

آرتريت روماتويد را چگونه درمان كنيم؟

دكتور مصطفى سروش نسب

بطور كلي ۱۷ درصد كل مراجعات پزشكي جهان را روماتولوژي تشكيل ميدهد. تقريباً ۱ / ۳۲ در صد افراد بالغ ايران مبتلا به بكي از بيماريهاي التهابي خود ايمني ميباشند كه اين رقم در آمريكا برابر ۴ / ۳۱ در صد ميباشد. مهمترين بيماريهاي التهابي خود ايمني شامل آرتريت روماتويد، اسكلروز سيستميك پيشرونده يا اسكلرودرما، پلي ميوزيت و در مانو ميوزيت، لوپوس اريتماتوس سيستميك، واسكوليت، اسپونديلو و آرتروپاتيها، استئو آرتريت، نقرس، تب روماتيسمي و آرتريتهاي عفوني ميباشد.

استعداد ايجاد آرتريت روماتويد نحت تاثير پاسخهاي ايمني كه به طريق ژنتيك كنترل ميشوند، باشد. تحقيقات نشان داده است كه در ۷۰ درصد افراد مبتلا به آرتريت روماتويد آنتي ژن HLA-DRW4 مثبت هر چند كه در ۱۰ تا ۳۰ درصد افراد طبيعي هم اين آنتي ژن ديده مي شود.

سرم ومايع مفصل اغلب بيماران مبتلا به آرتريت روماتويد حاوي آنتي باديهاي اختصاصي عليه قسمت FC مولكول IgG مي باشد. اين آنتي باديهها هتروژن بوده و از نوع IgA, IgG, IgM ميباشد و فاككتور روماتويد (R.F) ناميده ميشود. IgM روماتويد فاككتور در ۷۰ درصد بيماران مبتلا به آرتريت روماتويد يافت مي شود ولي وجود اين فاككتور، اختصاصي براي آرتريت روماتويد نيست و در خيلي از بيماريهاي ديگريافت مي شود. (جدول ۱)

آرتريت روماتويد:

بيماري مزمن سيستميك با علت ناشناخته است و بصورت التهاب مفاصل محيطي كه معمولاً قرينه ميباشد تظاهر مينمايد. تظاهرات اين بيماري شامل اختلالات خوني، ريوي، قلبي - عروقي و عصبي ميباشد.

اولين بار در سال ۱۸۸۵ توسط Alfred Garrod شرح داده شد و از ساير بيماريهاي روماتيسمي مثل نقرس جدا گرديد. اين بيماري در اكثر كشورهاي جهان ديده ميشود و زنان ۲ تا ۳ برابر بيشتر از مردان مبتلا ميشوند. از نظر سن ابتلاء، در تمام سنين ديده ميشود ولي شيوع آن بين ۴۰ تا ۶۰ سالگي است. در ايران ۲ / ۵۲ در صد مراجعين روماتولوژي را بيماران آرتريت روماتويد ي تشكيل مي دهند.

علت اين بيماري هنوز ناشناخته است ولي بنظر ميرسد عوامل خارجي مثل باكتريها، ويروسها، مايكوپلا سمها همراه با عوامل داخلي ارثي، غده مترشحه داخلي، عوامل رواني و تغذيه اي در ايجاد آن دخيل باشند. ممكن است

جدول ۱. بیماریهایی که با روماتوئید فاکتور همراه هستند

۱- بیماریهای روماتیسمی آرتریت روماتوئید - سندرم شوگرن - SLE - PSS - درماتو میوزیت
۲- بیماریهای عفونی اندوکاردیت تحت حاد - سل - سیفلیس - هپاتیت عفونی - جذام - کلا آزار
۳- بیماریهای غیر عفونی فیروزمنتشر ریه - سیروز کبد - سارکوئیدوز - ماکروگلوبولینمی
۴- افراد طبیعی ۱ تا ۵ درصد افراد نرمال مخصوصاً در سنین کهولت دارای فاکتور روماتوئید هستند.

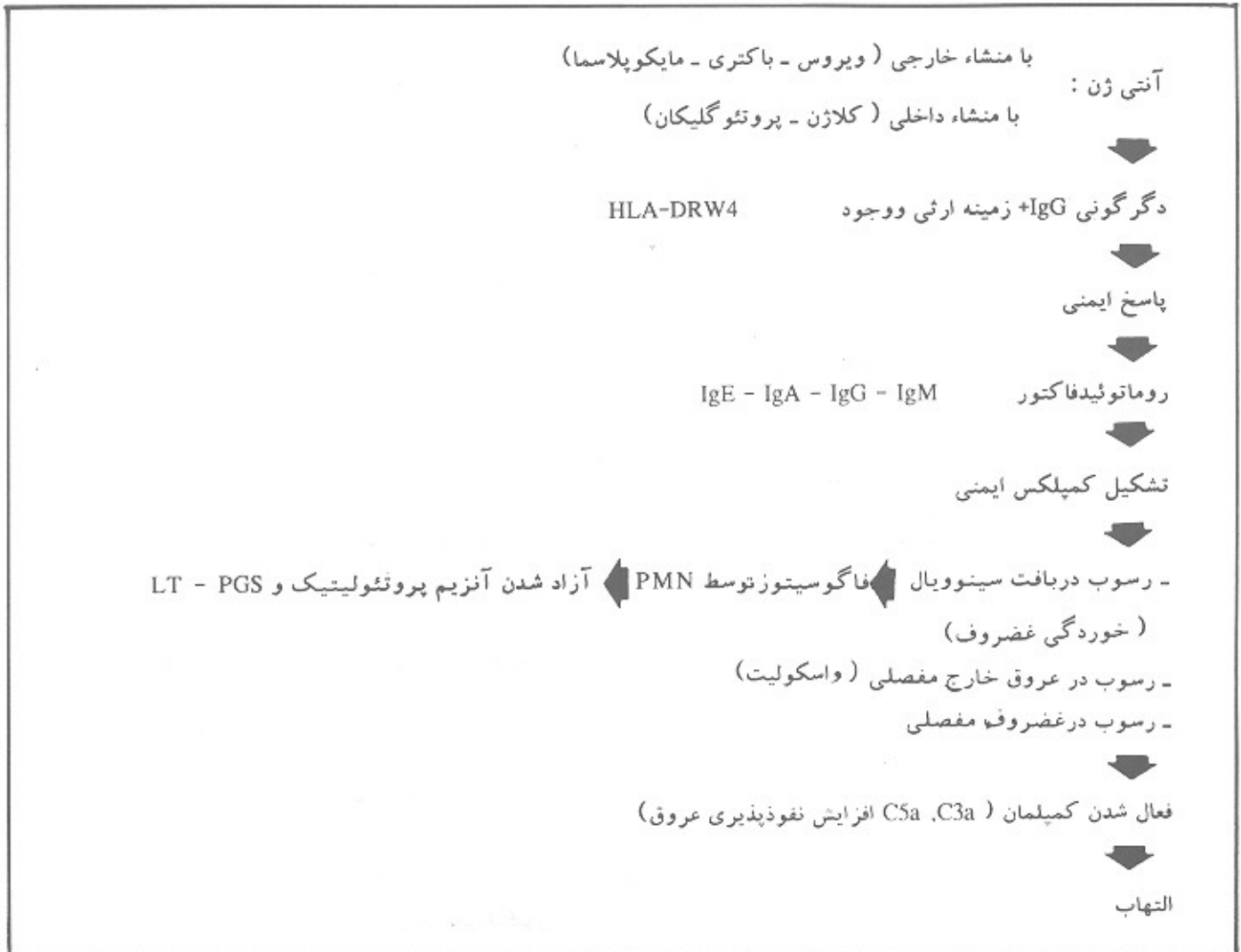
جهت تشخیص آرتریت روماتوئید، انجمن روماتولوژی آمریکا معیارهایی را پیشنهاد میکند که در جدول ۲ درج گردیده است.

جدول ۲. معیارهای تشخیصی آرتریت روماتوئید

۱- خستگی صبحگاهی
۲- درد یا حساسیت در بیش از یک مفصل
۳- تورم یک مفصل به علت مایع یا تورم نسج نرم
۴- تورم حداقل در بیش از یک مفصل وجود داشته و فاصله بین دوره های بهبودی از سه ماه بیشتر نباشد
۵- تورم قرینه ای مفاصل و شروع آنها باهم
۶- ندولهای زیرجلدی
۷- تغییرات رادیولوژیک
۸- مثبت شدن تست روماتوئید فاکتور
۹- تجزیه مایع سینوویال و داشتن تست Mucin clot ضعیف
۱۰- تغییرات کلاسیک بیوپسی نسج سینوویوم
۱۱- تغییرات کلاسیک بیوپسی ندولهای روماتوئید

از یازده علامت پیشنهاد شده، علائم ۱ تا ۵ باید به مدت بیش از شش هفته در بیمار وجود داشته باشد. ضوابط ۲ تا ۶ بایستی توسط پزشک مشاهده شود. وجود ۷ یا بیشتر از معیارهای فوق نشانگر آرتریت روماتوئید کلاسیک، و ۵ تا ۶ علامت نمایانگر آرتریت روماتوئید قطعی و ۳ تا ۴ معیار نشانه احتمال بیماری هستند.

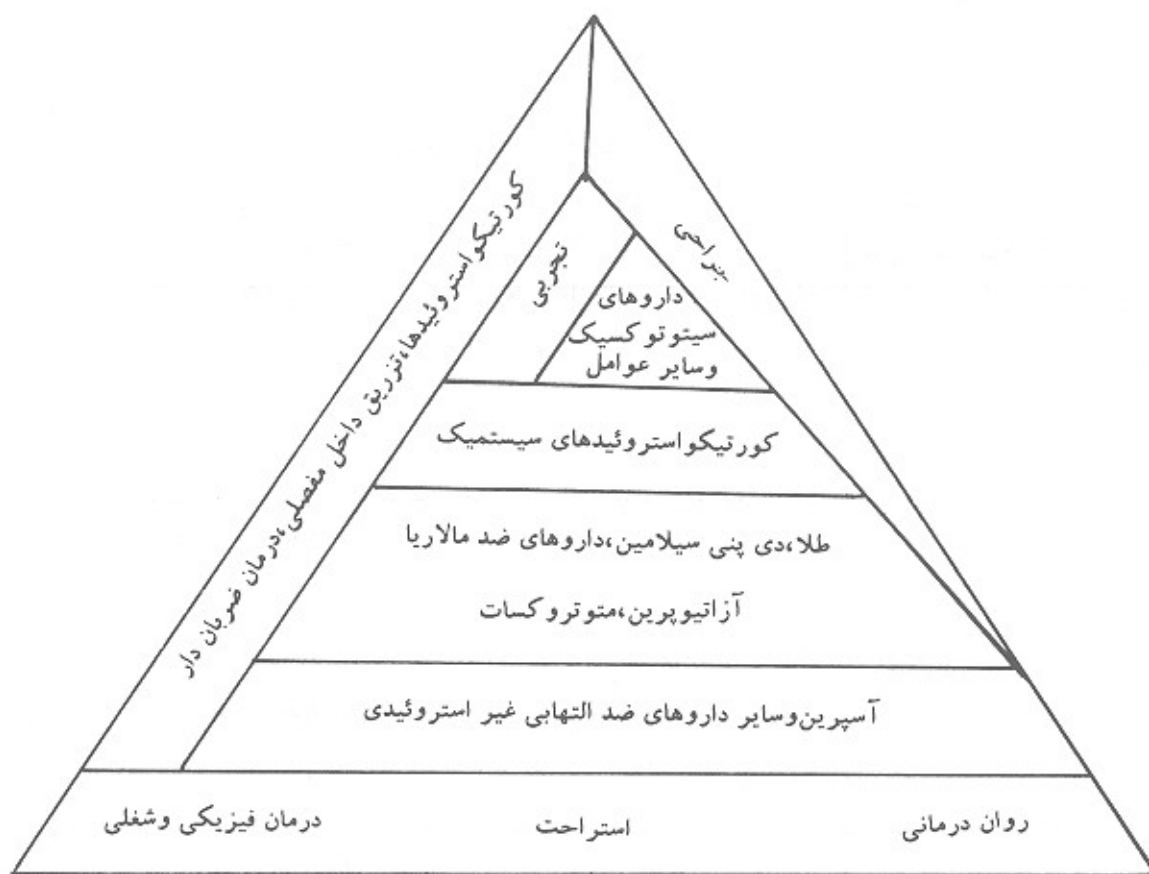
از نظر پاتوفیزیولوژی آرتريت روماتوئيد، شمای زیر بطور کلی گویای خوبی بنظر می رسد:



درمان آرتريت روماتوئيد:

مختلف تخصصی درمان میشوند که هدفشان اصلاح مسائل مختلفی است که این بیماران از لحاظ فونکسیونل و روانی دارند. تعدادی از درمانهای فیزیکی در کاهش علائم روماتوئید آرتريت مفید هستند. استراحت، علائم را بهبود بخشیده و میتواند بعنوان جزء مسلمی از برنامه درمانی محسوب شود. بعلاوه آتل گذاری بخاطر جلوگیری از حرکات اضافی مفاصل مبتلا ممکن است مفید واقع شود. ورزش بر مبنای حفظ قدرت عضلانی و تحرک مفصلی بدون تشدید التهاب مفصلی یکی از جنبه های مهم درمانی را شامل می شود. انواع مختلفی از وسایل ارتوپدی

چون علت آرتريت روماتوئيد شناخته نشده و پاتوژنز آن فرضی میباشد، درمان نیز تجربی خواهد بود. هیچکدام از دخالتهای درمانی علاج بخش نبوده و بنابراین تمام آنها عوامل تسکینی هستند که هدفشان تسکین علائم و نشانه های بیماری است. درمانهای مختلف بکار رفته بر مبنای متوقف ساختن غیر اختصاصی جریان التهابی به امید اصلاح علائم و جلوگیری از آسیب پیشرونده سطوح مفصلی صورت گرفته است. بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئيد توسط رشته های



شکل ۱. هرم درمانی آرتریت روماتوئید

روماتوئید مستلزم استفاده از چندین دارو و پیگیری دراز مدت رژیم درمانی است.

شکل ۱ هرم درمانی آرتریت روماتوئید را نشان می دهد که شامل درمان ابتدایی و پایه و روشهای اختیاری (نظیر جراحی) برای درمان مراحل پیشرفته بیماری است.

داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی * (NSAID)

اولین بار سالیسین از پوست درخت بیدوپوست درخت تبریزی استخراج شد و در سال ۱۸۶۰ اسیدسالیسیلیک سنتز گردید. استیل سالیسیلیک اسید یا همان آسپیرین رسال ۱۸۹۹ ساخته شد و با وجود اینکه ۹۳ سال است که مصرف میشود هنوز از پر مصرف ترین داروهاست و بموجب تخمینهایی فقط در آمریکا روزی ۳۰ تن آسپیرین مصرف می شود. آسپیرین اولین دارویی بود که در درمان آرتریت روماتوئید به کار رفت سپس داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی از این گروه به بازار وارد شدند که

در حمایت از مفاصل و اصلاح مفصل تغییر شکل یافته موثر بوده و درد را کاهش داده و فونکسیون مفصلی را بهبود بخشیده است.

همزمان با داروهای جدیدی که برای درمان بیماری آرتریت روماتوئید معرفی می شود ورژیمهای متفاوتی که به آزمایش گذارده میشوند، روشهای درمان این بیماری در تغییر و تحول است. پیش از آنکه درمان آغاز گردد باید تشخیص این بیماری که کاری مشکل است قطعی گردد. بیماری لایم (Lyme diseases)، بدخیمی (که آرتریت را به همراه می آورند)، تجمع کلسیم پیروفسفات در زنان سالخورده و آرتروپاتی های مربوط به سیستم غدد داخلی باید مد نظر قرار گیرند. همچنین تعیین شدت و دوره بیماری نیز احتمالاً ارزشمند است، زیرا بعضی متخصصین معتقدند بخصوص در بیمارانی که با بیماری مهاجم مواجه هستند، باید با استفاده از داروهای ضد روماتیسمی اصلاح کننده بیماری (* DMARD) هرچه سریعتر درمان شوند. غالباً درمان بیمار مبتلا به آرتریت

*Disease Modifying Anti Rheumatic drugs

* Non steroid Anti Inflammatory Drugs

موارد مصرف تصویب شده و میزان مصرف آنها در جدول ۳

آمده است.

جدول ۳: نیمه عمر، موارد مصرف، میزان مصرف داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی

میزان مصرف (میلی گرم / روز)	موارد مصرف	نیمه عمر (ساعت)	دارو	
۳۰۰۰ - ۵۰۰۰	RA,OA,AS,JRA	۰ / ۲۵	Aspirin	سالیسیلاتها
۳۰۰۰ - ۵۰۰۰	RA,OA,AS,JRA	۲ - ۲۶	Choline magnesium Salicylate	
۳۰۰۰ - ۵۰۰۰	RA,OR,AS,JRA	۲ - ۲۶	Sodium salicylate	
۱۰۰ - ۱۵۰	RA,OA,AS, ⁺ gout ⁺	۱ / ۲ - ۱ / ۸	Diclofenac sodium	نیمه عمر کوتاه
۲۰۰ - ۶۰۰	RA,OA ⁺ ⁺	۶ - ۷ / ۵	Etodolac	
۱۶۰۰ - ۲۴۰۰	RA,OA,AS, ⁺ gout ⁺	۲	Ibuprofen	
۱۰۰ - ۲۰۰	RA,OA,AS, ⁺ gout ⁺	۱ / ۵	Ketoprofen	
۱۶۰۰ - ۲۰۰۰	RA,OA,AS, ⁺ JRA	۶	Tolmetin sodium	
۳۰۰ - ۶۰۰	RA,OA	۱۳ - ۲۷	Carprofen	نیمه عمر طولانی
۷۵ - ۱۵۰	RA,OA,AS,gout	۶ - ۲۰	Indomethacin	
۷۵۰ - ۱۵۰۰	RA,OA,AS,JRA,gout ⁺ ⁺	۱۲ - ۱۵	Naproxen	
۲۰	RA,OA,AS,gout	۳۱ - ۵۷	Piroxicam	
۴۰۰	RA,OA,AS,gout	۱۶ - ۲۰	Sulindac	

+ احتمالاً موثر است

AS = اسپانددیلیت آنکیلوزوان

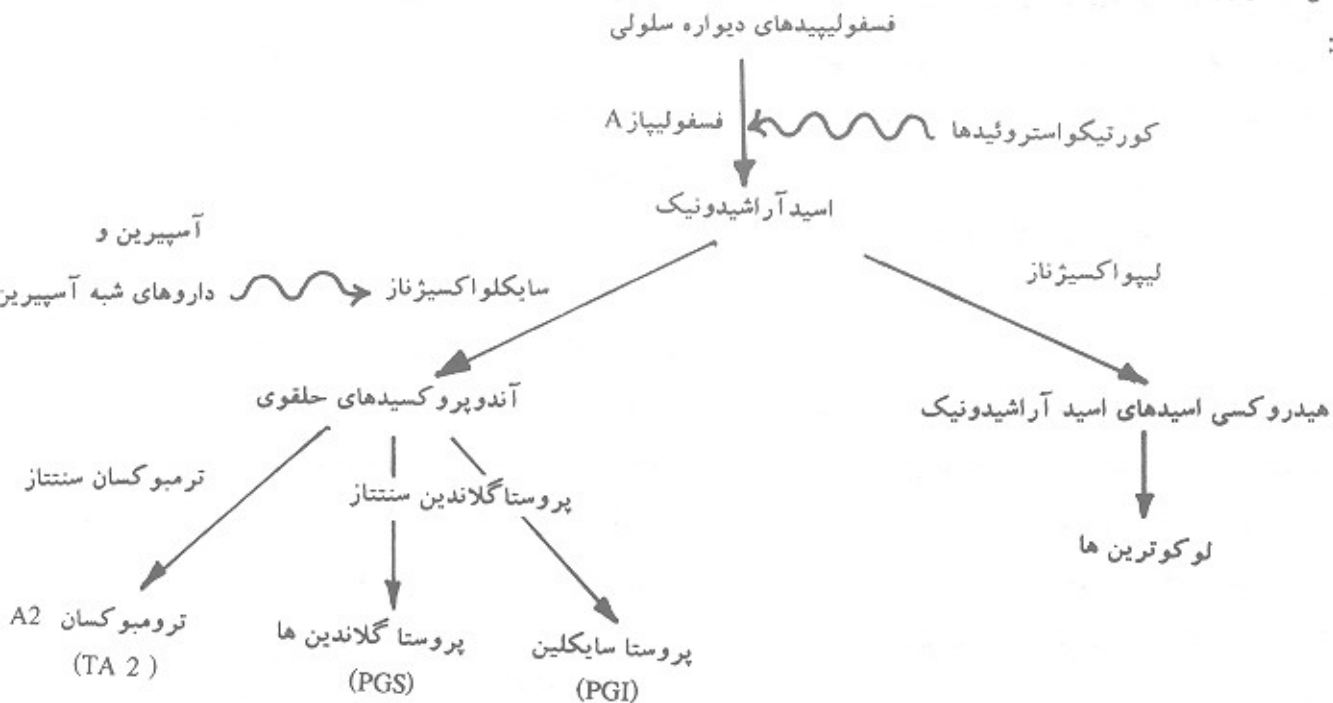
JRA = آرتریت روماتوئید جوانان

RA = آرتریت روماتوئید

OA = استئو آرتریت

مکانیزم عمل: اثرات مختلف سالیسیلاتها در بدن

مربوط به مهار آنزیم سیکلواکسیژناز میباشد، که منجر به کاهش سنتز پروستاگلاندین ها می شود. با توجه به شمای زیر:



آسپیرین با دوز ۴۵ میلی گرم در کیلوگرم وزن بدن در روز جهت درمان آرتریت روماتوئید مصرف میشود که غلظت خونی در ۷۰ درصد بیماران به سطح درمانی ۱۵۰ تا ۳۰۰ میلی گرم در لیتر میرسد. غلظت بیش از ۳۵۰ میلی گرم در لیتر غلظت سمی بوده لذا توصیه می شود که غلظت سالیسیلات در خون اندازه گیری شود. بر اساس مطالعات Cantur و همکاران تقریباً ۶۰ درصد بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید می توانند تا مدت یکسال به مصرف آسپیرین ادامه دهند. از سالیسیلاتهای غیر استیل که تقریباً به اندازه آسپیرین اثرات ضد التهابی داشته و نسبت به آن دارای نیمه عمر بیشتری نیز هستند میتوان سالیسیلات، کولین منیزیم سالیسیلات و سدیم سالیسیلات را نام برد که مزیت آنها نسبت به آسپیرین در این است که چون آنزیم پروستاگلاندین سنتتاز را ۲۵ تا ۵۰ درصد ضعیف تر از آسپیرین مهار میکنند، اثر کمتری روی پلاکتها، مخاط معده،

مطالعات نشان داده اند که پروستا گلاندین های I2 و E2 باعث چندین علامت التهابی از جمله قرمزی (گشادی عروق) و ازدیاد درجه حرارت (تب) میشوند. وین * و همکارانش معتقد بودند که پروستاگلاندین ها در نواحی التهابی تولید میشوند و به تنهایی و یا بطور مجتمع با دیگر واسطه ها باعث علائم اصلی التهاب میشوند. در واقع پروستاگلاندین های E2 و I2 باعث گشادی عروق میشوند و هنگامیکه عروق گشاد شده توسط هیستامین نشت پذیر شدند ایجاد التهاب می نمایند. آنها همچنین گیرنده های پوستی درد را نسبت به دیگر مواد ایجاد کننده درد مثل برادری کینین یا هیستامین حساس مینمایند. بنابراین هنگامی که آسپیرین و سایر داروهای شبه آسپیرینی استفاده می شوند، با مهار سایکلو اکسیژناز سنتز پروستاگلاندین ها مهار شده در نتیجه میتوانند روند التهابی را کنترل نموده و میزان درد را کاهش دهند.

* "J.R. Veine" برای اولین بار در سال ۱۹۷۱ مکانیزم قابل قبول برای عمل آسپیرین را عرضه کرد و در سال ۱۹۸۲ جایزه نوبل

و فعالیت کلیوی وابسته به پروستاگلاندینها دارند. لذا در بیماران که احتمال خونریزی در آنها وجود داشته، و یاد آنهاست که فعالیت کلیوی دچار اشکال است، مفید می باشد.

مهمترین عوارض جانبی آسپیرین و سالیسلاتهای دیگره اختلالات گوارشی بوده که به شکل خونریزی حاد از زخمهای سطحی معده دیده می شود. آسپیرین حتی به شکل قرصهایی که در روده باز می شوند می تواند سبب ترانس آمیبوز گردد. لذا باید در سه ماه اول درمان آزمایشات کبدی پایه و دوره ای انجام شود. و زوز گوش یا تی نی تو س اولین نشانه دوز زیاد داروست که با قطع مصرف برگشت پذیر می باشد. گاهی یک حالت آلرژیک در بعضی از افراد باعث نامعلوم، بخصوص بیماران که سابقه آسم و یا سایر بیماریهای آلرژیک داشته باشند به شکل کهیر، خس خس سینه و گاهی اسپاسم برونش دیده می شود.

داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (داروهای شبه آسپیرین)

اولین داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی که پس از آسپیرین مورد استفاده قرار میگیرند معمولاً از میان داروهای که نیمه عمر طولانی دارند انتخاب میشوند. اگر مورد خاصی برای انتخاب وجود نداشته باشد تجویز ناپروکسن برای اکثر بیماران مناسب است که میتوان با پیروکسیکام نیز جانشین نمود هر چند که درمان پرهزینه می گردد.

بر اساس تحقیقات انجام یافته ایندومتاسین در موارد اسپاندیلیت آنکیلوزان، سندرم ریتز، آرتریت واکنشی و آرتروپاتی پسوریاتیک مفید است.

یکی از جدیدترین داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی کارپروفن (Carprofen) از دسته اسید فنیل پروپیونیک است که معمولاً هنگامی تجویز می شود که سایر داروها بقدر کافی موثر نباشد و یا عوارض جانبی

نشان دهند.

از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی با نیمه عمر کوتاه معمولاً وقتی استفاده میشود که قطع داروهای طولانی اثر مد نظر باشد و یا اثر ضد پلاکتی داروهای فوق، سلامتی بیمار را مختل گرداند. لذا برای مقاطع طولانی مدت از آنها استفاده نمی شود.

ایبو پروفن یکی از این دسته داروهاست که مصرف آن بسیار متداول است و ثابت شده که مصرف کوتاه مدت آن (برای یک هفته) کمتر از ایندومتاسین، آسپیرین یا ناپروکسن، آسیب گوارشی ایجاد می کند با توجه به اینکه نولمتین کمتر در معرض گردش کبدی - صفراوی قرار میگیرد لذا در بیماران سالخورده احتمال بروز مسمومیت گوارشی کمتر است.

دیکلو فناک سدیم هر چند با موفقیت طولانی مدت همراه بوده ولی مصرف آن با بروز اختلالات کبدی همراه است که این اختلالات شبیه به عوارضی است که با مصرف سولینداک و کتوپروفن مشاهده می شوند.

اتودولاک (Etodolac) در آینده نزدیک وارد بازار دارویی میشود و آزمایشات بالینی نشان داده که میزان ایجاد عوارض گوارشی با مصرف آن خیلی ناچیز میباشد و احتمالاً این دارو ظهور سائیدگی های جدید استخوانی را کند میسازد. اگر این ادعا صحیح باشد، مزیت چشمگیری نسبت به سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی خواهد داشت.

داروهای ضد روماتیسمی اصلاح کننده بیماری (DMARDS)

این داروها معمولاً با نامهای، داروهای ضد روماتیسمی خط دوم، داروهای تسکین دهنده موقتی و داروهای ضد روماتیسمی با عمل آهسته نیز شناخته میشوند. این داروها دارای مشخصات کلی زیر هستند:

۱- اثر آنها معمولاً با تاخیر آغاز می گردد. ۲- تاثیر آنها بر روند بیماری ظاهراً پایه ای تر

جدول ۴- میزان مصرف، معاینه و ارزیابی آزمایشگاهی بیمار پس از مصرف داروهای اصلاح کننده بیماری روماتیسم

(DEMARD)

دارو	میزان مصرف	معاینه و ارزیابی آزمایشگاهی بیمار
داروهای DEMARD ضعیف Auranofine	۳ میلی گرم خوراکی روزی ۲ بار	CBC- اندازه گیری پروتئین ادرار (۲ تا ۴ هفته) - آزمایشات کبدی در ابتدا و سپس هر ۱ تا ۲ ماه
Hydroxychloroquine Sulfate	کمتر از یا حداکثر ۴ / ۶ میلی گرم در کیلوگرم در روز بصورت خوراکی	- معاینه افتالمولوژیک (شروع درمان و سپس هر ۶ ماه یکبار) - تستهای CBC و کبدی و اندازه گیری کراتینین (پایه و سپس هر ۳ تا ۲ ماه یک بار)
داروهای DEMARD قوی Gold sodium thiomalate	درمان با تزریق عضلانی ۲۵،۱۰،۵ میلیگرم هفته ای یکبار برای مدت ۲۰ هفته شروع و سپس ۵۰ میلی گرم هر ۲ تا ۴ هفته تزریق می گردد	CBC - تجزیه ادرار (قبل از هر تزریق) - تستهای کبدی- اندازه گیری کراتینین (۳ تا ۱ ماه یک بار)
D-Penicillamine	۲۵۰ میلی گرم خوراکی هر روز برای مدت ۴ تا ۶ هفته، سپس ۵۰۰ تا ۷۵۰ میلیگرم خوراکی هر روز	CBC- اندازه گیری سطح پروتئین ادرار (هر ۱ تا ۲ هفته یکبار برای ۶ ماه، سپس ماهی یک بار) - تستهای کبدی- اندازه گیری کراتینین (هر ۳ تا ۱ ماه یک بار)
Methotrexate	۷/۵ تا ۱۵ میلیگرم خوراکی یکبار در هفته	رادیوگرافی قفسه سینه یا تستهای ریوی (فقط پایه) CBC (پایه، سپس هر ۲ هفته برای ۶ ماه و سپس هر ۲ تا ۴ هفته یک بار) تستهای کبدی (پایه، سپس ماهی یک بار) بیوپسی کبد پس از مجموع مصرف ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ میلیگرم) - اندازه گیری سطح کراتینین (پایه، سپس هر ۳ ماه یک بار)

میباشد. از نظر مکانیسم عمل دقیقاً روشن نبوده، احتمالاً باعث مهار فعالیت آنزیمهای لیزوزومی - مهار فاگوسیتوز و کاهش غلظت RF وایمون گلوبین ها می شوند.

تزریق عضلانی طلا در ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران موثر است و تقریباً ۳۵ درصد بیماران بخاطر بروز عوارض جانبی ناچار به قطع مصرف دارومی باشند. در صورت پیشرفت سریع بیماری فرآورده های تزریقی طلا اولین انتخاب می باشند که احتمالاً تشکیل سائیدگیهای استخوانی جدید را کاهش می دهند و در صورتی که بیماران قادر به تحمل آنها برای مدت طولانی باشند، از داروهای اصلاح کننده روماتیسمی محسوب می شوند. شروع درمان با دوزهای تست ۵ میلی گرم در هفته و سپس ۱۰ میلی گرم میباشد. اگر اثرات آلرژیک ظاهر نشوند دوز دارو را به ۲۵ میلی گرم و بعد ۵۰ میلی گرم در هفته افزایش می دهند. پس از حاصل شدن پاسخ درمانی فرکانس تزریقات را کم کرده تا به ۵۰ میلی گرم در ماه برسد. این دوز معمولاً تا مدت نامعین ادامه داده میشود مگر بروز بعضی از اثرات جانبی منجر به قطع درمان شود. اگر درمان قطع شود بیماری عود می کند که باید با همان دوز ۵۰ میلی گرم در هفته درمان مجدداً شروع و به دوز نگهدارنده برسد. مطالعات نشان داده است که میزان عود با این دارو ۸۰ درصد بوده و درمان مجدد پس از عود بیماری، بهتر جواب می دهد. فرآورده خوراکی (اورانوفین) نیز با دوز ۶ میلی گرم در روز مصرف می شود. از عوارض جانبی مهم املاح طلا می توان به واکنشهای شدید، که ضرورت قطع درمان را ایجاد می کند و باید از آنتی دوتهای شلاتور (دی مرکاپرول و پنی سیلامین) استفاده شود، اشاره کرد. در ۴۰٪ اثرات جانبی بصورت بشورات جلدی خارش دار، ناهنجاریهای خونی و پروتئینوری در نتیجه گلو مری و لوفنریت دیده می شود.

در ۱۰ درصد بیماران استوماتیت همراه با زخم شدن دهان و احساس طعم فلزی دیده میشود. لکوپنی، ترومبوسیتوز

از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی NSAIDS است. ۳- معمولاً قطع مصرف آنها سبب شعله ور شدن مجدد فوری بیماری نمیگردد. ۴- روی نتایج آزمایشگاهی تأثیر می گذارند. این دارو ها هنگامی تجویز می شوند که تشخیص قطعی آرتریت روماتوئید ثابت شده باشد و یا تأثیر ناقص داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و پیشرفت سریع بیماری در کار باشد.

انواع مختلف این داروها، میزان مصرف، معاینه و ارزیابی آزمایشگاهی بیمار پس از مصرف این داروها در جدول ۴ آمده است.

هیدروکسی کلروکین (Hydroxy Chloroquine)

احتمالاً کم عارضه ترین داروی این گروه میباشد. این دارو با تثبیت غشاء لیزوزومها مانع ترشح آنزیمهای آنها شده، همچنین روی فونکسیونهای لکوسیتهای پلی مورفونوکلتر (مهار فاگوسیتوز) نیز اثر داشته و باعث مهار کموتاکسی لکوسیتها میشود احتمالاً با همین مکانیزم مهار و نده التهابی را کند می نماید. پاسخ درمانی هیدروکسی کلروکین با تاخیر شروع میشود ۳ تا ۶ ماه پس از شروع مصرف اثر این دارو در ۴۰ تا ۶۰ درصد بیماران مشاهده میشود. مزه بسیار تلخ دارو و ایجاد کدورت قرنیه و حتی رتینوپاتی برگشت ناپذیر همراه با کاهش شدت بینایی و کوری از عوامل محدود کننده مصرف این دارو به شمار می روند.

سفید شدن مو و حساس شدن پوست به آفتاب سوختگی، اتوتوکسیسیته و عوارض گوارشی نیز با این دارو گزارش شده است.

املاح طلا (Gold Salts)

مهمترین ترکیبات، اوروتیو گلوکز و اوروتیومالات هستند که محلول در آب بوده و ۵۰٪ وزنی طلا دارند و از راه عضلانی تزریق میشوند. اورانوفین فرآورده خوراکی طلا بوده که محلول در چربی و دارای ۳۰٪ وزنی طلا

پنی و آنمی آپلاستیک از عوارض کشنده دارو می باشند.
دی پنی سیلامین (D-Penicillamine)

اگر تزریق داخل عضلانی طلا موثر نباشد، ندرتاً این دارو تجویز میشود. هرچند که دلیل قانع کننده ای در مورد جلوگیری از تشکیل سائیدگیهای جدید استخوانی با مصرف این دارو وجود ندارد. علاوه بر آرتریت روماتوئید این دارو در درمان بیماری ویلسون، سیستئین اوری و به عنوان شلاتور در مسمومیت با فلزات سنگین مثل جیوه نیز بکار می رود. از نظر مکانیسم عمل احتمالاً باعث کاهش ماکرومولکولهای موجود در خون مخصوصاً RF شده و سبب متلاشی شدن مولکول IgM و باز شدن آن از واحدهای پنج ضلعی به تک ضلعی میشود. تولید بعضی از ایمنون گلوبولین ها را کاهش داده و تشکیل رشته های کلاژن که یکی از مشخصات التهاب می باشند را مهار می نماید. درمان با این دارو با دوز ۱۲۵ میلی گرم و حد اکثر ۲۵۰ میلی گرم در روز شروع شده سپس هر ۱ تا ۲ ماه همین مقدار اضافه می شود تا علائم بهبودی ظاهر شود. درمان باید حداقل ۶ ماه با همین دوز ادامه داده شود و سپس به تدریج دوز دارو کم شده به دوز نگهدارنده میرسد که این دوز تا مدت نامعلوم ادامه داده میشود تا عوارض جانبی شدید سبب قطع دارو گردد.

از عوارض مهم داروکی اشتهائی، تهوع و استفراغ، اشکال در احساس طعم، تب، درماتیت خارش، لوپوس اریتماتوز سیستمیک تا سندرمهای اتوایمون مثل میاستنی گراویس و پلی میوزیت را میتوان نام برد. گلو مری و لوفرفیت از طریق واکنشهای ایمنی وثبوت کمپلمان ایجاد شده و ممکن است با پروتئینوری همراه شود که اگر پروتئینوری بیش از دو گرم در روز باشد باید دارو قطع شود. ترومبوسیتوپنی، لکوپنی و بندرت آنمی آپلاستیک نیز دیده شده است.

متو تروکسات (Methotrexate)

این دارو اخیراً به لیست داروهای موثر بر آرتریت

روماتوئید FDA اضافه شده است و از راه خوراکی به میزان ۷/۵ تا ۱۵ میلی گرم در هفته تجویز میشود. در صورت مصرف بیش از ۱۵ میلیگرم تاثیر آن بیشتر میشود ولی عوارض سمی دارو نیز افزایش می یابد. اثر متوتروکسات بطور مشخص سریعتر از بقیه داروهای این گروه است و اغلب پس از ۶ هفته مصرف نشانه های بهبودی آشکارا ملاحظه می شود. مطالعات نشان داده است بیمارانی که به املاح طلا و سایر درمانهای اصلاحی مقاوم شده بودند در درمان با این دارو بهبود می یابند. تحقیقاتی که در سال ۱۹۷۰ بر روی ۲۶ بیمار بعمل آمد نشان داد که در ۱۲ نفر آنان تعداد مفاصل دردناک و متورم کاهش یافته است و بیمارانی که پردنیزولون دریافت میکردند قادر به قطع آن و یا کاهش قابل ملاحظه دوز آن بودند. ارزیابی رادیوگرافیک نشان داد که هیچگونه پیشرفت سائیدگی در استخوانها وجود نداشته است.

عوارض جانبی گوارشی در ۷۰ درصد بیماران مشاهده شده است و بروز فیبروز کبدی در ۲۵ درصد بیماران مبتلا به پسوریازیس بینی میشود. واکنشهای حساسیتی، مستعد نمودن ابتلا به عفونت قارچی و میکروبی همچنین گزارشاتی مبنی بر بروز لکوپنی و ترومبوسیتوپنی از این دارو وجود داشته است.

کورتیکواستروئیدها (Corticosteroids)

اکثر کورتیکواستروئیدها اثرات ضد التهابی دارند ولی از این میان پردنیزون و مشتقات آن یعنی پردنیزولون و متیل پردنیزولون داروهای انتخابی در درمان آرتریت روماتوئید هستند.

مکانیزم اثر ضد التهابی کورتیکواستروئیدها دقیقاً معلوم نیست ولی آنچه که ثابت شده است نشان میدهد که این داروها جذب (Up take) بافتی (که سبب انقباض عروق ناحیه میشود) را مهار کرده و در نتیجه آدم را از بین می برد. نفوذ پذیری دیواره کاپیلری (Exudation) کاهش می یابد. مهاجرت ماکروفاژها (migration) رابه محل التهاب مهار می کند. فاگوسیتوز مهار شده و با تثبیت غشاء ماست سلها ترشح آنزیمها را کاهش میدهند، تولید اوتاکوئیدها (TXA₂, LTs, PGS) و سنتز کلاژن را مهار می کنند.

موارد مصرف ویژه کورتیکواستروئیدها

در آرتریت روماتوئید:

- ۱- سینوویت التهابی (تزریق داخل مفصلی) باید زمان بین دو تزریق زیاد باشد و عفونت در نظر گرفته شود.
- ۲- بیماری مداوم و شدید ۳- آرتریت روماتوئید پاسخ نداده به NSAIDS ۴- بیمار در انتظار بروز اثرات داروهای Slow - acting ۵- واسکولیت شدید ۶- تشدید ناگهانی آرتریت روماتوئید (ماه به ماه مفصلی)
- ۷- لوپوس اریتماتوز سیستمیک ۸- موقعیتهای اقتصادی و اجتماعی که ممکن است منجر به تجزیه خانواده یا شکست استقلال فردی شود.

نشان داده شده است که پردنیزون با دوز ۵ تا ۱۵ میلیگرم در روز، ۲۵ تا ۳۵ در صد بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید را درمان کرده است ولی متأسفانه این میزان برای مدت طولانی باید مصرف شود.

تزریق روزانه ۱۰۰ تا ۳۰۰ میلیگرم پردنیزولون وریدی به مدت سه روز اثرات خوبی ایجاد مینماید. ولی نشانه های

بیماری فقط برای مدت ۳ تا ۶ هفته یا بیشتر تخفیف می یابد و تاثیری بر عامل بروز دهنده بیماری ندارد.

آنچه که باید در نظر گرفته شود این است که کورتیکواستروئیدها فقط بعنوان درمان جانبی و در مقاطع کوتاه مدت استفاده شود چرا که عوارض جانبی بشمار آنها مانع از مصرف طولانی مدت خواهد شد (جدول ۵) گاهی برای جلوگیری از عوارض سیستمیک آنها و اثر بخشی بیشتر بصورت داخل مفصلی نیز بکار می رود. از جمله این موارد میتوان به حالات زیر اشاره کرد:

تسکین درد و توقف التهاب سینوویت، درمان کمکی برای سایر درمانهای سیستمیک (با عدم تحمل)، تسهیل برنامه درمانی نوتوانی، در بیماران مقاوم به درمان سیستمیک یا عدم تحمل به درمان سیستمیک، تسکین بیماری در بافت نرم خارج مفصلی (التهاب غشاء تاندون)

خلاصه و نتیجه:

با تصویب داروهای جدید و بکار گرفتن رژیمهای تازه، درمان آرتریت روماتوئید دائمآدچار دگرگونی میشود. پس از قطعیت تشخیص، روش درمانی مناسب شامل استراحت، درمان فیزیکی و تغییر شغل، جلب حمایت خانواده یا پرستار برای مراقبت از بیمار و از همه مهمتر جلب همکاری بیمار است.

اگر آرتریت روماتوئید آنچنان خصلت تهاجمی نداشته باشد، استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در ابتدای درمان مناسب است. چنانچه پس از دو تا سه هفته علائم بهبودی مشاهده نگردید، توصیه میشود که از مقدار بیشتر دارو و یا از یک داروی ضد التهابی دیگر استفاده شود. برای درمان بسیاری از بیماران، آسپیرین مخصوصاً بصورت قرصهایی که در روده باز میشوند، مؤثر و با صرفه است.

داروهای ضد روماتیسمی اصلاح کننده بیماری بیشتر از قبل در ابتدای درمان و با شروع بیماری مورد استفاده قرار میگیرند. هیدروکسی کلروکین سولفات و یا اورانوفین گاهی برای درمان مراحل اولیه بیماری آرتریت روماتوئید، مؤثرند. برای انواع مهاجم آرتریت

جدول ۵- عوارض جانبی مصرف دراز مدت پردنیزون

عضله و استخوان -میوپاتی -نکروز کم خونی -پوکی استخوان	سیستم عصبی مرکزی -نشانه های بیماری روانی -افزایش بی ضرر فشارخون داخل جمجمه ای
متابولیک - غدد داخلی -عدم تحمل گلوکز -سندرم کوشینگ یا تروژنیک -احتباس سدیم -اتلاف پتاسیم -نقصان رشد (در بچه ها) -خاصیت تراژونی (احتمالاً)	سیستم بینایی -آب مروارید (کاتاراکت) -التهاب عنبیه، جسم مزگانی و مشیمیه (اووئیت) -آب سیاه (گلوکوما)
	قلبی عروقی -افزایش فشار خون -تصلب شرائین زود رس
پوستی -نازکی پوست -شکستگی مویرگها -آکنه	گوارشی -ایجاد زخم -سوراخ شدن روده -پانکراتیت

که برای درمان آرتریت روماتوئید مورد تصویب قرار گرفته است. شروع اثر آن سریع بوده و یک داروی ضد التهابی قوی است. عوارض ناشی از مصرف آن هنوز کاملاً در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید شناخته نشده است. ارزیابی درمان با مخلوطی از داروهای (DMARD) در ابتدای راه است. احتمالاً در آینده اینگونه روشهای درمانی رواج بیشتری خواهد یافت.

روماتوئید، طلا بصورت تزریق عضلانی بهترین دارو است و تنها دارویی است که تشکیل سائیدگی های جدید استخوانی را کاهش میدهد. عوارض جانبی قابل ملاحظه ای در ۳۰ تا ۴۰ درصد مصرف کنندگان آن بروز میکند. در صورت عدم توفیق تزریق عضلانی طلا میتوان دی پنی سیلامین را تجویز کرد. متوتروکسات جدیدترین داروی (DMARD) است

References:

1. Harrison's Principles of Internal Medicine 12th Edition 1991.
2. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Eighth Edition 1991.
3. Furst DE, Blocka K, Cassells A. Strategy for Reaching Therapeutic Salicylate Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis Using Standardized Dosing Regimens. J Rheumatol 1987 ;14(2) :342-7
4. Furst DE, Kremer JM. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1988;31 (3) :305-14
5. Radia M, Furst DE. Comparison of Three Pulse Methyl Prednisolone Regimens in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 1988;15(2) :242-6
6. Weinblatt ME et al. Long-term Prospective Study of Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. 84-Month Update. Arthritis Rheum 1992 Feb;35:129-37
7. Wiseman J. Aspirine, Scientific American 59-62 JAN,91.