مقایسه متوترکسات و آزاتیوپرین در بیماران آرتریت روماتوئید در بیمارستانهای فیروزگر و حضرت رسول‌اکرم(ص) (مطالعه دو سویه کور)

*دکتر هادی پورمقیم I
دکتر فاطمه شیرانی II
دکتر فریده احمدی II
دکتر جعفر فرقانی‌زاده II

چکیده

در این مطالعه اثرات درمانی و اثرات جانبی متوترکسات و آزاتیوپرین در درمان ٤٥ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید به مدت ٤٨ هفته در بیمارستانهای فیروزگر و حضرت رسول‌اکرم(ص) مورد مقایسه قرار گرفت و طی آن ٤٥ بیمار که بر اساس معیارهای سال ١٩٨٧ انجمن روماتیسم آمریکا (ARA=American Rheumatism Associate) تشخیص داده شده بودند بطور تصادفی در یک مطالعه دو سویه کور قرار گرفتند و گروهی از آنها ١٠٠ میلی‌گرم آزاتیوپرین روزانه و گروه دیگر ٧/٥ میلی‌گرم متوترکسات هفتگی دریافت نمودند. علائم کلینیکی شامل میزان خشکی صبحگاهی، قدرت مشت کردن(grip)، تعداد مفاصل دردناک و متورم و میزان درد در لمس براساس شاخص ریتچی و درد براساس VAS(Visual Analoge Scale) همچنین علائم آزمایشگاهی شامل سرعت سدیمانتاسیون خون در ساعت اول، فاکتور روماتوئید، هموگلوبین، شمارش گلبولهای سفید و پلاکتها در ٢ گروه مورد تجزیه و تحلیل مقایسه قرار گرفتند. اثرات جانبی نیز در ٢ گروه مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت. در تجزیه و تحلیل متغیرهای پیوسته از T-test و Paired T-test و در مورد متغیرهای کیفی از تست Chi-square استفاده شد. مقایسه مقادیر بالینی در هفته ٢٤ و ٤٨ مطالعه با مقادیر زمان ورود به طرح، بهبودی چشمگیری را نشان داد. بهبودی کلی بالینی(Overall Clinical Improvement) بر اساس نمره فعالیت بیماری(Disease activity score) در ١٤ و ١٩ بیمار گروه آزاتیوپرین و ١٣ و ١٤ بیمار گروه متوترکسات بعد از ٤٨ و ٢٤ هفته محاسبه شد و مقایسه آنها نسبت به یکدیگر تفاوت آماری با ارزشی را نشان نداد($P>0/05$). تعداد موارد قطع دارو به علت اثرات جانبی در ٢ گروه یکسان بود. موارد قطع دارو به علت عوارض ناخواسته در هر گروه ٢ نفر بوده است. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که بهبودی بالینی با آزاتیوپرین و متوترکسات و نیز اثرات جانبی در گروه بیماران آرتریت روماتوئید یکسان می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: ١ – آرتریت روماتوئید ٢ – آزاتیوپرین ٣ – متوترکسات

مقدمه

نقش داروهای سیتوتوکسیک بخصوص دوز پایین متوترکسات (١٥-٧/٥ میلی‌گرم در هفته) در درمان آرتریت روماتوئید به اثبات رسیده است(٣-١).

از آنجائیکه مکانیسم ایمنی نقش اساسی در پاتوژنز آرتریت روماتوئید دارد، داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی، جهت درمان آن در مواردی که به سایر داروهای

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر فاطمه شیرانی جهت دریافت مدرک فوق تخصص روماتولوژی به راهنمایی دکتر هادی پورمقیم، سال ١٣٨٠. همچنین این مقاله در دوازدهمین کنگره بیماریهای داخلی در تهران سال ١٣٨٠ ارائه گردیده است و در اجرای طرح از حمایت مالی وپشتیبانی معاونت پژوهشی استفاده شده است(کد: ١٦٧).

I) استادیار گروه داخلی، فوق تخصص روماتولوژی، بیمارستان فیروزگر، خیابان ولی‌عصر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران(*مولف مسئول).
II) استادیار گروه داخلی، فوق تخصص روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-22]

روماتیسمی پاسخ نمی‌دهند، به کار برده می‌شود. در اروپای غربی، روماتولوژیستها آزاتیوپرین و سیکلوفسفامید را جهت بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید به کار برده‌اند که به درمان با طلای تزریقی و دی ـ پنسیلامین پاسخ نداده‌اند یا با مصرف این داروها عوارض جانبی در آنها ایجاد شده است(٤).

در یک مطالعه بالینی باز، نشان داده شده است که متوترکسات در بیماران با آرتریت روماتوئید که به درمان با داروهای کلروکین و طلای خوراکی و دی‌پنسیلامین پاسخ نداده‌اند، بسیار موثر می‌باشد(٥). در مطالعاتی که آزاتیوپرین را با سایر داروهای تغییر دهنده سیر بیماری (DMARD=disease modifying drugs) مقایسه نموده‌اند، مزیتی بر این داروها نداشته است(٦).

در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید که برای شروع درمان از داروی متوترکسات استفاده کرده بودند، دیده شد که اثرات متوترکسات سریعتر ازطلای خوراکی ظاهر می‌شود اما مزیتی بر آن ندارد(٧).

در دو مطالعه‌ای که به صورت دو سویه کور انجام شده است نتایج مختلفی به دست آمده است.

در مطالعه‌ای که روی ٦٤ بیمار با آرتریت روماتوئید توسط Maurice و همکارانش انجام گردید، نشان داده شد که درمان با متوترکسات بر مصرف آزاتیوپرین مزیت داشته و پاسخ درمان با متوترکسات سریعتر ظاهر می‌شود و عوارض جانبی آن نیز کمتر است(٨).

در مطالعه دیگری که توسط Hamdy و همکارانش روی ٤٢ بیمار انجام شد در دو گروه درمانی با آزاتیوپرین و متوترکسات تفاوت آماری معنی‌داری از نظر پاسخ به درمان مشاهده نشد(٩).

هدف از این مطالعه مقایسه اثرات درمانی و اثرات جانبی متوترکسات و آزاتیوپرین در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید بوده است.

روش بررسی

بیمارانی که داوطلب شرکت در طرح بودند در صورت داشتن معیارهای زیر در مطالعه پذیرفته می‌شدند:

١) فعال بودن آرتریت روماتوئید که مشخصه آن سرعت سدیمانتاسیون بالای ٢٠ میلیمتر در ساعت اول، خشکی صبحگاهی بیش از ٤٥ دقیقه و بیش از ٣ مفصل دردناک در معاینه بود.

٢) سن بالای ١٦ سال.

٣) منطبق بودن تشخیص بیماری آرتریت روماتوئید با معیارهای ACR ١٩٨٧ (American Collage of Rhematology).

٤) عدم دریافت داروهای تغییر دهنده سیر بیماری (DMARD) یا در صورت مصرف در مورد کلروکین کمتر از ٣ ماه و متوترکسات کمتر از ٢ ماه قبل از ورود به مطالعه بوده است.

٥) از شروع بیماری کمتر از ٦ ماه گذشته بود.

٦) از نظر کلاس فعالیت بیماری بر اساس معیار Steinbacker در کلاس I و III بود. معیارهایی که بر اساس آن بیمار وارد طرح نمی‌شد، عبارت بودند از:

١) کلاس IV فعالیت بیماری.

٢) حامله بودن.

٣) داشتن بیماری حاد یا مزمن عفونی.

٤) دریافت طلای تزریقی یا خوراکی یا دی‌پنیسیلامین.

٥) سابقه بیماری کلیوی یا کبدی.

تعداد ٤٥ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید بر اساس معیارهای ورود و نداشتن معیارهای منع ورود به مطالعه از دو درمانگاه روماتولوژی بیمارستان فیروزگر و حضرت رسول‌اکرم(ص) در این مطالعه پذیرفته شدند.

زمان مطالعه اسفندماه ١٣٧٦ لغایت آبان ماه ١٣٧٩ بود. تمام بررسیهای بالینی در ساعتهای مشخصی از روز انجام می‌شد. اگر بیماران کمتر از ٣ ماه روی داروی کلروکین بودند ٤ هفته بعد از قطع این دارو وارد مطالعه می‌شدند و اگر آزاتیوپرین و متوترکسات به مدت کمتر از ٢ ماه استفاده کرده بودند بعد از قطع دارو وارد مطالعه می‌شدند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-22]

مطالعه از نوع دو سویه کور بود که به مدت ٤٨ هفته هر بیمار تحت بررسی قرار می‌گرفت.

افراد داوطلب پذیرفته شده بطور تصادفی به ۲ گروه درمانی A و B تقسیم شدند و عده‌ای تحت درمان با آزاتیوپرین و گروهی تحت درمان با متوترکسات قرار گرفتند.

بیمارانی که همکاری خوبی نداشته و داروها را درست مصرف نکرده بودند یا مراجعه و پیگیری منظم نداشتند از طرح خارج می‌شدند.

روش صحیح مصرف دارو با شمارش تعداد کپسولها در هر ویزیت انجام می‌شد. همچنین بیمارانی که اختلال عملکرد کبد پیدا می‌کردند و آنزیمهای کبدی در بیش از ۲ نوبت پیگیری ۲ برابر میزان طبیعی بود، بیمارانی که اختلال ٤ عملکرد کلیه را پیدا می‌کردند و کراتینین آنها به بالای ۱/۳ میلی‌گرم درصد میلی‌لیتر می‌رسید، بیمارانی که دچار اختلالات خونی مثل کاهش گلبولهای سفید به کمتر از ۳۵۰۰ در میلی‌لیتر یا پلاکت به کمتر از ۱۵۰ هزار در میلی‌لیتر می‌شدند یا سرطان خونی پیدا می‌کردند و خونریزی دستگاه گوارش در بیمار مواردی بودند که باعث خروج بیمار از مطالعه می‌شدند. میزان بهبودی بیمار بر اساس مطالعات گذشته به درجات مختلف تقسیم شد و از این متغیر رتبه‌بندی شده در جهت پیگیری وضعیت بهبود استفاده گردید. درجه بهبودی خوب یا شدید(Good marked response) زمانی بود که بیش از ۵۰٪ بهبودی در مقادیر اولیه متغیرها وجود داشت. در بهبودی متوسط یا جزیی (Moderate partial response) ٤۰-۳۰٪ بهبودی در متغیرها ایجاد می‌شد و عدم پاسخ درمانی یا وضعیت ثابت(Stable condition) که بین ۳۰-۰٪ پاسخ در بهبودی متغیرهای اندازه‌گیری شده وجود داشت و وضعیت وخیم (Worsening) یا بدتر شدن وضعیت بیمار که متغیر منفی در پارامترها ایجاد می‌گردید. ما از تعریف فوق ارزیابی کلی پزشک (physcian overall assessment) را مشخص نمودیم. پزشکان در هر نوبت ٤ متغیر شامل درد که براساس روش Visual Analoge scale و با استفاده از خط کش مدرج با درجه‌بندی ۰ تا ۱۰۰ میلیمتر تعیین می‌شد، متغیر شاخص مفصلی Ritchi و سرعت سدیمانتاسیون و میزان خشکی صبحگاهی را در نظر می‌گرفتند.

متغیر شاخص مفصلی ریتچی بدین صورت اندازه‌گیری می‌شود که در لمس مفاصل با فشار مختصر اگر درد وجود نداشت درجه صفر و اگر بیمار اظهار درد می‌کرد نمره ۱ و در صورتی که علائم درد با فشار در چهره بیمار دیده می‌شد نمره ۲ و اگر با فشار مفصل بیمار سعی در دور نمودن اندام فوق داشت نمره ۳ می‌گرفت.

سرعت سدیمانتاسیون نیز برحسب میلیمتر جیوه در ساعت اول توسط روش Westergmen انجام می‌شد.

در ارزیابی کلی پزشک (Physician) زمانی آن را بهبودی خوب Good improvement می‌دانستیم که در ۳ معیار فوق بیش از ۵۰٪ بهبودی داشتیم.

اگر در ۲ معیار از ٤ معیار فوق بیش از ۵۰-۳۰٪ بهبودی مشاهده می‌شد و در ۲ پارامتر دیگر تغییری حاصل نشده بود بهبودی متوسط یا جزئی (Partial responic) در نظر گرفته می‌شد. وضعیت ثابت (Stable) زمانی بود که بین ۳۰-۰٪ بهبودی در ٤ معیار فوق وجود داشت و وضعیت وخیم یا بدتر شدن (Worseninig) زمانی بود که متغیرهای فوق نسبت به زمان پایه بدتر شده بودند. بنابراین پاسخ پزشکان براساس ارزیابی کلی که از بیمار به عمل می‌آمد (Physcian overall assessment) به عنوان متغیر طبقه‌بندی شده و میزان بهبودی در نظر گرفته می‌شد.

با استفاده از روش دوسویه کور، داروهای متوترکسات و آزاتیوپرین به صورت بسته‌بندی کپسول و به شکل یکسان و یک رنگ آماده شد. به بیمارانی که آزاتیوپرین دریافت می‌کردند روزانه ۲ کپسول حاوی قرصهای ۵۰ میلی‌گرمی داده می‌شد. (۱۰۰ میلی‌گرم روزانه آزاتیوپرین که در ۲ نوبت به بیماران گروه B داده می‌شد.)

در بیماران گروه متوترکسات ۷/۵ میلی‌گرم از دارو در هفته به صورت سه قرص ۲/۵ میلی‌گرمی که در داخل

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-22]

کپسول قرار داده شده بود به بیماران داده می‌شد و سایر کپسولهای مصرفی این گروه که در طول هفته مصرف می‌کردند حاوی نشاسته بود. داروهای بیماران در ۲ پاکت با اندازه کوچک و بزرگ قرار داده می شد و در هر نوبت ویزیت یک پاکت کوچک و یک پاکت بزرگ به بیمار داده می‌شد، به بیمار آموزش داده شده بود که کپسولهای پاکت کوچک را یک عدد پنجشنبه شبها و جمعه صبح و شبها استفاده نماید و در سایر زمانها محتویات پاکت بزرگ را مصرف کند. بدین ترتیب شکل کپسولهای محتوی آزاتیوپرین و متوترکسات و نشاسته یکسان بود. تمام کپسولهایی که به بیماران گروه آزاتیوپرین داده می‌شد صرف نظر از اینکه در پاکت کوچک و بزرگ قرار گرفته باشند محتوی ۵۰ میلی‌گرم از دارو بود اما پاکتهای کوچک در گروه متوترکسات حاوی ۲/۵ میلی‌گرم متوترکسات بود که در کپسول جاسازی شده بودند و کپسولهایی که به همان شکل بودند و در پاکت بزرگ در گروه متوترکسات قرار گرفته بودند حاوی نشاسته بود. چون بیماران دو گروه روزانه ۲ کپسول مصرف می‌کردند، نحوه مصرف دو دارو تفاوتی در دو گروه نداشت و پزشک معالج و بیماران به تفاوت داروها پی نمی‌بردند و تنها مسئول تحقیق از محتوی بسته‌بندی دارو در هر گروه آگاه بود. در این مطالعه به تمام بیماران روزانه داروی پردنیزولون زیر ۱۰ میلی‌گرم داده شد و بطور موقت از داروهای غیراستروییدی ضد التهابی برای بیماران استفاده گردید. در صورتی که پاسخ بالینی مورد نظر در بیماران حاصل نمی‌شد یا اثرات جانبی داروها ظاهر می‌شد بیمار بعد از مشاوره با پزشک از طرح مطالعاتی خارج می‌گردید. در این مطالعه اجازه تزریق داخل مفصل داده نشد. برای پیگیری در زمان پایه و هر ۸ هفته ۷ متغیر بالینی، یک متغیر چند جانبه و بر حسب زمان پیگیری چند مورد از ۱۰ تست آزمایشگاهی مورد بررسی قرار می‌گرفت. متغیرهای بالینی عبارت بودند از:

۱) شاخص مفصل ریتچی: برای میزان درد استفاده می‌شد، دامنه عددی آن ۸۷-۰ بوده و طی آن با لمس ۲۹ ناحیه مفصل دردناک مورد معاینه قرار می‌گرفت.

۲) تعداد مفاصل متورم: در هر معاینه ۲۸ ناحیه مفصلی مورد معاینه قرار می‌گرفت.

۳) تعداد مفاصل دردناک: در هر معاینه ۲۹ ناحیه مفصلی از نظر درد در لمس مورد معاینه قرار می‌گرفت.

٤) درد: جهت ارزیابی آن از متد Visual Analog Scal استفاده می‌شد (در این روش از یک خطکش که بین ۱۰۰-۰ میلیمتر درجه‌بندی شده است استفاده می‌شود).

۵) میزان خشکی صبحگاهی: بر حسب دقیقه که بیمار در رابطه با آن مورد پرسش قرار می‌گرفت.

٦) قدرت مشت کردن (grip test): توسط فشار سنج بررسی می‌شد و دامنه آن بین ۳۰۰-۰ میلیمتر جیوه بوده است.

۷) کلاس فعالیت بیمار بر اساس معیار Steinbacker که از I تا IV ارزیابی شد. متغیر چند جانبه شامل ارزیابی کلی پزشک Physcian Overall Assesment بود که شرح آن قبلاً داده شده است.

متغیرهای آزمایشگاهی: در هر نوبت پیگیری، چند مورد از تستها شامل هموگلوبین، شمارش گلبولهای خونی، تستهای کبدی، تستهای عملکرد کلیه(BUN, cr)، سرعت سدیمانتاسیون به روش وسترگرین، CRP، آلبومین سرم، تجزیه ادرار و فاکتور روماتوئید به روش لاتکس و ANA انجام می‌شد.

عوارض جانبی و خارج شدن بیمار از طرح: در هر نوبت پیگیری از بیمار در مورد عوارض مسمومیت با متوترکسات و آزاتیوپرین پرسیده می‌شد.

عوارض جانبی خفیف و متوسط مثل علائم گوارشی و استئوماتیت در دو گروه با اسید فولیک درمان می‌شد اما دارو قطع نمی‌شد.

مواردی که دارو قطع می‌گردید عبارت بودند از: ۱) شمارش گلبولهای سفید کمتر از ۳۵۰۰ در میلی‌لیتر. ۲) شمارش پلاکتی کمتر از ۱۵۰۰۰۰ در میلی‌لیتر. ۳) کراتینین سرم بیش از ۱/۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر. ٤) افزایش آنزیمهای کبد به بیش از ۲ برابر میزان طبیعی در بیش از ۲ نوبت معاینه. ۵) وجود عوارض

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-22]

جانبی شدید. ۲) بدتر شدن شرایط کلینیکی در دو ویزیت. ۳) عدم مصرف صحیح داروها توسط بیمار. ٤) نامنظم بودن نوبتهای پیگیری. ابزارها، وسایل و مواد به کار رفته در تحقیق عبارت بودند از: ۱- اندازه‌گیری درد(Pain) با روش Visual Analoge Scale و با استفاده از خطکشی که از صفر تا ۱۰۰ میلی‌متر درجه‌بندی شده بود.

۲- تستهای سرعت سدیمانتاسیون به روش وسترگرین بر حسب میلیمتر در ساعت اول.

۳- فاکتور روماتوئید به روش لاتکس. شیوه گردآوری و دستیابی به اطلاعات بدین ترتیب بود که براساس فرمهای مخصوصی که طراحی شده بود، متغیرهای بالینی و پاراکلینیکی مورد نظر در هر نوبت ویزیت در آنها درج می‌شد. اطلاعات هر ویزیت در بانک اطلاعاتی که توسط SPSS طراحی شده بود ذخیره شد و در پایان طرح مورد بررسی آماری توسط این نرم‌افزار قرار گرفت.

از آنجائیکه بیماران بطور اتفاقی در ۲ گروه درمانی قرار گرفته بودند با این احتمال که بین متغیرهای مداخله‌گر کمی در دو گروه ممکن است تفاوتی وجود داشته باشد با احتمال ۵٪ توسط t-test مورد بررسی قرار گرفتند. مشخصات دموگرافیک و کیفی و رتبه‌ای در ۲ گروه توسط تست Chi-Square بررسی شد. در بررسی نتایج در مورد متغیرهای کمی و کیفی به ترتیب از تستهای t-test و fisher exect استفاده گردید. جهت رسم نمودارها از دستور time sevies در برنامه SPSS استفاده شد و با دستور Graph نمودارها رسم گردید.

نتایج

از ٤٥ بیماری که وارد مطالعه شدند ۲۳ نفر بطور شانسی در گروه مصرف کننده متوترکسات و ۲۲ نفر در گروه آزاتیوپرین قرار گرفتند. در دو گروه تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای از نظر مشخصات دموگرافیک و بالینی در ابتدای ورود به مطالعه وجود نداشت. فقط تست قدرت چنگ زدن در گروه متوترکسات نسبت به آزاتیوپرین مقادیر کمتری داشت. نتایج مقایسه ۲ گروه در ابتدای ورود از نظر متغیرهای دموگرافیک و بالینی در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول شماره ۱- مشخصات دموگرافیک و بالینی پایه در دو گروه درمانی متوترکسات و آزاتیوپرین

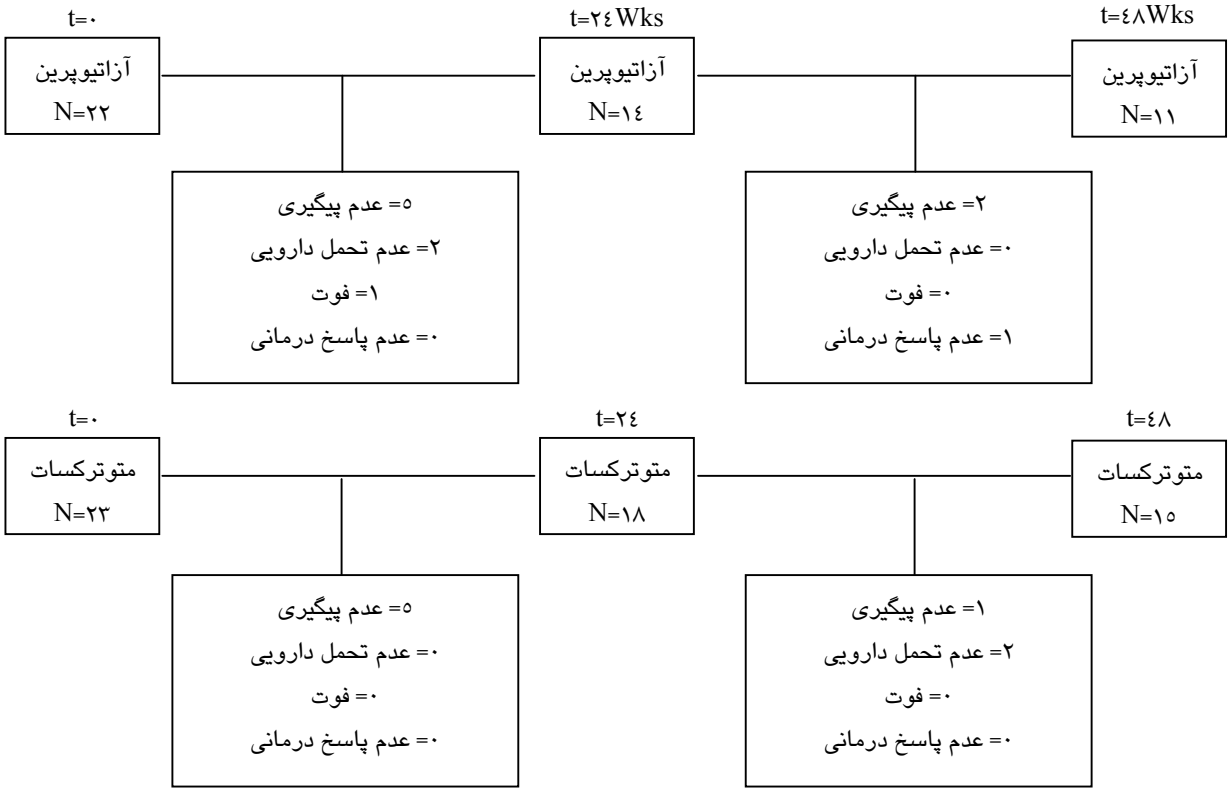
داده‌ها	گروه آزاتیوپرین	گروه متوترکسات	ارزش آماری P-Value
	N=۲۲	N=۲۳	Significance
سن	٤٧±۱۳/۳	٤٥±۱٤/۷	P=۰/٥٥۰
میانگین + SD	(۲٤-٦۸)	(۲۲-۷۰)	
دامنه			
مدت بیماری بر حسب روز	۱۱٤±٥۱	۱۲۸±٤۰	P=۰/۲۹۰
میانگین + SD	(۳۰-۱۸۰)	(٤۰-۱۸۰)	
دامنه			
زن/مرد	۱٥/۷	۱۸/٥	P=۰/٤۹۰
تعداد بیماران در کلاس فعالیت ۲ و ۳	۱۷	۱۹	P=۰/٦٦۰
فاکتور روماتوئید	۱۱	۱٤	P=۰/۸۹
تعداد مفاصل متورم	۸/۲	۹/۸	P=۰/۱۸۷
سرعت سدیمانتاسیون	۲٦	۲۳	P=۰/٥٤۰
تست grip بر حسب میلیمتر جیوه	۸۸/٤	٥۸/٦	P=۰/۰۰۹
شاخص Ritchi	۱۸/٥±۱۰	۲٤/٥±۱۳/۷	P=۰/۱۱۲
میزان درد برحسب VAS	۷٥/۹	۸۰/٤	P=۰/٥۰۲

P: Significance, t VASivisual Anelogre sceli

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-22]

در طول مطالعه بعد از ۲۴ هفته (ویزیت نوبت چهارم) ۱۳ بیمار از ۴۵ بیمار از مطالعه خارج شدند. از این تعداد ۸ نفر در گروهی که داروی آزاتیوپرین دریافت می‌کردند قرار داشتند و ۵ نفر مصرف کننده متوترکسات بودند. در گروه آزاتیوپرین ۵ نفر به علت عدم پیگیری، ۲ نفر به علت عدم تحمل دارویی و یک نفر نیز به علت فوت از مطالعه خارج شدند و در پایان مطالعه بعد از ۴۸ هفته در گروه آزاتیوپرین ۱۱ نفر از مطالعه خارج شده بودند که یک نفر به علت عدم پاسخ درمان بوده است. در گروه متوترکسات در پایان ۲۴ هفته اول ۵ بیمار از مطالعه خارج شدند که ۵ نفر به علت عدم پیگیری از مطالعه خارج شدند که در ۲۴ هفته دوم در گروه متوترکسات ۳ نفر از مطالعه خارج شدند که ۱ نفر به علت عدم پیگیری و ۲ نفر به علت عدم پاسخ درمانی بوده است. سیر بیماران در جریان مطالعه در شکل شماره ۱ آمده است. همان طور که در نمودار مشخص است در گروه آزاتیوپرین پس از ۲۴ هفته ۶۳٪ بیماران و بعد از ۴۸ هفته ۵۰٪ بیماران همچنان به مصرف دارو ادامه دادند و در گروه متوترکسات بعد از ۲۴ هفته ۷۸٪ بیماران و بعد از ۴۸ هفته ۶۵٪ بیماران در برنامه باقی ماندند. در گروه بیماران بعد از ۲۴ هفته و ۴۸ هفته از نظر تعداد بیمارانی که از مطالعه خارج شده بودند تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. از ۲۲ بیمار گروه آزاتیوپرین در ۲۴ هفته اول ۱۰ نفر به دلایل مختلف و از گروه متوترکسات ۵ نفر از مطالعه خارج شدند. بعد از ۴۸ هفته از دو گروه آزاتیوپرین و متوترکسات به ترتیب ۱۱ و ۸ نفر از مطالعه خارج شدند.

اثر داروها در هر گروه بعد از ۲۴ و ۴۸ هفته: بعد از ۲۴ هفته ۱۴ بیمار در گروه آزاتیوپرین و ۲۰ بیمار در گروه متوترکسات و در پایان ۴۸ هفته ۱۱ بیمار در گروه آزاتیوپرین و ۱۵ بیمار در گروه متوترکسات مطالعه را به پایان رساندند.



شکل شماره ۱- سیر پیگیری بیماران در دو گروه درمانی آزاتیوپرین و متوترکسات

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-22]

مقایسه پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی در دو گروه آزاتیوپرین و متوترکسات بعد از ۲۴ و ۴۸ نشان داد که بجز متغیر قدرت چنگ زدن بیمار سایر پارامترهای بالینی تفاوت آماری آنها با ارزش بوده است. اما در پارامترهای آزمایشگاهی بعد از ۲۴ و ۴۸ هفته در دو گروه تفاوت آماری با ارزشی نسبت به زمان پایه مشاهده نشد. در جدول شماره ۲ متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی دو گروه در زمان پایه و بعد از ۲۴ و ۴۸ هفته و تفاوت آنها با یکدیگر نشان داده شده است.

باقی ماندند و در گروه متوترکسات در ۹۰٪ بیماران مشاهده شد.

در پایان ۴۸ هفته بهبودی عالی/جزئی در گروه آزاتیوپرین و متوترکسات به ترتیب ۸۱٪ و ۸۶٪ بوده است.

پاسخ بهبودی در گروه متوترکسات ۸ هفته بعد از ویزیت پایه بوده است.

در این زمان ۲۰ بیمار از ۲۳ بیمار (۸۶٪) بهبودی عالی/جزئی داشتند و در همین فاصله زمانی در گروه

جدول شماره ۲- مقایسه متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی در دو گروه درمانی آزاتیوپرین و متوترکسات بعد از ۲۴ و ۴۸ هفته نسبت به زمان پایه

متغیرها	پایه		۲۴ هفته		۴۸ هفته	
	آزاتیوپرین	متوترکسات	آزاتیوپرین	متوترکسات	آزاتیوپرین	متوترکسات
	n=۲۲	n=۲۳	n=۱۴	n=۱۸	n=۱۱	n=۱۵
شاخص مفصلی ریتچی	۱۸/۱±۱۰/۵	۲۴/۲±۱۳/۸	-۱۴/۱	-۱۹/۱	-۱۲/۶	-۲۰/۶
تعداد مفاصل دردناک	۱۲/۵±۵/۹	۱۴/۹±۶/۳	-۹/۸	-۱۱/۲	-۷/۷	-۱۱/۵
تعداد مفاصل متورم	۸/۲±۳/۳	۹/۸±۴/۷	-۴/۶	-۶/۷	-۵/۹	-۷/۶
درد(۱۰۰-۰) میلیمتر	۷۵/۹±۲۵	۸۰±۱۸/۹	-۵۳/۸	-۵۳	-۴۷/۸	-۶۵/۴
خشکی صبحگاهی بر حسب دقیقه	۱۰۸/۴±۶۴/۶	۱۰۷/۳±۵۸/۱	-۱۰۱/۳	-۹۳/۸	-۷۷/۵	-۹۰/۷
قدرت چنگ زدن میلیمتر جیوه	۸۸/۴±۴۰	۵۸/۶±۳۳	-۵۷/۵	+۵۱/۱	+۷۲/۵	+۷۷/۷
سرعت سدیمانتاسیون	۲۶±۱۴/۸	۲۳/۳±۱۲/۷	-۶/۷	-۰/۳	-۷/۳	-۳/۹
هموگلوبین	۱۳/۳±۱/۶	۱۳±۱/۲	-۰/۲	+۰/۱	+۰/۳	+۰/۲
تعداد پلاکت	(۲۴۸±۹۶)×۱۰^{۳}	(۲۴۸±۹۶)×۱۰^{۳}	+۵۸۵×۱۰^{۳}	+(۴۳)×۱۰^{۳}	+۵۴×۱۰^{۳}	+۳×۱۰^{۳}

مقادیر میانگین جهت ۵ متغیر کلینیکی و آزمایشگاهی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و نتایج آن به صورت نمودار Time series رسم شد.

نمودار شماره ۱ نشان‌دهنده تغییرات این متغیرها در طی زمان می‌باشد.

میزان بهبودی دو گروه درمانی براساس پاسخ بالینی "عالی و جزئی" و "ثابت و وخیمتر" طبقه‌بندی شد و میزان بهبودی در دو گروه درمان بعد از ۲۴ هفته و ۴۸ هفته براساس آزمون Fisher exact test بررسی شد.

آزمون آماری تفاوت معنی‌داری را در نوع پاسخ برحسب دو گروه طبقه‌بندی از نظر بهبودی نشان نداد.

پاسخ به درمان به صورت عالی و جزئی در گروه آزاتیوپرین در پایان ۲۴ هفته در ۱۰۰٪ بیمارانی که در طرح

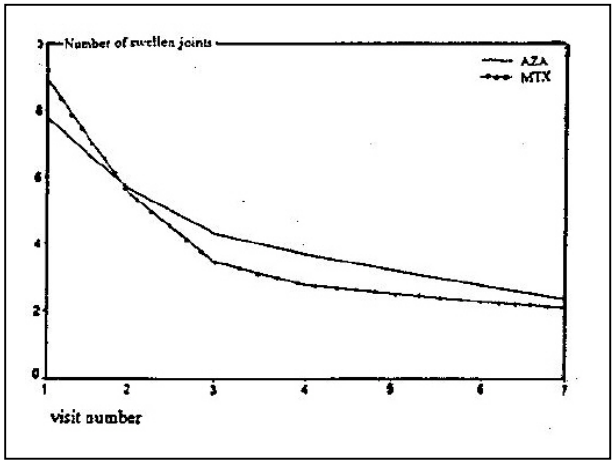
آزاتیوپرین ۱۴ بیمار از ۲۲ بیمار یعنی ۶۳٪ از بهبودی خوب یا متوسط برخوردار شده بودند.

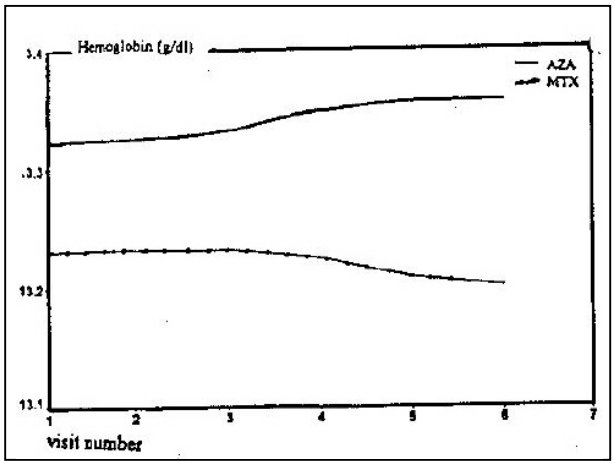
زمان پاسخ بهبودی در گروه آزاتیوپرین در ویزیت چهارم یعنی هفته ۲۴ از مطالعه اتفاق افتاد و در این زمان تمام بیمارانی که در مطالعه بودند(۱۴ بیمار) از بهبودی عالی/جزئی برخوردار بوده‌اند.

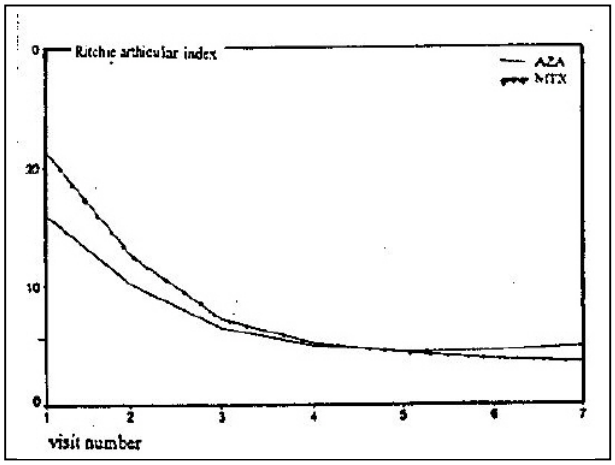
این مطلب بیانگر آن است که بهبودی در اثر مصرف آزاتیوپرین با تأخیر نسبت به متوترکسات ظاهر می‌شود.

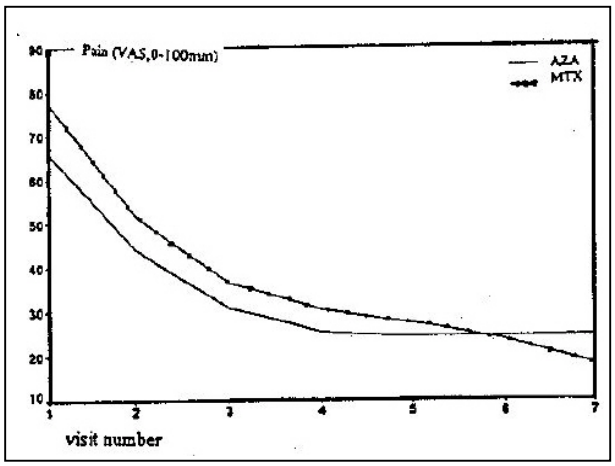
در پایان مطالعه یعنی هفته ۴۸، ۹ بیمار از ۱۱ بیمار در گروه درمانی آزاتیوپرین (۸۱٪) از وضعیت بهبودی عالی/جزئی برخوردار بودند و در گروه متوترکسات ۱۳ بیمار از ۱۵ بیمار (۸۶٪) از چنین وضعیتی برخوردار بودند.

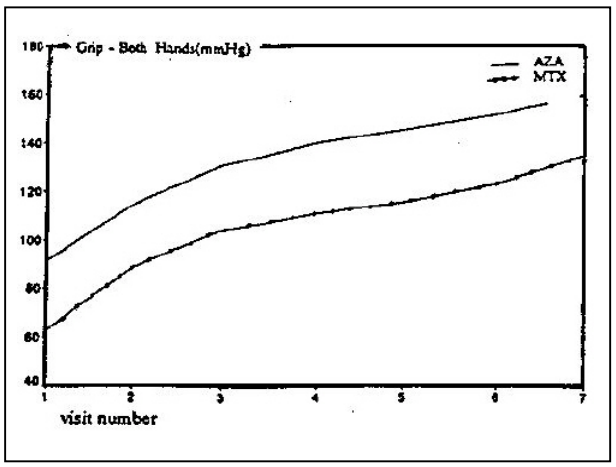
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-22]











نمودار شماره ۱- تغییر در اندکس مفصلی ریتچی، تعداد مفاصل متورم، Score درد با VAS، میزان هموگلوبین و تست Grip در طی مطالعه در دو گروه درمانی متوترکسات و آزاتیوپرین در طی ٤٨ هفته مطالعه

آزمون آماری تفاوت معنی‌داری را در میزان بهبودی عالی/جزئی در ۲ گروه نشان نداد که بعد از انجام آزمون فیشر (P=۰/۰۵) به دست آمد. بنابراین در دراز مدت بعد از ٤٨ هفته تفاوتی در پاسخ به درمان در دو گروه درمانی مشاهده نشد.

زمان تداوم بهبودی در دو گروه درمانی با یکدیگر مقایسه شد.

تعداد بیمارانی که از ویزیت دوم لغایت هفتم از وضعیت بهبودی عالی/جزئی برخوردار بودند با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-22]

درصد زمان پاسخ بهبودی عالی/جزئی در هر گروه درمانی = [۱۰۰×(۸× تعداد بیماران با پاسخ بهبودی عالی/جزئی در هر ویزیت از ویزیت ۲ تا ۷ / تعداد کل بیماران با هر وضعیت بهبودی از ویزیت ۲ تا ۷)]

با استفاده از فرمول فوق بیماران در گروه آزاتیوپرین ۵۲۸ هفته از جمع ۷۳۶ هفته و در گروه متوترکسات ۷۶۰ هفته از ۱۰۶۴ هفته را در وضعیت بهبودی عالی/جزئی بودند به عبارت دیگر هر دو گروه، در ۷۱٪ از طول زمان مطالعه از وضعیت فوق برخوردار بودند.

با وجود آنکه پاسخ بهبودی در گروه متوترکسات سریعتر بود اما تداوم بهبودی به صورت وضعیت بهبودی عالی/جزئی تفاوتی در دو گروه نشان نداد.

اثرات جانبی در ۹ بیمار از گروه متوترکسات آزاتیوپرین مشاهده شد.

فراوانی اثرات جانبی در گروه آزاتیوپرین ۲۲ مورد و در گروه متوترکسات ۲۸ مورد بوده است یعنی بعضی از بیماران در هر گروه درمانی یک یا دو علامت جانبی را بطور همزمان داشته‌اند.

در گروه آزاتیوپرین و متوترکسات در ۲ بیمار از هر گروه به علت عوارض جانبی شدید دارو قطع شده بود. درصد فراوانی عوارض جانبی در گروه آزاتیوپرین ۲۱/۹٪ و در گروه متوترکسات ۲۳٪ محاسبه شد که تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای را نشان نداد میزان قطع درمان به علت عارضه دارویی در گروه آزاتیوپرین و متوترکسات بعد از ۴۸ هفته به ترتیب ۹/۱ و ۸/۶ درصد بوده است.

بحث

در درمان قراردادی آرتریت روماتوئید براساس مدل هرم(Pyramid)، آزاتیوپرین بعد از طلای تزریقی قرار می‌گیرد(۲).

جایگاه متوترکسات در این هرم درمانی نیز مشخص نشده است.

زمان پاسخ بالینی، اثرات کوتاه و دراز مدت و مسمومیت داروها و بی‌خطر بودن آنها در مصرف دراز مدت آنها، فاکتورهای با ارزشی هستند که جایگاه داروهای رده دوم را مشخص می‌نماید.

از آنجائیکه متوترکسات و آزاتیوپرین در مطالعات گذشته بر پلاسبو در درمان آرتریت روماتوئید ارجح بوده‌اند(۵و ۷)، بنابراین در این مطالعه مقایسه با پلاسبو انجام نشده است.

میزان مصرف آزاتیوپرین و متوترکسات در این مطالعه به ترتیب ۱۰۰ میلی گرم روزانه و ۷/۵ میلی‌گرم هفتگی بود.

در سایر مطالعات انجام شده نیز از همین میزان استفاده شده است(۲).

بعد از تصادفی نمودن جمع‌آوری بیماران، دو گروه درمانی تشکیل شد که مشخصات دموگرافیک، کلینیکی و آزمایشگاهی و مقایسه آماری آنها در جدول شماره ۱ آمده است.

به علت تصادفی بودن انتخاب نمونه‌ها، جنسیت، سن و مدت زمان شروع بیماری قبل از مراجعه و کلاس فعالیت بیماران روی مطالعه تأثیری نداشته است.

پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی دو گروه بر اساس تغییر نسبت به زمان پایه، در هفته ۲۴ و ۴۸ و نیز با یکدیگر مقایسه شدند و تفاوت معنی‌دار آماری نداشتند اما در هر دو گروه نسبت به زمان پایه تغییرات بالینی معنادار بود.

بررسی سیر بیماری در دو گروه در نمودار شماره ۱ خلاصه شده است.

۶۳٪ و ۵٪ بیماران بعد از ۲۴ و ۴۸ هفته در گروه آزاتیوپرین و ۷۸٪ و ۶۵٪ در گروه متوترکسات در این دو زمان در مطالعه باقی ماندند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-22]

مطالعات دیگر این مقادیر را ۸۰٪ در گروه متوترکسات و ۳۰٪ در گروه آزاتیوپرین بعد از ٤٨ هفته گزارش کرده بودند(۸).

این مقایسه نشان دهنده آن بود که تحمل به آزاتیوپرین در بیماران ما از وضعیت بهتری برخوردار است.

زمان پاسخ به درمان در گروه آزاتیوپرین بعد از ۸ هفته از شروع مطالعه ٦۳٪ و در گروه متوترکسات ۸٦٪ موارد بوده است.

در هفته ۲٤ مطالعه در ۱۰۰٪ افراد باقی مانده در گروه آزاتیوپرین، پاسخ درمانی دیده شد و در گروه متوترکسات در ۸۰٪ موارد در هفته ٤٨ مطالعه در گروه آزاتیوپرین و متوترکسات به ترتیب ۸۱٪ و ۸٦٪ از بهبودی خوب و متوسط برخوردار بوده‌اند.

نتیجه اینکه اگر چه بهبود علائم بالینی در گروه متوترکسات سریعتر از آزاتیوپرین حاصل شده بود اما در مطالعه طولانی مدت تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

زمان تداوم بهبودی در دو گروه نیز تفاوتی با یکدیگر نداشت و در هر دو گروه ۷۱٪ در زمان مطالعه از بهبودی برخوردار بوده‌اند.

اثرات جانبی داروها در دو گروه با یکدیگر مقایسه شد که این عوارض اغلب خفیف بودند.

در گروه آزاتیوپرین فراوانی عوارض جانبی ۲۱/۹٪ و در گروه متوترکسات ۲۳٪ بود که از نظر آماری معنا دار نبوده است. خروج بیماران از مطالعه به علت عوارض جانبی در گروه آزاتیوپرین ۹/۱٪ و در گروه متوترکسات ۸/٦٪ بوده است.

در مطالعات دیگر میزان قطع دارو به علت عوارض آزاتیوپرین بین ۳۹٪-۲۰٪ گزارش شده است(۹، ۱۰و ۱۱) که این مطلب نشانگر تحمل بهتر داروی آزاتیوپرین در بیماران ایرانی نسبت به سایر مطالعات می‌باشد.

در مطالعه Hamdy و همکارانش تفاوت آماری معناداری در Efficacy مصرف آزاتیوپرین و متوترکسات مشاهده نشد(۲).

نتایج این مطالعه با نتایج مطالعات Maurice مطابقت دارد(۱).

در مطالعه Hamdy تفاوتی در ESR بیماران در اثر درمان با آزاتیوپرین و متوترکسات مشاهده نشد که در این مطالعه نیز، همان نتایج به دست آمد.

در مطالعه Hamdy اطلاعات مربوط به تغییرات هموگلوبین و پلاکت در مطالعه ذکر نشده است تا به مقایسه پرداخته شود.

اما در مطالعه Maurice افزایش هموگلوبین و کاهش تعداد پلاکت و میزان سرعت سدیمانتاسیون در دو گروه بیماران نسبت به زمان پایه مشاهده شد که از نظر آماری معنادار گزارش شد در مطالعه ما تفاوت آماری معنی‌داری درتفسیر پارامترهای ذکر شده در دو گروه درمانی نسبت به زمان پایه به دست نیامد.

محدودیت‌های این مطالعه عبارت بودند از:

۱- در بررسیهای پاراکلینیکی نتوانستیم رادیوگرافی‌های منظم در زمان پایه بعد از ۲٤ و ٤٨ هفته در تمام بیماران داشته باشیم بنابراین بررسی اثرات درمان با داروهای فوق روی تخریب مفصلی تعیین نشده است.

۲- از آنجائیکه به بیماران هزینه‌ای جهت شرکت در مطالعه پرداخت نمی‌شد، در گروهی از بیماران نتوانستیم انگیزه کافی جهت ادامه درمان منظم داشته باشیم که موجب خروج موارد از مطالعه می‌شد (Missed follow up) بطور کلی در دو گروه ۱۳ بیمار از مطالعه خارج شدند.

به عنوان یک نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت مصرف متوترکسات در بیماران آرتریت روماتوئید نسبت به آزاتیوپرین برتری ندارد و در فرضیه طرح یعنی ارجحیت درمان با متوترکسات نسبت به آزاتیوپرین رد می‌شود.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-22]

در مورد شیوع عوارض جـانبی نـیز تفـاوتی در دو دارو مشاهده نشد.

منابع

1- Maurice EC., Jeurissen Agnes TH., Boerbooms, Levinus BA., Van deputte, Methotrexate versus azathioprin in the treatment of rhematoid arthritis. Arthritis & Rheum, 1991, 34: 961-972.

2- Hamdy HR., Mckendry JR.., Mierins E., Liver JA., Low dose methotrexate compared with Azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis, Arthritis & Rheum, 1987, 30: 361-368.

3- Paulus HE., Williams HI., Ward JR., Reading JC., Egger my Coleman MJ., Azathioprine verus D-Penicillamine in rheumatoid arthritis patients who have been treated unsuccecfully with gold, Arthritis Rheum, 1987, 27: 721-728.

4- Weinblatt ME., Coblyn JS., Fox DA., Fraser PA., Holds worth DE., Glass DN., Tren tham DE., Efficacy of low dose methotrexate in rheumatoid Arthritis, N Engl Med, 1985,312: 118-122.

5- Williams HJ., Willkens RF., Samuelson co JR., Alarcon GS., Guttadauria M., Yarboro C., Comparison of low dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of Rheumatoid arthritis a controled clinical trial, Arthritis Rheum, 1985, 28: 721-730.

6- Michael E., Weinblatt: treatment of Rheumatoid arthritis. Textbook of rheumatology, arthritis and allied condition: Koopman WJ., 13 th ed., Battimore: Williams and wilkins, 1997, PP: 1131-1141.

7- Thomson RN., Watts C., Edelman J., Esdaile J., Russel AS., A controlled two center trial of parentral methotrexate for refractory rheumatoid arthritis, J Rheumatol, 1984, 11: 760-763.

8- Kremer JM., Lee JK., A long term Porspective study of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: update after a mean of fifty-three months, Arthritis Rheum, 1988, 31: 577-584.

9- Currey HLF., Harris J., Mason RM., Woodland J., Beveridge T., Roberts CJ., Comparison of Azathioprin, Cyclophosphamid and gold in the treatment of rheumatoid arthritis, Br Med J.,1974, 3: 763-766.

10- Berry H., Liyanage SP., Durance RA., Barnes CG., Berger LA., Evanss: Azathioprin and penicillamine in treatment of Rheumatoid arthritis: A controlled trial, Br Med J, 1976, 1: 1052-1054.

11- Bell M., Chang CH., Keystone EC., Urowitz MB., Gladman D., Ching CF., A: double-blind randomized controlled trial of azathioprin and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis(abstract), Arthritis Rheum, 1988, 31(SUPP4): S114.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-22]

METHOTREXATE VERSUS AZATHIOPRINE IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHERITIS IN FIROOZGAR AND RASSOL AKRAM HOSPITAL(DOUBLE BLIND STUDY)

*H. Poormoghim, MD [I] F. Shirani, MD [II] F. Ahmadi, MD [II] J. Forghanizadeh, MD [II]

ABSTARCT

This study was done to compare the efficacy and side effects of methotrexate(MTX) and azathioprine (AZA) in treatment of patients with Rheumatoid arthritis(RA). 45 patients who diagnosed as RA according to 1987 revised criteria of ARA (American Rheumatism Association) envolled and randomely assigned in a double blind study, to recived AZA (100mg/dialy) or oral MTX(7.5mg/weekly), clinical parameters; [morning stiffness, grip test, Number of tender and swollen joints, ritchi index, pain degree based on visual analoge scale (VAS)] and paraclinical parameters; (ESR at first hours, Rhematoid factors, hemoglobin, platletes, WBC count) were analysed and compared in two groups as well as side effects. Paired t-test,t-test used in analysis of continous parameters and chi squared for non-parametric data. Comparison of clinical value at week 24 and 48 with baseline revealed significant improvement in two groups. Overall clinical improvement based on disease activity score was found in 14, 19 patients in AZA group and 14, 13 patients in MTX group after 24, 48 weeks respectively comparing the reference show no significance P>0.05. The number of withdrawals to side effects were the same, 2 patirnt in each group. Clinical improvement with azathioprine and methotrexate and side effect were the same in two groups of RA patients.

Key Words: 1) Rheumatoid arthritis 2) Azathioprine 3) Methotrexate

This article is the summary of the thesis in Rheumatology of F.Shirani,MD under supervision of H.Poormoghim,MD, 2001, Also is presented in 12th congress of Internal disease in Tehran, 2000. This study is conducter under financial support of under secretory Research of Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran(No:167).

***I*)** *Assistant professor of Rheumatology, Firoozgar Hospital, Vali-Asr Ave, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.(*Corresponding author).*

***II*)** *Assistant professor of Rheumatology, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-22]