

مقایسه آزاتیوپرین و داکسی سیکلین در درمان بیماران آرتریت روماتوئید

دکتر زهرا ذاکری*، دکتر علیرضا خزاعی**، دکتر علی اصغر کوثری***، دکتر محمد رضا تابان صادقی***

تاریخ دریافت مقاله: ۸۳/۹/۲۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۴/۲/۱۸

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه بیماری‌های داخلی

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه جراحی عمومی

*** دستیار تخصصی داخلی

چکیده

زمینه و هدف: اثرات درمانی آزاتیوپرین (AZA) و داکسی سیکلین (DOX) در بیماران آرتریت روماتوئید (RA) شناخته شده است. اما در مورد تفاوت اثرات این دو دارو با یکدیگر در درمان آرتریت روماتوئید اطلاعات زیادی در دست نیست. هدف این مطالعه مقایسه این دو دارو در درمان آرتریت روماتوئید است.

مواد و روش کار: ۷۱ بیمار دچار آرتریت روماتوئید فعال واجد شرایط در این کارآزمایی بالینی دو سوکور وارد شده و در دو گروه شامل ۳۲ نفر در گروه آزاتیوپرین و ۳۹ نفر در گروه داکسی سیکلین قرار گرفتند. طی مطالعه تمام بیماران مجاز به استفاده از پردنیزولون با دوز کمتر از ۱۰ میلی گرم در روز بودند. گروه اول ۱۰۰ میلی گرم آزاتیوپرین و گروه دوم ۲۰۰ میلی گرم داکسی سیکلین در روز دریافت کردند. تمام بیماران در بدو ورود و سپس هر چهار هفته از نظر یافته‌های بالینی (تعداد مفاصل متورم، اندکس مفصلی ریتیچی، مدت خشکی صبح گاهی، میزان درد و آزمون چنگ زدن) و متغیرهای آزمایشگاهی (هموگلوبین، پلاکت، لکوسیت، ESR، CRP و فاکتور روماتوئید) و ارزیابی کلی پزشک بررسی شدند.

یافته ها: ۷۱ بیمار (۳۲ نفر در گروه آزاتیوپرین و ۳۹ نفر در گروه داکسی سیکلین) مطالعه را به پایان رساندند. خصوصیات دموگرافیک، بالینی و پایه در دو گروه مشابه بود. در هر گروه پاسخ درمانی از نظر متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی ذکر شده در بالا نسبت به مقادیر پایه در هفته شانزدهم از نظر آماری معنی دار بود. در مقایسه بین دو گروه جز در میزان ESR ($P < 0.001$) و CRP ($P < 0.01$) که در گروه آزاتیوپرین بهبودی بیشتری داشت، در سایر متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی اختلاف معنی دار نبود ($P < 0.05$). مقایسه ارزیابی کلی پزشک در دو گروه تفاوت مهمی از نظر بالینی نشان نداد. عوارض جانبی در گروه داکسی سیکلین مختصری بیشتر بود ولی عوارض وخیم منجر به خروج از مطالعه (دو نفر در گروه آزاتیوپرین به علت نوتروپنی شدید و یک نفر در گروه داکسی سیکلین به علت تهوع و استفراغ شدید) از نظر آماری معنی دار نبود.

نتیجه گیری: اثرات درمانی داکسی سیکلین و آزاتیوپرین در بیماران آرتریت روماتوئید یکسان بود و اختلاف معنی داری در متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی بهبودی بیماری و ارزیابی کلی پزشک از بیماری، بین دو دارو وجود نداشت اما عوارض جانبی در داکسی سیکلین بیشتر از آزاتیوپرین دیده شد. (مجله طبیب شرق، سال هفتم، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۴، ص ۱۰۱ تا ۱۰۹)

کلواژه ها: آرتریت روماتوئید، آزاتیوپرین، داکسی سیکلین

مقدمه

چندین سیستم بدن است که به دلیل کاهش توانایی فعالیت های شغلی و فردی، در صورت عدم درمان موجب از کار افتادگی^(۳و۴) و هزینه های گزاف درمانی شده، سالیانه بار

آرتریت روماتوئید شایع ترین بیماری التهابی روماتیسمی با شیوع حدود ۱ درصد افراد جامعه^(۱) که در زنان سه برابر شایع تر از مردان است^(۲)، یک بیماری مزمن، پیش رونده با درگیری

مطالعات قبلی با دارونما مورد مقایسه قرار گرفته و برتری آن به اثبات رسیده است.^(۱۸-۲۲) آزاتیوپرین به دلیل اثرات درمانی مناسب و دسترسی آسان به طور گسترده‌ای توسط روماتولوژیست‌ها به عنوان درمان استاندارد تعدیل کننده سیر بیماری در درمان آرتريت روماتوئید بکار رفته است.^(۲۲) با توجه به منابع محدود علمی در مورد کنترل اثرات درمانی و عوارض جانبی داکسی‌سیکلین بر آن شدیم تا در یک مطالعه کنترل شده اثرات درمانی، میزان پاسخ به درمان و عوارض جانبی این دارو را با آزاتیوپرین مقایسه کنیم.

روش کار

در این مطالعه مداخله‌ای تجربی دو سوکور بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید شناخته شده بر اساس معیارهای دانشگاه روماتولوژی آمریکا مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی که تمایل به شرکت در این مطالعه را داشتند، در صورت داشتن شرایط زیر وارد مطالعه شدند: شروع بیماری بعد از ۱۶ سالگی (آرتريت روماتوئید بالغین)، سن بیمار بیش از ۱۷ سال، بیماری فعال آرتريت روماتوئید (وجود حداقل سه معیار از موارد زیر: سه مفصل متورم یا بیشتر در معاینه، سه مفصل دردناک یا بیشتر در معاینه، خشکی صبحگاهی بیشتر از ۴۵ دقیقه، ESR ساعت اول بیشتر از ۲۶ mm)، طول مدت بیماری کوتاهتر از ۱۰ سال، قرار گرفتن در کلاس فعالیت I تا III (بر اساس معیارهای Stein brocker)، نداشتن سابقه دریافت داروهای گروه دوم، گذشتن حداقل ۳ ماه از قطع مصرف کلروکین و یا ۲ ماه از قطع مصرف متوتروکسات، عدم سابقه دریافت پردنیزولون به مقدار بیش از ۱۰ میلی گرم در روز.

معیارهای عدم پذیرش بیمار در مطالعه عبارت بودند از: کلاس فعالیت بیماری IV (بر اساس معیارهای Stein brocker)، بیماری حاد یا مزمن عفونی، حاملگی یا تمایل به حامله شدن در طی دوره درمان در خانم‌ها، سابقه بیماری کبدی یا مختل بودن آزمون‌های عملکرد کبدی (ALT و AST)، سابقه

مالی فراوانی را به سیستم اقتصادی کشورها وارد می‌سازد و با افزایش ناتوانی و میراثی همراه است.^(۴)

با توجه به فیزیوپاتولوژی و سیر مخرب بیماری، علاوه بر استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) و استروئیدها که جهت کنترل درد و التهاب به کار می‌رود، توصیه به استفاده هر چه زودتر در مراحل اولیه بیماری^(۵-۷) از داروهای ضدروماتیسمی تعدیل کننده سیر بیماری (DMARDs)* مانند کلروکین، دی پنیسیلین، ترکیبات طلا، سولفاسالازین، متوتروکسات و آزاتیوپرین شده است.^(۸) مطالعات متعددی در مورد مقایسه اثرات داروهای DMARDs انجام شده که نتایج متفاوتی داشته است.^(۸) در یک متا آنالیز در سال ۱۹۹۰ از ۶۶ مطالعه تفاوتی در مورد اثرات کوتاه مدت برخی از داروهای DMARDs مشاهده نشده است.^(۹و۱۰)

با توجه به فرضیه دخالت علل عفونی در پاتوژنز آرتريت روماتوئید، در گذشته داروهای خانواده تتراسیکلین‌ها به عنوان داروهای ضد آرتريت روماتوئید به کار می‌رفتند. مقداری از خاصیت تتراسیکلین‌ها در درمان آرتريت روماتوئید ناشی از اثر آنتی بیوتیکی آن‌ها می‌باشد.^(۱۱-۱۳) اثرات غیر آنتی بیوتیکی این داروها عبارتند از مهار مستقیم متالوپروتئین‌های ماتریکس، مهار پروکلاژناز، کاهش تولید IgM و IgA، کاهش تولید انترفرون، فاکتور نکروز دهنده تومور و تنظیم مدیاتورهای التهابی می‌باشد.^(۱۲و۱۴) مطالعات متعددی در مورد اثرات درمانی و بالینی و پاراکلینیکی تتراسیکلین‌ها در مقایسه با دارونما در بیماری آرتريت روماتوئید انجام شده^(۱۵) و متا آنالیز این مطالعات نشان داده که تتراسیکلین‌ها به خصوص مینوسیکلین سبب بهبودی بالینی و آزمایشگاهی در فعالیت بیماری می‌گردند. هر چند اثرات مفیدی بر تغییرات رادیولوژیکی ندارند.^(۱۶و۱۷)

از بین داروهای DMARDs، آزاتیوپرین به فراوانی جهت تعدیل سیر بیماری آرتريت روماتوئید به کار می‌رود که در

* DMARDs=Disease Modifying Anti Rheumatoid Drugs.

بیماری کلیوی یا کراتینین بیش از $1/5 \text{ mg/dl}$ ، آزمایش‌های خونی مختل (میزان سلول‌های سفید خون کمتر از ۴۰۰۰، میزان سلول‌های پلی مورفونوکلر کمتر از ۱۵۰۰ و میزان پلاکت خون کمتر از ۱۰۰۰۰۰)، بیماری ریوی فعال، بیماری قلبی کنترل نشده.

بیماران واجد شرایط مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان خاتم الانبیاء زاهدان که حاضر به شرکت در مطالعه بودند به طور تصادفی و دو سوکور به صورت یک در میان توسط منشی طرح به دو گروه دریافت کننده آزاتیوپرین و داکسی سیکلین تقسیم شدند. هر بیمار قبل از ورود به مطالعه از نحوه انجام مطالعه آگاه و پس از امضای موافقت نامه وارد مطالعه شد. بررسی‌ها در تمام روزهای هفته (به جز روزهای تعطیل) از ساعت ۹ الی ۱۱ در درمانگاه روماتولوژی انجام شد. به بیماران اجازه استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی با دوز ضد درد و اجازه استفاده از پردنیزولون خوراکی کمتر از ۱۰ میلی گرم در روز داده شد. از بیماران خواسته شد میزان داروی مصرفی را حین مطالعه تغییر ندهند و در صورت عدم مشاهده پاسخ بالینی مورد نظر، از مطالعه خارج می شدند. مدت مطالعه برای هیچ کدام از بیماران تزریق داخل مفصلی انجام نشد. گروه اول با آزاتیوپرین 50 mg هر ۱۲ ساعت و گروه دوم با کپسول داکسی سیکلین 100 mg هر ۱۲ ساعت در تمام ایام هفته تحت درمان قرار گرفتند. تمام داروها داخل کپسول‌های یک رنگ و یک شکل و یک اندازه قرار داده شد. به تمام بیماران هر ۴ هفته یک جعبه حاوی ۵۶ کپسول برای مصرف صبح و شب در تمام ایام هفته داده شد. در گروه مصرف کننده داکسی سیکلین جعبه حاوی کپسول‌های ۱۰۰ میلی گرمی و در گروه تحت درمان با آزاتیوپرین جعبه حاوی کپسول‌های پر شده با ۵۰ میلی گرم دارو بود. به این ترتیب شکل و تعداد داروهای مصرفی در هر دو گروه مشابه بود. تمام بیماران در بدو مراجعه و هر ۴ هفته تا ۴ نوبت دیگر (جمعاً به

مدت ۱۶ هفته) به طور سرپایی پیگیری شدند. در هر معاینه متغیرهای بالینی زیر مورد بررسی قرار می گرفتند: اندکس مفصل ریتیچی (Ritchi)، شدت درد بر اساس خط کش VAS (Visual Analogue Scale)، تعداد مفاصل متورم، تعداد مفاصل دردناک، مدت خشکی صبح گاهی (دقیقه)، قدرت چنگ زدن (mmHg)، کلاس فعالیت بیماری (بر اساس معیارهای Stein brocker) و متغیرهای آزمایشگاهی (شامل شمارش سلول‌های خونی، پلاکت، آزمون‌های کبدی، فاکتور روماتوئید، آزمایش ادرار، میزان آلبومین، میزان BUN و کراتینین سرم، CRP و ESR). متغیرهای بالینی و پاراکلینیک مذکور پس از ثبت در فرم مخصوص، به تدریج در بانک اطلاعاتی طراحی شده در نرم افزار SPSS وارد شدند.

طی مطالعه برخی بیماران به دلایل زیر از مطالعه خارج شدند: بیمارانی که همکاری خوبی نداشتند و داروها را درست مصرف نکرده بودند یا پیگیری منظمی نداشتند، بروز اختلال عملکرد کبد در حین درمان و افزایش آنزیم‌های کبدی به بیشتر از دو برابر طبیعی در بیش از دو نوبت پیگیری، بروز اختلال عملکرد کلیه و افزایش کراتینین به بیشتر از $1/3$ میلی گرم در صد میلی لیتر، بروز اختلالات خونی شامل کاهش گلبول سفید کمتر از 3500 در میلی لیتر یا پلاکت کمتر از 150 هزار در میلی یا تظاهر سرطان خون)، خونریزی از دستگاه گوارش.

میزان بهبودی بیمار از نظر پزشک بر اساس میزان درد (خط کش درد VAS)، تعداد مفاصل متورم، تعداد مفاصل دردناک و آزمون چنگ زدن به شرح زیر دسته بندی شد: پاسخ عالی شامل بهبودی بیش از ۷۰ درصد در سه مورد از مقادیر اولیه متغیرها، پاسخ خوب شامل بهبودی ۵۰ تا ۷۰ درصد در سه مورد از مقادیر اولیه متغیرها، پاسخ نسبی یا خفیف شامل بهبودی ۲۰ تا ۵۰ درصد در سه مورد از مقادیر اولیه متغیرها، تشدید بیماری شامل تغییر منفی در حداقل دو متغیر به هر میزان و عدم پاسخ شامل تغییر ۰ تا ۲۰ درصد. میزان پاسخ به دارو بین دو گروه با

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بالینی و آزمایشگاهی پایه در دو

گروه درمانی داکسی سیکلین و آزاتیوپرین

P	گروه داکسی سیکلین n=۴۳	گروه آزاتیوپرین n=۳۵	داده‌ها
۰/۱۶	۳۷/۴±۱۰/۴	۴۱/۴±۱۱/۲	سن
۰/۴۹۵	۳۷	۳۲/۳	جنس (مرد/زن)
۱/۰۰	۳/۴±۲/۸	۳/۴±۲/۹	مدت بیماری (سال)
۰/۵۶۷	۱۵	۱۰	I
	۲۳	۱۸	II
	۵	۷	III
۰/۱۵۳	۷۵/۳±۵۵/۸	۵۹/۳±۳۶/۹	خشکی صبحگاهی (min)
۰/۸۳۵	۲/۲±۱/۷	۲/۲±۱/۷	تعداد مفاصل متورم (عدد)
۰/۴۱۴	۲۱/۸±۳۰/۸	۱۷/۴±۷/۴	تعداد مفاصل دردناک (عدد)
۰/۶۷۸	۱۵۶/۰۷±۴۴/۷	۱۵۲/۱±۵۵/۱	آزمون چنگ زدن (mmHg)
۰/۰۴۵	۱/۶±۱/۳	۶/۷±۱/۲	میزان درد (۱-۱۰)
۰/۱۴۷	۱۳/۳±۱/۴	۱۲/۹±۱/۳	هموگلوبین (g/dl)
۰/۱۱۴	۷±۲/۷	۷±۲/۳	گلبول سفید (×۱۰ ^۳)
۰/۸۹۷	۳۰۷/۶±۸۳/۲	۳۱۰±۷۲/۲	پلاکت (×۱۰ ^۳)
۰/۱۰۶	۳۵/۲±۱۱	۴۰/۷±۱۸/۵	ESR (mm/h)
۰/۱۵۳	۱/۰۹±۱/۲	۱/۷±۱/۱	CRP
۰/۳۲۴	۱/۸±۰/۹۸	۱/۷±۱	فاکتور روماتوئید (۱ ⁺ -۳ ⁺)

میانگین تغییرات متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی در دو گروه درمانی بعد از شانزده هفته با یکدیگر مورد مقایسه قرار گرفتند (جدول ۳). براساس نتایج به دست آمده در پایان هفته هشتم، کاهش در ESR ($P < 0/001$) و CRP ($P < 0/01$) در بیماران درمان شده با آزاتیوپرین بهتر از داکسی سیکلین بود و در بقیه متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت و این تفاوت‌ها از نظر بالینی نیز قابل توجه نبود. مقایسه میانگین تغییرات متغیرها در پایان هفته شانزده نتایج مشابهی را در مورد برتری آزاتیوپرین در کاهش CRP و همچنین کاهش پلاکت نشان می‌دهد.

آزمون t-test مستقل مورد بررسی قرار گرفت و در مواردی که بین میانگین و میانه تفاوت زیادی وجود داشت از آزمون من ویتنی نیز استفاده شد. مشخصات دموگرافیک کیفی و رتبه‌ای در دو گروه توسط آزمون خی دو مورد بررسی قرار گرفت. این طرح از نظر اخلاقی در کمیته اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی دانشگاه مطرح و مورد تأیید قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۹۶ بیمار واجد شرایط ۱۸ نفر قبل از هفته هشتم به دلیل عدم مراجعه، انصراف از ادامه درمان یا تمایل به حاملگی از مطالعه خارج شدند و اطلاعات آنها وارد آنالیز داده‌ها نشد که تفاوت آماری بین تعداد افراد خارج شده از مطالعه وجود نداشت ($P > 0/05$). از ۷۸ نفری که در مطالعه باقی ماندند تعداد ۷ نفر تا پایان هفته شانزدهم از مطالعه خارج شدند که ۳ نفر از گروه آزاتیوپرین (۱ نفر به علت مراجعه دیرتر از موعد و ۱ نفر به علت عدم مصرف مرتب دارو و ۱ نفر به علت لکوپنی شدید) و ۴ نفر در گروه داکسی سیکلین (۱ نفر به علت تهوع زیاد، ۱ نفر به علت مراجعه با تاخیر، ۱ نفر به علت عدم بهبودی و ۱ نفر به علت تشدید بیماری) بودند. در کل ۷۱ نفر (۳۲ نفر در گروه آزاتیوپرین و ۳۹ نفر در گروه داکسی سیکلین) مطالعه را به پایان رساندند. مشخصات دموگرافیک و متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی پایه بیماران در جدول شماره ۱ آورده شده است.

اثر داروها در هر گروه درمانی بعد از شانزده هفته بدین صورت بود. ۷۱ نفر از بیمارانی که تا پایان هفته شانزدهم در مطالعه باقی مانده بودند با مقادیر متغیرهای پایه زمان پذیرش به تفکیک گروه آزاتیوپرین و گروه داکسی سیکلین مورد مقایسه قرار گرفت (جدول ۲).

نتایج حاصل نشان دهنده تفاوت آماری بارز در تمامی متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی در هر دو گروه در هفته‌های هشتم و شانزدهم نسبت به زمان مراجعه به جز شمارش پلاکتی در گروه داکسی سیکلین می‌باشد ($P < 0/05$).

جدول ۲: مقایسه میانگین تغییرات در متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی در پایان هفته شانزده با مقادیر پایه در گروه تمت درمان با آزاتیوپرین و داکسی سیکلین

آزاتیوپرین			داکسی سیکلین			متغیرهای بالینی / آزمایشگاهی
P	پایان هفته شانزدهم n=۳۲	مقادیر پایه n=۳۵	P	پایان هفته شانزدهم n=۳۹	مقادیر پایه n=۴۳	
	Mean ± SD	Mean ± SD		Mean ± SD	Mean ± SD	
<۰/۰۰۱	۱۹/۲۸±۲۸/۱	۵۹/۳±۳۶/۹	<۰/۰۰۱	۲۷/۸±۳۵/۹	۷۵/۳±۵۵/۸	خشکی صبحگاهی مفصل (دقیقه)
<۰/۰۰۱	۳±۲/۱	۶/۷±۱/۲	<۰/۰۰۱	۳/۲±۱/۹	۶/۱±۱/۳	خط کش درد (۰-۱۰ Cm)
<۰/۰۰۱	۲۰۰/۶±۵۹/۴	۱۵۲/۱±۵۵/۱	<۰/۰۰۱	۱۸۹/۷±۵۲/۱	۱۵۶/۸±۴۴/۷	آزمون چنگ زدن (mmHg)
<۰/۰۰۱	۷/۲±۷/۱	۱۷/۴±۷/۴	<۰/۰۰۱	۶/۸±۴/۴	۲۱/۸±۳۰/۸	تعداد مفاصل حساس (عدد)
<۰/۰۰۱	۰/۶۵±۱/۲	۲/۲±۱/۷	<۰/۰۰۱	۰/۷۴±۱/۲	۲/۱۲±۱/۷	تعداد مفاصل متورم (عدد)
<۰/۰۰۱	۱۳/۳±۱/۵	۱۳±۱/۳	<۰/۰۳۲	۱۳/۸±۱/۴	۱۳/۳±۱/۴	هموگلوبین (g/dl)
<۰/۰۰۱	۲۶۹/۳±۶۵/۴	۳۰۹/۹±۷۲/۲	<۰/۷۱۳	۲۹۸/۵±۷۲/۵	۳۰۷±۸۳/۵	پلاکت (×۱۰ ^۳)
<۰/۰۰۱	۲۴/۵±۱۴/۶	۴۰/۷±۱۸/۵	<۰/۰۰۱	۲۲/۹±۱۰/۳	۳۵/۲±۱۱	(mm/h)ESR
<۰/۰۰۱	۰/۶۵±۰/۸۴	۱/۷۱±۱/۵	<۰/۰۰۱	۱/۱±۱/۱	۱۴۹±۱/۲۴	CRP
۰/۰۰۴	۰/۹±۰/۸	۱/۷±۱	<۰/۰۰۱	۱±۱	۱/۸۸±۰/۹۸	فاکتور روماتوئید

مقادیر در دو گروه درمانی با آزاتیوپرین و داکسی سیکلین براساس پاسخ بالینی به سه گروه پاسخ عالی / خوب، پاسخ نسبی و عدم پاسخ / تشدید علائم تقسیم شدند و میزان بهبودی با آزمون خی دو در هفته شانزدهم مورد ارزیابی قرار گرفت. پاسخ بالینی کلی (عالی / خوب، نسبی) در ۷۹/۵ درصد گروه داکسی سیکلین و ۷۱/۹ درصد گروه آزاتیوپرین مشاهده شد. آزمون آماری تفاوت با ارزشی را در میزان بهبودی براساس ارزیابی کلی پزشک بین دو گروه درمانی در پایان هفته شانزدهم نشان نداد (P=۰/۳۶). از نظر میزان بروز عوارض جانبی دو گروه تفاوت معنی داری با هم نداشتند (۱۸ نفر در گروه داکسی سیکلین و ۱۵ نفر در گروه آزاتیوپرین (۴۳٪) (P=۰/۵۶۷). سنگینی یا سوزش سر دل و به دنبال آن تهوع در هر دو گروه درمانی شایع ترین عارضه درمان دارویی بود. تمام عوارض جز یک مورد لکوپنی در گروه آزاتیوپرین و یک مورد تهوع و استفراغ شدید در گروه داکسی سیکلین، خفیف یا گذرا بود و منجر به قطع دارو نشد. در کل میزان خروج بیماران از پژوهش به علت عوارض جانبی در طی درمان به ترتیب در گروه داکسی سیکلین و آزاتیوپرین برابر ۲/۳ (۳ نفر) و ۵/۷ درصد (۴ نفر) بود.

مقادیر در دو گروه درمانی با آزاتیوپرین و داکسی سیکلین براساس پاسخ بالینی به سه گروه پاسخ عالی / خوب، پاسخ نسبی و عدم پاسخ / تشدید علائم تقسیم شدند و میزان بهبودی با آزمون خی دو در هفته شانزدهم مورد ارزیابی قرار گرفت. پاسخ بالینی کلی (عالی / خوب، نسبی) در ۷۹/۵ درصد گروه داکسی سیکلین و ۷۱/۹ درصد گروه آزاتیوپرین مشاهده شد. آزمون آماری تفاوت با ارزشی را در میزان بهبودی براساس ارزیابی کلی پزشک بین دو گروه درمانی در پایان هفته شانزدهم نشان نداد (P=۰/۳۶). از نظر میزان بروز عوارض جانبی دو گروه تفاوت معنی داری با هم نداشتند (۱۸ نفر در گروه داکسی سیکلین و ۱۵ نفر در گروه آزاتیوپرین (۴۳٪) (P=۰/۵۶۷). سنگینی یا سوزش سر دل و به دنبال آن تهوع در هر دو گروه درمانی شایع ترین عارضه درمان دارویی بود. تمام عوارض جز یک مورد لکوپنی در گروه آزاتیوپرین و یک مورد تهوع و استفراغ شدید در گروه داکسی سیکلین، خفیف یا گذرا بود و منجر به قطع دارو نشد. در کل میزان خروج بیماران از پژوهش به علت عوارض جانبی در طی درمان به ترتیب در گروه داکسی سیکلین و آزاتیوپرین برابر ۲/۳ (۳ نفر) و ۵/۷ درصد (۴ نفر) بود.

جدول ۳: مقایسه میانگین تغییرات در متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی در پایان هفته شانزدهم درمان نسبت به زمان مراجعه در دو گروه داکسی سیکلین و آزاتیوپرین

P	پایان هفته شانزدهم			متغیرهای بالینی / آزمایشگاهی
	اختلاف میانگین	گروه داکسی سیکلین n=۳۹	گروه آزاتیوپرین n=۳۲	
۰/۲۵۶	۱۳/۶	-۵۱/۱±۶۰/۲	-۳۸/۰۶±۳۰	خشکی صبحگاهی مفصل (min)
۰/۲۴۱	-۰/۷۷	-۲/۸±۱/۶	۲/۶±۲/۲	خط کش درد (۰-۱۰ cm)
۰/۱۵	۱۶/۸	۲۹/۴±۴۴/۴	۴۶/۲±۵۲/۸	آزمون چنگ زدن (mmHg)
۰/۲۵۷	۶/۲	-۱۵/۶±۳۲/۶	-۸/۳±۷/۵	تعداد مفاصل حساس (عدد)
۰/۵۲۱	-۰/۲	-۱/۳۶±۱/۳۸	-۹/۵±۷/۵	تعداد مفاصل متورم (عدد)
۰/۴۳۲	۰/۱۷	۰/۳۴±۰/۹	۰/۵±۰/۸	هموگلوبین (g/dl)
۰/۰۲۵	-۳۲/۸	-۳/۳±۵۶/۶	-۳۶/۲±۶۲/۶	پلاکت (×۱۰ ^۳)
۰/۳۴۶	-۳/۰۶	-۱۲/۴±۱۱/۸	-۱۵/۵±۱۴/۷	ESR (mm/h)
۰/۰۰۲	-۰/۸۵	-۰/۳±۱/۱	-۱/۱۹±۱/۱	CRP
۰/۹۰۲	۰/۰۲۹	-۰/۸±۰/۹	-۰/۷±۰/۹	فاکتور روماتوئید

بحث

در حال حاضر روند کلی درمان آرتريت روماتوئید به استفاده داروهای DMARDs در مراحل اولیه سیر این بیماری مرتبط می‌باشد. با توجه به سیر مزمن بیماری آرتريت روماتوئید و نیاز به استفاده طولانی مدت از داروها، اثرات و عوارض جانبی این داروها و بی‌خطری این داروها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در مطالعات گذشته برتری آزاتیوپرین و داکسی سیکلین نسبت به دارونما به اثبات رسیده اما تاکنون هیچ مطالعه‌ای برای مقایسه اثرات داکسی سیکلین و آزاتیوپرین منتشر نشده است.

در این مطالعه ۷۱ نفر (۳۹ نفر در گروه داکسی سیکلین و ۳۲ نفر در گروه آزاتیوپرین) مطالعه را به اتمام رسانیدند. این مقادیر

تفاوت معنی‌داری با مقادیر پایه دارد که نشان می‌دهند در هر دو گروه دارو از نظر بالینی موثر بوده است. این مقادیر در گروه آزاتیوپرین مشابه مطالعات گذشته بود.^(۱۸-۲۱) اما در گروه داکسی سیکلین از مطالعات انجام شده با مینوسیکلین (یک داروی هم خانواده) مختصری کمتر بود.^(۱۲ و ۱۴)

در مقایسه بین دو گروه آزاتیوپرین و داکسی سیکلین در پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی در هفته ۱۶ تنها در میزان CRP و پلاکت اختلاف قابل ملاحظه‌ای بود (P=۰/۰۲۵) که نشان می‌دهد آزاتیوپرین در کنترل این دو متغیر در بیمار از داکسی سیکلین موثرتر است. اما بقیه متغیرها با یکدیگر تفاوت معنی‌دار نداشت. مطالعه مشابهی برای مقایسه نتایج این مطالعه با آن تاکنون منتشر نشده است. در ارزیابی کلی پزشک از میزان بهبودی که درصد بهبودی را براساس مطالعات قبلی نشان می‌دهد نیز تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. بنابراین پاسخ بالینی در دو گروه با هم تفاوتی نداشتند.

اثرات جانبی داروها در دو گروه مقایسه شد. میزان عوارض (خفیف و وخیم) در گروه داکسی سیکلین بیشتر از آزاتیوپرین بود اما عوارض در گروه آزاتیوپرین و وخیم تر (لکوپنی در مقابل عوارض گوارشی) بود. در کل میزان عوارض در گروه آزاتیوپرین در این مطالعه کمتر از مطالعات مشابه بود^(۱۸-۲۱) که می‌تواند به علت مدت کوتاه‌تر این مطالعه باشد. اما در گروه داکسی سیکلین مشابه مطالعات قبلی^(۱۷) اما بیشتر از مطالعات انجام شده با مینوسیکلین بود.^(۱۲ و ۱۴)

این مطالعه نشان داد میزان بهبودی در مصرف داکسی سیکلین با آزاتیوپرین در درمان آرتريت روماتوئید، جز در ESR و CRP که در گروه آزاتیوپرین بهتر بود، در سایر پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی و ارزیابی کلی پزشک از بیماری تفاوت بارزی را نشان نداد. عوارض جانبی در داکسی سیکلین بیشتر از آزاتیوپرین بود ولی عوارض در گروه آزاتیوپرین وخیم‌تر بود.

سپاسگزاری

از آقای دکتر بخشانی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان به خاطر مشاوره آماری و تامین هزینه طرح و

سرکار خانم مودی منشی محترم طرح به دلیل زحمات فراوان در پیگیری بیماران سپاسگزاریم.

References

1. Gabriel SE, Grewson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1995-1998. *Arthritis Rheum* 1999; 42:415-520.
2. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, et al. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994; 33:735-9.
3. Krishnan E, Fries JF. Reduction in long-term functional disability in rheumatoid arthritis from 1977 to 1998: a longitudinal study of 3035 patients. *Am J Med* 2003; 115:371-6.
4. Pincus T, Brook RH, Callaban LF. Prediction of long term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994; 120:26-34.
5. Pisetsky DS, St Clair EW. Progress in the treatment of rheumatoid arthritis. *JAMA* 2001; 286: 2787-90.
6. Lard LR, Visser H, Speyer I, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001;111:446-51.
7. Egsmose C, Lund B, Borg G, et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5-year follow up of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995; 22: 2208-13.
8. Weinblatt ME, Maier AL. Disease-modifying agents and experimental treatments of rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1991;265:103-15.(Review)
9. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: result of two Meta analyses. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1449-61.
10. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis: a Meta analysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1117-25.
11. Garrod T, Scott DL. Combination therapy with disease modifying anti rheumatoid drugs in rheumatoid arthritis. *Bio Drugs* 2001; 15:543-61.
12. Jackson GC, Clegg OD. Sulfasalazine and Minocycline. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and Allied conditions*. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. PP.769-78.

13. Sheldom MC, Tetracyclines. In: Ruddy S, Harris ED, Edward, Sledge CB, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001.PP. 913-9.
14. O`Dell JR, Paulsen G, Haire CE, et al. Treatment of early sero positive rheumatoid arthritis with minocycline. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1691-5.
15. Weinblatt ME. Treatment of rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions*. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.PP. 1245-52.
16. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46
17. Stone M, Fortin PR, Pacheo T, Inman RD. Should tetracycline treatment be used more extensively for rheumatoid arthritis? Meta analysis demonstrates clinical benefit with reduce disease activity. *J Rheumatol* 2003; 30:2112-22.
18. Woodland J, Chaput de Saintonge DM, Evans SJ, et al. Azathioprine in rheumatoid arthritis: double-blind study of full versus half doses versus placebo. *Ann Rheum Dis* 1981; 40:355-9.
19. Urowitz MB, Gordon DA, Smythe HA, et al. Azathioprine in rheumatoid arthritis: a double-blind, cross over study. *Arthritis Rheum* 1973; 16:411-8.
20. Hunter T, Urowitz MB, Gordon DA, et al. Azathioprine in rheumatoid arthritis: a long-term follow-up study. *Arthritis Rheum* 1975; 18:15-20.
21. Cade R, Stein G, Pickering M, et al. Low dose, long-term treatment of rheumatoid arthritis with azathioprine. *South Med J* 1976; 69:388-92.
22. Matteson EL, Orces CH, Duffy J, et al. Induction therapy with an intravenous loading dose of azathioprine for treatment of refractory, active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:186-7.

Comparison of Doxycycline and Azathioprine in the treatment of active rheumatoid arthritis

Zakeri Z., MD*; Khazaei AR., MD**; Kousari AA., MD***; Taban MR., MD***

Background: Therapeutic effects of Azathioprine (AZA) and Doxycycline (DOX) on arthritis Rheumatoid (RA) patients have been recognized. However, there is not much information available about the difference of their effects in the treatment of RA.

Methods and Materials: Seventy-one patients finished 16 weeks of the study. (32 patient in AZA and 39 patients in DOX group). All patients received less than 10 mg/day prednisolone. Group 1 and 2 received 50 mg AZA and 100mg DOX twice in day respectively. We evaluated clinical (tender & swollen joint counts, Ritchi articular index, morning stiffness, pain score (VAS), gripe strength) and laboratory measurements (hemoglobin, platelets counts, WBC, ESR, CRP, RF) and physician overall assessment.

Results: At entry, demographic, clinical and laboratory measurements were similar in both groups. At 16th week both groups showed statistically significant improvement in clinical and laboratory measurements. There were no statistically significant differences between the treatment groups in clinical and laboratory variables ($P < 0.05$) except for ESR and CRP that were better improvement in AZA group ($P < 0/001, P < 0/01$ respectively). Minor adverse effects (Gastrointestinal, skin) were more frequent in DOX group, but withdrawals because of sever adverse effects were similar in both groups.

Conclusions: Therapeutic effects of DOX and AZA on arthritis Rheumatoid patients were alike and there was not significant difference in clinical and laboratory variable of illness recovery as well as overall evaluation of the two drugs, but side effects of DOX were more than those of AZA.

KEY WORDS: Azathioprine, Doxycycline, Rheumatoid Arthritis

* Internal Medicine Dept, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and health services, Zahedan, Iran.

** Surgery Dept, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and health services, Zahedan, Iran.

***Assistance of Internal Medicine.