الحالات النادرة ضمن أنظمة التيقظ الدوائي، لما لذلك من دور في:

- تحديث نشرات السلامة
- اكتشاف تأثيرات نادرة غير متوقعة
- تحسين قرارات الموازنة بين الفائدة والمخاطر.**{62}**

10.ظهور متلازمة رينود كتأثير جانبي غير شائع لدواء Isotretinoin

يُعد Isotretinoin من مشتقات الريتينوئيدات الجهازية واسعة الاستخدام في علاج حب الشباب العقدي الشديد والمقاوم. وعلى الرغم من أن ملف الأمان الخاص به موثق جيدًا — خاصة فيما يتعلق بالتأثيرات الجلدية والمخاطية والاضطرابات الشحمية — فقد وردت في الأدبيات الطبية تقارير نادرة عن حدوث ظواهر وعائية محيطية تشمل أعراضًا شبيهة بمتلازمة رينود.

الأدلة السريرية المتوفرة . **{63}**

المعطيات الحالية تستند أساسًا إلى:

- تقارير حالات فردية (case reports)
- بلاغات ضمن أنظمة التيقظ الدوائي
- إشارات سلامة دوائية (pharmacovigilance signals)

وقد وُصفت حالات لمرضى شباب دون سوابق وعائية أو مناعية، ظهرت لديهم:

- تبدلات لونية رقمية (شحوب/ازرقاق)
- إحساس بالبرودة أو التنميل
- نوبات تقبض وعائي محرضة بالبرد
- في بعض الحالات، لوحظ تحسن واضح بعد إيقاف العلاج (positive dechallenge)، ما يعزز احتمال العلاقة السببية.**{64}**



الشكل (4): صورة إصابة بمتلازمة رينود توضح التبدلات اللونية بلون الأصابع



الشكل (5): صورة إصابة بمتلازمة رينود توضح ازرقاق الأصابع

الآليات الإمراضية المفترضة

لا توجد آلية مثبتة قطعيًا، إلا أن الفرضيات المستندة إلى خصائص الريتينوئيدات تشمل:

1. تأثيرات على الوظيفة البطانية

تشير بعض الدراسات التجريبية إلى أن الريتينوئيدات قد تؤثر في:

- ❖ تنظيم التعبير الجيني البطاني
- ❖ التوازن بين nitric oxide والعوامل القابضة
- ❖ حساسية العضلات الملساء الوعائية للمؤثرات الودية

مما قد يزيد قابلية الأوعية الدقيقة للتقبض.**{65}**

2. تغيرات في الدوران المجهري

تم اقتراح أن التغيرات البنيوية المجهرية في الجلد الناتجة عن تأثير الدواء على الغدد الدهنية والطبقة القرنية قد تترافق بتبدلات في الدوران الدموي الدقيق microcirculation، وإن كان ذلك غير مثبت بشكل مباشر.**{66}**

3. تعديل الاستجابة الالتهابية

يملك Isotretinoin تأثيرات مناعية وتنظيمية معقدة، وقد يؤدي — في حالات فردية — إلى اضطراب خفيف في التوازن الالتهابي المحلي، دون الوصول إلى نمط مرض مناعي جهازي.

السمات السريرية المميزة**{67}**

الحالات المبلغ عنها تتصف غالبًا بـ:

- غياب الأجسام المضادة الذاتية
- عدم وجود دلائل على التصلب الجهازي (Systemic sclerosis) أو أمراض نسيج ضام
- عمر شاب ونمط غير نمطي لظهور رينود
- تحسن الأعراض بعد إيقاف العلاج أو خفض الجرعة
- غياب مضاعفات إقفارية شديدة في معظم الحالات

وهذا يدعم كونها ظاهرة دوائية عكوسة أكثر من كونها اضطرابًا وعائيًا بنيويًا دائمًا.

التقييم السريري والتفريق التشخيصي

تكمن الأهمية السريرية في:

- عدم التسرع بتشخيص رينود ثانوية مناعية
- تجنب إجراء تحاليل مناعية موسعة غير ضرورية
- تقييم العلاقة الزمنية مع بدء العلاج
- مراقبة التحسن بعد الإيقاف قبل البدء بعلاج وعائي طويل الأمد
- ويمكن الاستعانة بمعايير تقييم السببية الدوائية الصادرة عن World Health Organization (WHO-UMC) لتحديد درجة الاحتمال.

رغم أن كلتا الحالتين تُصنَّفان ضمن رينود الدوائية المنشأ، إلا أن الخصائص السريرية والإنذارية تختلف بشكل ملحوظ بين الحالتين.**{68}**

الجدول (7): يوضح الجدول مقارنة بين رينود المرتبطة بـ Isotretinoin وتلك المرتبطة بالعلاج الكيميائي

المقارنة من حيث	رينود المرتبطة بـ Isotretinoin	رينود المرتبطة بالعلاج الكيميائي
الآلية الإمراضية	يرتبط غالبًا بآليات وظيفية عكوسة محتملة تشمل اضطرابًا خفيفًا في التوازن البطاني أو زيادة حساسية الأوعية للتقبض، دون وجود أذية وعائية بنيوية مثبتة.	(مثل cisplatin وbleomycin) يرتبط بسمّية بطانية مباشرة وتخريب في الدوران المجهري، وقد يؤدي إلى تغيرات بنيوية دائمة في الأوعية الصغيرة، خاصة عند الاستخدام التراكمي.
الشدة السريرية	غالبًا ما تكون خفيفة إلى متوسطة، بدون تقرحات رقمية أو نخر نسجي، وتتحسن بعد إيقاف الدواء.	قد تكون أشد، مع احتمال حدوث تقرحات رقمية أو نقص تروية واضح، خصوصًا في بروتوكولات تتضمن bleomycin أو cisplatin.
القابلية للعكس (Reversibility)	معظم التقارير تشير إلى تحسن جزئي أو كامل بعد إيقاف العلاج (positive dechallenge)، مما يدعم الطبيعة الوظيفية المؤقتة.	قد تستمر الأعراض لفترات طويلة، وأحيانًا تبقى مزمنة بسبب الأذية البنيوية الوعائية.
السياق السريري	تظهر غالبًا لدى مرضى شباب دون أمراض مرافقة، ويكون التشخيص التفريقي الأساسي مع رينود الأولية.	تحدث ضمن سياق مرض خبيث وعلاج سام وعائيًا، وقد تترافق مع اضطرابات وعائية أخرى.

11.الأدوية والحالات المرتبطة بمتلازمة رينود

ترتبط متلازمة رينود بطيف واسع من الأدوية والحالات المرضية التي تسهم في ظهورها أو تفاقمها، ويُعد فهم هذه الارتباطات عنصرًا أساسيًا في التشخيص التفريقي والتدبير العلاجي، خاصة في حالات رينود الثانوية.{69}

11.1. الأدوية المرتبطة بمتلازمة رينود

أشارت الأدبيات الطبية وتقارير التيقظ الدوائي إلى ارتباط عدد من الفئات الدوائية بحدوث متلازمة رينود عبر آليات مختلفة، تشمل التقبض الوعائي، الخلل البطاني، أو التأثيرات المناعية:

حاصرات بيتا غير الانتقائية: تُعد من أكثر الأدوية الموثقة ارتباطًا برينود، نتيجة تثبيط توسع الأوعية بوساطة مستقبلات β2، مما يؤدي إلى تفاقم نقص التروية الطرفية.

المنبهات الودية وأدوية ADHD (مثل الأمفيتامينات): قد تُسبب تقبضًا وعائيًا محيطيًا واضحًا.

أدوية الشقيقة (triptans): تعمل على مستقبلات السيروتونين الوعائية، مما قد يُحفز نوبات رينود.{70}

العلاجات الكيميائية وأدوية الأورام: قد تُحدث أذية بطانية أو اضطرابًا في الدوران المجهري.

مثبطات نقاط التفتيش المناعية (ICIs): ارتبطت بظهور مظاهر وعائية وجلدية نادرة، بما فيها رينود أو حالات تحاكيها، نتيجة تنشيط مناعي مفرط.

الإرغوتامين ومشتقاته: ذات تأثير قابض قوي على الأوعية.

بعض أدوية القلب والأوعية: خاصة عند استخدامها بجرعات مرتفعة أو لدى مرضى ذوي استعداد سابق.{71}

11.2. الحالات المرضية المرتبطة بمتلازمة رينود

تُعد متلازمة رينود في كثير من الأحيان مؤشرًا سريريًا لحالة مرضية كامنة، لا سيما في الشكل الثانوي، وتشمل أبرز هذه الحالات:

- ❖ أمراض النسيج الضام: مثل التصلب الجلدي الجهازي (الأكثر ارتباطًا)، الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب المفاصل الروماتويدي، ومتلازمة شوغرن.

- ❖ الاضطرابات الدموية: مثل كثرة الحمر الحقيقية، البرودة المناعية (cryoglobulinemia)، واضطرابات اللزوجة الدموية.{72}
- ❖ الأمراض الوعائية: كالتهاب الأوعية أو تصلب الشرايين الطرفية.
- ❖ الاضطرابات الغدية والاستقلابية: مثل قصور الدرق.
- ❖ الاضطرابات العصبية: التي تؤثر على التنظيم الودي الوعائي.
- ❖ الحالات الجلدية النادرة: مثل التهاب اللفافة الحمضي (eosinophilic fasciitis)، التي قد تترافق بتغيرات جلدية وتروية غير طبيعية تحاكي رينود.{73}

12.الأمراض التي تحاكي متلازمة رينود ولكنها ليست رينود:

تتضمن الممارسة السريرية حالات تظهر فيها تغيرات وعائية أو جلدية شبيهة بـ رينود لكنها في الحقيقة ناتجة عن أمراض مختلفة أو اضطرابات ثانوية، ما يجعل التشخيص التفريقي أمرًا بالغ الأهمية لتجنب الأخطاء العلاجية.{74}

12.1. أمراض النسيج الضام

تُعد أمراض النسيج الضام أكثر الحالات شيوعًا التي قد تحاكي رينود ، وتشمل:

- التصلب الجلدي الجهازي (Systemic Sclerosis): قد يظهر تشنج وعائي مشابه، لكنه غالبًا يرافقه تقرحات رقمية، تصلب الجلد، وإيجابية ANA/anti-RNP.
- الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) ومتلازمة شوغرن: قد تُظهر تغيرات جلدية وعائية مشابهة، ولكنها غالبًا تصاحب أعراض جهازية أخرى مثل التهاب المفاصل أو أعراض كبدية/كلوية.
- التهاب العضلات الالتهابي المزمن: قد تظهر فيه أطراف شاحبة أو زرقاء، لكن النمط الزمني ونوع الأعراض يختلف عن رينود الكلاسيكي.{75}

12.2.اضطرابات الدم والمناعة:

Eosinophilic fasciitis (EF): تظهر في بعض الحالات كتصلب جلدي مع تقييد حركة الأطراف وأعراض وعائية مشابهة لـ رينود ، لكن التحاليل المخبرية تظهر eosinophilia، وMRI يكشف تصلب اللفافة، ما يميزها عن رينود الحقيقي.

Cryoglobulinemia أو كثرة الحمر الحقيقية: قد تنتج أعراض وعائية طفيفة أو تغيرات لونية مشابهة، لكنها ترتبط بمظاهر دموية مرافقة وليست بسبب تقلص وعائي انتقائي.{76}

12.3. الحالات الدوائية والمناعية

بعض العلاجات المناعية الحديثة، خاصة ICIs، يمكن أن تسبب اضطرابات جلدية أو وعائية تحاكي رينود ، لكنها غالبًا تظهر مع علامات التهابية أو تليفية، ولا تتبع النمط الكلاسيكي للنوبات.

أدوية معينة مثل حاصرات بيتا غير الانتقائية أو المنبهات الودية قد تنتج أعراضًا مشابهة، لكنها تُحل بتحريك الدواء أو تعديل الجرعة، على عكس رينود الأولية.{77}

الأهمية التشخيصية

وجود هذه الحالات يشدد على ضرورة التمييز بين رينود الحقيقي والأمراض الشبيهة، حيث:

يختلف التشخيص، التدبير، ومراقبة المضاعفات.

الخطأ في التشخيص قد يؤدي إلى إهمال مرض كامن أو استمرار دواء مفاقم.

الاستعانة بـ الفحص السريري الدقيق، التاريخ الدوائي، التحاليل المناعية، والتصوير المتقدم (MRI أو Doppler) يعتبر ضروريًا للوصول إلى التشخيص الصحيح.{78}

13.دراسات سريرية :

13.1. الدراسة السريرية الأولى(دراسة J A Steiner وزملائه) :

1. الطبيعة العامة لـ Drug-induced Raynaud's:

متلازمة رينود الدوائية تُعتبر تأثير جانبي محتمل لعدد كبير من الأدوية لكنها غير مُقدّرة بشكل كافٍ سريريًا بسبب نقص الدراسات وتباين الأدلة

كما أن الانتشار غير واضح:

بسبب اعتماد الأدلة على تقارير الحالات والدراسات صغيرة وعدم وجود دراسات وبائية واسعة .{79}

2. الانتشار والتباين العالمي:

انتشار رينود بشكل عام:

يتراوح بين 0.5% إلى 19% من السكان

الشكل الأولي يشكل:

80–90% من الحالات

ما يعني أن الشكل الدوائي (ضمن الثانوي) أقل شيوعًا لكنه مهم **{80}**

3. تعدد الفئات الدوائية :

حدّد المقال 12 فئة دوائية مرتبطة برينود

لكن قوة الأدلة تختلف بين فئة وأخرى

كما أن بعضها يعتمد فقط على تقارير فردية

4. الأدوية الأعلى خطورة (High-risk drugs):

العلاج الكيميائي

أقوى ارتباط تم تسجيله مع:

bleomycin

cisplatin

نسبة حدوث رينود وصلت إلى 37% في بعض الدراسات و20.7% مقابل 1.7% مقارنة بغير المعالجين

الجرعة التراكمية تعتبر عامل مهم (خصوصًا bleomycin)

حاصرات بيتا

تُعد السبب الأكثر شيوعًا لرينود الثانوية في بعض الدراسات (34.2%) بينما نسبة حدوث التقبض الوعائي حوالي 7% في التجارب السريرية **{82}**

ملاحظة: التأثير يختلف حسب نوع الدواء (heterogeneous class)

5. أدوية أخرى مرتبطة:

المقال يذكر فئات إضافية:

Clonidine

Ergot alkaloids

SSRIs

Dopaminergic drugs

Sympathomimetic drugs

Cyclosporine

Interferons

Tyrosine kinase inhibitors

بعضها بآليات واضحة، وبعضها بآليات غير معروفة.**{82}**

6. الآليات المرضية :

المقال يركّز على أن رينود الدوائي متعدد الآليات:

- زيادة النشاط الودي

يؤدي إلى: إفراز catecholamines ← تقبض وعائي

- خلل بطاني (Endothelial dysfunction)

اضطراب في التوازن بين:

Vasodilation (توسع الأوعية)

Vasoconstriction (تقبض الأوعية)

- السمية العصبية (Neurotoxicity)

تؤثر على تنظيم التوتر الوعائي

اضطرابات دموية:

- ❖ نقص مرونة كريات الدم الحمراء
- ❖ زيادة لزوجة الدم
- ❖ زيادة تجمع الصفيحات
- ❖ كلها تؤدي إلى: ضعف التروية الدقيقة

7. خصوصية العلاج الكيميائي :

ظهور الأعراض: بعد 3–6 أشهر من بدء العلاج

قد تستمر: لسنوات بعد الإيقاف

الحالات الشديدة: نخر رقمي - بتر (تم توثيق حالات) **{83}**

8. شدة الحالة والتنوع السريري:

تتراوح من:

نوبات خفيفة عابرة إلى نقص التروية الحرج (critical ischemia) وهذا يفسر صعوبة التنبؤ بالمرض **{84}**

9. مشكلة نقص الأدلة:

لا يوجد تقدير دقيق للانتشار أو تقييم موحد لقوة العلاقة

المقال يؤكد: الحاجة لدراسات مستقبلية عالية الجودة

10. التوصيات السريرية:

عند بدء دواء معروف بتأثيره يجب المراقبة الدقيقة وعند ظهور الأعراض: إيقاف أو تعديل الدواء والتفكير ببدائل خاصة: عند المرضى الذين لديهم تاريخ رينود

ملخص:

يُعد رينود الدوائي أحد التأثيرات الجانبية غير الشائعة ولكن المهمة سريريًا، حيث يرتبط باستخدام طيف واسع من الأدوية ذات التأثيرات الوعائية. يوضح هذا المقال، من خلال مراجعة منهجية للأدبيات، أن هذه الظاهرة غالبًا ما تكون غير مُقدّرة بسبب نقص البيانات الوبائية واعتماد الأدلة على تقارير الحالات والدراسات الصغيرة.

تم تحديد اثنتي عشرة فئة دوائية مرتبطة بحدوث رينود، مع تباين في قوة الأدلة بين هذه الفئات. وتُعد أدوية العلاج الكيميائي، خاصة bleomycin وcisplatin، الأكثر ارتباطًا بالحالة، حيث أظهرت الدراسات نسب حدوث مرتفعة قد تصل إلى 37%، مع وجود علاقة واضحة بالجرعة التراكمية. كما تُعد حاصرات بيتا من الأسباب الشائعة، رغم وجود تباين في تأثيرها حسب خصائصها الدوائية.

تتضمن الآليات المرضية المقترحة عدة مسارات، تشمل زيادة النشاط الودي، الخلل البطاني، السمية العصبية، واضطرابات الخصائص الريولوجية للدم، مما يؤدي إلى اضطراب التروية الدقيقة وحدوث التقبض الوعائي. ويُظهر رينود الدوائي طيفاً سريرياً واسعاً يتراوح بين نوبات خفيفة عابرة إلى حالات شديدة قد تترافق مع نقص تروية أو نخر.

تتميز الحالات المرتبطة بالعلاج الكيميائي بشكل خاص بتأخر ظهور الأعراض واستمرارها لفترات طويلة حتى بعد إيقاف العلاج، مما يشير إلى وجود أذية وعائية بنيوية. وعلى الرغم من أهمية هذه الظاهرة، لا تزال البيانات حول انتشارها محدودة، مما يستدعي إجراء دراسات مستقبلية أكثر دقة.

بناءً على ذلك، يُوصى بالمراقبة الدقيقة للمرضى عند استخدام الأدوية المعروفة بتأثيرها الوعائي، خاصة لدى المرضى المعرضين، مع ضرورة تعديل العلاج أو إيقافه عند ظهور الأعراض لتجنب المضاعفات الوعائية الخطيرة.**{85}**

13.2.الدراسة السريرية الثانية(دراسة Charles Khouri وزملائه):

1.الهدف:

معرفة إذا كانت حاصرات بيتا (propranolol) تزيد أعراض رينود ومقارنتها مع labetalol ومع placebo

2. الخلفية العلمية:

تم سابقاً اقتراح أن: حاصرات بيتا قد تسبب أو تزيد رينود

السبب المفترض:

تثبيط مستقبلات β يؤدي إلى تأثير α غير معارض يسبب تقبض وعائي

3. تصميم الدراسة:

عدد المرضى 14 مريض

لديهم: رينود أولية و ارتفاع ضغط خفيف

تصميم الدراسة:

Randomized - doubleblind – crossover

الأدوية:

propranolol

labetalol

placebo

4. تقييم الأعراض:

تم تقييم:

- ❖ تواتر النوبات
- ❖ مدة الأعراض
- ❖ العوامل المحرضة
- ❖ درجة الحرارة في أطراف الأصابع
- ❖ تسجيل يومي للأعراض

المرضى كانوا يسجلوا:

تعرضهم للبرد واستجابة الأصابع**{86}**

5. النتائج الأساسية:

- لا يوجد فرق إحصائي مهم بين الأدوية و placebo لا زيادة في الأعراض مع: propranololأو labetalol
- درجة حرارة الأصابع: لم تختلف بشكل مهم
- عدد النوبات: لم يتغير بشكل واضح**{87}**

6. تأثير الطقس :

تم إيجاد: ارتباط قوي بين درجة الحرارة والأعراض

كلما انخفضت الحرارة زادت النوبات(أهم من تأثير الدواء نفسه)

7. تفسير النتائج:

الدراسة تقترح أن: حاصرات بيتا لوحدها لا تسبب vasospasm حقيقي

لكنها قد تساهم فقط عند وجود عوامل أخرى مثل:البرد و التوتر

8. labetalol vs propranolol:

labetalol: يمتلك α + β blocking

كان متوقع: أن يكون أفضل (يحمي من التقبض)

لكن: لم يظهر فرق واضح عن propranolol

9. العلاقة مع الضغط والنبض:

لم يوجد ارتباط مهم بين:

ضغط الدم أو معدل ضربات القلب وبين الأعراض**{88}**

10. الاستنتاج النهائي

حاصرات بيتا: لا تزيد أعراض رينود بشكل واضح في الظروف الطبيعية

لكن: قد تتداخل مع عوامل أخرى

العامل الأهم: الحرارة (cold exposure)

ملخص:

تبحث هذه الدراسة السريرية العشوائية مزدوجة التعمية ذات التصميم التبادلي في تأثير حاصرات بيتا، خاصة propranolol، على أعراض متلازمة رينود الأولية، مع مقارنتها بـ labetalol وplacebo. شملت الدراسة 14 مريضًا يعانون من رينود أولية وارتفاع ضغط دم خفيف، وتم تقييم الأعراض من خلال تسجيلات يومية، قياسات درجة حرارة الأصابع، وتحليل تواتر وشدة النوبات.

أظهرت النتائج عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين propranolol أو labetalol مقارنة بـ placebo فيما يتعلق بشدة الأعراض أو عدد النوبات أو درجة حرارة الأطراف. كما لم تُظهر القياسات الهيموديناميكية، مثل ضغط الدم ومعدل ضربات القلب، أي ارتباط مهم مع الأعراض.

في المقابل، وُجد ارتباط قوي بين انخفاض درجة الحرارة المحيطة وزيادة تواتر الأعراض، مما يشير إلى أن العوامل البيئية، خاصة التعرض للبرد، تلعب دورًا أكثر أهمية من التأثيرات الدوائية في تحريض النوبات.

تشير هذه النتائج إلى أن حاصرات بيتا لا تسبب تفاقمًا واضحًا في أعراض متلازمة رينود الأولية تحت الظروف الفيزيولوجية الطبيعية، رغم إمكانية تداخلها مع عوامل أخرى. كما تُبرز الدراسة أهمية تصميم الدراسات المحكمة في تقييم التأثيرات الدوائية، خاصة في ظل وجود نتائج متناقضة في الأدبيات السابقة.{89}

14.القسم العملي :

14.1.الحالة السريرية:

1.معلومات المريض:
مريض يبلغ من العمر 21 سنة، ذكر.
ظهرت الحالة لديه منذ 16 سنة.
وزنه عند ظهور الأعراض 48 كغ.

2. القصة المرضية الحالية:
بدأت الأعراض بشكل تدريجي، حيث شعر المريض في البداية ببرودة في أطرافه، خاصة في اليدين، وتزداد هذه الأعراض عند التعرض للبرد. ترافقت الحالة مع تغير لون أصابع اليدين، حيث أصبحت بيضاء (نتيجة نقص التروية)، ثم مائلة إلى الزرقة، قبل أن تعود إلى اللون الطبيعي مع إحساس خفيف بالألم.
استمرت الأعراض وتكررت بشكل ملحوظ، مما دفع المريض إلى مراجعة الطبيب.

3. الأدوية المستخدمة:
بما أن المريض يستخدم عدة أدوية منها :
Lansodol: يؤخذ صباحًا قبل الطعام.
Diclopenda K: يُؤخذ صباحًا.
Analgesic (Paracetamol + Caffeine + propyphenazone) عند اللزوم.
Lukast.10: قبل النوم.
Unadol cold and flou (Paracetamol + Caffeine + Phenylephrine).

4.التشخيص للحالة المرضية:
استقامة تشنجية شديدة في الفقرات الرقبية وحساسية جهاز تنفسي مزمنة
التاريخ المرضي: لا يوجد تاريخ سابق لمتلازمة رينود أو أمراض مناعية.**{90}**

5.التفسير السريري:
بعد التقييم تم الاشتباه بوجود متلازمة رينود،
كما لوحظ احتمال ارتباط الأعراض باستخدام بعض الأدوية خصوصاً الادوية الحاوية على مواد تقبض الأوعية الدموية مثل فينيل ايفرين **{91}**
6.التدبير والنتيجة :

بعد إيقاف الأدوية المشتبه بها حدث تحسن في الأعراض لكن المريض ما زال يعاني من عودة الأعراض عند التعرض للبرد مع إحساس بتنميل وألم خفيف في الأصابع.

الخلاصة:

تشير هذه الحالة إلى متلازمة رينود ثانوية ناتجة عن تدخل عامل أساسي :

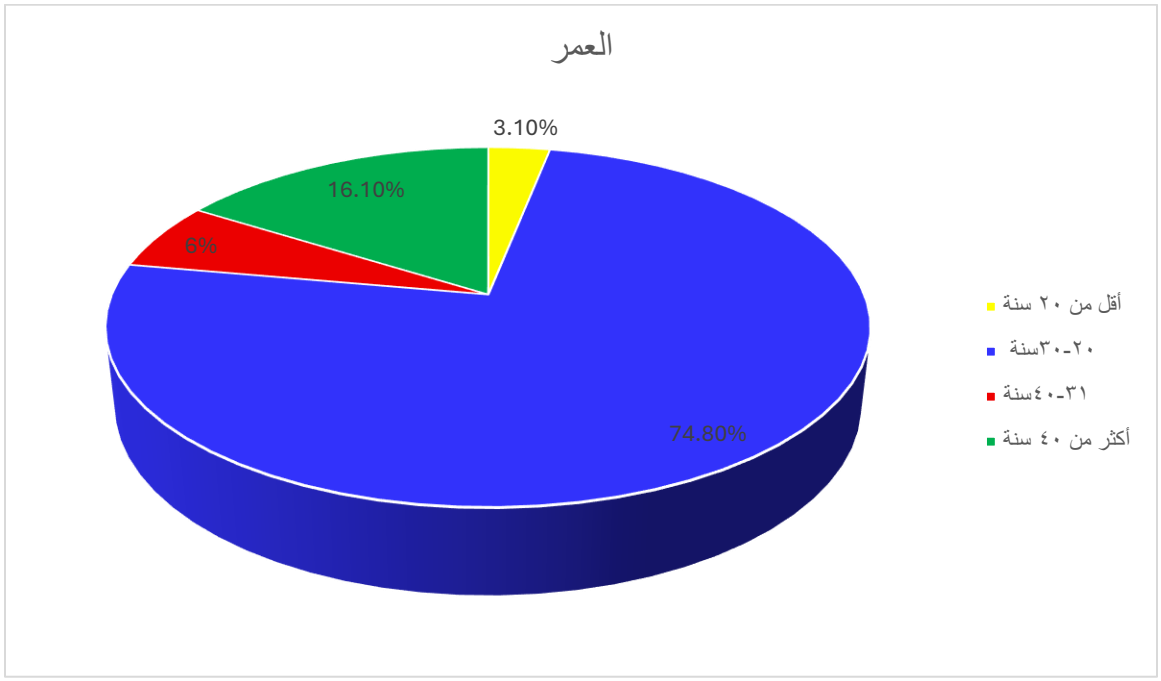
(تاثيرات الأدوية والتعرض للبرد)

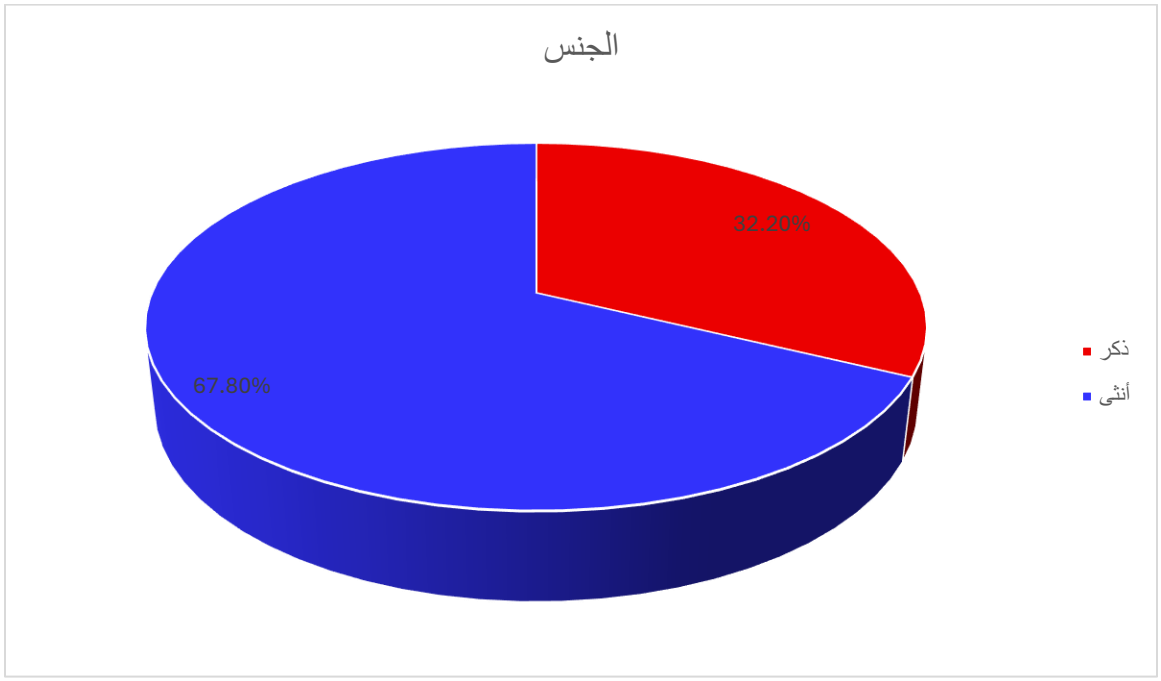
الرسالة الأساسية:

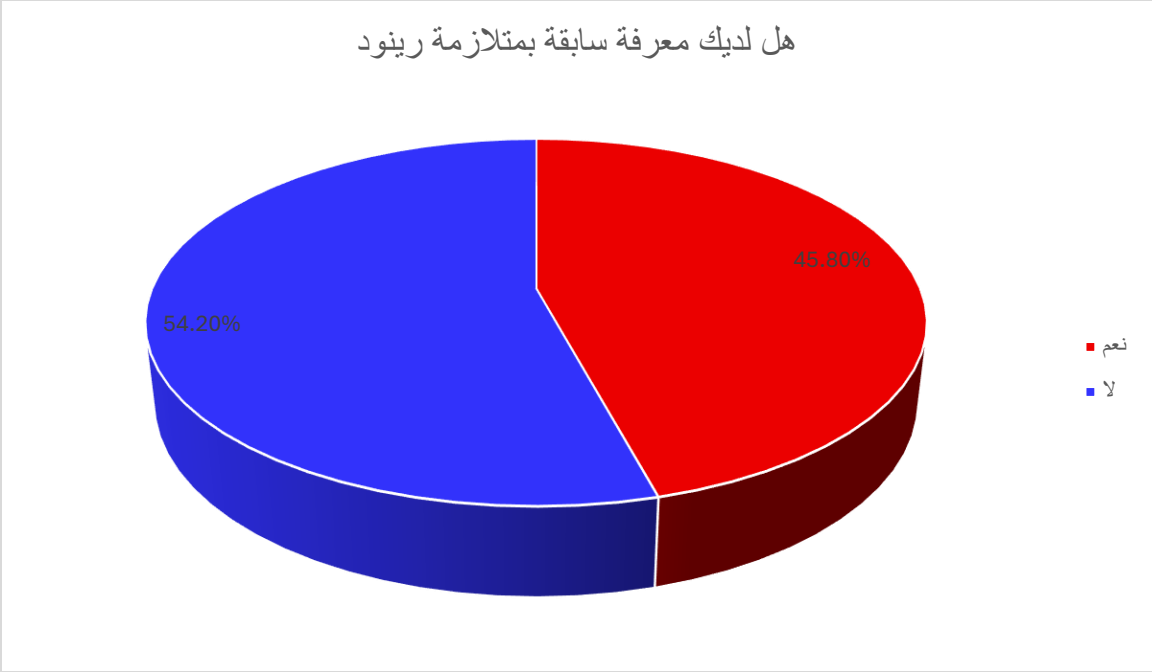
تؤكد هذه الحالة على أهمية:

- أخذ قصة دوائية دقيقة
- الانتباه للتأثيرات الجانبية للأدوية
- ربط الأعراض بالعوامل البيئية

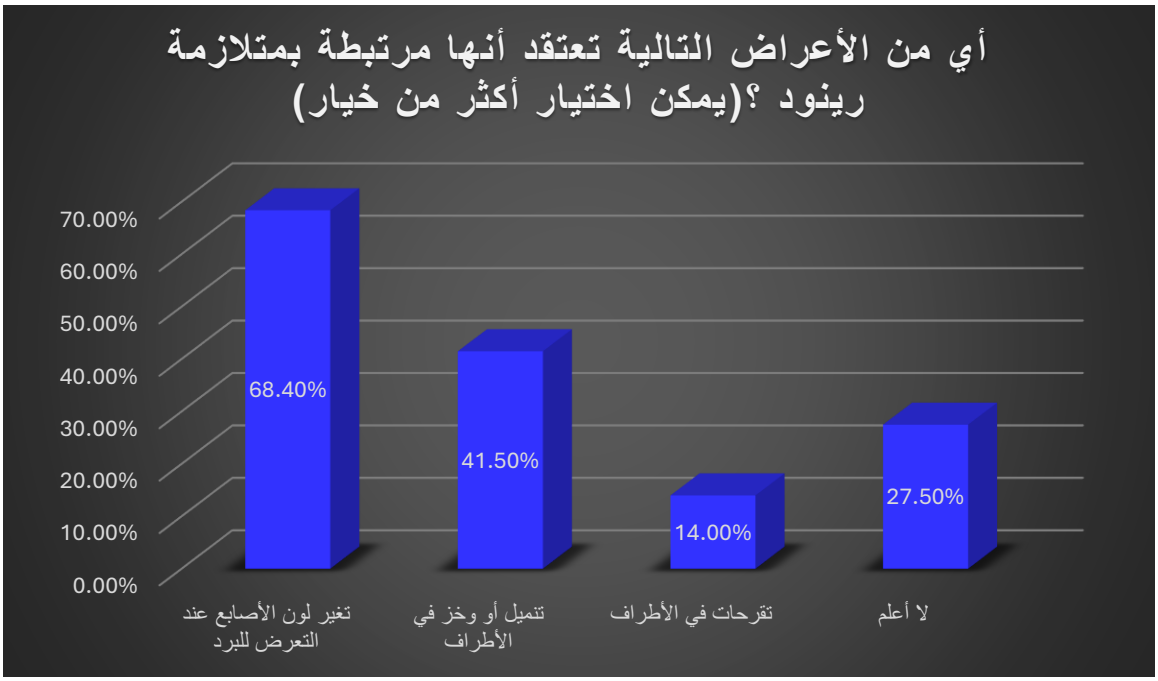
14.2.الاستبيان:

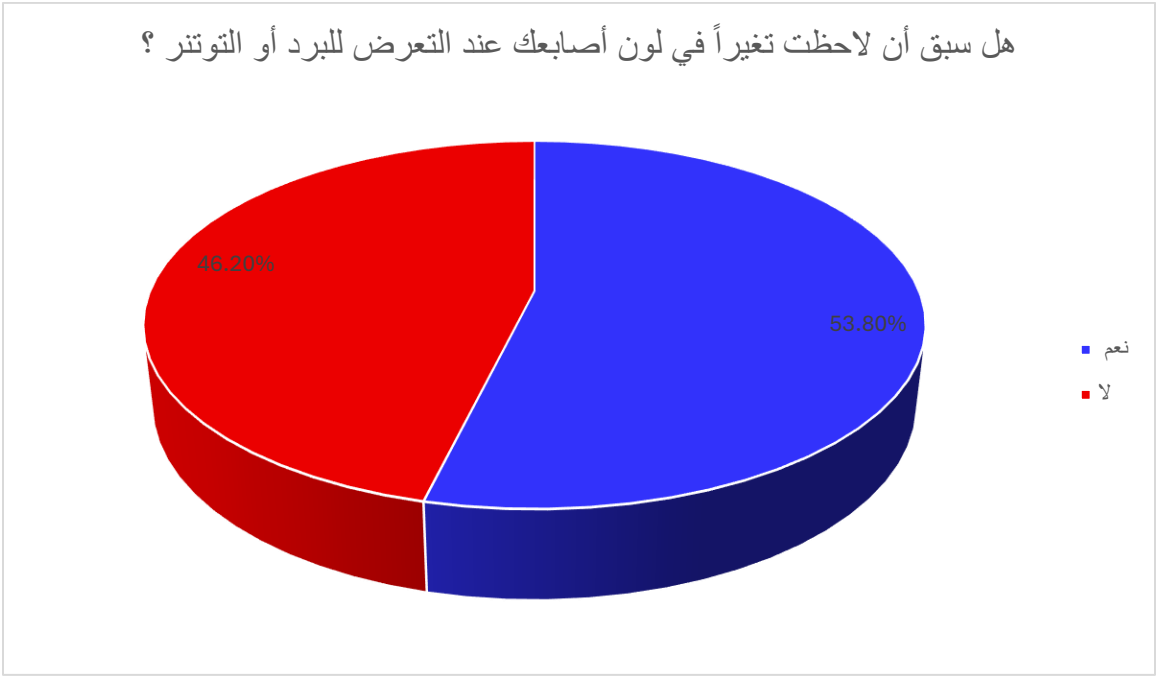


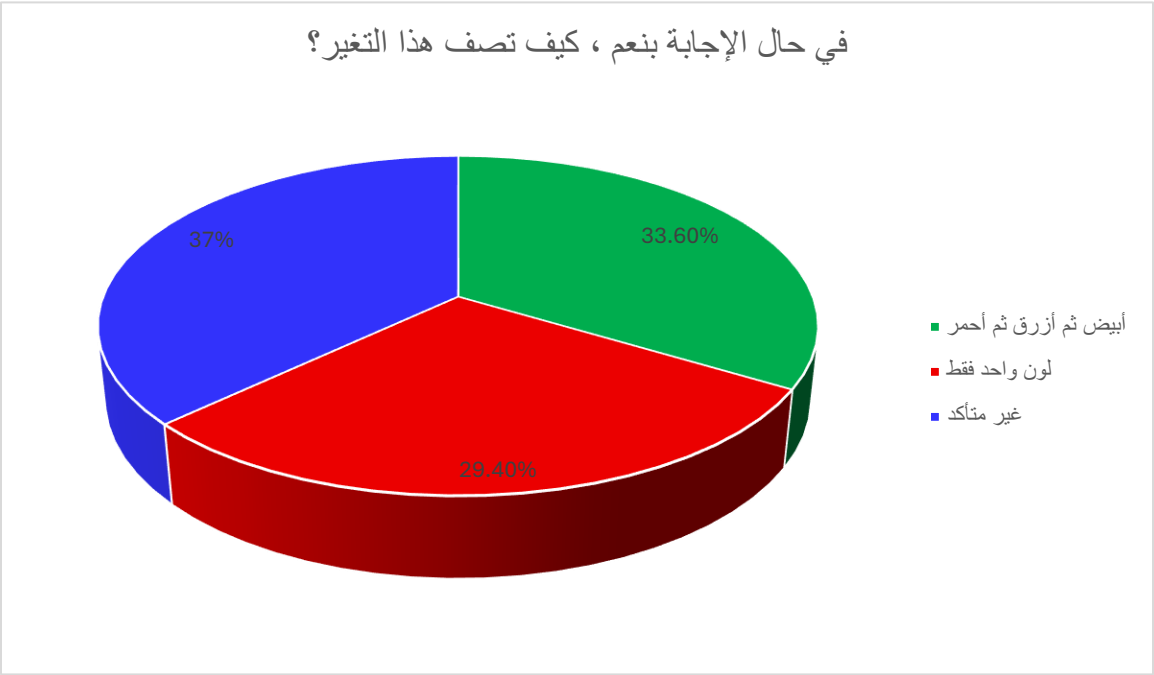



هل لديك معرفة سابقة بمتلازمة رينود
45.80%
54.20%
نعم
لا

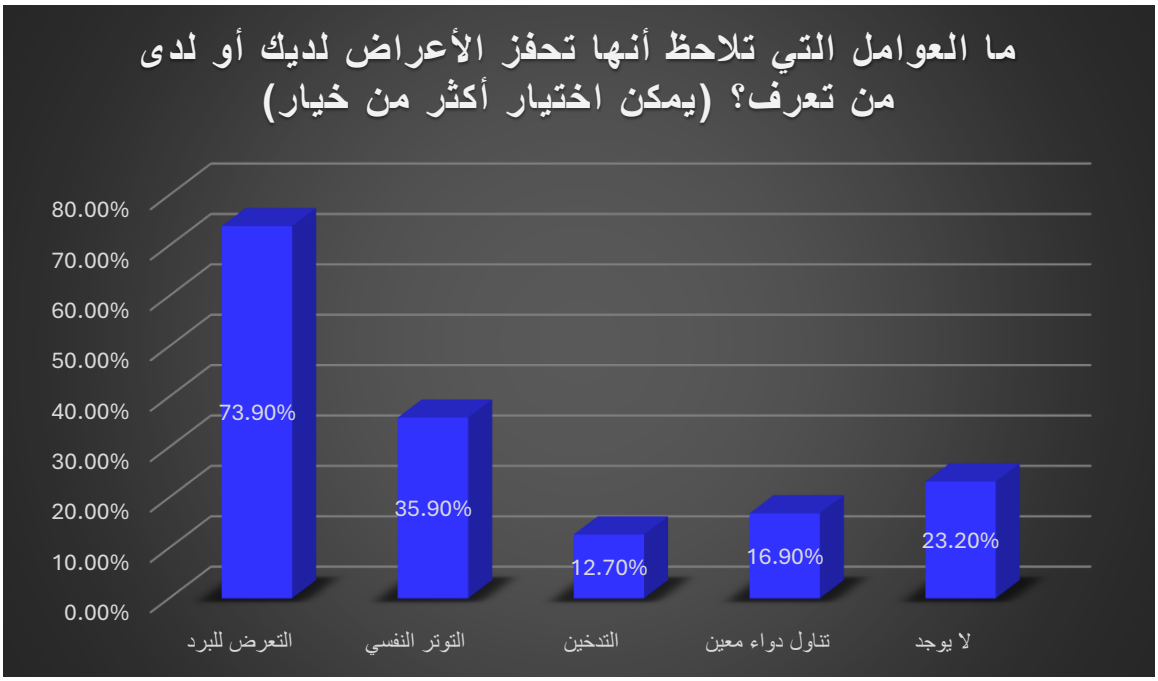

كيف تقيم مستوى معرفتك بمتلازمة رينود؟
7%
31.70%
61.30%
مرتفع
متوسط
منخفض

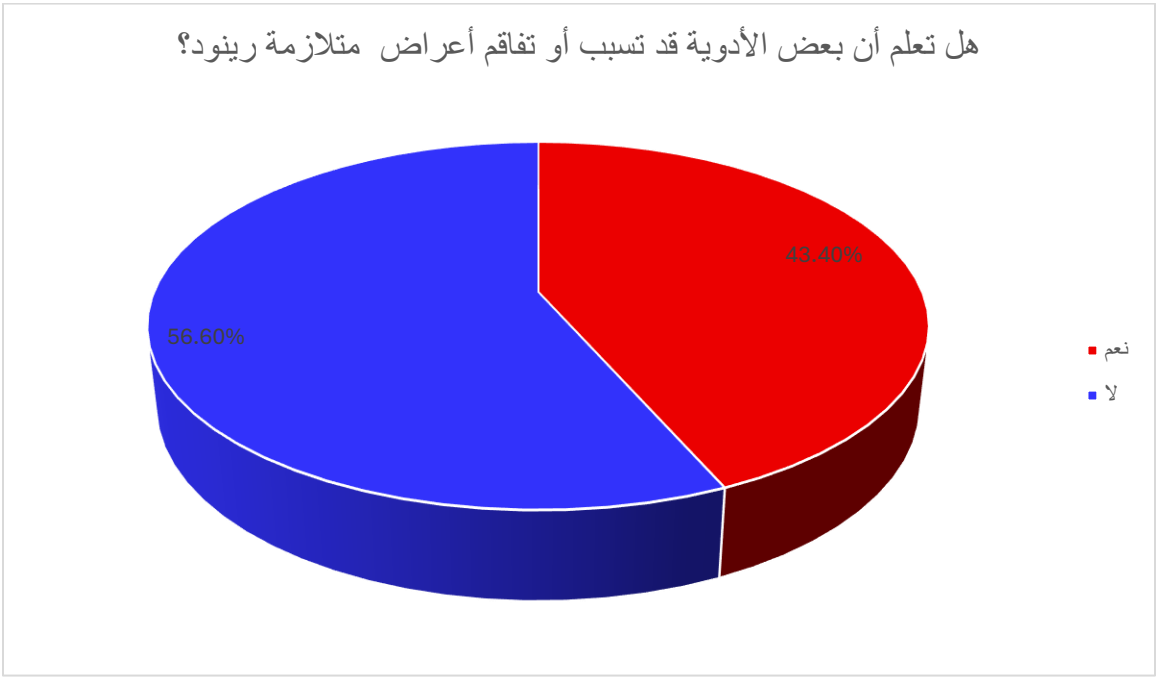

أي من الأعراض التالية تعتقد أنها مرتبطة بمتلازمة رينود ؟(يمكن اختيار أكثر من خيار)
70.00%
60.00%
50.00%
40.00%
30.00%
20.00%
10.00%
0.00%
68.40%
41.50%
14.00%
27.50%
تغير لون الأصابع عند التعرض للبرد
تنميل أو وخز في الأطراف
تقرحات في الأطراف
لا أعلم

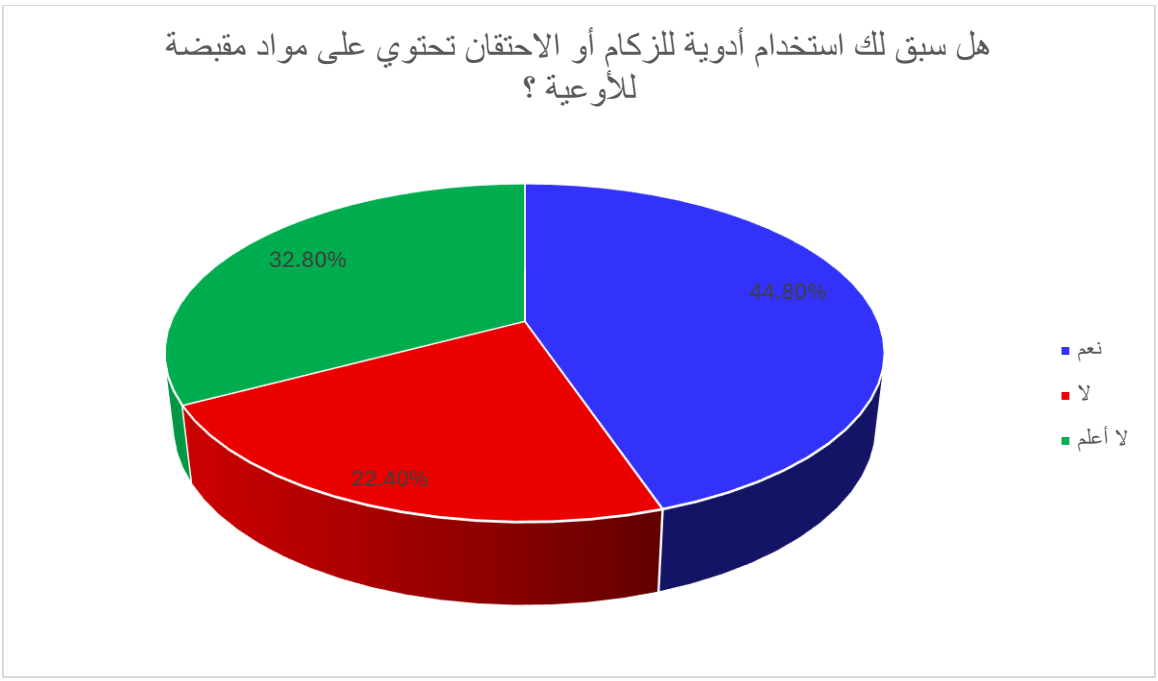

هل سبق أن لاحظت تغيراً في لون أصابعك عند التعرض للبرد أو التوتنر ؟
46.20%
53.80%
نعم
لا

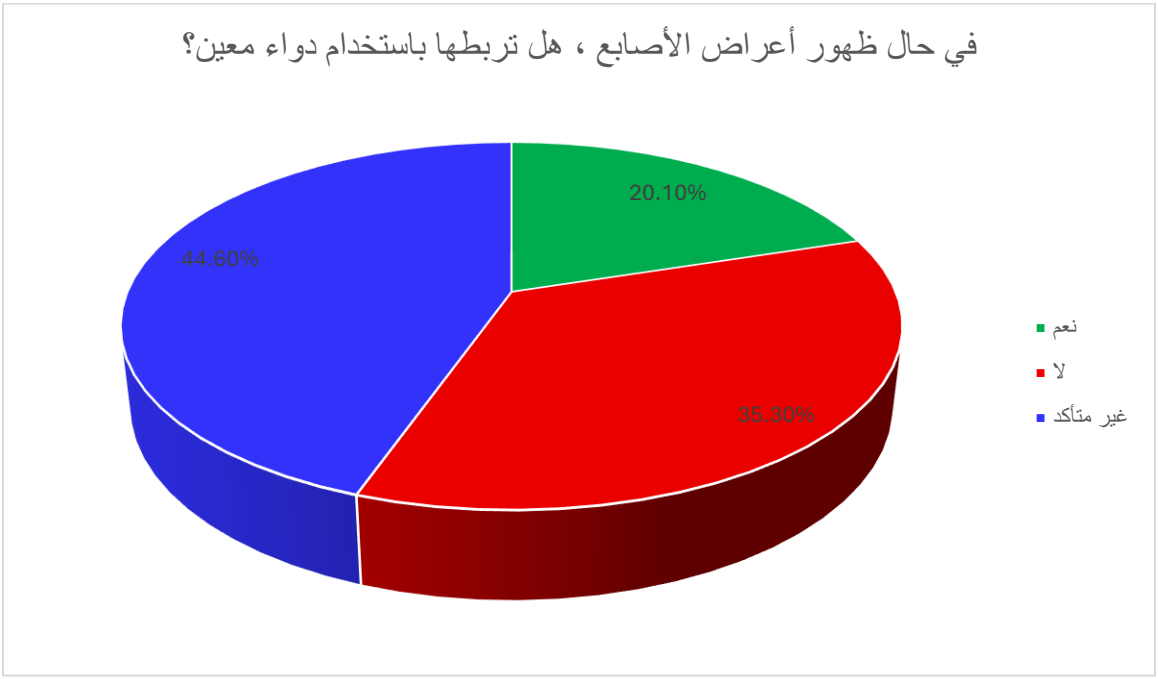

في حال الإجابة بنعم ، كيف تصف هذا التغير؟
37%
33.60%
29.40%
أبيض ثم أزرق ثم أحمر
لون واحد فقط
غير متأكد

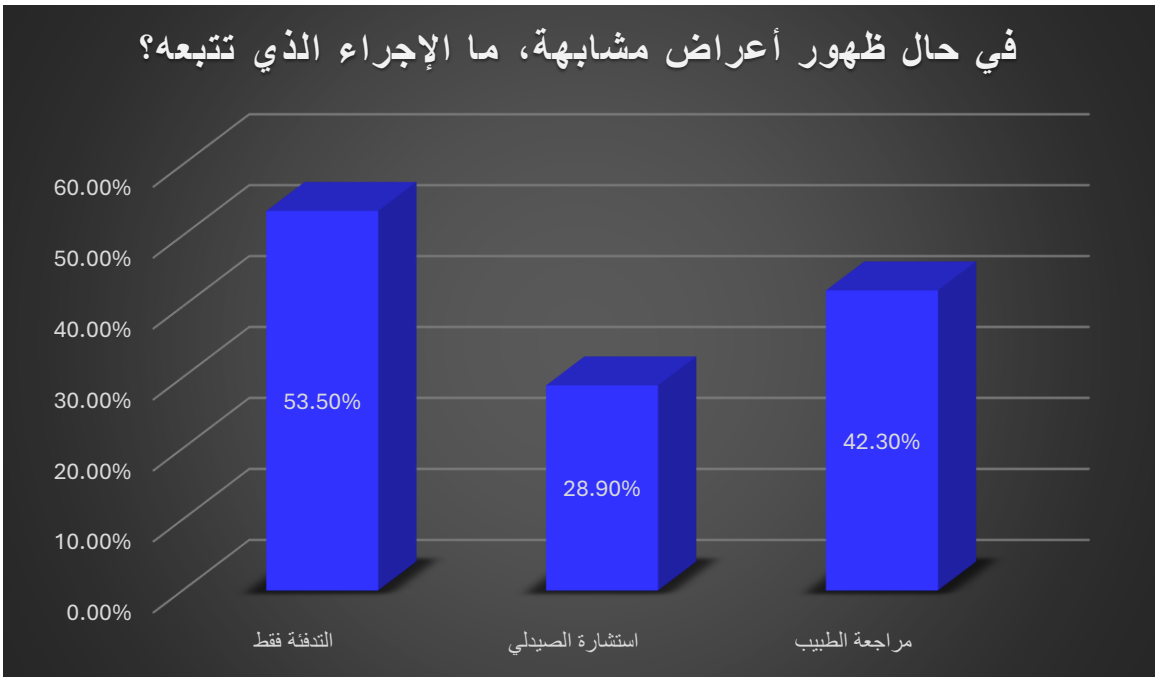

هل تم تشخيصك أو أحد من عائلتك بمتلازمة رينود؟
9.90%
90.10%
نعم
لا

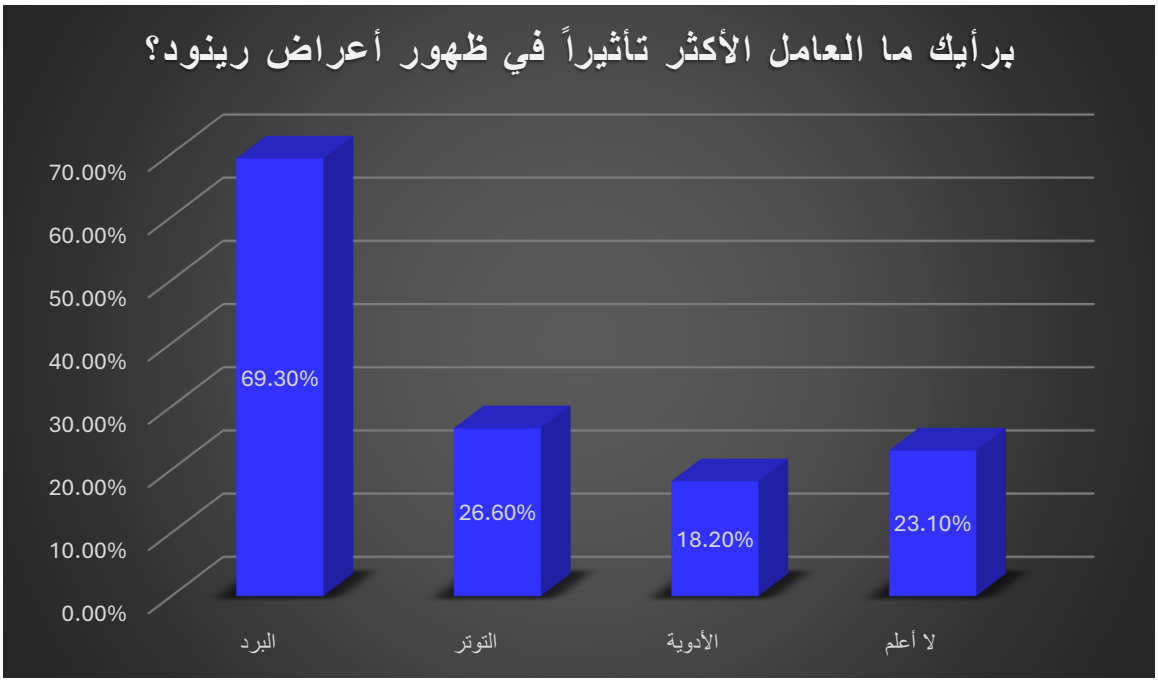

ما العوامل التي تلاحظ أنها تحفز الأعراض لديك أو لدى من تعرف؟ (يمكن اختيار أكثر من خيار)
80.00%
70.00%
60.00%
50.00%
40.00%
30.00%
20.00%
10.00%
0.00%
73.90%
35.90%
12.70%
16.90%
23.20%
التعرض للبرد
التوتر النفسي
التدخين
تناول دواء معين
لا يوجد

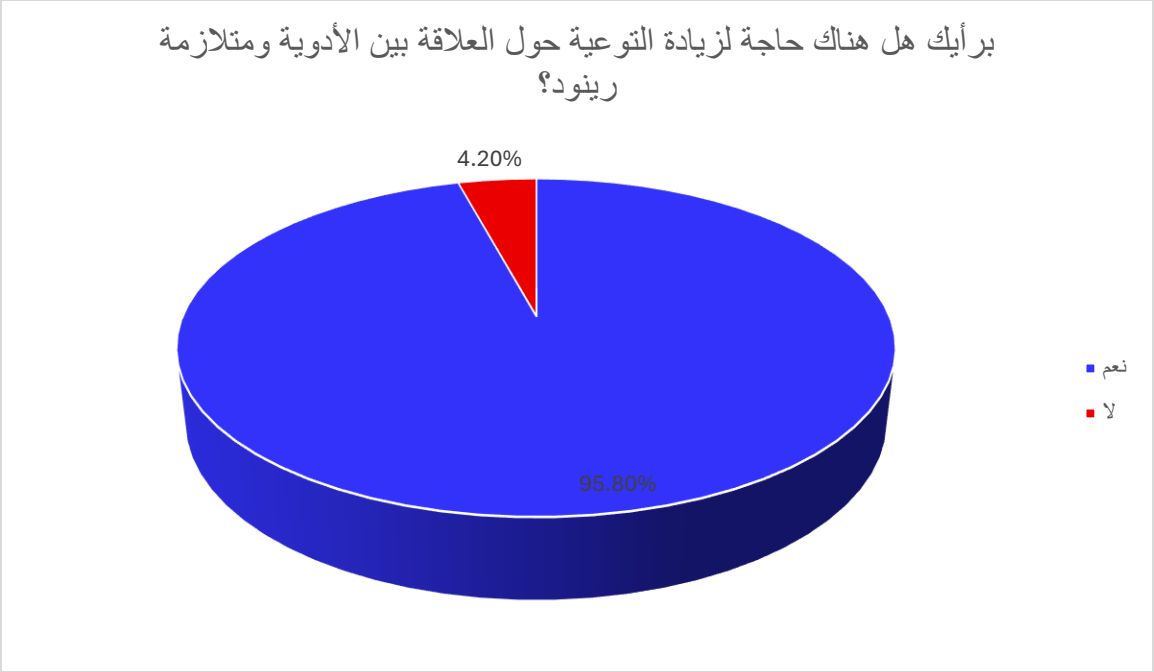

هل تعلم أن بعض الأدوية قد تسبب أو تفاقم أعراض متلازمة رينود؟
43.40%
56.60%
نعم
لا


هل سبق لك استخدام أدوية للزكام أو الاحتقان تحتوي على مواد مقبضة للأوعية ؟
32.80%
44.80%
22.40%
نعم
لا
لا أعلم


في حال ظهور أعراض الأصابع ، هل تربطها باستخدام دواء معين؟
20.10%
44.60%
35.30%
نعم
لا
غير متأكد


في حال ظهور أعراض مشابهة، ما الإجراء الذي تتبعه؟
60.00%
50.00%
40.00%
30.00%
20.00%
10.00%
0.00%
53.50%
28.90%
42.30%
التدفئة فقط
استشارة الصيدلي
مراجعة الطبيب


برأيك ما العامل الأكثر تأثيراً في ظهور أعراض رينود؟
70.00%
60.00%
50.00%
40.00%
30.00%
20.00%
10.00%
0.00%
69.30%
26.60%
18.20%
23.10%
البرد
التوتر
الأدوية
لا أعلم


برأيك هل هناك حاجة لزيادة التوعية حول العلاقة بين الأدوية ومتلازمة رينود؟
4.20%
95.80%
نعم
لا

14.3.استنتاج الاستبيان:

أظهرت نتائج الاستبيان الذي شمل **143مشاركاً** أن الفئة العمرية **30–20سنة** كانت الأكثر مشاركة بنسبة **74.8%**، كما شكّلت **الإناث** النسبة الأكبر من العينة بنسبة **67.8%**.
بيّنت النتائج أن **54.2%** من المشاركين لديهم معرفة سابقة بمتلازمة رينود، في حين قيّم **61.3%** منهم مستوى معرفتهم بالمرض على أنه **متوسط**.كما اعتبر **68.3%** أن أكثر الأعراض شيوعاً هي **تغير لون الأصابع عند التعرض للبرد أو التوتر**.
وأفاد **53.8%** من المشاركين أنهم لاحظوا سابقاً تغيراً في لون الجلد عند التعرض للبرد أو التوتر، بينما أشار **37%** إلى وجود تاريخ عائلي للحالة. كما أن **90.1%** من المشاركين لم يتم تشخيص أي فرد من عائلتهم بمتلازمة رينود.
فيما يتعلق بالعوامل المحرضة للأعراض، اعتبر **73.9%** من المشاركين أن **التعرض للبرد** هو العامل الأكثر شيوعاً في ظهور الأعراض، في حين رأى **69.2%** أن البرد هو العامل الأكثر تأثيراً مقارنة بالعوامل الأخرى.
كما أظهرت النتائج أن **56.6%** لم يستخدموا أدوية سببت أو فاقمت أعراض متلازمة رينود، وأن **44.8%** لم يسبق لهم استخدام أدوية للزكام أو احتقان الأنف تحتوي على مواد قابضة للأوعية الدموية. وعند السؤال عن ارتباط ظهور الأعراض باستخدام دواء معين، كانت النسبة الأعلى (**44.6%**) لمن أجابوا بـ«لا أعلم.»
وفيما يخص الأعراض المرافقة، كانت **البرودة الشديدة في الأطراف** العرض الأكثر شيوعاً بنسبة **53.5%**. كما اعتبر المشاركون أن **البرد** هو العامل الأكثر مساهمة في تفاقم الأعراض بنسبة **69.2%**.
وأخيراً، أظهرت النتائج أن **95.8%** من المشاركين يعتقدون بوجود حاجة إلى زيادة الوعي والتثقيف حول متلازمة رينود وأسبابها وعوامل الخطورة المرتبطة بها.

الخلاصة النهائية :تشير نتائج الاستبيان إلى أن مستوى الوعي بمتلازمة رينود لدى أفراد العينة يقع ضمن المستوى **المتوسط**، مع إدراك جيد لدور البرد كعامل رئيسي في ظهور الأعراض وتفاقمها. كما أظهرت النتائج وجود معرفة مقبولة بالأعراض الأساسية للمرض، إلا أن بعض الجوانب المتعلقة بالتشخيص والعوامل الدوائية ما تزال غير واضحة لدى نسبة من المشاركين. وتؤكد النسبة المرتفعة جداً (**95.8%**) المطالبة بزيادة التوعية الحاجة إلى تنفيذ برامج تثقيفية وصحية لتعزيز المعرفة بمتلازمة رينود والكشف المبكر عنها.

15. الخاتمة:

تُعد متلازمة رينود اضطرابًا وعائيًا شائعًا يتميز بحدوث تشنج وعائي عابر في الأطراف، ويُصنّف إلى شكل أولي حميد وشكل ثانوي يرتبط بأسباب كامنة، من أهمها الأدوية والأمراض الجهازية. أظهرت الأدلة أن العوامل البيئية، وخاصة التعرض للبرد، تلعب دورًا محوريًا في تحريض النوبات

سلّطت الدراسات الضوء على دور الأدوية كسبب مهم وغير مُقدّر بشكل كافٍ في حدوث رينود الثانوية، حيث تم ربط عدة فئات دوائية بهذه الحالة، بما في ذلك حاصرات بيتا، العلاج الكيميائي، الأدوية العصبية، والعلاجات المناعية. وتبيّن أن الآليات المرضية متعددة ومعقدة، وتشمل زيادة النشاط الودي، الخلل البطاني، التأثيرات العصبية، واضطرابات الدوران المجهري، مما يؤدي في النهاية إلى نقص التروية والتقبض الوعائي.
كما أظهرت النتائج أن شدة المتلازمة تختلف باختلاف السبب، حيث تكون الحالات المرتبطة بالعلاج الكيميائي أكثر خطورة وقد تؤدي إلى مضاعفات وعائية شديدة، في حين أن بعض الأدوية الأخرى قد لا تُحدث تأثيرًا سريريًا واضحًا بشكل مستقل. ويبرز هنا دور الدراسات السريرية التي أظهرت أن تأثير بعض الأدوية، مثل حاصرات بيتا، قد يكون أقل مما كان يُعتقد سابقًا، مع بقاء العوامل البيئية كعامل رئيسي.
بناءً على ذلك، تبرز أهمية التقييم الشامل للمريض، بما في ذلك القصة الدوائية، والتفريق بين الأنماط المختلفة للمتلازمة، لتجنب التشخيص الخاطئ. كما يُعد التعرف المبكر على الحالات الدوائية المنشأ أمرًا أساسيًا لتعديل العلاج ومنع المضاعفات. وفي ظل محدودية الأدلة الحالية، تبقى الحاجة قائمة لإجراء المزيد من الدراسات لفهم أعمق لهذه الظاهرة وتحسين استراتيجيات التدبير السريري.

المراجع:

1.Wigley FM, Flavahan NA. 2016. "Raynaud's Phenomenon." *New England Journal of Medicine* 375(6): 556–565.

2.Herrick AL. 2012. "The Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Raynaud Phenomenon." *Nature Reviews Rheumatology* 8(8): 469–479.

3.Maverakis E, Patel F, Kronenberg DG, et al. 2014. "International Consensus Criteria for the Diagnosis of Raynaud's Phenomenon." *Journal of Autoimmunity* 48–49: 60–65.

4.Ingegnoli F, Ughi N, Dinsdale G, et al. 2018. "An Update on the Diagnosis of Raynaud's Phenomenon." *Expert Review of Clinical Immunology* 14(8): 691–700.

5.Herrick AL. 2005. "Pathogenesis of Raynaud's Phenomenon." *Rheumatology* 44(5): 587–596.

6.Block JA, Sequeira W. 2001. "Raynaud's Phenomenon." *Lancet* 357(9273): 2042–2048.

7.Maricq HR, Weinrich MC. 1988. "Diagnosis of Secondary Raynaud's Phenomenon." *Journal of Rheumatology* 15(3): 454–459.

8.Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. 2008. "Autoantibodies and Microvascular Damage Are Independent Predictive Factors for Progression of Raynaud's Phenomenon." *Arthritis & Rheumatism* 58(12): 3902–3912.

9.Flavahan NA. 2008. "A Vascular Mechanistic Approach to Understanding Raynaud Phenomenon." *Nature Reviews Rheumatology* 4(11): 575–583.

10.Cooke JP, Marshall JM. 2005. "Mechanisms of Raynaud's Disease." *Vascular Medicine* 10(4): 293–307.

11.Freedman RR. 2005. "Pathophysiology and Treatment of Raynaud's Phenomenon." *Current Rheumatology Reports* 7(2): 137–144.

12.Kahaleh B. 2004. "Vascular Disease in Scleroderma: Mechanisms of Vascular Injury." *Rheumatic Disease Clinics of North America* 30(2): 255–271.

13.Wigley FM. 2002. "Clinical Practice: Raynaud's Phenomenon." *New England Journal of Medicine* 347(13): 1001–1008.

14.Herrick AL, Matucci-Cerinic M. 2001. "The Emerging Problem of Oxidative Stress and the Role of Antioxidants in Systemic Sclerosis." *Clinical and Experimental Rheumatology* 19(1): 4–8.

15.Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. 2013. "Review: Evidence That Systemic Sclerosis Is a Vascular Disease." *Arthritis & Rheumatism* 65(8): 1953–1962.

16.Maverakis E, Wang EA, Shinkai K, et al. 2015. "Diagnostic Criteria of Ulcers in Systemic Sclerosis." *Journal of Autoimmunity* 59: 27–32.

17.Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. 2008. "Capillaroscopy." *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 22(6): 1093–1108.

18.Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, et al. 2020. "Standardisation of Nailfold Capillaroscopy." *Autoimmunity Reviews* 19(3): 102458.

19.Cutolo M, Melsens K, Wijnant S, et al. 2018. "Nailfold Capillaroscopy in Systemic Sclerosis." *Nature Reviews Rheumatology* 14(11): 683–694.

20.Hughes M, Herrick AL. 2016. "Raynaud's Phenomenon." *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 30(1): 112–132.

21.Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, et al. 2010. "Improving Outcome Prediction of Raynaud's Phenomenon." *Annals of the Rheumatic Diseases* 69(5): 939–944.

22.Herrick AL. 2013. "Contemporary Management of Raynaud's Phenomenon and Digital Ischaemic Lesions." *Current Opinion in Rheumatology* 25(6): 555–561.

23.Hughes M, Snapir A, Wilkinson J, et al. 2020. "Prediction and Management of Raynaud's Phenomenon." *Clinical Medicine* 20(1): 96–99.

24.Pope J. 2007. "The Diagnosis and Treatment of Raynaud's Phenomenon." *Drugs* 67(4): 517–525.

25.Levien TL. 2010. "Advances in the Treatment of Raynaud's Phenomenon." *Vascular Health and Risk Management* 6: 167–177.

26.Thompson AE, Pope JE. 2005. "Calcium Channel Blockers for Primary Raynaud's Phenomenon." *Rheumatology* 44(2): 145–150.

27.Ennis H, Anderson ME, Wilkinson J, Herrick AL. 2016. "Calcium Channel Blockers for Primary Raynaud's Phenomenon." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: CD002069.

28.Rirash F, Tingey T, Pope J. 2017. "Drug-Based Therapy for Raynaud's Phenomenon." *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 18(13): 1377–1393.

29.Roustit M, Blaise S, Allanore Y, et al. 2013. "Phosphodiesterase-5 Inhibitors for the Treatment of Secondary Raynaud's Phenomenon." *Annals of the Rheumatic Diseases* 72(10): 1696–1699.

30.Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, et al. 2010. "Efficacy of Sildenafil in Secondary Raynaud's Phenomenon." *Rheumatology* 49(12): 2420–2428.

31.Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. 2005. "Sildenafil in the Treatment of Raynaud's Phenomenon Resistant to Vasodilatory Therapy." *Circulation* 112(19): 2980–2985.

32.Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, et al. 1994. "Oral Iloprost Treatment in Raynaud's Phenomenon." *Arthritis & Rheumatism* 37(10): 1528–1533.

33.Pope JE, Fenlon D, Thompson A, et al. 2000. "Iloprost and Cisaprost for Raynaud's Phenomenon." *Cochrane Database of Systematic Reviews* CD000953.

34.Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. 1992. "Intravenous Iloprost Infusion in Patients with Raynaud Phenomenon Secondary to Systemic Sclerosis." *Annals of Internal Medicine* 116(3): 199–206.

35.Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. 2004. "Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: Prevention by Bosentan." *Arthritis & Rheumatism* 50(12): 3985–3993.

36.Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. 2011. "Bosentan Treatment of

Digital Ulcers Related to Systemic Sclerosis." *Annals of the Rheumatic Diseases* 70(1): 32–38.

37.Denton CP, Hughes M, Gak N, et al. 2016. "BSR and BHPR Guideline for the Treatment of Systemic Sclerosis." *Rheumatology* 55(10): 1906–1910.

38.Herrick AL. 2005. "Pathogenesis of Raynaud's Phenomenon." *Rheumatology* 44(5): 587–596.

39.Flavahan NA. 2015. "A Vascular Mechanistic Approach to Understanding Raynaud Phenomenon." *Nature Reviews Rheumatology* 11(3): 146–158.

40.Freedman RR. 1991. "The Role of Stress and Cold Exposure in Raynaud's Disease." *Arthritis and Rheumatism* 34(3): 336–340.

41.Hughes M, Herrick AL. 2016. "Raynaud's Phenomenon." *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 30(1): 112–132.

42.Wigley FM, Flavahan NA. 2016. "Raynaud's Phenomenon." *New England Journal of Medicine* 375(6): 556–565.

43.Steiner A, Seegmiller J, Schnitzer TJ. 2016. "Drug-Induced Raynaud's Phenomenon: Beyond β-Adrenoceptor Blockers." *British Journal of Clinical Pharmacology* 82(1): 6–16.

44.Khouri C, Blaise S, Carpentier P, Villier C, Cracowski JL, Roustit M. 2016. "Drug-Induced Raynaud's Phenomenon: A Systematic Review." *British Journal of Clinical Pharmacology* 82(1): 6–16.

45.Block JA, Sequeira W. 2001. "Raynaud's Phenomenon." *Lancet* 357(9273): 2042–2048.

46.Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. 2008. "Autoantibodies and Microvascular Damage as Predictive Factors." *Arthritis & Rheumatism* 58(12): 3902–3912.

47.Denton CP, Khanna D. 2017. "Systemic Sclerosis." *Lancet* 390(10103): 1685–1699.

48.Khouri C, Blaise S, Roustit M, Cracowski JL. 2016. "Drug-Induced Raynaud's Phenomenon." *British Journal of Clinical Pharmacology* 82(1): 6–16.

49.Belch JJF, Ho M. 1996. "Pharmacotherapy of Raynaud's Phenomenon." *Drugs* 52(5): 682–695.
Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski JL. 2013.

50."Phosphodiesterase-5 Inhibitors for Secondary Raynaud's Phenomenon." *Annals of the Rheumatic Diseases* 72(10): 1696–1699.

51.Wigley FM. 2002. "Clinical Practice: Raynaud's Phenomenon." *New England Journal of Medicine* 347(13): 1001–1008.

52.Thompson AE, Pope JE. 2005. "Calcium Channel Blockers for Primary Raynaud's Phenomenon." *Rheumatology* 44(2): 145–150.

53.Belch JJF, Ho M. 1996. "Pharmacotherapy of Raynaud's Phenomenon." *Drugs* 52(5): 682–695.

54.Cooke JP, Marshall JM. 2005. "Mechanisms of Raynaud's Disease." *Vascular Medicine* 10(4): 293–307.

55.Flavahan NA. 2008. "A Vascular Mechanistic Approach to Understanding Raynaud Phenomenon." *Nature Clinical Practice Rheumatology* 4(11): 575–583.

56.Cracowski JL, Roustit M. 2016. "Current Methods to Assess Drug-Induced Raynaud's Phenomenon." *Vascular Pharmacology* 80: 29–33.

57.Bégin P, Bergeron J, Lemieux J. 2014. "Peripheral Vascular Toxicity Associated with Anticancer Agents." *Current Oncology* 21(4): e630–e638.

58.Bruni C, Guiducci S, Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. 2017. "Digital Vascular Damage in Systemic Sclerosis and Drug-Induced Vasculopathy." *Autoimmunity Reviews* 16(6): 630–636.

59.Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. 1981. "A Method for Estimating the Probability of Adverse Drug Reactions." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 30(2): 239–245.

60.Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. 2018. "Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade." *New England Journal of Medicine* 378(2): 158–168.

61.Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. 2018. "Management of Immune-Related Adverse Events." *Journal of Clinical Oncology* 36(17): 1714–1768.

62.Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. 2017. "Managing Toxicities Associated with Immune Checkpoint Inhibitors." *Oncologist* 22(10): 1230–1240.

63.Layton A. 2009. "The Use of Isotretinoin in Acne." *Dermatologic Therapy* 22(5): 393–404.

64.Lee YH, Scharnitz TP, Muscat J, et al. 2016. "Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy." *JAMA Dermatology* 152(1): 35–44.

65.Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, et al. 2018. "Risk of Adverse Events with Isotretinoin." *British Journal of Dermatology* 178(1): 76–85.

66.Rademaker M. 2010. "Isotretinoin: Dose, Duration and Relapse." *Australasian Journal of Dermatology* 51(4): 285–289.

67.Bremner JD, Shearer KD, McCaffery PJ. 2012. "Retinoic Acid and Neurovascular Effects." *Progress in Neurobiology* 96(3): 407–423.

68**.** Bremner JD, McCaffery P. 2008. "The Neurobiology of Retinoic Acid in Affective Disorders." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32(2): 315–331.

69.Maverakis E, Patel F, Kronenberg DG, et al. 2014. "International Consensus Criteria for the Diagnosis of Raynaud's Phenomenon." *Journal of Autoimmunity* 48–49: 60–65.

70.Herrick AL. 2012. "The Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Raynaud Phenomenon." *Nature Reviews Rheumatology* 8(8): 469–479.

71.Denton CP, Khanna D. 2017. "Systemic Sclerosis." *Lancet* 390(10103): 1685–1699.

72.Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. 2008. "Capillaroscopy." *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 22(6): 1093–1108.

73. Ingegnoli F, Ughi N, Dinsdale G. 2018. "An Update on the Diagnosis of Raynaud's Phenomenon." *Expert Review of Clinical Immunology* 14(8): 691–700.

74.Fett N. 2016. "Eosinophilic Fasciitis." *Current Rheumatology Reports* 18(12): 72.

75.Lakhanpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, Doyle JA, Moore SB. 1988. "Eosinophilic Fasciitis." *Annals of Internal Medicine* 109(6): 505–511.

76.Vayssairat M. 2010. "Cryoglobulinemia and Vascular Manifestations." *Journal of Vascular Medicine* 15(4): 251–258.

77.Wigley FM, Herrick AL, Flavahan NA. 2022. "Raynaud Phenomenon and Mimicking Disorders." *Nature Reviews Rheumatology* 18(4): 208–223.

78.Allanore Y, Simms R, Distler O, et al. 2015. "Systemic Sclerosis." *Nature Reviews Disease Primers* 1:15002.

79.Khouri C, Roustit M, Blaise S, Cracowski JL. 2016. "Drug-Induced Raynaud's Phenomenon: Beyond β-Adrenoceptor Blockers." *British Journal of Clinical Pharmacology* 82(1): 6–16.

80.Marshall AJ, Roberts CJ, Barritt DW. 1976. "Raynaud's Phenomenon as Side Effect of Beta-Blockers in Hypertension." *British Medical Journal* 1(6024): 1498–1499.

81. Coffman, John D., and H. M. Rasmussen. 1985. "Effects of Beta-Adrenoreceptor-Blocking Drugs in Patients with Raynaud's Phenomenon." *Circulation* 72(3): 466–470. PMID: 2861920.

82. Hansen, Steen W., N. Olsen, and N. Rossing. 1990. "Vascular Toxicity and the Mechanism Underlying Raynaud's Phenomenon in Patients Treated with Cisplatin, Vinblastine and Bleomycin." *Annals of Oncology* 1(4): 289–292.

83. Khouri, Charles, Sophie Blaise, Patrick Carpentier, Céline Villier, Jean-Luc Cracowski, and Matthieu Roustit. 2016. "Drug-Induced Raynaud's Phenomenon:

Beyond β-Adrenoceptor Blockers." *British Journal of Clinical Pharmacology* 82(1): 6–16. DOI: 10.1111/bcp.12912.

84.Steiner JA, Cooper R, Gear JS. 1987. "Beta-Blockers and Raynaud's Phenomenon." *British Journal of Clinical Pharmacology* 24(5): 661–665.

85.Coffman JD, Rasmussen HM. 1985. "Effects of Propranolol and Labetalol in Primary Raynaud's Phenomenon." *American Heart Journal* 109(6): 1265–1271.

86.Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. 2005. "Sildenafil in the Treatment of Raynaud's Phenomenon Resistant to Vasodilatory Therapy." *Circulation* 112(19): 2980–2985.

87.Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, et al. 2010. "Efficacy of Sildenafil in Secondary Raynaud's Phenomenon." *Rheumatology* 49(12): 2420–2428.

88.Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. 1992. "Intravenous Iloprost Infusion in Patients with Raynaud Phenomenon Secondary to Systemic Sclerosis." *Annals of Internal Medicine* 116(3): 199–206.

89.Korn JH, Mayes M, Matucci-Cerinic M, et al. 2004. "Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: Prevention by Bosentan." *Arthritis & Rheumatism* 50(12): 3985–3993.

90.Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. 1981. "A Method for Estimating the Probability of Adverse Drug Reactions." *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 30(2): 239–245.

91.The Uppsala Monitoring Centre. 2018. "WHO-UMC Causality Assessment System.