

## اثر بخشی متوترکسایت در درمان بیماران پلی‌میالژیا روماتیکا

علی محمد نظری نیا<sup>۱</sup> (M.D)، جمیله مقیمی<sup>۲\*</sup> (M.D)، جعفر طوسی<sup>۳</sup> (M.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی شیراز، مرکز تحقیقات سال مندی، گروه روماتولوژی

۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، گروه روماتولوژی

۳- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، گروه پاتولوژی

### چکیده

سابقه و هدف: مصرف طولانی مدت استروئیدها همواره در کنترل بیماران پلی‌میالژیا روماتیکا مد نظر بوده است. به علت عوارض طولانی مدت استروئیدها، که شایع و غیر قابل اجتناب می‌باشند، اخیراً مصرف هم‌زمان داروهای گیرنده استروئید نقش حیاتی در درمان این بیماران پیدا کرده‌اند. هدف مطالعه فعلی مقایسه اثر بخشی و ایمنی مصرف هم‌زمان متوترکسایت (MTX) و پردنیزولون در مقابل مصرف پردنیزولون به تنهایی در بیماران پلی‌میالژیا روماتیکا می‌باشد.

مواد و روش‌ها: ۵۸ بیمار با تشخیص جدید پلی‌میالژیا روماتیکا به ترتیب مراجعه و به صورت تصادفی در دو گروه درمان (متوترکسایت همراه با پردنیزولون) یا گروه کنترل (پردنیزولون) قرار گرفتند. در شروع درمان جهت هر دو گروه پردنیزولون ۱۵ میلی‌گرم، اسید فولیک ۱ میلی‌گرم و کلسیم دی ۱۰۰۰ میلی‌گرم روزانه و در گروه درمان متوترکسایت خوراکی با دوز واحد ۱۰ میلی‌گرم در هفته تجویز شد. با توجه به معاینات دوره‌ای بیماران، تا پایان ۴۴ هفته پردنیزولون کاهش و یا قطع شد. از معیارهای اصلی پی‌گیری شده در این مطالعه ۴۴ هفته‌ای، میزان خاموشی بیماری (Remission rate)، و نیز معیارهای ارزیابی فعالیت بیماری مثل سرعت سدیمان خون (ESR) و پروتیین واکنشی سی (CRP) بودند.

یافته‌ها: از ۵۸ بیمار که وارد مطالعه شدند ۴۷ بیمار مطالعه را کامل کردند (۲۴ درمان-۲۳ کنترل). در این پی‌گیری ۴۴ هفته‌ای متوسط ESR به‌طور بارزی در گروه درمان در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت ( $P=0/002$ ). در متوسط CRP ( $P=0/312$ ) و نیز مقایسه اولین و آخرین CRP ( $P=0/356$ ) اختلاف بارزی وجود نداشت. آنالیزهای بعدی در هفته ۴۴ پی‌گیری نشان‌دهنده میزان خاموشی بالاتری در بیماران گروه درمان نسبت به کنترل بود ( $P=0/006$ ). البته میزان عود (Relapse) در هر دو گروه مشابه بود ( $P=0/917$ ). در پایان ۴۴ هفته اختلاف بارزی در دوز کلی استروئید مصرفی بیماران در دو گروه وجود داشت. به‌طوری که متوسط دوز پردنیزولون در گروه درمان و کنترل به ترتیب  $136/14 \pm 3715/85$  mg و  $162/66 \pm 3225/00$  بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به میزان خاموشی بالاتر و نیز کاهش بیش‌تر فعالیت بیماری و مصرف کم‌تر دوز کلی استروئید استفاده شده در گروه درمان در مقایسه با گروه کنترل، شروع هم‌زمان متوترکسایت با پردنیزولون در بیماران جدید پلی‌میالژیا روماتیکا توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: پلی‌میالژیا روماتیکا، پردنیزولون، متوترکسایت، اثر بخشی

### مقدمه

تب، خستگی، کاهش وزن و نیز اختلالات آزمایشگاهی مثل افزایش CRP, ESR و انمی می‌باشند [۱-۴]. استفاده طولانی مدت از استروئید به‌صورت موثری علائم را کاهش می‌دهد و در تمام بیماران توصیه می‌شود.

پلی‌میالژیا روماتیکا سندرمی است در افراد مسن با خشکی صبح‌گاهی در کمر بند لگنی و شانه‌ای که به درمان پردنیزولون به خوبی پاسخ می‌دهد. علائم کلینیکی شایع دیگر

بیمار مزمن ریوی-بیماران-نارسایی کلیه-کم خونی فقر آهن یا همولیتیک-پلاکت کم تر از ۱۴۰۰۰۰ و لکوسیت کم تر از ۳۵۰۰ و PMN کم تر از ۱۵۰۰-عفونت حاد یا مزمن و بدخیمی در ضمن بیماران با سابقه تجویز استروئید یا ایمنونوساپرسیو طی یک ماه اخیر-اعتیاد دارویی یا مصرف آنالژزیک-دیابت کنترل نشده-بیماران با زخم فعال معده یا دوازده-شکستگی ناشی از پوکی استخوان-نورویاتی محیطی-تشنج نیز از مطالعه خارج شدند. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز مورد تصویب قرار گرفت و همه بیماران از شرایط ورود مطالعه و نوع و مدت درمان و هدف مطالعه توسط یک فرم کتبی مطلع شدند.

پروتکل مطالعه. شرکت کنندگان در مطالعه به صورت تصادفی در دو گروه درمان (MTX+Prednisolon) و کنترل (Prednisolon) قرار گرفتند. اتفاقی سازی با استفاده از نرم افزار Epi Info صورت گرفت (Epi Info, version 6.04, WHO, Geneva, Switzerland) متوترکسایت با دوز واحد خوراکی ۱۰ میلی گرم در هفته در گروه درمان استفاده شد. جهت هر دو گروه پردنیزولون (۱۵ mg/daily) و کلسیم دی (۱۰۰۰ mg/daily) هم راه با دوز واحد اسید فولیک ۱ میلی گرم در روز تجویز شد. با پاسخ بالینی و آزمایش گاهی مناسب (ESR نرمال و CRP منفی) کاهش دوز پردنیزولون هر چهار هفته ۲/۵ میلی گرم تا سه ماه و سپس ۲/۵ میلی گرم هر شش هفته تا قطع کامل پردنیزولون ادامه یافت. در طی دوره کاهش پردنیزولون حالات زیر مد نظر بود:

- ۱- در صورت عود (Relapse) علائم بالینی و آزمایش گاهی (افزایش ESR و CRP) دوز پردنیزولون ۱۵ میلی گرم روزانه دوباره شروع شد.
- ۲- در صورت عود علائم بالینی یا آزمایش گاهی (افزایش ESR و CRP) دوز پردنیزولون با حداقل دوزی که بیمار با آن کنترل بود تجویز شد.
- ۳- در صورت شعله ور شدن مجدد بیماری (Recurrence) بعد از قطع کامل کورتون.

پردنیزولون و متابولیت های فعال آن رژیم درمانی مناسبی جهت اکثریت بیماران پلی میالژیا روماتیکا هستند که با استفاده از آن ها بعد از چند روز علائم به خوبی کنترل می شوند. گرچه پاسخ اولیه طی زمان کوتاهی ظاهر می شود، به علت ماهیت عودکننده، مزمن و مقاوم این بیماری، اکثر بیماران به درمان طولانی مدت استروئید نیاز دارند [۵، ۶] عوارض مصرف طولانی استروئید شایع و گاهاً زیان آور هستند به همین دلیل مصرف داروهای گیرنده استروئید (Steroid sparing agents) در این بیماران اهمیت حیاتی دارد و تجویز MTX هم راه پردنیزولون می تواند عوارض وابسته به استروئید را کم کند [۷] نشان داده شده است که هم راهی MTX با استروئید سبب کاهش عود بیماری و کاهش نیاز به پردنیزولون و نیز کاستن عوارض پردنیزولون می شود [۸-۱۰]. بنابراین این درمان ترکیبی خصوصاً در بیماران با ریسک خطر بالا در مصرف استروئید می تواند مفید باشد [۸]. البته شواهد کمی در مورد اثربخشی و ایمنی (Efficacy & Safety) این رژیم ترکیبی در دسترس است. این مطالعه به بررسی اثربخشی و ایمنی رژیم ترکیبی MTX و پردنیزولون با پردنیزولون به تنهایی در بیماران پلی میالژیا روماتیکا می پردازد.

## مواد و روش ها

جمعیت مورد مطالعه. در این مطالعه ۵۸ بیمار جدید و درمان نشده پلی میالژیا روماتیکا به ترتیب مراجعه به کلینیک مطهری دانشگاه علوم پزشکی شیراز در سال ۲۰۰۹ وارد مطالعه شدند. تشخیص بیماری بر اساس معیارهای بالینی طراحی شده توسط Chuang و همکارانش گذاشته شد. بیماران با سن بالاتر از ۵۰ سال با شکایت خشکی و درد در کمر بند لگنی و شانه های هم راه با سرعت سدیمان بیش تر از ۴۰ وارد مطالعه شدند و البته هیچ یک از بیماران دارای علائم دیگر بیماری های بافت هم بند شامل پلی آرتريت و یا افزایش آنزیم های عضلانی نبودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل آرتريت زانت سل و هر شرایط دیگری بود که با مصرف MTX مغایرت داشت همانند هیپاتیت مزمن-سیروز کبدی-

دوز پردنیزولون ۱۵ میلی‌گرم روزانه دوباره شروع می‌شد.

ارزیابی کلینیکی:

خاموشی بیماری (Remission) به عنوان خاموش شدن کلیه علائم بالینی و آزمایش‌گاهی بیماری بدون مصرف استروئید تلقی شد. عود بیماری (Relapse) به عنوان شعله‌ور شدن علائم بالینی بیماری با یا بدون علائم آزمایش‌گاهی (در طی دوره کاهش دوز استروئید) شناخته شد. عود مجدد بیماری (Recurrence) به عنوان شعله‌ور شدن علائم بالینی همراه با علائم آزمایش‌گاهی در دوره قطع کامل استروئید شناخته شد. احتمال هر سه حالت بالا در تمام ویژگی‌های دوره‌ای و ویژگی‌های اتفاقی با درخواست بیمار بررسی شدند. بیماران مشکوک به پلی‌میالژیا روماتیکا قبل از ورود به مطالعه هر دو هفته برای چهار هفته ویزیت شدند تا تشخیص قطعی بیماری برای آن‌ها گذاشته شد و بعد از آن بیماران با تشخیص قطعی و دارای معیارهای لازم برای ورود به مطالعه هر دو هفته تا دو بار و سپس چهار هفته بعد و سپس هر دو ماه تا ۳۴ هفته پی‌گیری شدند. مدت کلی پی‌گیری هر بیمار از اولین ویزیت ۴۴ هفته بود. تمام بیماران قبل از ورود به مطالعه تحت معاینه کامل فیزیکی قرار گرفته و کلیه تست‌های آزمایش‌گاهی کبدی و کلیوی، آنالیز الکترولیت‌ها، سونوگرافی شکم و لگن و نیز ماموگرافی جهت خانم‌ها انجام شد. آزمایشات دوره‌ای شامل CBC ESR, SGOT, SGPT, BUN, Cratinin در هر ویزیت از بیماران خواسته شد و با در نظر گرفتن تمام نکات پاتولوژیک در صورت وجود موارد زیر بیمار از مطالعه خارج می‌شد: افزایش کراتینین بیش‌تر از ۵۰٪ و یا بیش‌تر ۱/۸، افزایش آنزیم‌های کبدی بیش‌تر از ۱۰۰٪ حد فوقانی نرمال، لکوپنی کم‌تر از ۳۵۰۰ و سلول‌های چند هسته‌ای کم‌تر از ۱۵۰۰، پلاکت کم‌تر از ۱۰۰۰۰۰.

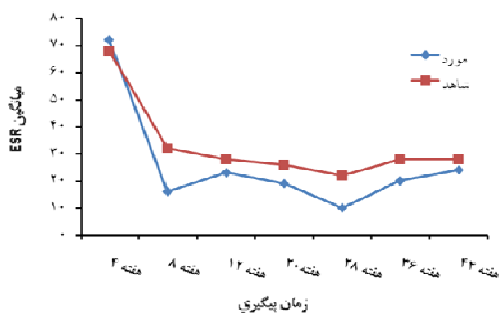
آنالیز آماری. نتایج برای متغیرهای کمی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف از معیار و برای متغیرهای کیفی با استفاده از درصد گزارش شدند. جهت مقایسه گروه‌ها از آزمون‌های آماری Student's t-test و ANOVA برای متغیرهای پیوسته

و Chi-square test یا Fisher's exact test (در صورت لزوم) برای متغیرهای کیفی استفاده گردید. متغیرهای پیش‌بینی‌کننده‌ای که ارتباط آماری معنی‌داری با اثربخشی درمان در آزمون‌های آماری Univariate نشان دادند، جهت بررسی نقش مخدوش‌کنندگی احتمالی سایر متغیرها توسط Multivariate logistic regression analysis مورد تحلیل و بررسی قرار گرفتند. در انتها شانس نسبی (Odds ratio, OR) و حدود اطمینان ۹۵٪ (Confidence interval, CI) برای این متغیرها محاسبه گردید. مقدار Power در این مطالعه ۹۰٪ بوده و P value های کم‌تر یا مساوی ۰.۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شدند. آزمون‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SAS و SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) version 9.1 for Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) انجام شدند.

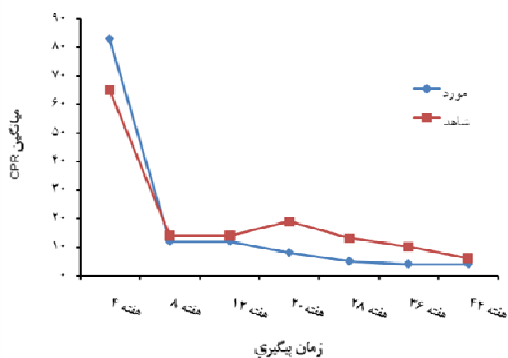
## نتایج

۵۸ بیمار (۲۹ نفر در گروه کنترل و ۲۹ نفر در گروه درمان) وارد مطالعه شدند و ۴۷ بیمار مطالعه را کامل کردند (۲۴ نفر در گروه درمان و ۲۳ نفر در گروه کنترل) (شکل ۱). ظرفیت پذیرش درمان در بیماران (کمپلیانس)، در پایان ۴۴ هفته پی‌گیری، به‌وسیله شمارش قرص (Tablet count) ارزیابی شد که در همه بیماران بسیار خوب بود و هیچ قرصی از جدول درمانی بیماران خارج نشده بود. جدول ۱ نشان‌دهنده اطلاعات شخصی (Characteristic) بیماران است و هر دو گروه از جهت سن و جنس و مدت بیماری یکسان بودند. شکل دو نشان‌دهنده تغییرات متوسط ESR در هر دو گروه در ۴۴ هفته پی‌گیری می‌باشد نحوه تغییرات در دو آزمایش ESR و CRP در دو گروه متفاوت بود. متوسط ESR در هفته‌های ۴ و ۸ و ۱۲ و ۲۰ و ۲۸ و ۳۶ و ۴۴ به‌صورت بارز در گروه درمان کم‌تر از گروه کنترل بود ( $P < 0.05$ ) در تمام نقاط (شکل ۲). در رابطه با تغییرات CRP نیز متوسط آن در هفته‌های ۲۰ و ۲۸ و ۳۶ به‌طور بارزی در گروه درمان

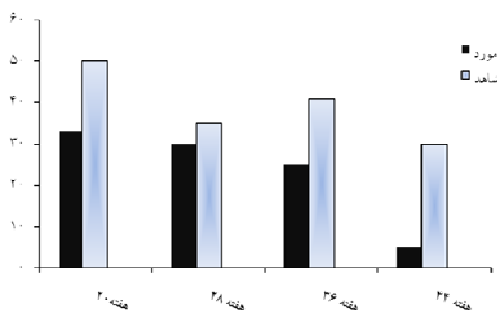
۴۴ هفته تفاوت بارزی در مجموع دوز استروئید مصرفی در دو گروه مشاهده شد، به طوری که میزان پردنیزولون در گروه درمان و شاهد به ترتیب  $۳۲۲۵/۰۰ \pm ۱۶۲/۶۶$  و  $۳۷۱۵/۸۵ \pm ۱۳۶/۱۴$  میلی گرم بود ( $P=۰/۰۲۶$ ). فقط ۳/۴٪ بیماران گروه درمان و ۲۹/۲٪ بیماران گروه شاهد پردنیزولون بیش تر از ۷/۵ میلی گرم در روز در هفته ۴۴ استفاده می کردند ( $P=۰/۰۲۳$ ) (شکل ۴). در طی دوره پی گیری هیچ مرگی مشاهده نشد.



شکل ۲. تغییرات ESR (متوسط و SE) در طی ۴۴ هفته مطالعه

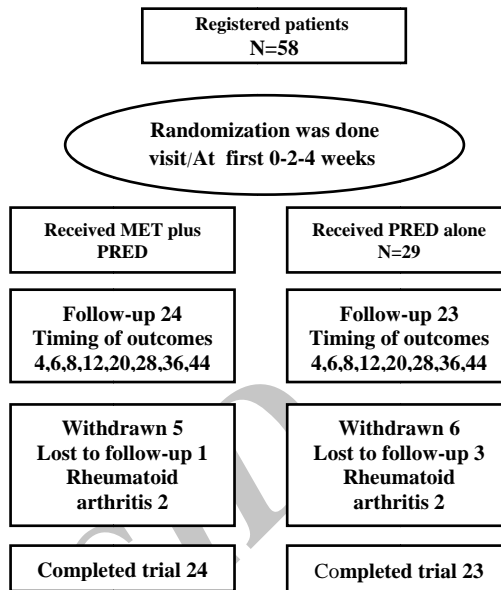


شکل ۳. تغییرات CRP (متوسط و SE) در ۴۴ هفته



شکل ۴. پردنیزولون بیش از ۵/۷ میلی گرم (متوسط و SE) در دو گروه درمان و کنترل در طی ۴۴ هفته

کم تر بود ولی در متوسط آن در زمان های دیگر اختلافی مشاهده نشد (شکل ۳).



شکل ۱. الگوریتم پیشرفت بیماران در طی مطالعه

جدول ۱. اطلاعات بیماران تحت مطالعه

p-value	PRED alone (n=24)	MTX plus PRED (N=23)	متغیر	
۰/۶۷۹	۸ (۳۳.۳)	۹ (۳۹.۱)	مرد	جنسیت
	۱۶ (۶۶.۷)	۱۴ (۶۰.۹)	زن	
۰/۴۹۷	۶۵/۵ ± ۷/۴	۶۴/۰ ± ۷/۶	سن (سال)	
۰/۰۷۱	۱۶/۹ ± ۲/۷	۱۸/۶ ± ۳/۵	مدت بیماری (هفته)	
۰/۱۲۶	۶۶/۷ ± ۹/۰	۷۱/۳ ± ۱۱/۰	میزان ESR پایه	
۰/۴۰۲	۸۲/۸ ± ۱۰/۸	۶۳/۰ ± ۴۹/۳	میزان CRP پایه	

در پی گیری کامل ۴۴ ماه در متوسط CRP ( $P=۰/۳۱۲$ ) و نیز ارزیابی اولین و آخرین CRP اختلافی مشاهده نشد ( $P=۰/۳۵۶$ ). برعکس متوسط ESR به طور بارزی در گروه درمان در مقایسه با گروه کنترل در طی ۴۴ هفته کاهش داشت ( $P=۰/۰۰۲$ ). آنالیزهای بعدی در هفته ۴۴ نشان دهنده خاموشی بیش تر در گروه درمان نسبت به گروه کنترل ( $P=۰/۰۰۶$ ) بود. گرچه عود در هر دو گروه یکسان بود ( $P=۰/۹۱۷$ ) ( $۳۳/۳\%$  versus  $۳۳/۸\%$ ). در هفته های ۳۴-۴۴ در هیچ گروهی مشاهده نشد. در پایان

## بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر جهت پاسخ به این سوال مطرح شد: آیا رژیم پردنیزولون هم‌زمان با MTX در بیماران پلی‌میالژیا روماتیکا به‌خوبی سبب کنترل التهاب بیماری با میزان استروئید کم‌تری نسبت رژیم پردنیزولون به تنهایی می‌شود؟ در پایان این مطالعه دو سو کور در بیماران گروه درمان (پردنیزولون + MTX) به‌طور بارزی میزان خاموشی بیماری بیش‌تر بود و علاوه بر کنترل سریع‌تر التهاب، افت سریع‌تر ESR نسبت به گروه دیگر مشاهده شد گرچه کاهش سطح CRP بین دو گروه در طی مدت پی‌گیری اختلاف بارزی نداشت. هم‌چنین با افزودن MTX به رژیم‌درمانی دوز کلی پردنیزولون مصرف شده توسط بیماران به‌طور بارزی کم‌تر بود. Hernandez و هم‌کارانش در مقاله مروری [۱۱] خود به بررسی ۱۳ مطالعه کلینیکال تراپال و ۱۷ مطالعه مشاهده‌ای انجام شده تا سال ۲۰۰۸ که حداقل روی ۲۰ بیمار انجام شده پرداختند و تاکید می‌کند که دوزهای بالاتر از ۱۰ میلی‌گرم MTX سبب عود و مدت درمان کم‌تر در بیماران پلی‌میالژیا روماتیکا می‌شود. ایشان در مقاله خود تاکید می‌کنند که شروع درمان با پردنیزولون کم‌تر یا مساوی از ۱۵ میلی و نیز سرعت پایین کاهش این دوز (۱ میلی در ماه) سبب دوز تجمعی کم‌تر پردنیزولون و نیز عود کم‌تری می‌شود و البته در مطالعه ما نیز از دوز ۱۰ میلی‌گرم MTX و دوز ۱۵ میلی‌گرم پردنیزولون استفاده شد ولی سرعت کاهش دوز پردنیزولون ۲/۵ میلی‌گرم در هر ۴-۶ هفته بود که به علت موجود نبودن دوز کم‌تر از ۵ میلی‌گرم این دارو در کشور ایران به این ترتیب عمل شد.

گرچه van der Veen در مطالعه خود روی ۴۰ بیمار پلی‌میالژیا روماتیکا و آرتريت ژانت سل در مقایسه دارونما و MTX (با دوز ۷/۵ میلی‌گرم) به این نتیجه رسیدند که هیچ اختلافی در زمان خاموش شدن بیماری و نیز در تعداد دفعات عود بیماری و یا دوز تجمعی بیماری مشاهده نشد. در مطالعه ایشان فقط ۲۱ بیمار تا پایان مطالعه پی‌گیری شدند [۱۲]. به نظر می‌آید استفاده از دوز کم‌تر MTX و نیز کاهش سریع‌تر دوز پردنیزولون (۲/۵ میلی‌گرم هر ۳ هفته) و نیز عدم خروج

بیماران و آرتريت ژانت سل از علل این اختلاف باشند. در مطالعه Caporli روی ۷۲ بیمار پلی‌میالژیا روماتیکا که از دوز ۲۵ میلی‌گرم پردنیزولون و ۱۰ میلی‌گرم MTX در شروع درمان استفاده شد اثرات مثبتی را در کاهش سریع‌تر دوز کورتون، کاهش میزان عود، مدت درمان، میزان قطع کورتون و کم‌تر بودن دور تجمعی کورتون نشان می‌دهد. در این مطالعه از دوز اولیه ۲۵ میلی‌گرم پردنیزولون و در مطالعه ما از دوز ۱۵ میلی‌گرم استفاده شده است [۸]. Ferraccioli و هم‌کارانش در مطالعه خود روی ۲۴ بیمار نیز به این نتیجه رسیدند که به‌طور کلی افزودن MTX به رژیم پردنیزولون در بیماران پلی‌میالژیا روماتیکا سبب کاهش عوارض استروئید خصوصاً در بیماران باریسک خطر بالا می‌شود و یک انتخاب درمانی مناسب است خصوصاً وقتی سریع‌تر تجویز شود و ممکن است در بیماران با عودهای متعدد و یا کسانی که روی دوز استروئید به مدت طولانی بوده‌اند میزان دوز بالاتری از MTX نیاز باشد و نیز آن‌ها تاکید می‌کنند که تراکم استخوان در بیمارانی که فقط از پردنیزولون کرده‌اند به‌طور واضح کاهش بیش‌تری دارد [۱۳]. Cimmino و هم‌کارانش در مطالعه با پی‌گیری شش ساله ۵۷ بیمار تحت درمان با MTX (۱۰ میلی‌گرم) و استروئید (با دوز اولیه ۲۵ میلی‌گرم) با ذکر این نکته که علائم التهابی این بیماران فقط اندکی کم‌تر از گروه کنترل کاهش می‌یابد، میزان بروز عوارض استروئید را در دو گروه مشابه ارزیابی می‌کند و MTX را در کاهش دوز استروئید را موثر نمی‌داند [۱۴] البته در مطالعه حاضر بیماران به‌طور متوسط یک‌سال پی‌گیری شدند و دوز آغازین استروئید بسیار کم‌تر از مطالعه Cimmino می‌باشد. در بعضی از مطالعات به فواید مصرف دوز غیر خوراکی MTX نسبت به خوراکی تاکید شده است [۱۶، ۱۵] در این مطالعات تاکید شده است که وقتی MTX تزریقی به خوراکی تبدیل می‌شود افزایش فعالیت بیماری و شدت خشکی صبح‌گاهی و درد و تورم مفاصل و نیز علائم گوارشی مشاهده شده است [۱۵]. گرچه در مطالعه حاضر تمام رژیم‌های درمانی MTX خوراکی بودند و البته ما هیچ عارضه جدی در دوره درمان مشاهده نکردیم.

ischemic complications in patients with giant cell arteritis presenting with apparently isolated polymyalgia rheumatica: study of a series of 100 patients. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 233-241.

[6] Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39: 253-259.

[7] Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Gerli R, Bartoloni Bocci E, Montecucco C, et al. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with methotrexate and steroids. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 395-400.

[8] Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, Gerli R, Klersy C, Salvarani C, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 493-500.

[9] Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Bartoli E. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheumatol* 1996; 23: 624-628.

[10] Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Gerli R, Bartoloni Bocci E, Montecucco C, et al. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with methotrexate and steroids. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 395-400.

[11] Hernandez-Rodriguez J, Cid MC, Lopez-Soto A, Espigol-Frigole G, Bosch X. Treatment of polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1839-1850.

[12] van der Veen MJ, Dinant HJ, van Booma-Frankfort C, van Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW. Can methotrexate be used as a steroid-sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 218-223.

[13] Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Bartoli E. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheumatol* 1996; 23: 624-628.

[14] Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Gerli R, Bartoloni Bocci E, Montecucco C, et al. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica patients treated with MTX and steroids. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 395-400.

[15] Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1232-1234.

[16] Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 73-81.

ما در مطالعه خود به مقایسه انواع خوراکی و تزریقی MTX نیرداختیم و بررسی بیش تر در این زمینه توصیه می شود.

با توجه به مطالعه حاضر و بررسی مطالعات قبلی به نظر می رسد استفاده از حداقل دوز ۱۵ میلی گرم پردنیزولون و ۱۰ میلی گرم متوترکسایت در شروع درمان بیماران پلی میالژیا روماتیکا مناسب تر از استفاده پردنیزولون به تنهایی باشد. در دسترس نبودن پردنیزولون با دوز یک میلی گرم در کشور ما و نیز پی گیری ۴۴ ماهه این بیماران از محدودیت های مطالعه ما می باشد و انجام مطالعاتی با پی گیری طولانی تر توصیه می شود.

## تشکر و قدردانی

از زحمات همکاران محترم در کلینیک مطهری دانشگاه علوم پزشکی شیراز نهایت قدردانی را داریم.

## منابع

- [1] Kyle V, Hazleman BL. The clinical and laboratory course of polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis after the first 2 months of treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 847-850.
- [2] Neshar G, Sonnenblick M, Friedlander Y. Analysis of steroid related complications and mortality in temporal arteritis: a 15 year survey of 43 patients. *Br J Rheumatol* 1994; 21: 1283-1286.
- [3] Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008; 372: 234-245.
- [4] Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 261-271.
- [5] Hernandez-Rodriguez J, Font C, Garcia-Martinez A, Espigol-Frigole G, Sanmartí R, Cañete JD, et al. Development of

## Efficacy of methotrexate in patients with polymyalgia rheumatica

Ali mohammad Nazarinia (M.D)<sup>1</sup>, Jamileh Moghimi (M.D)<sup>\*2</sup>, Jafar Toussi (M.D)<sup>3</sup>

1 - Dept. of Rheumatology and Institute of Geriatric Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

2 - Dept. of Rheumatology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3 - Dept. of Pathology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 21 Aug 2012 Accepted: 7 Oct 2012)

**Introduction:** The use of steroids especially for a long time is universally used for the treatment of polymyalgia rheumatica (PMR). Because the adverse effects of long-term steroid therapy are common and deleterious, steroids-sparing combination therapy has been found a vital role for treating PMR. The current study came to address comparing the efficacy and safety of prednisolone plus methotrexate as a steroids-sparing combination therapy and prednisolone alone in patients with PMR.

**Materials and Methods:** Fifty eight untreated patients with newly diagnosed PMR were consecutively entered and randomly assigned to receive prednisolone plus methotrexate or prednisolone alone. A single dose of methotrexate (10 mg per week, orally) was administered for the case group. The both groups were administered oral prednisolone (15 mg/day for 4 weeks) and supplement of calcium-vitamin D (1000 mg/day). Subjects continued their active treatment with gradual tapering of the steroid dosage. The remission rate at a total of 44 weeks follow-up, and other measures of disease activity, i.e. erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) were the main outcome measures.

**Results:** Fifty eight patients entered (29 cases and 29 controls) and 47 patients completed the trial (24 cases and 23 controls). On follow-up over the full 44 weeks, mean ESR level was significantly more decreased in the case compared to control group within the full 44 weeks (52.44 versus 39.38 mm/1st h,  $P=0.002$ ). There was no difference in the decrease of mean CRP (75.86 versus 51.75 mm/1st h,  $P=0.312$ ) and also last to first measures (79.39 versus 57.75 mm/1st h,  $P=0.356$ ) between the case and control groups. Subsequent analyses at week 44 of follow-up showed a significant higher remission rate in the case compared to the control groups (43.5% versus 8.3%,  $P=0.006$ ). However, the relapse rate was similar in both groups (34.8% versus 33.3%,  $P=0.917$ ). Significant differences in cumulative steroid dosage per patient was also revealed in the two treatment groups at week 44 that the mean prednisolone equivalent in the case and control groups was  $3225.00 \pm 162.66$  mg and  $3715.85 \pm 136.14$  mg ( $P=0.026$ ).

**Conclusion:** Higher remission as well as reduced disease activity seems to be more achieved with steroids-sparing combination therapy (prednisolone plus methotrexate) compared with prednisolone alone in patients with PMR.

**Keywords:** Polymyalgia rheumatic, Prednisolone, Methotrexate, Drug efficacy

\* Corresponding author: Fax: +98 231 333342; Tel: +98 231 3328017

moghimi\_jam@yahoo.com