

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۲۷ شماره ۴ زمستان ۱۳۸۴ صفحات ۳۸-۳۳

مقایسه اثرات درمانی و عوارض جانبی متوترکسات و آزاتیوپرین در آرتریت روماتوئید

دکتر زهرا ذاکری: استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
دکتر هوشنگ سندگل: استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
دکتر محمد رضا تابان صادقی: دستیار بیماریهای داخلی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان: نویسنده رابط

E-Mail: m_r_taban@yahoo.com

دکتر علی اصغر کوثری: دستیار بیماریهای داخلی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

دریافت: ۸۳/۹/۲۱، پذیرش: ۸۴/۴/۲۲

چکیده

زمینه و اهداف: در مورد مقایسه اثرات درمانی متوترکسات و آزاتیوپرین در بیماری آرتریت روماتوئید مطالعات دوسو کور محدودی و تنها یک مطالعه محدود- با تعداد بیمار کم- در ایران انجام شده است. ما به این دلیل یک مطالعه دو سویه کور طرحی کردیم.

روش بررسی: از اول تیر ماه ۱۳۸۲ تا مردادماه ۱۳۸۳، ۷۶ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال واجد شرایط در این مطالعه آینده‌نگر دو سویه کور بمدت ۲۴ هفته وارد و بطور تصادفی در دو گروه (۳۵ نفر در گروه آزاتیوپرین و ۴۱ نفر در گروه متوترکسات) قرار گرفتند. در طی مطالعه بیماران متوترکسات ۷/۵ mg در هفته یا آزاتیوپرین ۱۰۰ mg در روز دریافت کردند. تمام بیماران در بدو ورود و سپس هر هشت هفته از نظر یافته‌های کلینیکی (تعداد مفاصل متورم و حساس، اندکس مفصلی ریتچی، مدت خشکی صبحگاهی، میزان درد (خط کش درد VAS) و تست چنگ زدن) و متغیرهای آزمایشگاهی (هموگلوبین، پلاکت، لکوسیت‌ها، CRP, ESR و فاکتور روماتوئید) بررسی شدند.

یافته‌ها: ۶۹ بیمار مطالعه را به پایان رساندند. مقایسه زمان شروع اثرات بالینی، میزان بهبودی کلینیکی، ارزیابی کلی پزشک از فعالیت بیماری و متغیرهای آزمایشگاهی بجز کاهش بیشتر در تیترا فاکتور روماتوئید در گروه متوترکسات از نظر آماری معنی‌دار نبود. عوارض جانبی، در گروه آزاتیوپرین بیشتر بود و عوارض وخیم منجر به خروج از مطالعه ۲ نفر در گروه آزاتیوپرین بعلت نوتروپنی و یک نفر در گروه متوترکسات بعلت افزایش آنزیم‌های کبدی بود.

نتیجه گیری: اختلاف معنی‌دار آماری در اثرات درمانی متوترکسات و آزاتیوپرین در بیماران آرتریت روماتوئید دیده نشد. اما عوارض جانبی در آزاتیوپرین بیشتر از متوترکسات بود.

کلیدواژه‌ها: آرتریت روماتوئید، متوترکسات، آزاتیوپرین

مقدمه

آرتریت روماتوئید (RA) شایعترین بیماری التهابی روماتیسمی با شیوع حدود ۱٪ افراد جامعه (۲ و ۱)، یک بیماری مزمن، پیشرونده با درگیری چندین سیستم بدن است که بدلیل کاهش توانایی فعالیت‌های شغلی و فردی، در صورت عدم درمان با عوارض و افزایش مرگ و میر همراه است (۳). با توجه به فیزیوپاتولوژی و سیر مخرب بیماری، علاوه بر استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و استروئیدها که جهت کنترل درد و التهاب بکار می‌رود (۴)، توصیه به استفاده هر چه زودتر در مراحل اولیه بیماری از داروهای ضد روماتیسمی تعدیل‌کننده سیر بیماری (DMARDs) مانند کلروکین، دی پنیسیلین، ترکیبات طلا، سولفاسالازین، متوترکسات و آزاتیوپرین شده است (۳ و ۴). از بین داروهای DMARDs

آرتریت روماتوئید (RA) شایعترین بیماری التهابی روماتیسمی با شیوع حدود ۱٪ افراد جامعه (۲ و ۱)، یک بیماری مزمن، پیشرونده با درگیری چندین سیستم بدن است که بدلیل کاهش توانایی فعالیت‌های شغلی و فردی، در صورت عدم درمان با عوارض و افزایش مرگ و میر همراه است (۳). با توجه به فیزیوپاتولوژی و سیر مخرب بیماری، علاوه بر استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و استروئیدها که جهت کنترل درد و التهاب بکار می‌رود (۴)، توصیه به استفاده هر چه زودتر در مراحل اولیه بیماری از داروهای ضد روماتیسمی تعدیل‌کننده سیر بیماری (DMARDs) مانند کلروکین، دی پنیسیلین، ترکیبات طلا، سولفاسالازین، متوترکسات و آزاتیوپرین شده است (۳ و ۴). از بین داروهای DMARDs

جعبه کوچک حاوی کپسولهای ۲/۵ میلی گرم دارو و جعبه بزرگ حاوی کپسولهای ۱ میلی گرم اسید فولیک بود. به این ترتیب شکل و تعداد داروهای مصرفی در هر دو گروه مشابه بود. هر بیمار در بدو مراجعه و هر چهار هفته ویزیت و در هر ویزیت متغیرهای بالینی (شامل: اندکس مفصل ریتیچی (Ritchi)، شدت درد بر اساس خط کش VAS، تعداد مفاصل متورم، تعداد مفاصل دردناک، مدت خشکی صبحگاهی (دقیقه)، قدرت چنگ زدن بر حسب (mmHg) و متغیرهای آزمایشگاهی (شامل CBC، پلاکت، RF، U/A، Alb، CRP، ESR، BUN/Cr، AST/ALT) سنجیده شد. متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی و عوارض جانبی مورد نظر در فرم مخصوص طراحی شده، جمع آوری و در بانک اطلاعاتی طراحی شده در نرم افزار SPSS ثبت گردید.

بیمارانی که در شرایط زیر را داشتند از مطالعه خارج شدند: عدم همکاری مناسب بیمار، ایجاد اختلال عملکرد کبد، ایجاد اختلال عملکرد کلیه، اختلالات خونی در حین درمان و خونریزی از دستگاه گوارش.

ارزیابی پزشک از میزان بهبودی بیمار: بیمار بر اساس میزان درد، تعداد مفاصل متورم، تعداد مفاصل دردناک و قدرت چنگ زدن (تست گریپ) بصورت زیر تقسیم شدند: ۱- پاسخ عالی: بهبودی ۷۰٪ در سه مورد از مقادیر اولیه متغیرها، ۲- پاسخ خوب: بهبودی ۷۰-۵۰٪ در سه مورد از مقادیر اولیه متغیرها، ۳- پاسخ نسبی: بهبودی ۴۰-۲۰٪ در سه مورد از مقادیر اولیه متغیرها، ۴- تشدید بیماری: تغییر منفی در حداقل دو متغیر به هر میزان، ۵- عدم پاسخ: سایر موارد.

روش توصیف و تحلیل داده ها: میزان پاسخ به دارو بین دو گروه با تی مستقل مورد بررسی قرار گرفت و در مواردی که بین میانگین و میانه تفاوت زیادی وجود داشت از تست من ویتنی نیز استفاده شد. مشخصات دموگرافیک کیفی و رتبه ای در دو گروه توسط تست مجذور کای مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها

مشخصات بیماران: از بیماران واجد شرایط ۷۶ نفر پس از توضیح و توجیه کامل در مورد روش انجام طرح با امضاء موافقت نامه وارد طرح شدند مشخصات دموگرافیک بیماران در زمان پذیرش در پژوهش با هم مقایسه شد که با هم تفاوت معنی دار آماری نداشتند (جدول ۱). در کل ۶۹ نفر (۳۱) نفر در گروه آزاتیوپرین و ۳۸ نفر در گروه متوترکسات (مطالعه را به پایان رساندند. تفاوت آماری بین مشخصات دموگرافیک اولیه بیماران خارج شده از مطالعه وجود نداشت.

مقایسه متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی در دو گروه درمانی آزاتیوپرین و متوترکسات: میانگین تغییرات متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی در دو گروه درمانی بعد از هشت هفته و بیست و چهار هفته با یکدیگر مورد مقایسه قرار گرفتند و آزمون تی تست دو سویه جهت مقایسه مقادیر در دو گروه مورد استفاده قرار

سیر بیماری، در درمان RA بکار رفته است و با توجه به نبود منابع علمی کافی در مورد کنترل اثرات درمانی و عوارض جانبی این داروها (بویژه در نژاد آسیایی و جمعیت مورد مطالعه) لازم است در یک مطالعه کنترل شده اثرات درمانی، میزان پاسخ به درمان و عوارض جانبی این دو دارو با هم مقایسه شود.

مواد و روش ها

جامعه مورد مطالعه: بیماران مبتلا به RA (شسته شده) بر اساس معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا (ACR) و آزاتیوپرین کلینیک روماتولوژی بیمارستان خاتم الانبیا زاهدان از اول تیر ۱۳۸۲ تا آخرمرداد ۱۳۸۳ که تمایل شرکت در این مطالعه را داشتند در صورت داشتن شرایط زیر وارد مطالعه شدند: ۱- سن شروع بیماری بعد از ۱۶ سالگی بود (ارتريت روماتوئید بالغین) و سن بیمار بیش از ۱۷ سال ۲- بیماری RA فعال (مشخصه فعال بودن بیماری وجود حداقل سه معیار از موارد مقابل میباشد: سه مفصل متورم یا بیشتر در معاینه، سه مفصل دردناک یا بیشتر در معاینه، خشکی صبحگاهی بیشتر از ۴۵ دقیقه و ESR ساعت اول بیشتر از ۲۶mm) ۳- کمتر از ۱۰ سال از شروع بیماری گذشته بود. ۴- کلاس فعالیت بیماری بر اساس معیارهای انجمن روماتیسم آمریکا I تا III بود. ۵- بیمار داروهای گروه دوم را دریافت نکرده یا در صورت مصرف کلروکین حداقل ۳ ماه و آزاتیوپرین یا متوترکسات حداقل ۲ ماه از قطع آن- توسط بیمار- گذشته بود. ۶- در صورت مصرف پردنیزولون دوز آن حداکثر ۱۰ میلیگرم می بود.

معیارهای عدم پذیرش بیمار در طرح: ۱- کلاس فعالیت بیماری IV (بر اساس معیارهای انجمن روماتیسم آمریکا). ۲- بیماری حاد یا مزمن عفونی. ۳- حاملگی یا تمایل به حامله شدن در طی دوره درمان در خانم ها. ۴- سابقه بیماری کبدی یا مختل بودن تستهای عملکرد کبدی (SGOT, SGPT). ۵- سابقه بیماری کلیوی یا کراتینین بیش از ۱/۵mg/dl. ۶- آزمایشات خونی مختل (WBC < ۳۰۰۰ و PMN < ۱۵۰۰ و Plt < ۱۰۰۰۰۰). ۷- بیماری ریوی فعال. ۸- بیماری قلبی کنترل نشده.

روش کار: مطالعه به روش دوسویه کور انجام شد. بیماران بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول با متوترکسات ۲/۵ mg سه دوز در هفته (پنجشنبه شب، جمعه صبح، جمعه شب) و گروه دوم با قرص آزاتیوپرین ۵۰ mg هر ۱۲ ساعت در تمام ایام هفته تحت درمان قرار گرفتند. تمام داروها داخل کپسول های یک رنگ و یک شکل قرار داده شده بود. به بیماران هر چهار هفته دو جعبه، یکی اندازه کوچک حاوی ۱۲ کپسول برای پنجشنبه شب، جمعه صبح و جمعه شب و یکی اندازه بزرگ حاوی ۴ کپسول برای مصرف صبح و شب بقیه ایام هفته داده شد. در گروه مصرف کننده آزاتیوپرین هر دو جعبه حاوی کپسولهای ۵۰mg دارو بود. در گروه تحت درمان با متوترکسات

گرفت (جدول ۲). براساس نتایج بدست آمده در پایان هفته هشتم کاهش در تیترا فاکتور روماتوئید در بیماران درمان شده با MTX بهتر از AZA بود ($p < 0.03$) در حالیکه کاهش در تعداد پلاکت در گروه درمان شده با AZA بیشتر از MTX بود ($p < 0.008$) و در پایان هفته بیست و چهارم نتایج مشابهی را بدست آمد.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بالینی و آزمایشگاهی پایه در دو گروه درمانی متوترکسات و آزاتیوپرین

P	گروه متوترکسات n=41	گروه آزاتیوپرین n=35	داده‌ها
0/91	41/7 ± 11/7	41/4 ± 11/2	سن (سال)
0/51	34/7	32/3	جنس (مرد / زن)
0/75	37/6 ± 3/3	37/4 ± 2/9	مدت بیماری (سال)
	11	10	کلاس فعالیت بیماری I
0/52	19	18	کلاس فعالیت بیماری II
	11	7	کلاس فعالیت بیماری III
0/03	89/3 ± 56/3	59/3 ± 37/9	خشکی صبحگاهی (دقیقه)
0/48	2/5 ± 2/0	2/2 ± 1/7	تعداد مفاصل متورم (عدد)
0/95	17/5 ± 7/4	17/4 ± 7/4	تعداد مفاصل دردناک (عدد)
0/51	143/4 ± 58/1	152/1 ± 55/1	تست گریپ (mmHg)
0/63	75 ± 1/5	77 ± 1/2	میزان درد (VAS = 10 cm)
0/97	12/8 ± 1/4	12/9 ± 1/3	هموگلوبین (g/dl)
0/14	7/8 ± 2/8	7 ± 2/3	گلبول سفید (×10 ³)
0/50	299 ± 75/3	310 ± 72/2	پلاکت (×10 ³)
0/75	42/1 ± 18/8	40/7 ± 18/5	ESR (mm/h)
0/61	1/6 ± 1/1	1/7 ± 1/1	CRP (3-1 مثبت)
0/04	2/1 ± 0/9	1/7 ± 1	RF (3-1 مثبت)

جدول ۲: مقایسه میانگین تغییرات در متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی در پایان هفته هشتم و بیست و چهارم درمان نسبت به زمان مراجعه در دو گروه متوترکسات و آزاتیوپرین.

P	هفته ۲۴		P	هفته ۸		میانگین تغییرات متغیرهای بالینی / آزمایشگاهی
	گروه MTX (n=38)	گروه AZA (n=31)		گروه MTX (n=41)	گروه AZA (n=35)	
0/02	-65 (±49)	-44 (±33)	0/05	-48 (±48)	-34 (±30)	خشکی صبحگاهی مفصل (دقیقه)
0/41	-44 (±18)	-4 (±23)	0/36	-28 (±19)	-26 (±15)	درد (VAS = 10 cm)
0/60	+73 (±20/7)	+56 (±53)	0/42	+31 (±46)	+36 (±48)	تست چنگ زدن (mmHg)
0/36	-127 (±7/2)	-11/1 (±7/6)	0/79	8/4 (±6/8)	-83 (±7)	تعداد مفاصل حساس (عدد)
0/61	-2/2 (±1/9)	-1/9 (±1/7)	0/47	-1/7 (±1/4)	-1/4 (±1/5)	تعداد مفاصل متورم (عدد)
0/79	+0/43 (±1)	+0/37 (±0/8)	0/7	+0/41 (±1)	+0/5 (±0/7)	هموگلوبین (g/dl)
0/03	-35/2 (±56)	-43/7 (±62)	0/008	-26/6 (±54)	-36/8 (±48)	پلاکت (×10 ³)
0/55	-17/5 (±14/3)	-15/4 (±14/5)	0/15	-13/7 (±16/2)	-18/6 (±11/5)	ESR (mm/h)
0/24	-0/9 (±0/9)	-1/2 (±1/2)	0/26	-0/7 (±1)	-0/9 (±1)	CRP (3-1 مثبت)
0/01	-1/4 (±1)	-0/8 (±1)	0/03	-1 (±0/9)	-0/5 (±0/9)	فاکتور روماتوئید (3-1 مثبت)

جدول ۳: مقایسه ارزیابی کلی پزشک از میزان بهبودی در گروه متوترکسات و آزاتیوپرین بعد از هشت هفته و بیست و چهار هفته

زمان	آزاتیوپرین (n=35)	متوترکسات (n=41)	آزاتیوپرین (n=31)	متوترکسات (n=38)
میزان بهبودی	6	9	13	13
پاسخ بالینی عالی / خوب				

۱۸	۱۰	۲۴	۲۱	پاسخ بالینی نسبی
۷	۸	۸	۸	عدم پاسخ بالینی / تشدید علائم

جدول ۴: مقایسه میزان عوارض جانبی داروهای دو گروه درمان شده با آزاتیوپرین و متوترکسات

متوترکسات (n=۱۱)	آزاتیوپرین (n=۱۷)	گروه درمانی	عارضه دارویی
۴	۸	سنگینی / سوزش سر دل	
۴	۴	تهوع	
-	۱	اسهال	
-	۳	سرگیجه	
۱	۳	پیگماتاسیون صورت	
۱	۱	راش جلدی	
-	۱	آفت دهان	
-	۱	فتوسنسیوتیته	
-	۱	خشکی دهان	
-	۱	ریزش مو	
۳	-	سرفه خشک	
-	۴	لکوپنی (نوتروپنی) شدید	
۱	-	اختلال آنزیم‌های کبدی	

نسبت به زمان مراجعه باهم مقایسه شد و بجز میزان کاهش فاکتور روماتوئید و پلاکت، سایر متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی تفاوت آماری معنی‌داری باهم نداشتند بنابراین زمان شروع اثرات کلینیکی در دو دارو تفاوت بارزی با یکدیگر ندارد.

با توجه به اینکه اثرات کلینیکی و آزمایشگاهی داروها پس از حدود شش ماه از زمان شروع به حداکثر خود میرسد بیماران بمدت بیست و چهار هفته پیگیری شدند. بجز میزان کاهش فاکتور روماتوئید که در گروه MTX بیشتر از AZA و میزان کاهش پلاکت که در گروه AZA بیشتر از MTX بود بقیه متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. همچنین ارزیابی کلی پزشک از میزان بهبودی نشان‌دهنده عدم تفاوت میزان بهبودی در دو گروه می‌باشد.

نتایج حاصله در این مطالعه، با نتایج مطالعه Arnold در سال ۱۹۹۰ که بروی ۵۳ بیمار با پیگیری ۴۸ هفته‌ای انجام شده (۱۶). و مطالعه Hamdy و همکاران در سال ۱۹۸۷ که بروی ۴۲ با پیگیری ۲۴ هفته‌ای صورت گرفته است (۱۷). مشابهت زیادی دارد هر چند در مطالعه دوم سرعت بهبودی در گروه MTX سریعتر از گروه AZA بوده است اما در مطالعه اول همانند مطالعه ما این تفاوت وجود نداشته است. در مطالعه دیگری نیز بروی نژاد ایرانی در تهران توسط دکتر سید هادی پور مقیم و دکتر فاطمه شیرانی بروی ۴۵ بیمار به مدت ۴۸ هفته که ۲۶ نفر بیماران مطالعه را به پایان رسانده‌اند نتایج حاصله نشان‌دهنده میزان بهبودی و میزان عوارض مشابه در دو گروه بود. اما در چندین مطالعه همانند مطالعه

مقایسه ارزیابی کلی پزشک از میزان بهبودی در دو گروه درمانی: براساس پاسخ بالینی، بیماران در سه گروه قرار گرفتند (جدول ۳). پاسخ بالینی در ۸۵/۴٪ گروه MTX و ۷۷٪ گروه AZA مشاهده شد. میزان بهبودی در هفته هشتم و هفته بیست و چهارم مورد ارزیابی قرار گرفت که تفاوت معنی‌داری را در میزان بهبودی بین دو گروه درمانی در پایان هفته هشتم ($p=0/97$) و پایان هفته بیست و چهارم ($p=0/43$) نشان نمی‌دهد.

اثرات جانبی داروها

فراوانی اثرات جانبی داروها به تفکیک گروه درمانی در جدول شماره ۴ آمده است. در گروه آزاتیوپرین ۲ نفر از بیماران بعلت لکوپنی (نوتروپنی) شدید در ماه دوم و چهارم از طرح خارج شدند و ۲ نفر دیگر نیز در پایان ماه ششم (پایان پژوهش) دچار نوتروپنی شدید (در حدی که ادامه درمان با این دارو میسر نبود) شدند. همچنین اختلال آنزیم‌های کبدی در ماه چهارم درمان در ۱ نفر از بیماران تحت درمان با متوترکسات منجر به خروج بیمار از پژوهش در پایان ماه چهارم گردید. در کل میزان خروج بیماران از پژوهش در طی درمان به ترتیب در گروه MTX و AZA برابر ۷/۳٪ و ۱۱/۴٪ بود. بقیه عوارض فوق خفیف یا گذرا بود و منجر به قطع دارو نشد.

بحث

جهت مقایسه سرعت شروع اثرات دارو، میزان تغییرات متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی دو گروه در پایان هفته هشتم

چهار هفته از شروع درمان بین دو گروه وجود ندارد. همچنین هر چند نوع عوارض وخیم در بین دو گروه دارویی متفاوت بود (نوتروپنی در گروه AZA و افزایش آنزیم‌های کبدی در گروه MTX) ولی هم میزان بروز عوارض وخیم منجر به خروج بیماران از پژوهش و هم عوارض خفیف و گذرا در گروه AZA بیشتر بود.

پیشنهاد: هر چند در این مطالعه تفاوت بارزی بین اثرات بالینی و آزمایشگاهی در بین بیماران آرتريت روماتوئید درمان شده با متوترکسات و آزاتیوپرین وجود نداشت اما چنین تفاوتی در آزمونهای مقایسه‌ای مستقیم به سختی قابل مقایسه است زیرا مقایسه مستقیم این داروها (در مقایسه با بررسی اثر دارو - پلاسبو) نیاز به تعداد بیماران بیشتری برای جلوگیری از خطاهای آماری تیپ II دارد. بنابراین انجام مطالعه با تعداد بیشتر دارو و یا متآنالیز مطالعات انجام شده قبلی برای پاسخ بهتر به این سؤال پیشنهاد می‌شود.

تقدیر و تشکر

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

Jeurissen و همکاران در سال ۱۹۹۱ بروی ۶۴ بیمار با پیگیری ۴۸ هفته‌ای^{۱۵} و مطالعه Willken و همکاران در سال ۱۹۹۲ بروی ۱۵۸ بیمار با پیگیری ۲۴ هفته‌ای^(۱۴) نیز نتایج متفاوتی در مورد برتری MTX به AZA در زمان شروع اثرات بهبودی یا میزان بهبودی منتشر شده است. اثرات جانبی داروها در دو گروه نیز با یکدیگر مقایسه شدند. اکثر عوارض دارویی خفیف و موقتی بودند بطوریکه نیازی به قطع داروها نبود و یا موجب قطع خود سرانه دارو توسط بیماران نمی‌شد. در کل میزان عوارض خفیف در گروه AZA بطور معنی‌داری بیشتر از عوارض خفیف در گروه MTX بود ($p < 0.001$) و همچنین مقایسه میانگین کاهش لکوسیت‌ها و میزان خروج بیماران از پژوهش بعلت نوتروپنی شدید در گروه AZA بیشتر در MTX بود. اما ممکن است عوارض وخیم کمتر در گروه MTX مربوط به استفاده از حداقل دوز درمانی (۷/۵ mg) و عدم افزایش دوز آن در طی درمان باشد. در مطالعات فوق‌الذکر میزان قطع درمان بعلت عوارض وخیم تا حد ۵۰-۲۰٪ نیز گزارش شده است که علت آن می‌تواند مربوط به استفاده از دوزهای بالاتر داروها نسبت به مقادیر استفاده شده در این مطالعه و یا مدت طولانی‌تر درمان (تا ۴۸ هفته) باشد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد تفاوت معنی‌داری در زمان شروع اثرات و همچنین بین میزان بهبودی کلینیکی و آزمایشگاهی پس از بیست و

References

- Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. IN: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson J, eds. Harrison's principle of internal medicine. 16th ed. New York; McGraw-Hill, 2004; 312: 1928-1937.
- Van Riel P LCM, Wijnands M JH, Van de Putte L BA. Rheumatoid Arthritis: Evaluation and management of active inflammatory disease. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. London; Mosby 1998; pp: 14.1-14.12.
- Weinblatt ME. Treatment of rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ, ed. Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology. 14th ed. Baltimore; Lippincott Williams & Wilkins, 2001; pp: 1245-1252.
- Cash GM, Klippe JH. Second-Line Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1368-1375.
- Ortendahl M, Holmes T, Schettler JD, Fries JF. The methotrexate therapeutic response in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2084-2091.
- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD000957.
- Kremer JM, Davies JM, Rynes RI, Fink S, Lawrence DA, Pettillo GF, Mullaly PM. Every-other-week methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled prospective study. *Arthritis Rheum*. 1995; 38(5): 601-7.
- Cannon GW, Reading JC, Ward JR, Blonquist LJ, Collette LB. Clinical and laboratory outcomes during the treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate. *Scand J Rheumatol*. 1990; 19(4): 285-94.
- Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (4): CD001461.
- Woodland J; Chaput de Saintonge DM; Evans SJ; Sharman VL; Currey H. Azathioprine in rheumatoid arthritis: double-blind study of full

- versus half doses versus placebo. *Ann Rheum Dis* 1981; **40**(4): 355-9.
11. De Silva M, Hazleman BL. Long-term azathioprin in rheumatoid arthritis:a double blind study. *Ann Rheum Dis* 1981; **40**(6): 560-563.
 12. Willkens RF, Stablein D. Comparison treatment of rheumatoid arthritis using azathioprine and methotrexate. A 48 week controlled clinical trial. *J Rheum Suppl.* 1996 Mar; 44:64-8.
 13. Wested MT, Dijkmans BA, Hermans J. Comparison of azathioprine and methotrexate in rheumatoid arthritis:An open randomized clinical study. *Rev Rheum Ed Fr* 1994; **61**(9): 591-597.
 14. Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, McKendry RJ Jr, Berger RG, Box JH, et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1992; **35**(8): 849-856.
 15. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, Doesburg WH, Mulder J, Rasker JJ, et al. Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 1991; **34**(8): 961-72.
 16. Arnold MH, O'Callaghan J, McCredie M, Beller EM, Kelly DE, Brooks PM. Comparative controlled trial of low-dose weekly methotrexate versus azathioprine in rheumatoid arthritis: 3-year prospective study. *Br J Rheumatol.* 1990; **29**(2): 120-5.
 17. Hamdy H, McKendry RJ, Mierins E, liver JA. Low dose methotrexate compared with azathioprine in the threatment of rheumatoid arthritis .A twenty-four-weec control trial. *Arthritis Rheum* 1987; **30**(4): 361-368.
 18. Kerstens PJ, Boerbooms AM, Jeurissen ME, de Graaf R, Mulder J, van de Putte LB. Radiological and clinical results of longterm treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and azathioprine. *J Rheumatol.* 2000; **27**(5): 1148-1155.
 19. Willkens RF, Sharp JT, Stablein D, Marks C, Wortmann R. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week controlled clinical trial with radiologic outcome assessment. *Arthritis Rheum.* 1995; **38**(12): 1799-806.
 20. Went, T, Eidren T, Braunig E, Hein G. Influence of mathotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. *EUR J Med res* 1999; **4**(10): 442-448.
 21. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, Doesburg WH, Lemmens AM. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1991; **114**(12): 999-1004.
 22. van Riel PL, van der Heijde DM, Nuver-Zwart IH, van de Putte LB. Radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of 3 comparative trials. *J Rheumatol* 1995; **22**(9): 1797-9.

