

متوترکسات در درمان آرتریت روماتوئید جوانان

دکتر ناهید شفائی *

چکیده

آرتریت‌های روماتیسمی جوانان که معمولاً تحت عنوان آرتریت مزمن جوانان یا آرتریت روماتوئید جوانان شناخته می‌شود، شامل مجموعه هتروژنی از بیماری‌های روماتیسمی می‌شود، که مشخصه عمومی آنها وجود التهاب در یک یا چند مفصل می‌باشد و معمولاً علائم سیستمیک نیز به‌همراه دارند.

درمان این بیماران پایه تجربی دارد. هدف از درمان این بیماران سرکوب التهاب مفصلی و از بین بردن علائم عمومی است بنحوی که از تخریب و تغییر شکل مفصل و عوارض ناشی از التهاب سیستمیک بر رشد و نمو که در دوران بلوغ دارای اهمیت ویژه‌ای است جلوگیری شود.

از حدود ده سال قبل با توجه به کیفیت زندگی و سیر بیماری در مبتلایان به آرتریت‌های روماتیسمی جوانان، که درمان‌های مؤثرتری را ایجاد می‌نمود و نیز موفقیت درمان بیماری‌های روماتیسمی بزرگسالان بوسیله متوترکسات، استفاده از این دارو در درمان بیماری‌های روماتیسمی کودکان نیز معمول، و در حال حاضر بسیار متداول شده‌است.

از بررسی مقالات موجود در مورد کاربرد متوترکسات در درمان آرتریت‌های روماتیسمی کودکان نتایج زیر گرفته می‌شود:

متوترکسات در حال حاضر کاربرد وسیعی در بیماری‌های روماتیسمی کودکان دارد و بهتر است قبل از گذشتن دو سال از تشخیص بیماری و قبل از ظاهر شدن علائم رادیولوژیک بکار برده شود. رعایت پروتکل خاص کودکان ارائه شده توسط *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group* در درمان با متوترکسات ضروری است. دوزانتخابی دارو ۱۰ میلی‌گرم برای هر متر مربع بدن در هفته از راه دهان می‌باشد. عوارضی که منجر به قطع دارو شوند در کودکان زیاد نیست، بعضی عوارض را می‌توان با مصرف اسید فولیک کاهش داد. کاهش آب بدن به دلیل باعث افزایش عوارض می‌شود. مصرف کوتریموکسازول در این بیماران کنتراندیکه است. با وجود آنکه قطع درمان در بزرگسالان منجر به عود بیماری می‌شود، در مورد اثرات قطع درمان مبتلایان جوان اطلاع زیادی در دست نمی‌باشد، اما در صورت کنترل بیماری می‌توان دوز مصرفی را تا میزان یک هفته در میان کاهش داد.

۲- آرتریت مزمن جوانان

کلید واژه‌ها: ۱- آرتریت روماتوئید جوانان

۳- متوترکسات

* استادیار گروه کودکان - مجتمع آموزشی، پژوهشی و درمانی حضرت رسول اکرم (ص) - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

مقدمه

آرتریت‌های مزمن جوانان (*Juvenile Chronic Arthritis*) (*JCA*) = یا آرتریت روماتوئید جوانان (*Juvenile Rheumatoid Arthritis*) (*JRA*) گروه هتروژن بیماری‌هایی هستند که در بیشتر موارد با آرتریت روماتوئید با فاکتور روماتوئید مثبت تفاوت دارند. شواهد ژنتیکی و بالینی حاکی از آن است که آرتریت‌های مزمن جوانان منحصر به یک بیماری نیست. (۱۰). در یک دید کلی آرتریت‌های ایدیوپاتیکی مورد نظر است که در آن تورم مداوم در یک یا چند مفصل، بمدت شش هفته یا بیشتر وجود داشته باشد و معمولاً تغییرات سیستمیکی به شدت‌های مختلف به‌همراه دارند. *Barbara Ansell* از این بیماری‌ها با عنوان آرتریت ایدیوپاتیکی کودکان نام می‌برد، که چون گروه هتروژنی هستند لازم است طبقه‌بندی شوند و برای اینکه خدمت مؤثر به بیماران و تحقیقات بمعنای واقعی امکان‌پذیر گردد، معیارهای قابل قبول و عملی را در سطح جهانی لازم می‌داند (۷). وجه مشترک و مشخصه عمومی این گروه از بیماری‌ها داشتن التهاب مفصلی است که اغلب اوقات با علائم و تظاهرات سیستمیک همراه می‌باشد.

تغییرات غشای مفصلی (*Synovium*) که با ارتشاح سلولهای لنفوسیت و منوسیت فعال و تغییر شکل یافتن فیبروبلاستها همراه می‌باشد، منجر به ضخیم شدن غشای مفصلی و تشکیل پانوس می‌گردد، پانوس مانند یک نسج نئوپلازیک باعث خوردگی مفصل، تخریب غضروف و در نهایت سبب تغییر شکل و تظاهرات بالینی و رادیولوژیک می‌گردد. اگرچه علت این بیماری‌ها مشخص نیست، اما مجموعه عواملی بصورت نقش ویروسها بعنوان عامل شروع‌کننده، نقش *HLA* کلاس II و احیاناً کلاس I بعنوان عامل ژنتیک، اختلال در سیستم نورواندوکرین و در نهایت اختلال در سیستم ایمنی را در بوجود آمدن آنها دخیل می‌دانند. سیستم ایمنی نقش خود را با معرفی کردن آنتی‌ژن به سلول *T* توسط ماکروفاژ، پرولیفراسیون سلولهای *T*، فعال شدن سلول *B* و ایجاد آنتی‌بادی و بالاخره تشکیل کمپلکس ایمنی اعمال می‌نماید که منجر به ایجاد تورم و ضخامت در غشای مفصلی می‌گردد (۱۱).

هدف از درمان دارویی این بیماران کاهش التهاب غشای مفصلی، جلوگیری از تخریب مفصل و کنترل عوارض ناشی از

التهاب سیستمیک بر تغذیه و رشد کودک می‌باشد. چنین خواسته‌ای درمان هرچه سریعتر را ایجاب می‌نماید و از طرفی کاربرد هر دارویی در سنین نوجوانی می‌تواند عوارض روحی و جسمی مختلفی داشته باشد. ضمن اینکه کودکان بالقوه عمری طولانی در پیش دارند و امکان بروز هر عارضه دیررسی در آنان وجود دارد.

خوشبختانه از آنجا که تخریب مفصلی در آرتریت‌های مزمن جوانان آهسته‌تر از آرتریت روماتوئید نوع بالغین بوجود می‌آید و تخریب مفصل تا زمان طولانی‌تری قابل برگشت است، (۴) شاید بتوان با درمان بموقع از تخریب دائمی مفصل جلوگیری نمود. بدیهی است درمان ایده‌آل درمانی است که بر اساس فیزیوپاتولوژی و برای ریشه‌کن نمودن بیماری انجام شود اما متأسفانه تأثیر هیچیک از داروهای موجود، بر مکانیسمهای مؤثر در بیماری روماتوئید کاملاً مشخص نیست و وقتی نتوان به خاموشی کامل بیماری دسترسی یافت اهداف درمانی به کنترل فعالیت بیماری، تسکین درد، حفظ عملکرد در حد امکان، بهبود کیفیت زندگی و کاهش سرعت تخریب مفصلی محدود خواهد بود که در واقع این موارد پایه تجربی دارد و بکاربردن یک شیوه کلی درمانی برای همه بیماران در چنین گروه هتروژنی آسان نمی‌باشد (۳،۲۰).

اگرچه پیش‌آگهی این بیماران در ۷۰ تا ۹۰ درصد موارد رضایتبخش ذکر می‌شود (۳۷ و ۱۲)، اما سیر بیماری بخصوص در ابتدا قابل پیش‌بینی نبوده و تعداد قابل توجهی از موارد بیماری نیز به آرتریت روماتوئید بالغین منتهی می‌شود (۲۰ و ۲)، توجه به کیفیت زندگی و وجود مشکلات فردی و اجتماعی این بیماران مفهوم رضایت‌بخش بودن پیش‌آگهی را مورد تردید قرار داده و روماتولوژیستها را به فکر استفاده از داروهای مؤثرتر از جمله متوترکسات انداخته است.

متوترکسات با ممانعت از تکثیر سلولهای سینوویال از جمله داروهائی است که امید سی‌رود نه فقط در کنترل علائم بلکه بر سیر بیماری نیز تأثیر داشته باشد اما تأثیر خوب درمان وقتی حاصل می‌شود که کمتر از دو سال از ابتدای بیماری گذشته و عوارض رادیولوژیک ظاهر نشده باشد (۲۱ و ۴۰).

از طرفی با مصرف این دارو در کودکان و نوجوانان با عوارض

بالقوه خطرناک آن مواجه هستیم، که با توجه به مسئله رشد و نمو و بلوغ در کودکان و داشتن طول عمر بیشتر، که بروز هر عارضه دیررسی را میسر می‌کند توجه به این عوارض از اهمیت بیشتری برخوردار خواهد بود.

به این ترتیب متوترکسات مانند هر داروی دیگری بعد از مطالعات کافی و اولین بار از حدود ده سال قبل در آرتريت مزمن جوانان بکار برده شد. اگرچه در حال حاضر وجود گزارشات متعدد در کنفرانس‌های اختصاصی کودکان مصرف گسترده آن را در درمان بیماریهای روماتیسمی کودکان نشان می‌دهد (۳۹، ۳۰، ۲۶، ۲۴، ۱۶، ۱۳، ۵)، اما هنوز پاسخ قطعی به سؤالات زیادی در مورد متوترکسات داده نشده است. از جمله زمان مناسب شروع این دارو، استفاده در گروههای مختلف بیماری، مؤثرترین دوز دارو، مناسبترین راه استفاده از دارو، چگونگی استفاده از داروهای ضد روماتیسمی دیگر همزمان با این دارو، تحمل دارو، عوارض در گروههای مختلف و راههای کاهش این عوارض و بالاخره زمان توقف استفاده از دارو. گرچه به بعضی از این سؤالات پاسخهایی داده شده اما اطلاعات موجود برای پاسخ قطعی به این سؤالات و شاید سؤالات دیگر کافی نبوده و شناخت بیشتری از داروی شگفت‌انگیز سالهای ۹۰ را ایجاد می‌کند (۱۴).

متوترکسات چیست؟

متوترکسات یک داروی آنتی‌متابولیت و از نظر ساختمانی آنالوگ اسید فولیک است. بعضی از متخصصین معتقدند که تأثیر آن بر مبنای ایجاد تغییر در بکارگیری اسیدفولیک در بدن می‌باشد (۶). این دارو از سال ۱۹۴۸ در درمان بدخیمی‌های خونی از حدود سال ۱۹۶۰ در درمان پسروریاژیس، سپس در درمان آرتريت روماتويد و بالاخره از حدود ده سال قبل در درمان آرتريت‌های مزمن جوانان با موفقیت بکار برده شده است (۲۹ و ۲۳).

مکانیسم تأثیر متوترکسات کاملاً روشن نیست، ابتدا تصور می‌شد که این دارو بعنوان یک عنصر سیتوتوکسیک با مکانیسمی مشابه تأثیر بالقوه بر سنتز پورین و پیریمیدین می‌تواند روی "پاسخهای بدخیم ایمنی" تأثیر بگذارد. در سال ۱۹۸۰ تأثیر متوترکسات بعنوان عامل ممانعت از تکثیر لنفوسیت‌های فعال و سلولهای دیگری که باعث ایجاد ضایعات

نسجی در آرتريت روماتويد می‌شود، یعنی با نقشی مشابه با تأثیر درمانی در سرطانها ذکر می‌شود. با توجه به وجود آنتی‌بادیهای سرمی بصورت فاکتور روماتويد در این بیماران، بررسیهای مختلفی نیز از نظر تأثیر متوترکسات بر میزان *IgM-RF* در سرم مبتلایان انجام شده که نتایج آن متفاوت بوده است. با اینکه هیچیک از بررسیهای انجام شده نتوانسته است چگونگی تأثیر متوترکسات را بر کاهش ترشح یا عدم پاسخ به اینترلوکین ۱ مشخص کند اما بررسی‌های مختلف حاکی از آن است که حداقل یکی از مکانیسمهایی که متوترکسات بواسطه آن مانع از التهاب در آرتريت روماتويد می‌شود تعدیل ایجاد سیتوکینها در غشای مفصلی می‌باشد. در مصرف متوترکسات با دوز کم افزایش آزاد شدن آدنوزین که یک مهارکننده قوی برای تجمع نوتروفیلها در محل التهاب است، دیده می‌شود (۱۷).

متوترکسات به اشکال خوراکی، تزریق وریدی، عضلانی و زیرجلدی بکار برده می‌شود. ۶۰ درصد متوترکسات خوراکی در ارتباط مستقیم با دوز و غلظت پلاسمائی احتمالاً از قسمت پروگزیمال ژوژنوم جذب می‌شود. نیمه عمر متوترکسات تقریباً دو ساعت است، نیمی از دارو که به پروتئین پلازما متصل است توسط سالیسیلاتها جابجا می‌شود و افزایش در متوترکسات آزاد پلازما بدنال مصرف داروهای که تمایل زیاد به اتصال با پروتئین دارند دیده می‌شود، متوترکسات به ۷ هیدروکسی متوترکسات متابولیزه می‌شود. ۸۰ درصد متوترکسات بدون تغییر ظرف ۴-۴۸ ساعت از ادرار دفع می‌گردد و در بیمارانی که مشکل کلیوی داشته باشند دوز دارو را بایستی کاهش داد. تأثیر متوترکسات ۳-۶ هفته بعد از درمان ظاهر می‌شود و اهمیت آن در درمان آرتريت روماتويد جوانان، تأثیر واضح دارو در دوزهای کاملاً پائین تر از حدی است که بخصوص در صورت مصرف طولانی، ایجاد مسمومیت و عوارض جانبی می‌نماید (۱۰ و ۶).

درمان با متوترکسات

اولین دلایل تأثیر و تحمل خوب متوترکسات در سال ۱۹۸۶ توسط *Truckenbrodt* گزارش شده است. (۴۱) متوترکسات هم مثل داروهای دیگر ابتدا در موارد صعب‌العلاج و مقاوم

بیماری و در موارد شکست درمان با داروهای دیگر بکار برده شده و با گذشت زمان که فوائد و بی ضرری نسبی آن روشتر گردیده، درمان سریعتر و گسترده تر با آن توصیه شده است (۲۰،۲۲،۳۵،۳۷).

در متآنالیزی که برای مقایسه تأثیر کلینیکی چهار دارو (دی پنیسیلامین - هیدروکسی کلروکین - اورانوفین (ملح تزریقی طلا) و متوترکسات ۵ و ۱۰ میلی گرم در هفته) در ۵۲۰ کودک انجام گرفته، اختلاف ارزشمند *placebo* فقط در مورد مصرف متوترکسات، با دوز هفتگی ۱۰ میلی گرم برای هر متر مربع دیده شده است. در نتیجه گیری از این مطالعه، مصرف متوترکسات بعنوان اولین داروی پیشرفته مورد تأیید روماتولوژیستهای کودکان ذکر شده و حداقل دوز 10 mg/m^2 هفتگی توصیه گردیده است (۱۸).

زمان تجویز

زمان مصرف متوترکسات اهمیت زیادی دارد، شروع درمان نایستی بیشتر از سه ماه پس از آنکه تشخیص بیماری مسجل شد و بیمار به درمان با داروهای ضدالتهابی پاسخ مناسب نداشت به تعویق بیافتد. نتیجه بعضی مطالعات نشان دهنده آن است که درمان شدید در مراحل اولیه بیماری ممکن است سیر بیماری را تغییر دهد و بسیاری از روماتولوژیستها موافق درمان شدید در مراحل ابتدائی بیماری می باشند، در واقع بهترین تأثیر متوترکسات وقتی دیده می شود که کمتر از دو سال از تشخیص بیماری گذشته و نشانه های رادیولوژیک آن ظاهر نشده باشد (۲۵،۴۰).

تأثیر متوترکسات

صرف نظر از تأثیر کلینیکی بر اساس تجربه و تشخیص پزشک، برای ارزیابی تأثیر کلینیکی دارو اندازه گیری متوالی رسپتور انترلوکین ۲ (*IL2R*) بعنوان مارکر فعالیت بیماری *JCA* انجام شده است. درمان با متوترکسات نه تنها از نظر بالینی تعداد مفاصل متورم را تا ۵۰ درصد کاهش داده بلکه باعث کاهش ارزشمند *IL2R* بعد از درمان در مقایسه با گروه کنترل گردیده است (۳۶). همچنین برگشت نشانه های رادیولوژیک در مواردی که بهبود کلینیکی داشته اند نیز گزارش شده است (۳۱).

دوز متوترکسات

متوترکسات ابتدا با دوز ۵ و ۱۰ میلی گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن در هفته استفاده شده (۸،۱۹) و در بررسیهای بعدی اغلب با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن در هفته مصرف و بعنوان دوز انتخابی این دارو معرفی شده است (۱۸). در موارد شدید و مقاوم بیماری دوزهای بالاتر متوترکسات (یک میلی گرم به ازای هر کیلو وزن در هفته) بکار برده و تحمل هم شده است (۳۳). از طرف دیگر بررسی فارماکودینامیک متوترکسات در پلاسمای مبتلایان جوانتر نشان داده است که لااقل بعضی مبتلایان به آرتريت روماتويد جوانان برای داشتن پاسخ مطلوب به دوزهای بالاتری از بالغین نسبت به هر کیلوگرم وزن احتیاج دارند (۴۴). همچنین بکاربردن دوزهای بالاتر متوترکسات در موارد عدم پاسخ به دوز متعارف در کوتاه مدت موفق بوده است (۴). در بررسی میزان متوترکسات در خون مبتلایان اختلاف قابل توجهی بین کسانی که به درمان پاسخ داده یا نداده بودند مشاهده نگردیده و لذا با امکانات موجود اندازه گیری میزان دارو در خون توصیه نشده است (۳۲).

همراهی با داروهای دیگر

متوترکسات از ابتدا بصورت داروی خط دوم و سوم، در واقع با افزودن به رژیمهای درمانی ناموفق و نیز همراه با داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و استروئیدها بطور همزمان مصرف شده است (۱۹ و ۶). در بررسیهای مختلفی که در مورد مصرف متوترکسات با داروهای دیگر در بزرگسالان انجام شده، بهترین نتایج درمانی از مصرف هیدروکسی کلروکین با متوترکسات با یا بدون آزاتیوپرین و طلای خوراکی باضافه متوترکسات بدست آمده است (۳). گرچه برای مصرف همزمان متوترکسات و سالیسیلاتها علیرغم تأثیر سالیسیلات بر فارماکوکینتیک متوترکسات، از نظر بالینی عوارض جانبی قابل توجهی ذکر نشده اما در مورد کودکان در بررسی مصرف توأم متوترکسات و ناپروکسن توجه به افزایش توکسیسیتی جلب گردیده است (۳۳). همچنین در مورد استفاده توأم متوترکسات با پالس متیل پردنیزولون و سیکلوفسفامید در

کودکان و سیکلوسپورین و متوترکسات در بزرگسالان، تأثیر درمان بهتر گزارش شده است (۲۲ و ۳۸).

عوارض متوترکسات

گرچه مطالعه بر روی درمان بیماریهای روماتیسمی کودکان با متوترکسات امیدوارکننده است، اما عوارض توکسیک دارو بالقوه حائز اهمیتند و بایستی مدنظر باشند، عوارضی از قبیل زخمهای دهانی با مصرف اسید فولیک به میزان یک میلی‌گرم در روز از بین می‌روند. عدم تحمل گوارشی در کودکان زیاد نیست و در صورت بروز تهوع زیاد می‌توان از نوع تزریقی استفاده نمود از نظر بالینی سرکوب مغز استخوان بیشتر در کسانی اتفاق می‌افتد که از ابتدای درمان کمبود اسید فولیک داشته‌اند و البته در این موارد اظهار کاهش یا قطع دارو است (۹). عارضه بالقوه مهم دارو عوارض کبدی است که با توجه به کمتر بودن ریسک فاکتورهائی مانند مصرف الکل در کودکان کمتر از بزرگسالان دیده می‌شود و با بکاربردن دوز مناسب و در صورتی که بیمار مرتباً تحت نظر باشد می‌توان مانع آن شد (۲۹، ۱۸، ۸). از آنجا که متوترکسات یک عنصر کاهش‌دهنده ایمنی است خطر بروز و گسترش عفونت‌های کودکان بایستی بررسی شود، هرچند احتمال عفونت‌های ویروسی و باکتریائی ذکر می‌شود اما دلیل ثبت شده‌ای حتی در مورد پنوموسیستیس کارینی که در بزرگسالان دیده شده در کودکان گزارش نشده است (۲۹). با توجه به اختلاف نظرهای شدیدی که در باره عوارض خونی ناشی از مصرف داروهای مصرفی در آرتریت روماتوئید وجود داشت مطالعه جامعی در میوکلینیک (Mayo Clinic) برای تعیین میزان بروز بدخیمی‌های خونی بعد از مصرف یکی از موفق‌ترین آنها یعنی متوترکسات انجام شده است، در این بررسی ۱۶ ساله کلیه بیمارانی که داروهای مؤثر بر سیر بیماری روماتیسمی (DMARDs) Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs دریافت کرده بودند مورد بررسی قرار گرفته و کسانی که متوترکسات گرفته بودند با سایرین مقایسه شده‌اند، ۳۹ نفر از ۱۶۲۶۳ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید به بدخیمی‌های خونی مبتلا شده بودند که در ۱۲ نفر از آنها سابقه مصرف متوترکسات وجود داشت، خصوصیات بیماری در این گروه با

بیمارانی که از داروهای دیگر استفاده می‌کردند تفاوتی نداشت، و لذا نتیجه‌گیری شد که عارضه خونی خاصی را در رابطه با میزان و مدت مصرف نمی‌توان به متوترکسات نسبت داد، این آنالیز امیدوارکننده نشان می‌دهد که ریسک ایجاد اختلالات خونی بعد از مصرف داروهای مؤثر بر سیر بیماری آرتریت روماتوئید از جمله متوترکسات اگرهم وجود داشته باشد ناچیز است (۲۷).

عوارضی مثل پنومونیت که در بزرگسالان ۱۱/۶-۳/۰ درصد گزارش شده در کودکان اخیراً دو مورد گزارش شده است (۳۰).

عوارضی مثل الیگوسپرمیا (Oligospermia) و آلوسپی (Allopecia) نادر است. احتمال عوارض کلیوی وجود دارد که با سالیسیلاتها بیشتر می‌شود. عوارض مربوط به سیستم عصبی مرکزی بنظر نمی‌رسد با دوز ضدروماتیسمی مسئله‌ساز باشد (۲۹).

علاوه بر اینها در مورد مصرف متوترکسات لازم است به تشدید عوارض در موارد کاهش آب بدن به هر دلیلی که باشد (مانند اسهال یا استفراغ شدید) و نیز ممنوعیت مصرف کوتریموکسازول به همراه متوترکسات توجه شود (۶).

راههای مصرف و کاهش عوارض متوترکسات

متوترکسات به اشکال مختلف مصرف می‌شود، مصرف غالب دارو بصورت خوراکی و هفته‌ای یکبار است متوترکسات وریدی یا عضلانی فقط زمانی بکار برده می‌شود که اختلال تحمل یا جذب وجود داشته باشد، این دارو بایستی با معده خالی و ناشتا لااقل ۶۰ دقیقه قبل از غذا همراه با مایعات ساده خورده شود، راهنمای کاربرد متوترکسات در کودکان توسط Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG) به شکل زیر توصیه شده است (۱۹). در شروع درمان آزمایشات BUN, CBC, کراتینین، بیلیروبین توتال، ALT, AST آلکالن فسفاتاز، آلبومین و کامل ادرار بایستی صورت پذیرد، در طول مدت درمان نیز اندازه‌گیری CBC, AST, ALT و کامل ادرار در سه ماه اول هر دو هفته و بعد از آن هر ماه یک بار لازم است، انجام بررسی رادیوگرافی و فونکسیون ریه‌ها و بیوپسی کبد توصیه نشده ولی بعد از پنج

سال بهتر است انجام شود^(۱۰)، در مورد بیوپسی کبد در کودکان راهنمای مشخصی ارائه نشده و در صورت طبیعی بودن ترانس آمینازها تا سالها نیازی به انجام بیوپسی نیست ولی در صورت افزایش مداوم ترانس آمینازها حتی به مقدار کم انجام بیوپسی لازم خواهد بود.

قطع متوترکسات در مواردی که پاسخ مناسب به درمان اولیه نداشته باشیم و یا اینکه با عوارض ناشی از مصرف دارو مواجه شویم توصیه شده است، در بزرگسالانی که پاسخ درمانی مناسب داشته‌اند قطع دارو خطر عود بیماری را به همراه داشته است^(۱۱). در اغلب گزارشات موجود در کودکان صرفنظر از اجبار ناشی از عوارض، برای قطع دارو زمان مشخصی ذکر نشده هرچند در کسانی که با مصرف متوترکسات هفتگی بهبود یافته و فعالیت بیماری ثابت مانده بوده تغییر برنامه درمانی به یک هفته در میان موفقیت آمیز بوده است^(۱۲)، اما در بررسی دیگری عود بخصوص در گروه پاسی آرتیکولر *Pauciarticular* گزارش شده و توصیه گردیده که متوترکسات حتی بعد از بهبود کلینیکی ادامه داده شود^(۳۱).

در بعضی موارد تجویز اسید فولیک یا اسید فولینیک سرکوب مغز استخوان و نیز بعضی از عوارض خفیف متوترکسات را بدون کاهش اثرات دارو تقلیل داده است^(۲۸).

نتیجه گیری

۱- متوترکسات دارویی است که در حال حاضر با توجه به اثرات خوب و عوارض قابل قبول مصرف گسترده‌ای در روماتولوژی کودکان پیدا کرده است.

۳- شهرام فرهاد، استراتژی درمان دارویی در آرتریت روماتوئید: کتاب دومین سمینار سالیانه مرکز تحقیقات روماتولوژی دانشگاه تهران، اسفندماه ۷۴: ۱۵۲-۱۳۱
4) Albertioni F, Flato B, et al; MTX in Juvenile Rheumatoid Arthritis, Evidence of age dependent pharmacokinetics; *Eur J Clin Pharmacol* 1995: 47(6): 507-11

۲- از آنجا که شدت و سیر بیماری از ابتدا مشخص نیست، درمان قبل از گذشت دو سال از تشخیص بیماری و قبل از ظاهر شدن علائم رادیولوژیک توصیه می‌شود.

۳- قبل از شروع و در طول مدت درمان با متوترکسات لازم است پروتکل توصیه شده توسط *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG)* با جزئیات موجود در متن مورد نظر قرار گیرد.

۴- با اینکه متوترکسات به اشکال و دوزهای مختلف بکار برده شده، بهترین دوز پیشنهادی در حال حاضر ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن در هفته از راه خوراکی است.

۵- تحمل کودکان نسبت به متوترکسات خوراکی معمولاً قابل قبول گزارش شده است.

۶- گرچه لازم است همواره عوارض بالقوه خطرناک دارو مدنظر باشد، اما عوارضی که منجر به قطع درمان می‌گردد چندان زیاد نیست.

۷- در مدت درمان با متوترکسات بایستی به اجتناب از کاهش آب بدن و عدم تجویز کورتیکوستروئید توجه شود.

۸- در بعضی موارد مصرف اسید فولیک بدون کاهش تأثیر دارو و مانع بروز بعضی از عوارض دارو می‌گردد.

۹- در مورد عود بیماری بعد از قطع دارو در کودکان تجربه زیادی در دست نیست اما خطر عود بیماری با قطع درمان وجود دارد.

۱۰- با فروکش کردن بیماری می‌توان فاصله مصرف دارو را به دو هفته یکبار افزایش داد.

منابع

REFERENCES

۱- دواچی، فریدون، فیزیوپاتولوژی آرتریت روماتوئید: کتاب دومین سمینار سالیانه مرکز تحقیقات روماتولوژی
۲- شفائی ناهید، دانشگاه تهران، اسفندماه ۷۴، ۴۶-۳۰ شهرام فرهاد و همکاران: آرتریت روماتوئید جوانان در بیماران ایرانی (معرفی ۷۴ مورد)، خلاصه مقالات چهارمین کنگره جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران، اردیبهشت ۷۲: ۱۲۸-۱۲۶

5) Alpingiani M.G, et al; *Methotrexate in the treatment of Juvenile Chronic Arthritis: Cli Exp Rheumatol* 1995; 13:561 no.141

6) American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines; *Guidelines for Monitoring Drug Therapy in Rheumatid Arthritis; Arthritis Rheum*, 1996 (39):723-731

7) Ansell Barbara M; *Classification Criteria of J.C.A. in: XIXth ILAR Congress of Rheumatology, Singapore* 1997: 69-71

8) Arthreya BH, Cassidy JT; *Current status of medical treatment of children with JRA; Rheum Dis Clin North Am*, 1991; 17(4): 871-89

9) Brucen N Cronstein; *Molecular Therapeutics; Methotrexate and its Mechanism of Action; Arthritis & Rheumatism*, 39 (12) Dec. 1996: 1951-1960

10) Cassidy J.T. and Petty R; *Basic concepts of drug therapy in : 3rd ed. Cassidy and Petty Text book of Pediatric rheumatology; Saunders*, 1995: 92-94

11) Cassidy J.T. and Petty R; *Juvenile Rheumatid arthritis in: 3rd Ed. Cassidy and Petty textbook of pediatric rheumatology; Saunders*, 1995: 196

12) Cassidy James T; *Course of JRA in: Kelly textbook of thumatology; Saunders* 1996: 1220

13) Cimaz R. et al; *Methotrexate treatment in patients with Juvenile chronic arthritis; A maintenance schedule every other week; Clin Exp Rheumatol* 1995; 13:561 no 143

14) Feng P.H.; *Drug Treatment in rheumatic diseases, in: Naustin AR, Darmavan J, Isbagio H. ed APLAR Rheumatology 1992, Singapore; Churchill Livington*, 1992: 501

15) Fink C.W, Fernndez Vina M.Stasny P.; *Clinical and genetic evidence that JRA is not a single*

disease; Pedi Clin North Ame 42(5); Oct. 1955, 1155-1169

16) Forleo LHA, Hilario MO et al; *MTX in Pediatric rheumatic diseases; liver enzyme level and toxicity in: Rio De Janeiro Abstract of 20th International Congress of Pediatrics*, 1992: 285 T 844/36

17) Gianni EM, CD; *Drug treatment in children with JRA; Ped. Cli. North Ame* 42, No 5 Oct. 95: 1111

18) Gianni EH, Cassidy JT, Brewer EJ, et al; *Comparative effecacy and safety of advanced drug therapy in children with JRA; Semin Arthritis Rheum* 1993 Aug; 21(1): 34-46

19) Gianni EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al; *MTX in resistant JRA, results of the U.S.A U.S.S.R Double blin, Placebo controlled trial; N Engl J Med* 1992; 326: 1043-9

20) Gianni EH, Cassidy JT; *MTX in JRA, Do the benefits outweigh the risks? Drugs Saf.* 1993 Nov; 9(5): 325-39

21) Harel L; Weiner L et al; *Effect of MTX on radiologic progress in JRA; Arthritis Rheum.* 1993 Oct; 36(10): 1370-4

22) Haung JL; *MTX in the treatment of children with chronic arthritis long term observations of efficacy and safety; Br-J-Clin-Pract*, 1996 Sep; 50(6): 411-4

23) Jolivet J. Cowan KH. Crut GA, et al; *Pharmacology and clinical use of MTX; N Engl J. Med*; 309; 1983: 1094

24) Joos R., Veys EM. et al; *Treatment of severe Juvenile scleroderma with MTX and corticosteroids, a case report, Clin Exp Rheumatol* 1995; 13:563 no 15

25) Lindsley CB; *Junvenile Rheumatid Arthritis*

and Spondyloarthropathies; *Curropin-Rheumatol*, 1995 Sep; 7(5): 425-9

26) Miranda M. et al; Growth rate and body mass index modifications in children with JCA treated by MTX; *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 562 no 150

27) Moder K G, Tefferi A, Cohen MD, et al; Hematologic malignancies and the use of MTX in RA: A retrospective study; *Am J M* 1995; 99: 276-81

28) Morgan SL, Baggoy JE et al; Supplementation with folic acid during MTX therapy for rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo controlled trial; *ann Inter Med* 1994, 121: 833-841

29) Prieur AM; The place of methorexate in the treatment of Juvenile chronic a rthritis in: Abstract of the introductory lectures, Third European Conference on Pediatric Rheumatology, Gent 1995

30) Raveli A. et al; Methotrexate pneumonitis in JCA; *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 561 no 144

31) Ravelli A; Viola S; Ramenghi B; et al; Frequency of relapse after discontinuation of MTX Therapy for clinical remission in JRA; *J Rhumatol*, 1995 Aug; 22(8): 1547-6

32) Rave;;o A, Di-Fuccia G, Molinaro M; et al; Plasma levels after oral MTX in JRA; *J-Rheumatol*; 1993 Sep; 20(9): 1573-7

33) Reif A, Shaham B, Wood BP et al; High dose MTX in the treatment of refractory JRA; *Clin Exp rheumatol* 1995 Jan-Feb; 13(1): 113-8

34) Romika AM. et al; Evaluation of long term methotrexate therapy of JCA; *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 561, no 142

35) Rose CD, Doughty RA; *Pharmacological management of JRA; Drugs*, 1992 Jun; 43(6):849-63

36) Rose CD, Favett-PTT, Gibny K et al. Serial measurements of soluble interleukin 2 receptor levels (SIL 2R) in children with JRA treated with oral MTX; *Ann-Rheum-Dis.* 1994 Jul; 53(7): 471-4

37) Schiller J. Green; *Juvenile Rheumatoid Arthritis in: Nelson Textbood Pediatrics, Saunders; USA; 1996; 667*

38) Sheikov AV; Maximov AA; et al; Repetitive use of Pulse therapy with prednisolone and cyclophosmamide in addition to oral MTX in children with systemic JRA (Preliminary results of a longterm study); *J Rheumatol.* 1992 Apr, 19(4): 612-6

39) Sheila KF et al; Efficacy of treatment with MTX for JRA in: Rio De Janeiro; Abstract of 20th International Congress of Pediatrics, 251 T 281/36

40) Tibbits G. Michael; *Juvenile rheumatoid arthritis old chalenges new insights; Post graduate medicine, August 1994: 75-87*

41) Truckenbrodt H. Hanfer R.; *MTX Therapy in JRA: A retrospective study; Arthritis Rheum* 1986; 28:801-7

42) Tugwell P, Pingus T, Yogum D; et al; *Combination Therapy cyclosporine and MTX in severe RA; N Engl J Med* 1995; 333: 137-41

43) Wallace CA, Smith AL, Sherry DD; *Pilot investigation of naproxen/MTX interaction in patients with JRA; J Rheumatol.* 1993 (Oct, 20(10): 1764-8

44) Wallace CA, Sherry DD; *Preliminary report of higher dose MTX treatment in JRA; J- Rheumatol*; 1992 Oct, 19(10): 1604-7

METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

*N. Shafai, M.D.**

ABSTRACT

Juvenile Chronic Arthritis (JCA) and Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) are a group of heterogenous idiopathic arthritis with an unclear pathogenesis, most probably, autoimmune phenomenon.

The goals of chemotherapy in JRA are to suppress chronic synovitis, to control the systemic effects of the disease on growth and development of the patients and, ideally, to make young patients lead a normal life. MTX has proved to be the most effective drug in this therapeutic measures of these patients, but the side effects of the drug are potentially serious and the most important cause for concern the treatment of children and young adults.

Although the mechanism of action of MTX is not fully known, it is said to modify the cytokine synthesis, and with the low dose, increase the adenosine release.

In this article we have reviewed the effect of MTX on JCA and JRA during the past 10 years. The results show wide use of MTX on pediatric rheumatology patients.

For the best results the drug should be used within two years after the diagnosis. The therapy should conform to the protocol of the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). The suggested dose is 10 mg/m²/ week orally. Although the side effects are potentially serious, the use of this drug, under certain considerations is acceptable. Folic acid may decrease some of the side effects. Dehydration, for any reason, and the use of cotrimoxazole should be avoided.

When the disease comes under control, the drug can be prescribed every other week.

Key words: 1) Methotrexate (MTX) 2) Juvenile rheumatoid arthritis (JRA)
3) Juvenile chronic arthritis (JCA)

**Assistant Professor of pediatrics, Iran University of Medical Sciences and Health Services*