

# بررسی اثرات درمانی استروئید با دوز فیزیولوژیک همراه کلروکین در درمان بیماران آرتریت روماتوئید

دکتر فرهاد غریب دوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران

سپیده حکمت

فرشته جلالی

## The effect of Low Dose Steroid (Physiologic Dose) and Chloroquine in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

### ABSTRACT

**Introduction :** The regulation of neuroendocrine axis is one of the most important goals in the treatment of Rheumatoid Arthritis. Disease modifying drugs such as chloroquine with low dose steroid is the first choice in clinical practice by some physicians. This combination therapy is evaluated by this study.

**Methods :** This survey is a prospective study on forty patients. Variables for determining the activity index of disease were joint tenderness, joint swelling, morning stiffness and erythrocytes sedimentation rate in two years follow up.

**Results :** Decrementation of disease activity index was statistically significant before and after treatment, joint tenderness ( $\chi^2 = 7.205$ ,  $p = 0.007$ ), morning stiffness ( $\chi^2 = 19.253$ ,  $p = 0.00001$ ), joint swelling ( $\chi^2 = 14.107$ ,  $p = 0.0001$ ), ESR ( $T=2.428$ ,  $p = 0.02$ ).

**Conclusion :** The combination of chloroquine with low dose steroid is beneficial in the treatment of Rheumatoid arthritis.

**Key Words :** Rheumatoid Arthritis; Therapy; Steroids; Chloroquine

## چکیده

درمان بیماری آرتریت روماتوئید بر اساس ترمیم سیستم نوروآندوکراین همراه با شروع داروی زمینه‌ای، در سالهای اخیر مورد توجه بوده است. این مطالعه به منظور مشخص نمودن نقش درمانی ترکیب استروئید همراه با کلروکین بعنوان داروی زمینه‌ای صورت گرفته است.

روش مطالعه : این مطالعه بصورت آینده‌نگر بر روی ۴۰ بیمار دچار آرتریت روماتوئید با پی‌گیری ۲ ساله از نظر علائم فعالیت بیماری شامل مفاصل حساس، مفاصل متورم، خشکی صبحگاهی و سرعت رسوب گلبول قرمز (ESR) انجام شد.

نتایج : حساسیت مفاصل با عدد  $\chi^2 = 7/205$  و  $P = 0/007$ ، خشکی صبحگاهی با  $\chi^2 = 19/253$  و  $P = 0/00001$  و تورم مفصلی با  $\chi^2 = 14/107$  و  $P = 0/0001$  در ۲ سال اول بیماری بهبودی نشان می‌دهد. سرعت رسوب گلبول قرمز با عدد  $T=2/428$  و  $P = 0/02$  کاهش معنی‌دار نشان می‌دهد.

بحث : با توجه به مطالعه فوق بنظر می‌رسد شروع همزمان استروئید با دوز فیزیولوژیک با داروی کلروکین باعث بهبودی علائم بالینی و آزمایشگاهی می‌گردد.  
واژه‌های کلیدی : آرتریت روماتوئید؛ درمان ؛ استروئید؛ کلروکین

## مقدمه

بیماری آرتریت روماتوئید یک بیماری سیستمیک و التهابی مفاصل با علت ناشناخته می‌باشد و شیوع یک درصد را دارا می‌باشد (۱).

این بیماری بعنوان یک بیماری جدی بدون درمان توصیف شده و برخی محققان، پیش‌آگهی آن را در فرم‌های شدید از بیماری هوجکین بدتر می‌دانند (۲).

هیچ پروتکل درمانی مشخصی که بهبودی کامل ایجاد نماید، در حال حاضر وجود ندارد و اهداف درمان، بر اساس جلوگیری از تخریب بافتی و تسکین علائم و نشانه‌های التهاب می‌باشد. داروهای ضدالتهاب غیراستروئید، استروئید و داروهای زمینه‌ای شامل کلروکین و سولفاسالازین، املاح طلا و ... به صورت مختلف تجویز می‌گردند.

Lispky (۳) معتقد است درمان دارویی باید طی سه مرحله و گام به گام صورت گیرد. داروهای ضدالتهاب غیراستروئید در مرحله اول و سپس در صورت عدم بهبودی داروی کنترل‌کننده ایمنی و سپس در صورت عدم پاسخ از روش‌های درمانی در حال آزمایش که عمدتاً درمانهای بیولوژیک هستند، استفاده می‌شود. روش قبلی هنوز در کتابهای مرجع مورد نظر و احترام می‌باشد.

Eilske (۴) معتقد به استراتژی Step down bridge می‌باشد. او معتقد است که بایستی از روش ترکیبی با چندین دارو از جمله استروئید و داروی زمینه‌ای شامل طلای تزریقی، طلای خوراکی، هیدروکسی کلروکین و متوترکسات شروع کرد و پس از بهبودی، تصمیم به قطع یکایک آنها گرفت؛ در صورت عدم کسب نتیجه مطلوب بعد از ۳ ماه، با اضافه کردن آزاتیوپرین، درمان ادامه می‌یابد.

روش دیگر درمانی، Saw tooth strategy می‌باشد. مبتکر این روش Fries (۵) معتقد است داروی زمینه‌ای به مدت طولانی (معمولاً ۳ سال) به بیمار داده شود و پس از قطع، داروی زمینه‌ای دیگر استفاده گردد. اساس قطع دارو در این روش کاهش اثر در طول مدت فوق می‌باشد.

کنترل بیماری در سائهای اولیه از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. بر اساس روش دیگر درمانی که از سوی مرکز تحقیقات روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران اجرا شده است، درمان سریع و به موقع بر اساس ارزیابی از وضع بیمار، شدت بیماری با کنترل صحیح فیزیوپاتولوژی بیماری صورت می‌گیرد (۳). این درمان عمدتاً با استفاده از استروئید و داروی زمینه‌ای مثل کلروکین

و متوترکسات ... همزمان آغاز می‌گردد. استروئیدها در واقع در تمام مراحل التهاب و ایمنی تأثیر می‌گذارد. اختلال در اپسونیزاسیون آنتی‌ژن (۶)، مهار معرفی آنتی‌ژن از سوی ماکروفاژ به لنفوسیت و همچنین مهار آزاد شدن سایتوکین‌ها توسط ماکروفاژ عمل می‌کند (۶). نقش ویژه استروئید در آپوپتوزیس (مرگ از قبل برنامه‌ریزی شده) (۷) و مهار اکسپرسیون مولکول HLA II در روی سلول‌های آندوتلیال از اهمیت بسزایی برخوردار است (۷). از نقش‌های بسیار مهم استروئید در درمان آرتریت روماتوئید ترمیم محور نورواندوکرین می‌باشد (۳).

کلروکین با مهار فعالیت ماکروفاژ جلوی فعال شدن و رشد لنفوسیت‌های کمک‌کننده (T-Helper) را می‌گیرد، همچنین تولید آنتی‌بادی و تشکیل ایمنون کمپلکس را جلوگیری می‌نماید (۸).

## روش و مواد

این مطالعه در مدت ۳۰ ماه انجام شد، ابتدا بیماران دچار آرتریت روماتوئید انتخاب شدند. کلبه داروهای مصرفی بیماران قطع شد و تحت رژیم درمانی با پردنیزولون (۱۰ میلی‌گرم) و کلروکین فسفات (۱۵۰ میلی‌گرم) روزانه قرار گرفتند. فرم حاوی اطلاعات بالینی توسط دو کارورز پر می‌شد که شامل تعداد مفاصل حساس و متورم، تغییر شکل مفصلی، میزان خشکی صبحگاهی و سرعت رسوب گلبولی در هر نوبت بود. میزان داروی استروئید در صورت وجود بهبودی بتدریج کاهش می‌یافت و در صورت رسوب شدید قرنیه و گرفتاری رتین، کلروکین قطع می‌گردید. عدم مراجعه در دو نوبت معاینه و وجود عوارض فوق باعث حذف بیماران می‌شد. ۳ بیمار دچار عوارض چشمی و ۷ بیمار به علت عدم مراجعه از مطالعه خارج شدند. سپس داده‌های فوق فقط در شروع بیماری و پایان ۲ سال پی‌گیری، مورد مقایسه و ارزیابی با آزمون paired t-test و Chi square test قرار گرفتند.

## یافته‌ها

از ۴۰ بیمار، ۳۶ نفر زن و ۴ نفر مرد بودند. میانگین سنی، ۴۲/۵ سال بود.

بررسی مفاصل: در آغاز مطالعه ۲۶ بیمار در هنگام معاینه مفاصل حساس داشتند، ۱۴ بیمار دیگر که در هنگام معاینه مفصل حساس نداشتند، شاید به علت مصرف داروهای ضدالتهابی املاح

طلا و سولفاسالازین بود که پس از ورود به مطالعه، داروها قطع گردید که از این تعداد ۴ نفر فقط یک مفصل، ۱۲ نفر ۲ مفصل، ۲ نفر ۴ مفصل و ۸ نفر بیش از ۴ مفصل گرفتار داشتند.

در پایان مطالعه، فقط ۱۳ نفر مفاصل حساس داشتند که ۵ نفر ۱ مفصل، ۶ نفر ۲ مفصل و ۲ نفر ۳ مفصل حساس داشتند. تعداد مفاصل حساس و همچنین بهبودی در تعداد بیماران با مقدار  $\chi^2 = 7/205$  و  $P = 0/0072$  بطور معنی دار، پاسخ مناسب نشان داد.

**تعداد مفاصل متورم:**

۳۷ نفر دچار تورم مفاصل بودند (تابلو ۲)

\* تعداد مفاصل متورم پس از ۲ سال درمان با مقدار  $\chi^2 = 14/107$  و  $P = 0/0001$  بطور معنی دار کاهش نشان می دهد. بهبودی تعداد بیماران نیز چشمگیر بوده و ۱۸ بیمار هیچگونه علائمی از تورم مفاصل نداشتند (جدول ۱).

**خشکی صبحگاهی:** ۳۵ نفر بیمار در آغاز مطالعه، خشکی صبحگاهی داشتند، در پایان مطالعه فقط ۱۵ نفر دچار خشکی

صبحگاهی بودند (جدول ۳).

خشکی صبحگاهی در بیماران با مقدار  $\chi^2 = 19/253$  و  $P = 0/000012$  بطور معنی دار کاهش نشان می دهد.

جدول ۱- تعداد مفاصل متورم در آغاز و پایان مطالعه

|                        |    |   |    |   |   |    |
|------------------------|----|---|----|---|---|----|
| تعداد مفاصل متورم      | ۰  | ۱ | ۲  | ۳ | ۴ | >۴ |
| ۳۷ نفر آغاز مطالعه     | ۳  | ۱ | ۱۱ | ۴ | ۰ | ۲۱ |
| مفاصل متورم            |    |   |    |   |   |    |
| ۱۹ نفر در پایان مطالعه | ۲۱ | ۶ | ۱۰ | ۲ | ۱ | ۰  |
| مفاصل متورم            |    |   |    |   |   |    |

سرعت رسوب گلبولی (ESR): در شروع مطالعه ۲۶ بیمار سرعت رسوب گلبولی بالای ۲۰ میلی متر جیوه داشتند (جدول ۴)، که در پایان مطالعه، فقط ۱۳ بیمار چنین بودند.

سرعت رسوب گلبولی با عدد  $T = 2/418$  و درجه آزادی برابر ۳۵ و  $P = 0/02$  بطور معنی دار کاهش نشان می دهد.

جدول ۲- وضعیت خشکی صبحگاهی در آغاز و پایان مطالعه

| مدت زمان خشکی | صفر | کمتر از یک ساعت | یک ساعت | ۲ ساعت | بیش از ۲ ساعت |
|---------------|-----|-----------------|---------|--------|---------------|
| صبحگاهی       |     |                 |         |        |               |
| آغاز مطالعه   | ۵   | ۵               | ۸       | ۶      | ۱۶            |
| پایان مطالعه  | ۲۵  | ۶               | ۳       | ۲      | ۴             |

جدول ۳- سرعت رسوب گلبولی در آغاز و پایان مطالعه

| سرعت رسوب گلبولی | < ۲۰ | ۲۱-۴۵ | ۵۰-۹۹ | > ۱۰۰ |
|------------------|------|-------|-------|-------|
| آغاز مطالعه      | ۱۴   | ۸     | ۱۶    | ۲     |
| پایان مطالعه     | ۲۹   | ۸     | ۳     | ۰     |

**بحث**

نتایج مطالعه فوق نشان می دهد استروئید با دوز فیزیولوژیک و کلروکین فسفات در ۲ سال اول بیماری که مرحله تخریب و تهاجم می باشد، موفقیت چشمگیر در درمان داریم. هرچند امروزه راجع به کاربرد و استفاده از استروئید با میزان پایین فیزیولوژیک اتفاق نظر وجود ندارد. مطالعات ضد و نقیض در پذیرش استروئید بعنوان داروی زمینه ای وجود دارد. در مطالعه کنترل شده HARRIS، استروئید تأثیر چندانی بر روند بیماری ندارد (۹).

اما در مقابل مطالعه دیگر، حاکی از مؤثر بودن دارو می باشد (۱۰).  
 بنظر می رسد همراهی استروئید با داروهای زمینه ای با کنترل علائم بالینی و بر اساس وضعیت بیمار چشم انداز امیدبخشی را نشان می دهد.  
 پیشنهاد می شود مطالعه کنترل شده ای که در یک طرف، استروئید و کلروکین همزمان در مقایسه با داروهای ضدالتهابی متداول

## سیاسگزاری

با تشکر فراوان از سرکار خانم زهرا اسماعیلی پانچبست مرکز تحقیقات روماتولوژی و همچنین از آقای بختیاری پرسنل مدارک پزشکی بیمارستان دکتر شریعتی.

غیراستروئیدی و کلروکین از سوی دیگر با مدت پی‌گیری حداقل ۲ سال صورت گیرد تا بطور صحیح قضاوت در رابطه با نقش زمینه‌ای استروئید را داشته باشیم.

## منابع

- 1- Nathan J, Zvaifler, Etiology and pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: McCarty JS, Koopman WJ. Arthritis and Allied conditions, 12th edition, lea and febiger, 1993; 723-736.
- 2- Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of Rheumatoid Arthritis. Rheumatic Disease Clinical of North America, 1993; 1: 123-151.
- 3- Shahram F. Strategy drug therapy in Rheumatoid Arthritis. In: Rheumatoid disease. Edited by Akbarian M, Tehran, ettelat, Feb 1996; 131-147.
- 4- Wilske KR, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis. J Rheumatology. 1989; 16: 565-7.
- 5- Fries JF, Williams CA, Rancy DR, Bloch DA. Teatment in Rheumatoid Arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1993; 230(soppt): 68-73.
- 6- Sternberg E, Wilder RL, Corticosteroids. In: Arthritis and allied conditions, 12th ed, edited by McCarty DS, Koopman WJ. Philadelphia, lea & Febiger, 1995; 65-683.
- 7- Cohen J. Lymphocyte death induce by glucocorticoids. In: Anti inflammatory steroid action basic and Clinical aspects. Edited by Schleimer RP, Claman HW. Sandiego, academic press; 1989.
- 8- Pyrps RI, Antimalarias drugs. Textbook of Rheumatology 4th. Edited by Kelley WN, Harros FD, Philadelphia WB Saunders, 1993; 731-742.
- 9- Weiss MM, et al. The role of low dose steroid in Rheumatoid Arthritis. Semin Arthritis Rheu 1989; 19: 9-21.
- 10- Harris ED, Emkey RD, Micholes et al. J Rheumatol 1988; 712-713.