

## مقایسه ی اثرات درمانی و عوارض جانبی متوتریکسات و داکسی سایکلین در بیماران آرتریت روماتوئید

### چکیده

**مقدمه:** اثرات درمانی متوتریکسات (MTX) و داکسی سایکلین (DOX) در بیماران آرتریت روماتوئید (RA) شناخته شده است. تاکنون، درباره ی مقایسه ی اثرات این دو دارو در درمان آرتریت روماتوئید بررسی های محدودی انجام گرفته است. این پژوهش آینده نگر دو سویه کور تصادفی برای این منظور طراحی شده است. **روش کار:** از آغاز تیرماه ۱۳۸۲ تا پایان تیرماه ۱۳۸۳، بیماران با بیماری آرتریت روماتوئید فعال در این پژوهش وارد شدند. بیماران به دو گروه تصادفی (۵۰ نفر در هر گروه) بخش شده و ۱۶ هفته پیگیری شدند. در طی این پژوهش، همه ی بیماران مجاز به استفاده از پردنیزولون کمتر از ۱۰ میلی گرم در روز بودند. گروه نخست، داکسی سایکلین خوراکی ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز و گروه دوم، متوتریکسات خوراکی ۷/۵ میلی گرم در هفته دریافت کردند. همه ی بیماران در آغاز و سپس هر چهار هفته از نظر یافته های بالینی مانند، شمار مفصل های متورم و حساس، شاخص مفصلی ریتیچی، مدت خشکی صبحگاهی، میزان درد بر پایه ی خط کش VAS، آزمون گریپ (توان چنگ زدن) و متغیرهای آزمایشگاهی چون، هموگلوبین، پلاکت، گلبول سفید، ESR، CRP و فاکتور روماتوئید، بررسی شدند. **یافته ها:** سی و نه بیمار در هر گروه متوتریکسات و داکسی سیکلین آزمون را به پایان رساندند. ویژگی های مردم شناختی، بالینی و پایه در دو گروه یاد شده همانند بودند. در گروه متوتریکسات و داکسی سیکلین پاسخ درمانی از نظر متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی در هفته ی شانزدهم نسبت به مقادیر پایه از نظر آماری معنی دار بود. از نظر مقایسه ی میان این دو گروه جز در میزان درد (خط کش VAS) که، در گروه متوتریکسات میزان بهبودی بیشتر بود ( $p < 0/009$ )، در دیگر

دکتر زهرا ذاکری\*،  
دکتر هوشنگ سنگدل\*،  
دکتر علی اصغر کوثری\*\*،  
دکتر محمد رضا  
تابان صادقی\*\*،  
\*استادیار گروه داخلی،  
\*\*متخصص بیماری های  
داخلی، دانشگاه علوم پزشکی  
زاهدان

#### نویسنده مسوول:

دکتر زهرا ذاکری  
دانشگاه علوم پزشکی زاهدان،  
دفتر گروه روماتولوژی  
تلفن: ۰۵۴۱-۳۲۱۷۵۷۰

#### E-mail:

z\_zakeri@yahoo.com

زهره ذاکری، هوشنگ سندگل، علی اصغر کوثری، محمد رضا تابان صادقی

یافته های آزمایشگاهی و بالینی، تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. عوارض جانبی خفیف در گروه داکسی سایکلین بیشتر از گروه متوتریکسات بود (۱۸ نفر در گروه داکسی سایکلین و ۱۱ نفر در گروه متوتریکسات ( $p < 0.001$ ) ولی عوارض وخیم منجر به خروج از بررسی، در دو گروه تفاوت آماری معنی دار نداشت. نتیجه: متوتریکسات، در مهار درد بیمار بر داکسی سایکلین برتری دارد، اما از دیگر دیدگاه ها، اختلاف آماری چشمگیر دیده نشد. همچنین، عوارض جانبی خفیف داکسی سایکلین بیشتر از متوتریکسات بوده و عوارض وخیم در هر دو گروه یکسان بود.

**کلید واژه ها:** آرتريت روماتويد، متوتریکسات، داکسی سایکلین، درمان

## مقدمه

متوتریکسات و آزاتیوپرین شده است [۱۲-۱۴]. واکاوی پژوهش های انجام شده، اثرات داروهای تعدیل کننده ی سیر بیماری را در کوتاه مدت به اثبات رسانده است [۱۵-۱۸]. بررسی هایی گوناگون در مقایسه ی اثرات این داروها انجام شده است که، یافته های متفاوت داشته است [۱۴، ۱۱۸]. در یک متآنالیز در سال ۱۹۹۰، از ۶۶ پژوهش، تفاوتی درباره ی اثرات کوتاه مدت برخی داروهای DMARDs مشاهده نشده است [۱۱]. همچنین، استفاده از درمان ترکیبی با دو دارو در مراحل نخست بیماری موثرتر از درمان تک دارویی بوده است [۱۸-۲۰]. در این موارد، ترکیب متوتریکسات با سولفاسالازین، هیدروکسی کلروکین، سیکلوسپورین و عامل نکروز دهنده ی تومور (TNF)، بهترین ترکیب بوده و پرهیز از ترکیب آزاتیوپرین، طلای خوراکی یا پنی سیلامین پیشنهاد شده است [۲۰، ۱۹]. همچنین، در موارد شدید بیماری، می توان از ترکیب سه دارو استفاده کرد [۲۰] که، در این موارد، ترکیب متوتریکسات با هیدروکسی کلروکین، و سولفاسالازین یا ترکیب متوتریکسات با سیکلوسپورین و

آرتريت روماتويد (RA)، شایع ترین بیماری التهابی روماتیسمی با شیوع در حدود یک درصد افراد جامعه است [۲، ۱] که در زنان سه برابر بیشتر از مردان دیده می شود [۴، ۳]. آرتريت روماتويد یک بیماری مزمن و پیشرونده با درگیری چند دستگاه بدن است که، به دلیل کاهش توانایی در فعالیت های شغلی و فردی، در صورت درمان نشدن، موجب از کار افتادگی [۵-۷] و هزینه های گزاف درمانی شده، سالیانه بار مالی فراوان را به اقتصاد کشورها وارد می سازد و با افزایش مرگ و میر [۶، ۵] و ناتوانی همراه است [۶، ۳]. با توجه به فیزیوپاتولوژی و سیر ویرانگر بیماری [۶]، افزون بر استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) [۷] و استروئیدها که، برای مهار درد و التهاب به کار می رود [۹، ۸]، توصیه به استفاده ی هر چه زودتر [۱۰-۱۲] از داروهای ضد روماتیسمی تعدیل کننده ی سیر بیماری (DMARDs) مانند، کلروکین، دی پنیسیلامین، ترکیبات طلا، سولفاسالازین،

### مقایسه ی اثرات درمانی و عوارض جانبی متوتریکسات و داکسی سیکلین در بیماران آرتریت روماتوئید

روماتیسم، به عنوان درمان استاندارد تعدیل کننده ی سیر بیماری در درمان آن به کار رفته است [۱۴]. با توجه به منابع محدود علمی در باره اثرات درمانی و عوارض جانبی داکسی سایکلین [۳۳،۲۴]، لازم است در یک بررسی مهار شده، اثرات درمانی، میزان پاسخ به درمان و عوارض جانبی این دارو با متوتریکسات مقایسه شود.

#### مواد و روش

بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید شناخته شده (بر پایه ی معیارهای کالج روماتولوژی امریکا) مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان خاتم الانبیاء زاهدان که به شرکت در این بررسی تمایل داشتند با داشتن شرایط زیر، به بررسی وارد شدند. سن آغاز بیماری پس از ۱۶ سال بود (آرتریت روماتوئید بزرگسالان) و سن بیمار بیشتر از ۱۷ سال بود، بیماری آرتریت روماتوئید، فعال بود (مشخصه ی فعال بودن بیماری وجود دست کم سه معیار از موارد زیر بود: سه مفصل متورم یا بیشتر در معاینه، سه مفصل دردناک یا بیشتر در معاینه، خشکی صبحگاهی بیشتر از ۴۵ دقیقه و ESR ساعت نخست، بیشتر از ۲۶ میلی متر)، کمتر از ۱۰ سال از آغاز بیماری گذشته بود، رده ی فعالیت بیماری برپایه ی معیارهای Stein Brocker [۳۲] یک تا سه بود، بیمار داروهای گروه دوم را دریافت نکرده بود یا در صورت مصرف کلروکین، دست کم سه ماه و آزاتیوپرین یا متوتریکسات، دست کم دو ماه از

هیدروکسی کلروکین، سودمند شناخته شده است [۲۱]. همچنین، با توجه به دیدگاه دخالت علل عفونی در سبب شناختی (پاتوژنز) آرتریت روماتوئید، در گذشته داروهای خانواده ی تتراسیکلین، به عنوان داروهای ضد آرتریت روماتوئید به کار می رفتند. مقداری از خاصیت تتراسیکلین ها در درمان آرتریت روماتوئید ناشی از اثر آنتی بیوتیکی آنهاست [۲۱-۲۳]. اثرات غیر آنتی بیوتیکی این داروها عبارت هستند از: مهار مستقیم متالوپروتئیناز ماتریکس، مهار پروکلاژناز، کاهش تولید IgM و IgA، کاهش تولید انترفرون و عامل نکروز دهنده ی تومور و تنظیم واسطه های التهابی [۲۲-۳۱]. بررسی های بیشماری در باره ی اثرات درمانی بالینی و آزمایشگاهی تتراسیکلین ها در مقایسه با دیگر داروها در این بیماری انجام شده است [۲۳]. متآنالیز این پژوهش ها نشان داد که تتراسیکلین ها به ویژه، مینوسیکلین، سبب بهبود بالینی و آزمایشگاهی در فعالیت بیماری می گردند، در حالی که اثری سودمند بر تغییرات پرتوشناختی نداشتند [۳۰،۲۹]. از میان داروهای ضد روماتیسمی تعدیل کننده ی سیر بیماری، متوتریکسات به فراوانی برای تعدیل سیر بیماری آرتریت روماتوئید به کار می رود، که در پژوهش های پیشین، با دارونما مقایسه شده و برتری آن به اثبات رسیده است [۱۲،۸،۷]. متوتریکسات، به دلیل اثرات درمانی مناسب و دسترسی آسان، به گونه ای گسترده از سوی متخصصان بیماری های

قطع آن گذشته و در صورت مصرف پردنیزولون، میزان آن حداکثر ۱۰ میلی گرم در روز بود. معیارهای عدم پذیرش بیمار، شامل موارد زیر بود: رده ی فعالیت بیماری چهار [۳۲]، بیماری حاد یا مزمن عفونی، بارداری یا تمایل به باردار شدن در طی دوره ی درمان در زنان، پیشینه ی بیماری کبدی یا مختل بودن آزمون های کارکرد کبدی، پیشینه ی بیماری کلیوی یا کراتینین بیشتر از ۱/۵ میلی گرم در دسی لیتر، آزمایش های خونی مختل کننده (پلاکت کمتر از صد هزار، گلبول سفید زیر ۳۵۰۰ در دسی لیتر و سلول های پلی مورف زیر ۱۵۰۰ در دسی لیتر)، بیماری ریوی فعال و بیماری قلبی مهار نشده. نمونه گیری به صورت تصادفی و دو سویه کور انجام گرفت. بیماران به دو گروه دریافت کننده ی متوتریکسات و داکسی سایکلین بخش شدند. همه ی بیماران، در آغاز ورود و سپس، هر چهار هفته یک بار تا پنج نوبت دیگر (روی هم رفته، به مدت ۱۶ هفته) معاینه شدند. از بیماران دارای شرایط، افرادی که آماده ی همکاری بودند، به پژوهش وارد شدند. هر بیمار، پیش از ورود به پژوهش، از چگونگی انجام آن آگاه شده و پس از امضای رضایت نامه، به بررسی وارد شد. بررسی ها در همه ی روزهای هفته (بجز روزهای تعطیل) از ساعت ۹ تا ۱۱ در درمانگاه روماتولوژی انجام شد. به بیماران اجازه استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی با میزان ضد درد و پردنیزولون خوراکی با میزان کمتر از ۱۰ میلی گرم در روز داده شد. به بیماران

توضیح داده شد که، میزان داروی مصرفی را هنگام پژوهش تغییر نداده و در صورت عدم پاسخ بالینی مورد نظر، با اجازه ی پزشک از پژوهش خارج شوند. در مدت بررسی، برای هیچیک از بیماران تزریق درون مفصلی انجام نشد. بیماران به طور تصادفی به دو گروه بخش شده، گروه نخست، با متوتریکسات ۲/۵ میلی گرم سه بار در هفته (پنج شنبه شب، بامداد جمعه، جمعه شب) و گروه دوم، با کپسول داکسی سایکلین ۱۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت در همه ی روزهای هفته، درمان شدند. همه داروها، در درون کپسول های یک رنگ و یک شکل قرار داده شده بود. به همه ی بیماران، هر ماه یک جعبه ی بزرگ و یک جعبه ی کوچک دارای جمعا ۵۶ کپسول یک شکل و یک رنگ برای مصرف بامداد و شب در همه ی روزهای هفته داده شد (۱۲ عدد، در جعبه ی کوچک برای مصرف در روزهای پنج شنبه و جمعه و ۴۴ عدد، در جعبه ی بزرگ برای مصرف در دیگر روزهای هفته). در گروه مصرف کننده ی داکسی سایکلین، همه ی جعبه ها دارای کپسول های ۱۰۰ میلی گرمی دارو و در گروه مورد درمان با متوتریکسات، جعبه کوچک حاوی کپسول های ۲/۵ میلی گرمی دارو و جعبه ی بزرگ دارای کپسول های ۰/۵ میلی گرمی اسید فولیک بود. به این ترتیب، شکل و شمار داروهای مصرفی در هر دو گروه یکسان بود. همه ی بیماران، به شیوه ی سرپایی پیگیری شدند. در هر معاینه، متغیرهای بالینی (شاخص مفصل ریتچی (Ritchi) [۳۱]،

پایدار). از آنجا که، بیماران به طور تصادفی در دو گروه درمانی انتخاب شدند، با احتمال این که، میان متغیرهای مداخله گر در درون هر گروه تفاوت کمی وجود داشته باشد، به وسیله ی Paired t Test بررسی شدند. سطح معنی دار آماری، با انجام آزمون Bonferoni Correction ۰/۰۰۳۲ تعیین شد. پاسخ به درمان در میان دو گروه با Independent Test بررسی شد، ویژگی های مردم شناختی کیفی و رتبه ای در دو گروه، به وسیله ی آزمون مربع کای بررسی گردید. در مواردی که، پراکندگی داده ها از توزیع طبیعی پیروی نمی کرد، از آزمون های غیر پارامتری ویلکاکسون و من ویتنی یو استفاده گردید. متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی مورد نظر، در برگه ی ویژه طراحی شده گرد آوری و در بانک اطلاعاتی طراحی شده در نرم افزار SPSS ثبت گردید.

#### یافته ها

از بیماران دارای شرایط، ۱۰۰ نفر پس از توجیه کامل درباره ی روش انجام طرح، با تکمیل و امضای برگه ی رضایت نامه، به طرح وارد شدند. از این شمار، ۱۶ نفر پیش از معاینه ی دوم، از شرکت در پژوهش خودداری کرده و یا برای ادامه ی درمان مراجعه نکردند که، از پژوهش کنار گذاشته شدند. از این شمار بیماران، هفت نفر در گروه داکسی سایکلین و نه نفر در گروه متوتریکسات قرار داشتند. روی هم رفته، ۸۴ نفر

شدت درد بر پایه ی خط کش VAS، شمار مفصل های متورم، شمار مفصل های دردناک، مدت خشکی صبحگاهی (دقیقه)، قدرت چنگ زدن (mmHg)، رده ی فعالیت بیماری (معیارهای Stein Brocker) [۳۲] و متغیرهای آزمایشگاهی (CBC، پلاکت، آزمون های فعالیت کبد و کلیه CRP, ESR، آلبومین، آزمایش تجزیه ی ادرار و فاکتور روماتوئید) سنجیده شد. بیمارانی که شرایط زیر را داشتند، از پژوهش کنار گذاشته شدند: بیمارانی که همکاری خوبی نداشتند، داروها را درست مصرف نکرده بودند یا پیگیری منظمی نداشتند، ایجاد اختلال کارکرد کبد به هنگام درمان (افزایش آنزیم های کبدی به بیشتر از دو برابر اندازه ی طبیعی در بیشتر از دو نوبت پیگیری)، ایجاد اختلال کارکرد کلیه (افزایش کراتینین به بیشتر از ۱/۳ میلی گرم درصد میلی لیتر)، اختلالات خونی (کاهش گلبول سفید کمتر از ۳۵۰۰ در میلی لیتر یا پلاکت کمتر از ۱۵۰ هزار در میلی لیتر یا تظاهر سرطان خون)، خونریزی از دستگاه گوارش. میزان بهبود بیمار از نظر پزشک بر پایه ی میزان درد، شمار مفصل های متورم، شمار مفصل های دردناک و آزمون گریپ، به صورت زیر بخش شد: بهبود عالی (تغییر ۷۰ درصد در سه مورد از مقادیر اولیه)، بهبود خوب (۵۰ تا ۷۰ درصد در سه مورد از مقادیر اولیه)، بهبود نسبی (۲۰ تا ۵۰ درصد در سه مورد از مقادیر اولیه متغیرها)، تشدید بیماری (تغییر منفی در دست کم دو متغیر به هر میزان) و دیگر موارد (حالت

در پژوهش ماندند. از این شمار، چهار نفر پیش از هفته ی ۱۶ در گروه داکسی سایکلین (DOX) از پژوهش بیرون رفتند که یک نفر، به علت تهوع زیاد، یک نفر به دلیل مراجعه با تأخیر، یک نفر به دلیل بهبودی نیافتن و یک نفر، به علت تشدید بیماری برای پیگیری آخر نیامدند. در گروه متوتریکسات (MTX)، دو نفر بررسی را به پایان نرساندند که، یک نفر، به علت بهبود نیافتن و یک نفر، به دلیل اختلال در آنزیم های کبدی از طرح

بیرون رفتند. در کل، ۷۸ نفر (۳۹ نفر در گروه داکسی سایکلین و ۳۹ نفر در گروه متوتریکسات) بررسی را به پایان رساندند. ویژگی های مردم شناختی و متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی بیماران در آغاز پژوهش در جدول ۱ آورده شده است. در کل، ۷۸ درصد در هر یک از گروه ها، پژوهش را تا پایان هفته ی ۱۶ به پایان رساندند که اختلاف میان دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود. از ۸۴ نفر بیمار که، به پژوهش وارد شدند به

جدول ۱: ویژگی های مردم شناختی، بالینی و آزمایشگاهی پایه در دو گروه درمانی متوتریکسات و داکسی سایکلین

P	گروه متوتریکسات شمار ۴۱	گروه داکسی سایکلین شمار ۴۳	داده ها
۰/۰۷۸	۴۱/۶۸ ± ۱۱/۷۴	۳۷/۳۷ ± ۱۰/۳۴	سن (سال) ± SD میانگین
۰/۵۵۲	۳۴/۷	۳۷/۶	جنس (مرد و زن)
۰/۷۲۷	۳/۶۴ ± ۳/۳۳	۳/۴۱ ± ۲/۸۷	مدت بیماری (سال)
	۱۱	۱۵	رده ی یک فعالیت بیماری
۰/۵۱۹	۱۹	۲۳	رده ی دو فعالیت بیماری
	۱۱	۵	رده ی سه فعالیت بیماری
۰/۵۱۸	۸۳ ± ۵۶	۷۵ ± ۵۵/۸	خشکی صبحگاهی (دقیقه)
۰/۳۹۰	۱۸ ± ۷/۴	۳۰ ± ۲۲	شاخص مفصلی ریتچی
۰/۳۳۷	۲ ± ۲	۲ ± ۱/۷	شمار مفصل های متورم
۰/۲۳۷	۱۴۳ ± ۵۸/۳	۱۵۷ ± ۴۴/۷	آزمون گریپ (میلی متر جیوه)
۰/۱۵۹	۱/۵ ± ۶	۶ ± ۱/۳	میزان درد (VAS) (۰ تا ۱۰ سانتی متر)
۰/۱۵۴	۱۳ ± ۱/۳	۱۲ ± ۱/۳	هموگلوبین ( میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۰۴۵	۴۲ ± ۱۹	۳۵ ± ۱۱	ESR ( میلی متر در ساعت)
۰/۷۰۳	۱/۶	۱/۵	CRP (1 <sup>+</sup> -3 <sup>+</sup> )
۰/۲۵۷	۲	۱/۹	RF (1 <sup>+</sup> -4 <sup>+</sup> )

CRP: C Reactive Protein

RF: Rheumatoid Factor

ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate

**مقایسه ی اثرات درمانی و عوارض جانبی متوتریکسات و داکسی سایکلین در بیماران آرتریت روماتوئید**

**جدول ۲:** مقایسه ی میانگین تغییرات در متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی در پایان هفته ی شانزدهم با مقادیر پایه در گروه در حال درمان با متوتریکسات و داکسی سایکلین

داکسی سایکلین		متوتریکسات		دارو
پایان هفته ی شانزدهم شمار ۳۹	مقادیر پایه شمار ۳۹	پایان هفته شانزدهم شمار ۳۹	مقادیر پایه شمار ۳۹	متغیرهای بالینی / آزمایشگاهی
p	(CI=95%)	p	(CI=95%)	میانگین
<۰/۰۰۱	-۱۰/۴۱ (-۸/۱۳ و -۱۲/۶۹)	<۰/۰۰۱	-۱۵/۶ (-۵/۰۸ و -۲۶/۲۵)	شمار مفصل های حساس (عدد)
<۰/۰۰۱	-۳/۸۳ (-۳/۲۸ و -۴/۳۸)	<۰/۰۰۱	-۲/۸۳ (-۲/۳۱ و -۳/۳۵)	درد بر پایه ی VAS (۰ تا ۱۰ سانتی متر)
<۰/۰۰۱	۳۴/۷۴ (۴۸/۷۵ و ۲۰/۷۴)	<۰/۰۰۱	۲۹/۳ (۳۴/۷۴ و ۱۴/۹۸)	آزمون چنگ زدن (میلی متر جیوه)
<۰/۰۰۱	-۶۲ (-۴۶/۰۳ و -۷۷/۹۷)	<۰/۰۰۱	-۵۱/۱ (-۳۱/۵ و -۷۰/۶)	خشکی صبحگاهی مفصل (دقیقه)
<۰/۰۰۱	-۱/۲ (-۱/۲۴ و -۲/۵۱)	<۰/۰۰۱	-۱/۳ (-۰/۹۱ و -۱/۸۱)	شمار مفصل های متورم (عدد)
۰/۰۰۳	۰/۴۶ (۰/۷۶ و ۰/۱۶)	<۰/۰۳۲	-۰/۳۴ (۰/۶۵ و ۰/۳)	هموگلوبین (گرم در دسی لیتر)
<۰/۰۰۱	-۱۴ (-۹/۵ و -۱۸/۵)	<۰/۰۰۱	-۱۲/۴ (-۸/۶ و -۱۶/۲۷)	ESR (میلی لیتر در ساعت)
<۰/۰۰۱	-۰/۵۹ (-۰/۲۷ و -۰/۹۱)	<۰/۰۰۱	-۰/۳۳ (-۱/۰۵ و -۲/۴۳)	CRP
۰/۰۰۱	-۰/۲۳ (-۰/۸۷ و -۱/۵۹)	۰/۰۰۱	-۰/۸۱ (-۰/۴۸ و -۱/۱۴)	RF

RF: Rheumatoid Factor  
CPR: C Reactive Protein

ESR: Erythrocyte Sedimentation Rate  
CI: Confidence Interval

مقادیر کمتری داشت. در پایان هفته ی ۱۶، متغیرهای بالینی در هر یک از گروه های داکسی سایکلین و متوتریکسات نسبت به مقادیر پایه بهبود داشتند که از نظر آماری چشمگیر بودند. داده های بالینی و آزمایشگاهی در دو گروه با هم مقایسه شدند. این مقایسه نشان داد

صورت تصادفی ۴۳ نفر در گروه داکسی سایکلین و ۴۱ نفر در گروه متوتریکسات قرار گرفتند که دو گروه تفاوت آماری چشمگیر از نظر ویژگی های مقادیر پایه نداشتند (جدول ۲)، جز در میزان سرعت رسوب گلبول قرمز (ESR) که در گروه داکسی سایکلین نسبت به گروه متوتریکسات

جدول ۳: مقایسه ی میانگین تغییرات در متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی در پایان هفته ی شانزدهم درمان نسبت به زمان مراجعه در دو گروه داکسی سایکلین و متوتریکسات

پایان هفته ی شانزدهم			متغیرهای بالینی / آزمایشگاهی
p	گروه داکسی سایکلین شمار ۳۹	گروه متوتریکسات شمار ۳۹	
۰/۳۳۱	۶/۷۹±۴/۴	۷/۱۵±۴/۱۲	شمار مفصل های حساس ریتیچی (عدد)
۰/۱۸۷	۱/۲±۰/۷۴	۱/۲۴±۰/۶۲	شمار مفصل های متورم (عدد)
۰/۰۰۹	۳/۲±۱/۹۵	۲/۷۱±۱/۵۷	درد بر پایه ی VAS
۰/۳۸۴	۳۵/۹±۲۷/۷۴	۳۰/۶±۲۲/۱	خشکی صبحگاهی (دقیقه)
۰/۵۸۰	۱۸۹/۷±۵۲/۱	۱۸۰/۱۳±۵۸/۳۹	آزمون چنگ زدن (میلی لیتر جیوه)
۰/۵۹۴	۲۲/۹۵±۱۰/۳	۲۲/۲±۱۱/۱	سرعت رسوب گلبول قرمز ( میلی لیتر در ساعت )
۰/۳۰۲	۱/۱±۱/۰۸	۱/۱۲±۱	CRP
۰/۸۷۰	۱/۱±۱	۰/۹۷±۰/۸۴	فاکتور روماتوئید

مقایسه شدند که تفاوت آماری با ارزشی نشان نداد ( $p=۰/۴۹۵$ ). در پایان هفته ی ۱۶، از بیمارانی که در طرح مانده بودند (۳۹ نفر در هر گروه)، ۷۹/۵ درصد بیماران گروه داکسی سایکلین و ۷۷ درصد گروه متوتریکسات به درمان پاسخ دادند که در گروه داکسی سایکلین، پاسخ خوب/عالی و پاسخ متوسط، به ترتیب ۲۵/۶ درصد و ۵۴ درصد و در گروه متوتریکسات، به ترتیب ۳۶ درصد و ۴۱ درصد بود.

### بحث

امروزه تأکید زیادی بر آغاز هر چه زودتر داروهای ضد روماتیسمی تعدیل کننده ی سیر بیماری

که جز در میزان درد که بهبودی چشمگیر در گروه متوتریکسات (MTX) نسبت به گروه داکسی سایکلین (DOX) وجود داشت ( $p=۰/۰۰۹$ )، در دیگر متغیرها، تفاوت آماری معنی دار نبود (جدول ۳).

میزان بهبود در پاسخ بالینی در دو گروه درمانی عبارت بودند از مقادیر در دو گروه بر پایه ی پاسخ بالینی (عالی، خوب و متوسط).

میزان بهبود در دو گروه درمانی، پس از ۱۶ هفته، برپایه آزمون مربع کای مقایسه شد. ارزیابی کلی پزشک از میزان بهبود در دو گروه متوتریکسات و داکسی سایکلین در پایان هفته ی شانزدهم و با استفاده از آزمون مربع کای با هم



پلاکت، هموگلوبین و SR می گردد ( $p < 0.001$ ) [۲۵]. در متآنالیزی که درباره ی استفاده از تتراسیکلین ها در آرتریت روماتوئید انجام گرفت، نشان داده شد که تتراسیکلین ها، به ویژه مینوسیکلین سبب بهبود بالینی و آزمایشگاهی در فعالیت بیماری می گردند، در حالی که، اثراتی سودمند بر تغییرات پرتو شناسی نداشتند. در این پژوهش نیاز به مقایسه ی این دسته از داروها با داروهای تعدیل کننده ی بیماری، مانند متوتریکسات و تعیین جایگاه درست آنها را در آینده لازم شمرده بودند [۳۰]. در پژوهش آخر، اثرات درمانی داکسی سایکلین همانند مینوسیکلین بود. عوارض جانبی گروه متوتریکسات کمتر از بررسی های یکسان پیشین بود که می تواند به علت استفاده از کم ترین اندازه ی درمانی دارو و یا مدت کوتاه تر پژوهش باشد (چهار ماه در برابر یک سال). اما عوارض جانبی در گروه داکسی سایکلین بیشتر از مینوسیکلین بود که نشان دهنده ی برتری مینوسیکلین نسبت به داکسی سایکلین به علت عوارض جانبی کمتر است. هر چند در این بررسی تفاوتی آشکار میان اثرات بالینی و آزمایشگاهی و نیز، عوارض جانبی وخیم در میان بیماران آرتریت روماتوئید درمان شده با متوتریکسات و داکسی سایکلین (بجز در خط کش درد) وجود نداشت، اما چنین تفاوت هایی، در آزمون های مقایسه ی مستقیم به سختی قابل مقایسه است زیرا مقایسه ی مستقیم این داروها (در مقایسه با بررسی اثر دارو- دارونما)

(DMARDs) در درمان بیماری آرتریت روماتوئید در مراحل آغازین سیر بیماری می گردد. با توجه به ماهیت مزمن این بیماری، به استفاده ی بلند مدت از این داروها در این بیماری نیاز است. بنابراین، زمان آغاز پاسخ بالینی، اثرات کوتاه مدت و دراز مدت داروها (نگهداری یا افزایش اثر دارو در دراز مدت)، عوارض جانبی داروها (به ویژه عوارض وخیم) و بی خطر بودن آنها در مصرف دراز مدت، عواملی با ارزش هستند که برتری داروهای رده ی دوم را تعیین می کنند. برپایه ی بررسی های پیشین، اثرات هر دو داروی متوتریکسات و داکسی سایکلین در مقایسه با دارونما در درمان آرتریت روماتوئید به اثبات رسیده است [۱۷-۲۷]. مقدار داروی مصرفی در گروه داکسی سایکلین، ۲۰۰ میلی گرم روزانه و در گروه متوتریکسات، ۷/۵ میلی گرم هفتگی و هر دو از راه دهانی بود. در بررسی ای که به وسیله ی O'Dell و همکاران انجام شد، از ۲۳ بیمار که با مینوسیکلین درمان شدند، ۵۰ درصد بهبود در معیارهای کالج روماتولوژی امریکا (ACR) داشتند که در مقایسه با ۱۳ درصد در گروه دارونما، از نظر آماری با ارزش بود [۲۸،۲۷]. در یک بررسی ۴۸ هفته ای دو سویه کور بر روی ۲۱۹ بیمار آرتریت روماتوئید، نشان داده شد که مینوسیکلین سبب بهبود بیشتر درد و تورم مفاصل نسبت به دارونما می گردد ( $p < 0.023$ ) [۲۵]. همچنین این بررسی نشان داد که مینوسیکلین سبب بهبودی بیشتر متغیر های آزمایشگاهی

مصرف متوتریکسات در بیماران آرتریت روماتوئید نسبت به داکسی سایکلین، در مهار درد بیمار بهتر است اما از دیگر جهات برتری ندارد. همچنین، میزان عوارض جانبی خفیف در متوتریکسات از داکسی سایکلین کمتر است.

### سپاسگزاری

از آقای دکتر بخشانی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، برای مشاوره ی آماری و فراهم کردن هزینه ی طرح و سرکار خانم مودی، منشی محترم طرح، به دلیل زحمات فراوان در پیگیری بیماران سپاسگزاریم.

به شمار بیشتر بیماران برای جلوگیری از خطاهای آماری گونه ی دو نیاز دارد. بنابراین، انجام بررسی با شمار بیشتر دارو و یا متآنالیز پژوهش های انجام شده ی پیشین برای پاسخ بهتر به این پرسش، پیشنهاد می شود. در هر حال، از آنجا که در بسیاری موارد به استفاده از متوتریکسات مجاز نیستیم، می توان در این گونه موارد، از داروی داکسی سایکلین در درمان آرتریت روماتوئید استفاده کرد.

### نتیجه گیری

## Comparison of Doxycycline and Methotrexate in the Treatment of Active Rheumatoid Arthritis

**Background:** The therapeutic effect of methotrexate (MTX) and doxycycline (DOX) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) patients has been documented previously. However, only limited studies have compared the therapeutic effects of these two drugs in RA. This prospective, double-blind study was conducted to compare the therapeutic as well as side-effects of MTX and DOX in patients with RA. **Patients and Methods:** From June 2003 to July 2004, one-hundred eligible patients with active RA were enrolled in to a 16-week clinical trial and were randomly assigned to two treatment groups. Seventy-eight patients finished the study (39 patients in each group). All patients received less than 10 milligram per day of oral prednisolone. Group I (DOX group) received 100 milligram of oral DOX twice a day and Group II (MTX group) received 7.5 milligram of oral MTX weekly. Clinical symptoms and signs including tender swollen joint counts, Ritchie Articular Index,

Z. Zakeri, M.D. \*,  
H. Sanadghol, M.D. \*,  
A.A. Kousari, M.D. \*\*,  
M.R. Taban, M.D. \*\*,  
\*Assistant Professor of  
Internal Medicine,  
\*\*Internist  
Zahedan University of  
Medical Sciences,  
Zahedan, Iran

morning stiffness, visual acuity scale of pain (VAS), grip strength, and laboratory measurements including hemoglobin level, platelet and white blood cell counts, erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein and rheumatoid factor were evaluated in each patient. **Results:** Demographic, clinical and laboratory measurements were statistically similar in both groups. At week sixteen, 78 percent of the patients in each group continued to receive the medications. At week 16, both groups showed statistically significant improvement in clinical and laboratory measurements. No statistically significant differences were detected between the treatment groups in the clinical and laboratory variables except for VAS that showed more improvement in the MTX group ( $p=0.009$ ). Also, there was no significant difference in physician overall assessment. Minor adverse effects (gastrointestinal versus skin) were more frequent in the DOX group (46 percent in the DOX group versus 28 percent in the MTX group) ( $p=0.001$ ), although withdrawals because of severe adverse effects were similar in both groups (2.5 percent). **Conclusion:** Except for a higher improvement rate in the visual acuity scale of pain, methotrexate did not demonstrate any advantage in efficacy over doxycycline within the time frame of the study. Although doxycycline administration was accompanied with more frequent minor adverse effects, severe adverse effects were similar in both groups.

**Keywords:** Methotrexate, Doxycycline, Rheumatoid arthritis, Treatment

**Correspondence:**  
**Z. Zakeri**  
Khatam-al-Anbia  
Hospital, Department of  
Internal Medicine,  
Zahedan University of  
Medical Sciences  
Tel: +98-711-3217570  
**E-mail:**  
z\_zakeri@yahoo.com

منابع

- [1]Gabriel SE, Growson CS, O'Fallon WM: The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1995-1998. *Arthritis Rheum* 1999;42:415-20.
- [2]Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, et al.: The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994;33:735-9.
- [3]Pincus T, Brook RH, Callaban LF: Prediction of long term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120:26-34.
- [4]Pisetsky DS, St Clair EW: Progress in the treatment of rheumatoid arthritis. *JAMA* 2001; 286(22):2787-90.
- [5]Lard LR, Visser H, Speyer I, et al.: Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: Comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-51.
- [6]Egsmose C, Lund B, Borg G, et al.: Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5-year follow up of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995;22:2208-13.
- [7]Furust DE: Should methotrexate be used to treat early rheumatoid arthritis? *Semin Arthritis Rheum* 1994;23(6 Suppl 2):39-43.
- [8]Emery P, Lughmani R, Gordon C: Disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: Current concepts. *Br J Clin Pract* 1994;48(2):82-6.

- [9]Wilske KR, Healey LA: A comparison of prednisolone with aspirin or other analgesics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1959;18:173-88.
- [10]Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, et al.: Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis:A 3 year follow up on the Hydroxychloroquine in Early Rheumatoid Arthritis (HERA) study. *J Rheumatol* 2000; 27:623-9.
- [11]Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis: A meta analysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum* 1992;35:1117-25.
- [12]Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, Williams HJ: Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. The Cooperative Systematic Studies of Rheumatic Diseases Group. *Arthritis Rheum* 1990;33(4):477-84.
- [13]Cash JM, Klippel JH: Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1994;330:1368-75.
- [14]Weinblatt ME, Groff GD, Shenberger L: Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34 Suppl 2:43-8.
- [15]Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA: Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985; 312:818-22.
- [16]Felson DT, Anderson JJ, Boers M: Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.
- [17]Williams HJ, Willkens RF, Samuelsun KO, et al.: Comparison of low dose oral methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis: A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985;28:721-30.
- [18]Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: Result of two meta analyses. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1449-61.
- [19]Olsen NJ, Stein CM: New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2167-79.
- [20]O'Dell JR, Haire CE, Erikson N: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996; 334:1287-91.
- [21]Garrod T, Scott DL: Combination therapy with disease modifying antirheumatoid drugs in rheumatoid arthritis. *Bio Drugs* 2001; 15(8):543-61.
- [22]Jackson GC, Clegg OD: Sulfasalazine and minocycline. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions*. New York, USA: Lippincott Williams and Wilkins 2001;36:769-78.
- [23]Sheldom MC: Tetracyclines. In: Rudy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia, USA. WB Saunders Co, 2001;62:913-9.
- [24]Skinner M, Cathcart E, Mills J, Pinnals R: Tetracycline in the treatment of rheumatoid arthritis:A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum* 1971;14:727-32.
- [25]Tilley BC, Heyse SP, Trentham DE, et al.: Minocycline in rheumatoid arthritis: A 48 weeks double blind placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;122:81-9.
- [26]O'Dell JR, Haire CE, Palmer W, et al.: Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis with minocycline or placebo. *Arthritis Rheum*1997; 40: 842-8.

- [27]Kloppenburg M, Breedveld FC, Terwiel JP, et al.: Minocycline in active rheumatoid arthritis, a double-blind placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1994;37:629-36.
- [28]O`Dell JR, Paulsen G, Haire CE,et al.: Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis with minocycline. *Arthritis Rheum* 1999;42:1691-5.
- [29]American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:328-46.
- [30]Stone M, Fortin PR, Pacheo-Tena F, Inman RD: Should tetracycline treatment be used more extensively for rheumatoid arthritis? Meta analysis demonstrates clinical benefit with reduced disease activity. *J Rheumatol* 2003; 30(10)2112-22.
- [31]Ritchie MD, Boyle AJ, McInnes MJ, et al.: Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968; 147;393-406.
- [32]Van Riel PLCM, Wijnads MJH, Van de Putte LBA: Rheumatoid arthritis: Evaluation and management of active inflammatory disease. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*. Philadelphia, USA: Mosby, 1998;5:1401-12.
- [33]Weinblatt ME: Treatment of rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams&Wilkins, 2001; 62:1245-52.