

## مقایسه درمان تک دارویی و چند دارویی در آرتریت روماتوئید

### چکیده

علی خلوت<sup>۱\*</sup>

عبدالرحمان رستمیان<sup>۱</sup>

سیدرضا نجفی زاده<sup>۱</sup>

علی پاشا میثمی<sup>۲</sup>

۱. گروه روماتولوژی

۲. گروه پزشکی اجتماعی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

**زمینه و هدف:** هدف از این مطالعه مقایسه تأثیر و تحمل یک داروی زمینه‌ای (DMARD) مانند هیدروکسی کلروکین (HcQ) با ترکیبی از HcQ و متوترکسات (Mtx) و ترکیب دیگری از HcQ و Mtx و سولفاسالازین (SSZ) در بیماران آرتریت روماتوئید فعال با داشتن آرتریت مقاوم و پیشرونده می‌باشد.

**روش بررسی:** ۱۲۰ بیمار که بر اساس معیارهای American College of Rheumatology (ACR) تشخیص آرتریت روماتوئید آنها قطعی بود (۹۰ زن و ۳۰ مرد) مراجعه‌کننده به درمانگاه روماتولوژی طی سال‌های ۱۳۸۲ الی ۱۳۸۴ به صورت تصادفی بر اساس جنس به سه گروه شامل ۴۰ نفر (۳۰ زن و ۱۰ مرد) تقسیم شدند. گروه اول با HcQ به‌تنهایی ۲۰۰ mg/d و گروه دوم ترکیبی از هیدروکسی کلروکین ۲۰۰ mg/d و متوترکسات ۷/۵ mg/kg و گروه سوم ترکیبی از هیدروکسی کلروکین ۲۰۰ mg/d و متوترکسات ۷/۵ mg/kg و سولفاسالازین ۱ gr/d دریافت کردند. نتیجه تأثیر داروها پس از ۲۴ ماه مورد ارزیابی قرار گرفت و در یک آنالیز آماری متغیرها را با t-test مقایسه نمودیم.

**یافته‌ها:** درمان ترکیبی HcQ و SSZ و Mtx و همچنین HcQ و Mtx از نظر بهبود علائم کلینیکی و یافته‌های آزمایشگاهی، نسبت به درمان با HcQ به‌تنهایی ( $P < 0/05$ ) مؤثرتر بودند. همچنین در این مطالعه نشان داده شده درمان ترکیبی HcQ و Mtx و SSZ نسبت به درمان ترکیبی HcQ و Mtx مؤثرتر است ( $P < 0/05$ ). لذا درمان ترکیبی در آرتریت مقاوم و مؤثرتر است.

**نتیجه‌گیری:** در درمان آرتریت روماتوئید ترکیب داروهای متوترکسات هیدروکسی کلروکین و سولفاسالازین مؤثرتر از متوترکسات و کلروکین و هر دوی این‌ها مؤثرتر از درمان تک دارویی می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** آرتریت روماتوئید، هیدروکسی کلروکین، متوترکسات، سولفاسالازین، درمان ترکیبی.

\*نویسنده مسئول

نشانی: تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی، بیمارستان ولیعصر، مرکز تحقیقات روماتولوژی

تلفن تماس: ۶۱۱۹۳۳۷۶

پست الکترونیک:

Khalvat\_md@yahoo.com

## مقدمه

آرتریت روماتوئید بیماری التهابی مقاوم و پیشرونده مفاصل (Additive arthritis) است که عمدتاً با هیپرپلازی سینوویال همراه می‌باشد. بروز بیماری در هر سنی ممکن است، اما در دهه چهارم و پنجم زندگی شایع‌تر است. بیماری در خانم‌ها شایع‌تر بوده و تشخیص آرتریت روماتوئید با معیارهای کلینیکی کالج روماتولوژی آمریکا (ACR) میسر می‌باشد. در صورت عدم کفایت معیارهای کلینیکی می‌توان از فاکتور روماتوئید (RF) مثبت و ندول روماتوئید و تغییرات رادیولوژیک (Erosion) استفاده کرد.

معیارهای ACR شامل خشکی صبحگاهی بیش از یک ساعت به مدت شش هفته وجود آرتریت در بیش از سه مفصل از ۱۴ مفصل مورد نظر آرتریت دست (Wrist, Mcp, Pip) درگیری قرینه مفصلی، ندول روماتوئید، فاکتور روماتوئید مثبت و شواهد رادیولوژیک (erosion) می‌باشد. بیماری روماتوئید علاوه بر گرفتاری مفصلی، ارگان‌ها را هم درگیر می‌کند.<sup>۱</sup> برای درمان این بیماری، استراتژی خاصی وجود دارد که مراحل مختلف پاتوژنز بیماری را متوقف می‌کند. در سال‌های اخیر اغلب مراکز روماتولوژی معتبر جهان بر این عقیده‌اند که بهترین هنگام درمان آرتریت روماتوئید در مرحله شروع بیماری (Early-RA) می‌باشد لذا هنگامیکه تشخیص آرتریت روماتوئید قطعی شد لازم است درمان جدی انجام شود.

مناسب‌ترین درمان در این مورد درمان ترکیبی از چند دارو می‌باشد (Combination therapy).<sup>۲</sup> با توجه به شیوع بالای آرتریت روماتوئید و درمانهای متعارف مشاهدات کلینیکی نشان می‌دهد درمان ترکیبی علائم بیماری را در بیماران آرتریت روماتوئید تعدیل می‌کند.<sup>۳</sup> هدف از این مطالعه مقایسه تأثیر و تحمل یک داروی تعدیل‌کننده (DMARDs) مانند هیدروکسی کلروکین (HcQ) با ترکیبی از هیدروکسی کلروکین (HcQ) و متوترکسات (Mtx) و ترکیب دیگری از هیدروکسی کلروکین (HcQ) و متوترکسات (Mtx) و سولفاسالازین (SSZ) در بیماران آرتریت روماتوئید فعال با داشتن آرتریت مقاوم و پیشرونده در مرحله شروع بیماری است.<sup>۴</sup>

## روش بررسی

در میان مراجعه‌کنندگان به درمانگاه فوق تخصصی روماتولوژی بیمارستان امام خمینی (ره) در طی سال‌های ۱۳۸۲ الی ۱۳۸۴، تعداد

۱۲۰ بیمار آرتریت روماتوئید (۹۰ زن و ۳۰ مرد) که بر اساس معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا (ACR) تشخیص بیماری آنها قطعی بود و بیماری آنها به‌تازگی شروع شده بود (۲۴-۱۲) ماه (Early RA)، وارد مطالعه شدند.

برای همه بیماران پرونده پزشکی که محتوای شرح حال (علت مراجعه و علائم بالینی در حال حاضر و سابقه بیماری در گذشته و داروهای دریافت شده سیر بیماری و تأثیر داروها) بود، تشکیل شد. افرادی که نسبت به داروهای مورد لزوم در گذشته حساسیت داشتند و یا یکی از بیماری‌های زمینه‌ای مانند کبدی، کلیوی، قلب و عروق، ریوی، خونی و زخم اثنی‌عشر فعال داشتند در مطالعه وارد نشدند. سعی شد بیمارانی که از معیارهای ACR از تشخیص قطعی برخوردار بودند و آرتریت additive و فعال داشتند برای ورود به مطالعه انتخاب شدند. این بیماران به‌صورت تصادفی و طبقه‌بندی شده بر اساس جنس و از طریق بلوک‌های تصادفی از پیش تعیین‌شده به سه گروه تقسیم شدند. در نهایت هر گروه شامل ۳۰ زن و ۱۰ مرد بودند. در بدو ورود به مطالعه علائم کلینیکی و آزمایشگاهی همه آنها در پرونده‌هایشان ثبت گردید. (جدول شماره ۱) برای همه بیماران در سه گروه پنج میلی‌گرم پردنیزولون به‌عنوان تقویت محور نورآندوکراین تجویز شد. به همه بیماران اجازه داده شد از داروهای ضددرد مانند استامینوفن کدئین و در صورت لزوم از داروهای ضدالتهابی به‌عنوان درمان علامتی استفاده کنند. داروی ضد التهابی (NSAIDs) پیشنهادی دیکلوفناک بود که حداکثر ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه به‌صورت خوراکی یا شیاف استفاده کنند و دوز هفتگی آن با اختیار بیماران قطع یا ادامه داشته باشد.

بدیهی است مصرف این داروها تغییری در سیر بیماری ایجاد نمی‌کنند. برای گروه اول تنها هیدروکسی کلروکین ۲۰۰mg/d تجویز شد. برای گروه دوم هیدروکسی کلروکین ۲۰۰mg/d توأم با ۷/۵ mg/w متوترکسات (هفتگی) تجویز شد و برای گروه سوم هیدروکسی کلروکین ۲۰۰ mg/d متوترکسات ۷/۵ mg/kg توأم با سولفاسالازین ۱ mg/d تجویز گردید. بیماران هر سه ماه مورد ارزیابی قرار گرفتند. متغیرهای مورد بررسی شامل حساسیت مفصلی در لمس، تورم مفاصل، خشکی صبحگاهی، سرعت سدیمانتاسیون (ESR)، پروتئین واکنش‌دهنده سی (CRP) بود. حساسیت مفصلی بر اساس شاخص درد مفصلی (Joint Pain Index) به‌صورت

کلروکین به‌تنهایی مؤثرتر است (جدول شماره ۲). همچنین در این مطالعه مشاهده شد درمان ترکیبی از هیدروکسی کلروکین (HcQ) و متوترکسات (Mtx) و سولفاسالازین (SSZ) با ترکیبی از هیدروکسی کلروکین (HcQ) و متوترکسات (Mtx) مؤثرتر هستند (جدول شماره ۲). میزان بهبودی گروه سوم نسبت به دوم و دوم نسبت به اول نیز بیشتر بوده است.

مقایسه بیماران مورد مطالعه در سه گروه در ابتدای مطالعه نشان می‌دهد که بیماران تفاوت معنی‌داری از نظر فاکتورهای مختلف تأثیرگذار بر پیامدها با یکدیگر نداشتند. از نظر عوارض دارویی سطح سرمی آنزیمهای کبدی ALT و AST در پنج بیمار گروه ۲ و ۳ افزایش داشت (در حد بالای نرمال). اما در گروه اول هیچگونه تغییرات آنزیمی مشاهده نشد. ناسازگاری گوارشی در یک بیمار گروه ۱ و سه بیمار گروه ۲ و ۳ مشاهده شد که با تدابیر درمانی به‌سرعت رفع شد و در هیچیک از بیماران مورد مطالعه عوارض چشمی هیدروکسی کلروکین مشاهده نشد. CBC که به‌طور سریال برای بیماران انجام شد به‌طور گذرا لکوسیت کمتر از ۴۰۰۰ را نزد یک بیمار گروه ۱ و دو بیمار گروه ۲ و ۳ نشان داد که منجر به قطع دارو نگردید.

حاصل‌جمع درجه شدت درد در هر مفصل بر مبنای مقیاس صفر تا سه درجه‌بندی شده {۰=بدون درد} و {۱=درد ضعیف} و {۲=درد متوسط} و {۳=درد شدید}، تورم مفاصل بر اساس شاخص تورم مفصلی (Joint Swelling Index) درجه‌بندی شد و خشکی صبحگاهی بر اساس مدت خشکی صبحگاهی (Morning stiffness) بیش از یک‌ساعت تعریف گردید. این بیماران از نظر عوارض چشمی هر سه ماه مورد معاینه قرار گرفتند و آزمایشات لازم برای اطمینان از سلامت کبد و کلیه و خون در سیر مطالعه انجام شد.

پس از اتمام مدت مطالعه (۲۴ ماه) نتیجه تأثیر داروها در سه گروه مورد ارزیابی نهائی قرار گرفتند و در یک آنالیز آماری پیامدها و متغیرهای زمینه‌ای با آزمون آماری t-test در نرم افزار STATA ویرایش هشت مقایسه شدند.

## یافته‌ها

مطالعه نشان داد درمان ترکیبی شامل هیدروکسی کلروکین (HcQ) سولفاسالازین (SSZ) و متوترکسات (Mtx) و ترکیب دیگری شامل هیدروکسی کلروکین (HcQ) و متوترکسات (Mtx) در بهبود علائم کلینیکی و یافته‌های آزمایشگاهی نسبت به درمان با هیدروکسی

جدول ۱- خصوصیات سه گروه از بیماران آرتریت روماتوئید حائز شرایط برای ورود به مطالعه

گروه های ۲ و ۳ P	گروه های ۱ و ۳ P	گروه های ۱ و ۲ P	میانگین $\pm$ SD	گروه های درمانی	علائم بالینی و بیوشیمیائی
۰/۶۷	۰/۵۶	۰/۸۴	۳۵/۵ $\pm$ ۷/۴ ۳۵/۲ $\pm$ ۶/۴ ۳۴/۵ $\pm$ ۸/۲	HcQ -۱ HcQ + Mtx -۲ HcQ + Mtx + SSZ -۳	سن (سال)
۰/۰۷	۰/۴۲	۰/۱	۲۲/۲ $\pm$ ۱/۸ ۲۱/۶ $\pm$ ۳/۴ ۲۲/۵ $\pm$ ۱/۵	HcQ -۱ HcQ + Mtx -۲ HcQ + Mtx + SSZ -۳	متوسط دوره بیماری حسب ماه
۰/۹۵	۰/۹۴	۰/۸۹	۷۰/۹ $\pm$ ۲۰/۲ ۷۰/۴ $\pm$ ۱۳/۸ ۷۰/۶ $\pm$ ۲۰/۴	HcQ -۱ HcQ + Mtx -۲ HcQ + Mtx + SSZ -۳	مدت خشکی صبحگاهی (دقیقه)
۰/۸۹	۰/۲۷	۰/۱۷	۷/۲۸ $\pm$ ۴/۲ ۸/۳۳ $\pm$ ۲/۴۲ ۸/۲۴ $\pm$ ۳/۵۲	HcQ -۱ HcQ + Mtx -۲ HcQ + Mtx + SSZ -۳	شاخص تورم مفاصل Swelled Joint Index
۰/۲۵	۰/۸۱	۰/۲۱	۵/۷۸ $\pm$ ۱/۴ ۶/۲۰ $\pm$ ۱/۵۶ ۵/۶۸ $\pm$ ۲/۴۶	HcQ -۱ HcQ + Mtx -۲ HcQ + Mtx + SSZ -۳	شاخص درد مفاصل در لمس Tendered joint Index
۰/۷۹	۰/۹۵	۰/۸۲	۵۲/۹ $\pm$ ۱۹/۷ ۵۱/۹ $\pm$ ۲۱/۶ ۵۳/۲ $\pm$ ۲۲/۸	HcQ -۱ HcQ + Mtx -۲ HcQ + Mtx + SSZ -۳	ESR. (mm/h)
۰/۹۱	۰/۸۱	۰/۸۹	۳/۱۸ $\pm$ ۱/۴ ۳/۲۲ $\pm$ ۱/۳ ۳/۲۵ $\pm$ ۱/۲	HcQ -۱ HcQ + Mtx -۲ HcQ + Mtx + SSZ -۳	CRP (mg/dl)
۰/۱۴	۰/۰۶	۰/۵۲	۶/۴ $\pm$ ۰/۸ ۶/۵ $\pm$ ۰/۶ ۶/۷ $\pm$ ۰/۶	HcQ -۱ HcQ + Mtx -۲ HcQ + Mtx + SSZ -۳	مصرف مسکن ضد التهابی غیر استروئیدی (قرص در هفته)

جدول ۲: مقایسه علائم کلینیکی و بیوشیمی با درمان‌های متفاوت برای گروه‌های سه‌گانه در پایان دو سال

مقایسه گروه‌های ۳ و ۲ Mean diff(CI95%)	مقایسه گروه‌های ۳ و ۱ Mean diff(CI95%)	مقایسه گروه‌های ۲ و ۱ Mean diff(CI95%)	میانگین $\pm$ SD	گروه‌های درمانی	علائم بالینی و بیوشیمیایی
۷/۹(۱/۱-۱۴/۷) P<۰/۰۲۳	۲۴/۴(۱۷/۵-۳۱/۳) P<۰/۰۰۰۱	۱۶/۵(۹/۲-۲۳/۸) P<۰/۰۰۰۱	۴۴/۸ $\pm$ ۱۶/۶ ۲۸/۳ $\pm$ ۱۶/۴ ۲۰/۴ $\pm$ ۱۴/۲	HcQ -۱ HcQ + Mtx -۲ HcQ + Mtx + SSZ-۳	مدت خشکی صبحگاهی (دقیقه) <b>Morning Stiffness</b>
۱/۳(۱/۰-۱/۵) P<۰/۰۰۰۱	۲/۷(۲/۴-۲/۹) P<۰/۰۰۰۱	۱/۴(۱/۱-۱/۷) P<۰/۰۰۰۱	۳/۹۲ $\pm$ ۰/۶۸ ۲/۵۱ $\pm$ ۰/۷۳ ۱/۲۴ $\pm$ ۰/۴۳	HcQ -۱ HcQ + Mtx -۲ HcQ + Mtx + SSZ-۳	شاخص تورم مفاصل <b>Swelled Joint Index</b>
۱/۳(۱/۰-۱/۶) P<۰/۰۰۰۱	۱/۸(۱/۵-۲/۱) P<۰/۰۰۰۱	۰/۵(۰/۱۵-۰/۸۵) P<۰/۰۰۰۶	۲/۰۶ $\pm$ ۰/۷۸ ۱/۵۶ $\pm$ ۰/۱۸ ۰/۲۶ $\pm$ ۰/۴	HcQ -۱ HcQ + Mtx -۲ HcQ + Mtx + SSZ-۳	شاخص درد مفاصل <b>Tendered Joint Index</b>
۸/۲(۲/۹-۱۳/۵) P<۰/۰۰۰۳	۱۸/۸(۱۳/۵-۲۴/۱) P<۰/۰۰۰۱	۱۰/۶(۴/۳-۱۶/۹) P<۰/۰۰۰۱	۳۲/۶ $\pm$ ۱۴ ۲۲ $\pm$ ۱۴/۲ ۱۳/۸ $\pm$ ۹/۱	HcQ -۱ HcQ + Mtx -۲ HcQ + Mtx + SSZ-۳	سرعت سدیمنتاسیون <b>ESR(mm/h)</b>
۰/۳۵(۰/۰۵-۰/۶۵) P<۰/۰۲۱	۰/۷۶(۰/۴۲-۱/۱) P<۰/۰۰۰۱	۰/۴۱(۰/۰۳-۰/۷۹) P<۰/۰۰۳۶	۱/۱۵ $\pm$ ۰/۹۳ ۰/۷۴ $\pm$ ۰/۷۸ ۰/۳۹ $\pm$ ۰/۵۲	HcQ -۱ HcQ + Mtx -۲ HcQ + Mtx + SSZ-۳	پروتئین واکنش دهنده سی <b>CRP (mg/dl)</b>
۱/۵۳(۰/۹-۲/۱) P<۰/۰۰۰۱	۳/۶(۲/۳-۴/۹) P<۰/۰۰۰۱	۲/۰۷(۰/۷۳-۳/۴۱) P<۰/۰۰۰۳	۴/۵۷ $\pm$ ۳/۹ ۲/۵ $\pm$ ۱/۷ ۰/۹۷ $\pm$ ۰/۹	HcQ -۱ HcQ + Mtx -۲ HcQ + Mtx + SSZ-۳	مصرف آنالژزیک ضد التهابی غیر استروئیدی (تعداد قرص در هفته)

**بحث**

را مرحله به مرحله تعقیب می‌کردند و درمان با افزودن داروها، کامل می‌شد اما امروزه اغلب مراکز روماتولوژی معتبر جهان بر این عقیده‌اند که تشخیص آرتريت روماتويد قطعی شد. زمان را نباید از دست داد، زیرا بهترین هنگام درمان آرتريت روماتويد در مرحله شروع بیماری است که باید درمان با ترکیب مناسب چند داروی زمینه‌ای تعدیل‌کننده (DMARDs) شروع شود.<sup>۷</sup> برای این منظور خط اول درمان شامل داروهای ضد التهابی (NSAIDs) است که شکایت

آرتريت روماتويد یک عارضه مفصلی پیشرونده می‌باشد که باعث تخریب و تغییر شکل مفصلی شده و بیمار را معلول می‌کند. لذا لازم است این عارضه در مرحله شروع بیماری (Early.RA) با تشخیص قطعی درمان جدی شروع شود.<sup>۸</sup> در گذشته برای آرتريت روماتويد درمان‌های متفاوتی پیشنهاد شده است، مانند درمان هرمی که بیماری

آرتريت روماتويد را ندارند، به طور رایج درمان ترکیبی شروع نشود.<sup>۱۳</sup> زیرا ممکن است عوارض جانبی داروها باعث قطع دارو و موجب شکست در درمان گردد و این موضوع کم و بیش تحت مطالعه بود تا اینکه آقای مکارتی و همکارانش در سال ۱۹۸۲ موفقیت درمان ترکیبی را برای ۱۷ بیمار آرتريت روماتويد که در مرحله شروع بیماری بودند گزارش کرد.<sup>۱۴</sup> مطالعات بعدی نشان داد درمان ترکیبی برای بیماران آرتريت روماتويد مؤثرترین شکل درمان است، مضافاً اینکه عوارض جانبی و مسمومیتی هم ایجاد نمی کند. در حال حاضر با نتیجه‌ای که در این مطالعه حاصل شد و با مطالعاتی که دیگر مراکز تحقیقاتی روماتولوژی معتبر جهان در این مورد انجام داده‌اند پیشنهاد می شود برای بیماران آرتريت روماتويد در مرحله شروع Early RA درمان ترکیبی (Combination therapy) شامل SSZ، HcQ، MTx شروع شود، زیرا از درمان یک دارویی مؤثرتر است. در این مطالعه ما شاهد بودیم درمان به صورت ترکیبی از چند دارو در کنترل علائم بیماری مؤثر است و باعث بهبود التهاب سینوویال می شود و از پیشرفت آن نیز جلوگیری می کند، بدون اینکه عوارض جانبی یا مسمومیتی برای بیماران فراهم کند. نتیجه نهایی اینکه درمان ترکیبی (DMARDs) برای آرتريت روماتويد مؤثرترین شکل درمان و قابل تحمل است بدون آنکه عوارض عمده‌ای برای بیماران ایجاد کند.<sup>۱۵،۱۶</sup> نتیجه نهایی مطالعه نشان می دهد درمان آرتريت روماتويد در مرحله شروع با آرتريت مقاوم و پیشرونده Additive به صورت ترکیبی از داروهای تعدیل کننده (DMARDs) متوترکسات، هیدروکسی کلروکین و سولفاسالازین مؤثرتر از متوترکسات و هیدروکسی کلروکین و هر دو این ترکیب مؤثرترند. از درمان یک دارویی مانند هیدروکسی کلروکین یا سولفاسالازین به تنهایی، پیشنهاد می شود.<sup>۱۷</sup> برای بیماران آرتريت روماتويد در مرحله شروع بیماری Early RA هنگامیکه تشخیص نهایی قطعی و تأیید شد، درمان ترکیبی شروع شود و بهبودی علائم کلینیکی و آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گیرد و در صورت لزوم در استراتژی درمان تجدید نظر شود. زیرا اغلب مراکز روماتولوژی معتبر جهان بر این عقیده‌اند که درمان ترکیبی (DMARDs) برای آرتريت روماتويد مؤثرترین شکل درمان و قابل تحمل است، بدون آنکه عوارض عمده‌ای برای بیماران ایجاد کند و یا منجر به قطع آن گردد.<sup>۱۸</sup>

بیمار را کاهش می دهند. اما درمان جدی در خط بعدی که شامل یک یا چند داروی تعدیل کننده است. (DMARDs) Disease-Modifying Anti Rheumatic Drugs که تعدیل کننده بیماری محسوب می شوند. تجویز این داروها تا حدی مؤثر است، اما کافی نیست. امروزه استراتژی درمانی آرتريت روماتويد ترکیبی از چند داروی مناسب است که بتواند مراحل مختلف پاتوزن بیماری را مهار کند و از پیشرفت و عوارض آن جلوگیری نماید.<sup>۱۹</sup> در این مطالعه تأثیر درمان را در تجویز یک دارویی با ترکیبی از چند داروی تعدیل کننده مورد ارزیابی قرار دادیم که اصول کار در مطالعات قبلی نیز پیشنهاد شده بود.<sup>۹</sup> بیماران آرتريت روماتويد که خصوصیات و یافته‌های کلینیکی و آزمایشگاهی آنها قبل از مطالعه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است تفاوت معنی داری در این مرحله با یکدیگر نداشته‌اند و این نشان دهنده مناسب بودن نحوه تقسیم تصادفی بیماران در سه گروه می باشد. بیماران دو سال بعد از درمان مورد ارزیابی قرار گرفتند. جدول شماره ۲ نشانگر سن و جنس و دوره بیماری و یافته‌های کلینیکی و آزمایشگاهی می باشد که نشان می دهد خشکی صبحگاهی کاهش یافته است. مصرف NSAID در طول هفته تعدیل یا قطع شده و درد و تورم مفصلی کم شده است. به طور کلی در مجموع علائم ذهنی و عینی کاهش یافته و میزان ESR و CRP نسبت به شروع مطالعه کاهش داشته است، این نتیجه با مطالعات گذشته نیز همخوانی نشان می دهد.<sup>۱۱</sup> متغیرهای آماری نشان می دهد گروه ۲ و ۳ نسبت به گروه ۱ بهبود بیشتری دارد. پارامترهای بهبودی در بیماران مورد مطالعه نشان می دهد درمان ترکیبی گروه ۳ (Mtx-HcQ-SSZ) مؤثرتر از گروه ۲ (Mtx-HcQ) است. این نکته که عوارض جانبی داروها در هیچ گروهی مانع از ادامه درمان نشده است این نکته که در مطالعات قبلی نیز مورد اشاره قرار گرفته است که درمان چند دارویی می تواند در کنترل بیماری مؤثرتر باشد را نشان می دهد.<sup>۱۱</sup> باید گفت درمان ترکیبی با دو یا بیشتر از داروهای (DMARDs) یک ایده جدید نیست، زیرا اولین گزارش در سال ۱۹۵۹ در مورد تأثیر درمان ترکیبی (DMARDs) برای آرتريت روماتويد انتشار یافت.<sup>۱۲</sup> در سال ۱۹۷۶ پیشنهاد شد برای بیماران آرتريت روماتويدی که از نظر کلینیکی معیارهای کافی برای تشخیص

## References

1. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
2. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43: 906-14.
3. GUIPCAR Group. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology: 2001.
4. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Hakala M, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2072-81.
5. Reed MD, Moran H, McColl G. Time to institution of DMARD therapy in Victorian early rheumatoid arthritis pilot study. Australian Rheumatology Association Annal Scientific Meeting. Melbourne: 22-26 May 2005.
6. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 894-8.
7. Madhok R, Capell HA. Outstanding issues in use of disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1999; 353: 257-8.
8. Tugwell P, Boers M. Long-Acting drugs combination in rheumatoid arthritis update over view In: Wolfe F, pincus T, editors. Rheumatoid Arthritis: pathogenesis, assessment, outcome, and treatment. New York: Marcel Dekker: 1994; 357-710.
9. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. FIN-RACo Trial Group. *Lancet* 1999; 353: 1568-73.
10. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1487-91.
11. Choy EH. Two is better than one? Combination therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43: 1205-07.
12. Pincus TH, O'Dell JR, Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 768-74.
13. Emery P. Rheumatoid arthritis: not yet curable with intensive therapy. *Lancet* 1997; 350: 304-5.
14. Prevoo ML, van Gestel AM, van T Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1101-5.
15. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. 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.
16. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MA, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 347-56.
17. Gotzsche PC, Hansen M, Stoltenberg M, Svendsen A, Beier J, Faarvang KL, et al. Randomized, placebo controlled trial of withdrawal of slow-acting antirheumatic drugs and of observer bias in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 194-9.
18. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 1994; 75: 1487-91.

## The comparison between monotherapy and combination therapy in Rheumatoid Arthritis

Khalvat A<sup>1\*</sup>  
Rostamian A<sup>1</sup>  
Najafizadeh S.R<sup>1</sup>  
Meisami A.P<sup>2</sup>

1- Department of  
Rheumatology  
2- Department of  
Community and Preventive

Tehran University of  
Medical Science

### Abstract

**Background:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory condition. The condition can affected many tissues throught out the body, but the joints are usually most severely affected. The high incidence of RA, the conventional treatments and the experimental observation have shown by combination therapy, the disease symptoms of the patients reduce. To compare the efficacy and tolerability of single-agent Hydroxychloroquin (HCQ) with combination therapies composed of (HCQ) and Methotrexate (MTX) and (HCQ), (MTX) and Sulfasalazin (SSZ) in active rheumatoid arthritis patients with additive arthritis.

**Methods:** One hundred and twenty RA patients with active arthritis (male/female: 30/90) who were treated in rheumatology clinic between 2003 and 2005 were enrolled in this trial. Patients treated with (HCQ) alone (200 mg/day) were include in group (I), patients treated with combination of (HCQ) (200 mg/day) and (MTX) (7.5mg/week) in group (II), and patents treated with combination of (HCQ) (200mg/day), (MTX) (7.5mg/week) and (SSZ) (1 gr/day) in group (III), Forty patients (male/female: 10/30) in group (I), (II) and (III) were eligible for statistical analysis at the end of study. Changes in variable were compared by the T-test.

**Results:** The combination of (MTX), (HCQ) and (SSZ) and the combination of (MTX) and (HCQ) were more effective regarding the clinical and laboratory parameters than (HCQ) alone ( $P < 0.05$ ). Moreover the combination of (MTX), (HCQ) and (SSZ) was more effective than the combination of (MTX) and (HCQ) ( $P < 0.05$ ). Combination therapies seem to be more effective and no more toxic than monotherapy in RA patients with additive arthritis.

**Conclusion:** Combination therapy with methotrexate, hydroxychloroquin and sulfasalazin is more effective than hydroxychloroquin alone or a combination of methotrexate and hydroxychloroquin in RA. We suggest starting combination therapy for the patients with early RA, when the diagnosis has been established.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis, Hydroxy chloroquin, Methotrexate, Sulfasalazin, Combination therapy.

\* Corresponding author  
Rheumatology Research Center  
Valie-Asr Hospital Imam  
Khomeini Medical Complex  
Keshavarz Blvd, Tehran  
Tel: +98-21-61193376  
Email: Khalvat\_md@yahoo.com