

اثرات درمانی و عوارض تجویز درازمدت متوترکسات در ۲۲ بیمار

مبتلا به آرتریت روماتوئید

دکتر بهزاد حیدری^۱، دکتر خضاله بیژنی^۲، دکتر کریم اله حاجیان^۳

چکیده

برای جلوگیری از پیشرفت بیماری در آرتریت روماتوئید درمان مداوم بیماری ضروری است و متوترکسات داروی مناسبی است که در این زمینه مورد استفاده قرار گرفته است. مطالعه حاضر جهت بررسی اثر و عوارض تجویز درازمدت متوترکسات در آرتریت روماتوئید انجام شده است. دوز کم متوترکسات (۱۰-۷/۵ میلی گرم در هفته) به رژیم درمانی ۲۲ بیمار (۱۹ زن و ۳ مرد) مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال با میانگین ۱۵ ± ۴۲ سال اضافه شد و بمدت ۱۵ ± ۵۶ ماه ادامه یافت. متغیرهای بیماری شامل: تعداد مفاصل دردناک، تعداد مفاصل متورم، مدت خشکی صبحگاهی، درجه فعالیت فیزیکی، فعالیت بیماری، سرعت سدیمانتاسیون و CRP قبل از شروع درمان با متوترکسات و پایان مطالعه با تست Wilcoxon Matched Pairs Signed Rank test مورد مقایسه قرار گرفت. یافته های این مطالعه نشان می دهد که اثر متوترکسات بر همه ی متغیرهای بیماری معنی دار بوده است. بطوری که تعداد مفاصل دردناک از ۷/۷ ± ۱۴/۹ به ۳/۱ ± ۲/۳ (P < ۰/۰۰۰۰۱)، تعداد مفاصل متورم از ۴ ± ۷/۲ به ۱/۸ ± ۱/۴ (P = ۰/۰۰۲)، مدت خشکی صبحگاهی از ۶۹ ± ۱۱۹ به ۵۰ ± ۲۷ دقیقه (P = ۰/۰۰۰۳)، محدودیت فعالیت فیزیکی از ۰/۷ ± ۲/۶ به ۰/۵ ± ۱/۷ (P = ۰/۰۰۷)، فعالیت بیماری از ۰/۵ ± ۲/۳ به ۰/۹ ± ۱/۱ (P = ۰/۰۰۷)، سرعت سدیمانتاسیون از ۳۹/۷ ± ۴۳/۵ میلی متر در ساعت به ۲۱/۴ ± ۲۶/۶ (P = ۰/۰۱۷) و CRP از ۰/۸ ± ۲/۵ به ۱/۳ ± ۰/۸ (P = ۰/۰۱۲) تقلیل یافته است. مقدار پردنیزولون روزانه نیز از ۴/۳ ± ۶/۵ میلی گرم در شروع مطالعه به ۲/۴ ± ۳ میلی گرم در روز در پایان مطالعه (P = ۰/۰۰۲) تقلیل یافته است. بهبودی بالینی در ۵۹٪ و رمیسیون بیماری در ۲۳٪ بیماران مشاهده شده است. چهار نوع عوارض در ۴۱٪ بیماران مشاهده شده است و در هیچیک از بیماران عوارض دارویی منجر به قطع درمان نشده است. تجویز طولانی مدت متوترکسات در آرتریت روماتوئید می تواند با حداقل عوارض در تعداد قابل ملاحظه ای از بیماران بهبودی بالینی ایجاد نماید و باعث کاهش دوز کورتیکواستروئیدها گردد.

واژه های کلیدی: آرتریت روماتوئید، متوترکسات، درمان، عوارض

مقدمه

آرتریت روما توئید بک بیماری اتو ایمون با تظاهرات

مفصلی و خارج مفصلی است که معمولاً بعلت تخریب غضروف مفصلی منجر به ناتوانی و معلولیت می شود. بطوری که تقریباً نیمی از بیماران پس از دو سال از شروع بیماری در انجام فعالیت روزمره دچار مشکل می شوند و ده سال پس از تشخیص حدود ۵۰٪ بیماران مجبور به ترک کار می شوند^(۱). کنترل علائم مفصلی، جلوگیری از تخریب غضروفی و حفظ حرکات مفصل

۲۹۱ - دانشیار گروه بیماریهای داخلی

۳ - دانشیار گروه اپیدمیولوژی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بابل

بهشتی بابل) مراجعه کرده اند ادامه داده شد تا ضمن بررسی اثرات تجویز دراز مدت متوترکسات عوارض آن نیز در بیماران مشخص گردد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع به صورت آینده نگر و بدون گروه شاهد انجام شده است. جمعیت مورد مطالعه، بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید فعال هستند که در فاصله سالهای ۱۳۷۳ تا پایان سال ۱۳۷۴ به بیمارستان شهید بهشتی بابل مراجعه کرده اند. در ابتدا، درمان با متوترکسات در ۴۱ بیمار شروع شد. ۱۲ نفر از این بیماران به علت مصرف داروهای تعدیل کننده روماتیسمی دیگر و ۷ نفر به علت عدم رعایت کامل دستورات درمانی (جمعاً ۱۹ نفر) از مطالعه خارج شدند و ۲۲ نفر باقیمانده وارد مطالعه شدند.

تشخیص بیماری با معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا^(۱۴) و تشخیص بیماری فعال بر اساس وجود ۴ مورد از ۵ علامت زیر تأیید شده است:

- وجود حداقل شش مفصل دردناک در لمس و حرکت

- وجود حداقل سه مفصل متورم

- خشکی صبحگاهی بمدت حداقل ۴۵ دقیقه یا بیشتر

- فعالیت بیماری از دید پزشک حداقل در درجه ۲ یا بالاتر بر

اساس معیارهایی که بعداً شرح داده می شود

- سرعت سدیمانتاسیون بیش از ۲۵ میلیمتر در ساعت یا وجود

CRP مثبت

بیماران قبل از شروع درمان با متوترکسات و حین درمان از نظر درد، تورم مفصل، خشکی صبحگاهی، فعالیت بیماری (Disease Activity) از نظر پزشک (فعالیت شدید = ۳، متوسط = ۲، خفیف = ۱، عدم فعالیت بیماری = ۰)، درجه محدودیت فعالیت فیزیکی (Functional Class) با معیارهای Steinbrocker^(۱۵) (توانایی انجام فعالیت عادی = ۱، محدودیت متوسط در فعالیت عادی = ۲، محدودیت شدید در فعالیت عادی = ۳ و ناتوان و محدود به بستر = ۴) بررسی شدند. درد و حساسیت حداقل در ۳۶ مفصل (مفاصل تمپورو ماندیبولر، شانه

در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید احتیاج به درمان مداوم دارد. قطع درمان اغلب سبب عود علائم بیماری می گردد و حتی در حین ادامه درمان نیز تشدید علائم بیماری غیر معمول نیست لذا تداوم درمان و تجویز به موقع داروهای مناسب برای تداوم بهبودی و تعدیل دوز داروها برای جلوگیری از عوارض دارویی اهمیت زیادی پیدا می کند. برای نیل به این مقصود انتخاب داروهایی که در درمان طولانی مدت ضمن حفظ اثرات درمانی با عوارض کمتری همراه باشند ارجحیت دارد^(۲،۱).

در بین داروهای رایج برای درمان آرتریت روماتوئید تجویز متوترکسات با دوز کم (Low-dose Methotrexate) روش مناسبی است که تاثیرپذیری آن در مطالعات مختلف نشان داده شده است^(۵،۳) و در درمان طولانی مدت نیز تداوم اثرات آن ثابت شده است^(۸،۶) گرچه عوارض کبدی این دارو نسبت به سالهای اولیه کمتر گزارش می شود^(۱۰،۹) ولی رعایت اصولی که برای جلوگیری و شناسایی بموقع عوارض دارویی پیشنهاد شده است^(۱۲،۱۱) الزامی است. مقایسه مطالعات طولانی مدت درمان با متوترکسات در بیماران آرتریت روماتوئید نشان می دهد که اثرات دارو در همه بیماران بطور یکسان ظاهر نمی شود و در تعدادی از بیماران به علت عدم تأثیر قابل قبول و در تعدادی بعلت بروز عوارض دارویی درمان قطع می شود^(۸،۶) بخشی از بیماران نیز به علل غیر مرتبط با عوارض یا اثرات دارو، درمان را ادامه نمی دهند بطوری که در درمانهای طولانی مدت که بیش از ۵ سال ادامه یافته است تعداد بیمارانی که درمان را ادامه داده اند به ۳۰ تا ۵۰ درصد بیماران اولیه تقلیل یافته است^(۸،۶).

تجربه ما نشان می دهد که تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید درمان با داروهای تعدیل کننده روماتیسمی را به علت تاخیر در شروع اثرات درمانی رها می کنند و فقط کورتیکواستروئیدها را ادامه می دهند لذا بیماری در اکثریت بیماران فعال بوده و با ضایعات تخریبی در مفصل همراه است.

در مطالعه کنترل شده ای که جهت بررسی اثر متوترکسات در آرتریت روماتوئید در سال ۱۳۷۳ در این مرکز انجام شده است^(۱۳) درمان با متوترکسات در بیماران فوق و بیماران دیگری که تا پایان سال ۱۳۷۴ به همان مرکز (درمانگاه بیمارستان شهید

۲۲ بیمار (۱۹ زن و ۳ مرد) با میانگین سنی 42 ± 14 سال به مدت ۲۵ تا ۷۵ ماه (15 ± 5) درمان را ادامه دادند. خصوصیات بیماران در جداول ۱ و ۲ مشاهده می شود. با توجه به یافته های جداول، بیماری در اکثریت بیماران، فعال و نسبتاً شدید بوده است.

مقایسه متغیرهای بیماری قبل از شروع درمان با متوترکسات و پایان مطالعه نشان می دهد که اثر دارو بر تمام متغیرهای بیماری معنی دار بوده است (جدول ۲). تعداد مفاصل دردناک از $7/7 \pm 14/9$ به $3/1 \pm 2/3$ ($P < 0/00001$)، تعداد مفاصل متورم از $4 \pm 7/2$ به $1/8 \pm 1/4$ ($P < 0/002$)، همچنین مدت خشکی صبحگاهی از 69 ± 119 دقیقه به 50 ± 27 ($P = 0/0031$)، درجه فعالیت فیزیکی (Functional Class) از $2/3 \pm 0/7$ به $1/7 \pm 0/5$ ($P = 0/0007$)، فعالیت بیماری از نظر پزشکی (Disease Activity) از $2/3 \pm 0/7$ به $1/1 \pm 0/9$ ($P < 0/007$)، سرعت سدیمانتاسیون از $29/7 \pm 43/5$ میلی متر در ساعت به $21/4 \pm 26/6$ ($P = 0/017$) و CRP از $2/5 \pm 0/8$ به $1/3 \pm 0/8$ ($P = 0/012$)، تقلیل یافته است.

در ۳۶٪ بیماران درد مفصل، در ۵۰٪ تورم مفصل و در ۲۳٪ درد و تورم مفصل در پایان مطالعه از بین رفته است. از نظر درجه پاسخ به درمان با توجه به معیارهای ذکر شده، ۲۳٪ بهبودی کامل، ۲۷٪ بهبودی مشخص و ۹٪ بهبودی نسبی نشان داده اند. در ۴ بیمار از ۵ نفر که بهبودی کامل نشان داده اند معیارهای رمیسیون کالج روماتولوژی امریکا^(۱۴) بمدت ۱۲ تا ۶۰ ماه ($21 \pm 29/5$) ظاهر شده که تا پایان مطالعه ادامه یافته است. مقدار پردنیزولون از $4/3 \pm 6/5$ میلی گرم روزانه (در ۹۱٪ بیماران)، قبل از شروع درمان با متوترکسات به $2/4 \pm 3$ میلی گرم روزانه در پایان مطالعه تقلیل یافته است که فقط در ۶۴٪ بیماران ادامه یافته است ($P = 0/002$). تعداد بیمارانی که قبل از شروع درمان با متوترکسات از کلروکین استفاده کرده اند از ۶۸٪ به ۵۰٪ تقلیل یافت. مقدار متوترکسات از $1/3 \pm 8$ میلیگرم در هفته در شروع درمان به $3 \pm 8/2$ میلی گرم در پایان مطالعه افزایش یافته است. مقدار کلی متوترکسات

، آرنج، مچ دست، متاکارپوفالانژین ۲ تا ۴، پروگزیمال انتر، فالانژین ۲ تا ۴، زانو، مچ پا و متاتارسوفالانژین ۲-۴، راست و چپ) و تورم مفصلی حداقل در ۳۲ مفصل (مفاصل قبلی به استثنای شانه ها و مفاصل تمپورو ماندیبولر دوطرف) بررسی شدند. آزمایشات خونی، کبدی، روماتولوژیک قبل از شروع درمان و در حین درمان به روشی که در این مورد توصیه شده^(۱۰) درخواست شد. متوترکسات به مقدار ۷/۵ تا ۱۰ میلی گرم در هفته بصورت دوز واحد به رژیم دارویی بیماران اضافه و دوز آن متناسب با پاسخ درمانی تعدیل شد. بیمارانی که قبل از شروع درمان با متوترکسات از داروهای دیگر استفاده می کرده اند و حداقل در شش ماه گذشته آنرا بدون تغییر در دوز ادامه داده اند در صورت داشتن بیماری فعال وارد مطالعه شدند و داروهای قبلی بدون تغییر ادامه یافت (جدول ۱).

درجه پاسخ به درمان با توجه به یکی از چهار حالت زیر تعیین شده است:

الف) بهبودی کامل: عدم وجود درد و تورم مفصلی، خشکی صبحگاهی کمتر از ۱۵ دقیقه، درجه فعالیت فیزیکی کلاس ۲ یا پایین تر و عدم فعالیت بیماری

ب) بهبودی مشخص: وجود یک مفصل دردناک یا متورم، خشکی صبحگاهی کمتر از ۱۵ دقیقه، درجه فعالیت فیزیکی کلاس ۲، فعالیت بیماری درجه ۲

ج) بهبودی نسبی: وجود درد یا تورم مفصلی حداکثر در دو مفصل، فعالیت فیزیکی کلاس ۲ یا کمتر، فعالیت بیماری درجه ۱ یا کمتر.

د) عدم پاسخ به درمان: عدم مطابقت با معیارهای فوق

در تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار SPSS و آزمون غیر پارامتری Wilcoxon Signed - Rank Test برای داده های زوجی استفاده شده است. میانگین و انحراف معیار متغیرهای بیماری قبل از شروع درمان با متوترکسات و بعد از درمان محاسبه مورد مقایسه قرار گرفته است. معنی دار بودن اثر درمانی با محاسبه مقدار P آزمون ویلکاکسون برای داده های زوجی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

گیجی در ۲۳٪ و افزایش موقتی آنزیم های کبدی در ۱۳/۶٪ بیماران دیده شد. در دو بیمار بعلت تهوع شدید، متوترکسات خوراکی قطع و به صورت تزریقی ادامه یافته است. از ۳ بیمار با افزایش آنزیم های کبدی، فقط در یک نفر مقدار آنزیم بیش از دو برابر طبیعی بوده است و در هر سه بیمار با کاهش مقدار دارو به مقدار طبیعی کاهش یافته است. از ۱۶ بیمار با عوارض دارویی فقط در ۹ نفر از ۲۲ نفر (۴۱٪) مر تبط با متوترکسات تشخیص داده شده است. زیرا این عوارض با قطع موقت یا کاهش مقدار متوترکسات ضمن ادامه داروهای دیگر برطرف شده است. در یک بیمار ندولوز روماتوئید بصورت افزایش تعداد ندولهای روماتوئید عارض گشته است. در هیچیک از بیماران عوارض داروئی منجر به قطع متوترکسات نشده است.

جدول ۳: عوارض دارویی در بیماران آرتريت روماتوئید تحت درمان با متوترکسات

نوع عوارض	تعداد بیماران	درصد
افزایش آنزیم های کبدی	۳	۱۳/۶
درد شکم و تهوع	۶	۲۷
زخم مخاط دهان	۶	۲۷
سردرد و گیجی	۵	۲۳
ندولوز روماتوئید	۱	۴/۵

تجویز شده در هر بیمار ۱۰۰۸ تا ۲۷۲۴ میلی گرم و بطور متوسط ۱۷۶۵ ± ۸۲۶ میلی گرم بوده است.

جدول ۱: خصوصیات بالینی و دموگرافیک ۲۲ بیمار مبتلا به آرتريت روماتوئید تحت درمان با متوترکسات

تعداد	زن / مرد
۲۲	۳ / ۱۹
میانگین سنی ± انحراف معیار (سال)	۴۲ ± ۱۴
(حدود سنی)	(۲۰-۷۰)
میانگین مدت بیماری ± انحراف معیار، ماه	۶۹ ± ۸۱
(حدود)	(۶-۳۲۰)
فاکتور روماتوئید (%)	۱۷ (۷۷)
ندول روماتوئید (%)	۹ (۴۱)
اروزیون در رادیوگرافی دست (%)	۱۸ (۸۲)
میانگین مدت درمان ± انحراف معیار (ماه)	۵۶ ± ۱۵
(حدود)	(۲۵-۷۵)

داروهای مورد استفاده قبل از شروع

درمان با متوترکسات. (%تعداد)

پرونیزولون	۲۰ (۹۱)
کلروکین فسفات	(۶۸)
۱۵	
داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی	۲۲ (۱۰۰)

عوارض متوترکسات بر اساس گزارش بیماران، در ۱۶ بیمار (۷۳٪) دیده شده است (جدول ۳). عوارض گوارشی بصورت درد شکم و تهوع در ۲۷٪، زخم مخاط دهان در ۲۷٪، سردرد و

جدول ۲: مقایسه ارزش متغیرهای بیماری قبل از شروع درمان با متوترکسات و پایان مطالعه در ۲۲ بیمار مبتلا به آرتريت روماتوئید و مقدار P آزمون *

Pvalue	متغیرهای بیماری		
	پایان مطالعه (میانگین ± انحراف معیار)	قبل از شروع درمان (میانگین ± انحراف معیار)	
P<0.00001	۲/۳ ± ۳/۱	۱۴/۹ ± ۷/۷	تعداد مفاصل دردناک **
P<0.002	۱/۴ ± ۱/۸	۷/۲ ± ۴	تعداد مفاصل متورم ***
P<0.003	۲۷ ± ۵۰	۱۱۹ ± ۶۹	مدت خشکی صبحگاهی (دقیقه)
P<0.0007	۱/۷ ± ۰/۵	۲/۶ ± ۰/۷	محدودیت توانایی فعالیت فیزیکی مقیاس (۱-۴)
P<0.007	۱/۱ ± ۰/۹	۲/۳ ± ۰/۷	فعالیت بیماری از نظر یز شک، مقیاس (۰-۳)
P<0.017	۲۶/۶ ± ۲۱/۴	۴۳/۵ ± ۲۹/۷	سرعت سدیمانتاسیون (میلی متر در ساعت)
P<0.012	۰/۸ ± ۱/۳	۲/۵ ± ۰/۸	CRP مقیاس +/-
P<0.002	۳ ± ۲/۴	۶/۵ ± ۴/۳	مقدار پرونیزولون میلی گرم در روز
P<10	۸/۲ ± ۳	۸ ± ۱/۳	مقدار متوترکسات میلی گرم در هفته

* مقایسه با Wilcoxon matched pairs signed rank test

*** ۳۲ مفصل از نظر تورم مفصلی بررسی شدند

** ۳۶ مفصل از نظر درد و حساسیت بررسی شدند

بحث

یافته های این مطالعه نشان می دهد که تجویز طولانی مدت متوترکسات بر تمام متغیرهای بیماری مؤثر بوده است و درمان با این دارو در نیمی از بیماران سبب بهبودی بالینی شده است و بر نشانه های آزمایشگاهی فعالیت بیماری مثل سرعت سدیماتاسیون و CRP نیز مؤثر بوده است. تجویز متوترکسات در این بیماران باعث کاهش تعداد بیماران نیازمند به درمان با کورتیکواستروئیدها و کاهش دوز روزانه پردنیزولون شده است و در ۴ نفر نیز سبب رمیسیون بیماری شده است. با توجه به اینکه داروهای تجویز شده بجز متوترکسات در طول مطالعه ثابت باقی مانده اند یا از مقدار آنها کاسته شده است لذا اثرات درمانی مشاهده شده در این مطالعه باید به متوترکسات نسبت داده شود. نتایج این مطالعه با مطالعات انجام شده توسط Weinblatt و Kremer^(۷,۶) که بترتیب از ۱۰/۵ و ۱۱/۷ میلی گرم متوترکسات در هفته به مدت ۸۴ و ۹۰ ماه استفاده شده است مطابقت دارد. در مطالعات اخیر حداکثر اثر دارو در ۶ ماه اول درمان ظاهر شده است و اثر دارو همانند مطالعه ما بر تورم مفصلی بیشتر از درد مفصلی بوده است. در مطالعه Rau و همکاران^(۸) تجویز هفتگی متوترکسات بمقدار ۱۵ تا ۲۵ میلی گرم که بمدت ۱۰۸ هفته ادامه یافته است در نیمی از بیماران باعث از بین رفتن تورم مفصلی شده است. مقایسه عوارض متوترکسات در این مطالعه با مطالعات خارجی نشان می دهد^(۸,۷,۶) که عوارض دارو در بیماران ما خفیف تر بوده و از نظر فراوانی نیز کمتر بوده است. زیرا از ۴۱٪ بیماران مبتلا به عوارض دارویی در هیچکدام متوترکسات قطع نشده است در

حالی که عوارض دارویی در مطالعات خارجی مشابه ۷۵ تا ۹۳٪ گزارش شده است که در ۱۱/۵ تا ۲۲٪ منجر به قطع درمان گشته است. افزایش آنزیمهای کبدی به بیش از دوبرابر حداکثر طبیعی در مطالعات خارجی ۱/۷ تا ۲۵٪ گزارش شده است^(۱۹,۷,۶) در مطالعه Pappalardo از ۴۲ بیمار تحت درمان با متوترکسات ۳۰ نفر تا دو سال درمان را ادامه دادند که در یک بیمار رمیسیون و در ۱۲ نفر بهبودی مشخص دیده شد. ۹۰٪ بیماران عوارض دارویی نشان دادند که در ۴ نفر سبب قطع درمان و در بقیه بیماران خفیف و قابل برگشت بوده است^(۲۰). تفاوت شیوع و شدت عوارض در این مطالعه با مطالعات مشابه خارجی ممکن است به دوز متوترکسات و مدت درمان و احتمالاً عدم مصرف الکل در بیماران این مطالعه مرتبط باشد زیرا مصرف الکل می تواند شیوع عوارض کبدی را افزایش دهد^(۱۲). گرچه بالا رفتن آنزیمهای کبدی در حین درمان با متوترکسات نشانه وجود همزمان تغییرات بافتی در کبد نمی باشد^(۱۰).

نتیجه گیری: نتایج این بررسی نشان می دهد که تجویز طولانی مدت متوترکسات در آرتریت روماتوئید ضمن حفظ تداوم اثر درمانی با عوارض قابل ملاحظه ای همراه نیست و می تواند ضمن کنترل علائم بیماری و ایجاد بهبودی بالینی باعث قطع داروهای کورتیکواستروئید یا کاهش مقدار روزانه آن گشته و از این نظر مانع بروز عوارض جانبی ناشی از تجویز طولانی مدت این داروها گردد. با توجه به اثرات درمانی زودرس، تجویز آن مورد پذیرش اکثریت بیماران قرار می گیرد و می تواند بعنوان اولین داروی درمانی برای بیماران تجویز گردد.

References

- 1- Witter J: *Drug development in rheumatoid arthritis*. Curr Opin Rheumatol 2002, 14:276-80.
- 2-Fries JF: *Current treatment paradigms in rheumatoid arthritis*. Rheumatology, 2000, (Suppl.1): 30-35.
- 3-Weinblatt ME, Coblyn J, Fox DA & et al: *Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis*. N Eng J Med 1985, 312:818-22
- 4-Williams J, willkens R, samuelson C & et al: *Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial*. Arthritis Rheum 1985, 28:721-33.
- 5-Anderson P, West S, O'Dell J & et al: *Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis*. Ann Int Med 1985, 103:489-96.
- 6-Weinblatt ME, Weissman B, Olds D & et al: *Long-term prospective study of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1992, 35:129-37.
- 7-Kremer J, Phalops C: *Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1992, 5:138-145
- 8-Rau R, Schleusser B, Herborn G, Karger T: *Long-term treatment of destructive rheumatoid arthritis with methotrexate*. J Rheumatol 1997, 24:1881-9.
- 9-Kremer J, Lee R, Tolman K: *Liver histology in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy*. Arthritis Rheum, 1989, 32:121-7.
- 10- Aponte J, Petrelly M: *Histopathologic findings in the liver of rheumatoid arthritis patients treated with long-term bolus methotrexate*. Arthritis Rheum, 1988, 31:1457-64.
- 11-Kremer J, Alarcon G, Lightfoot R & et al: *Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity*. Arthritis Rheum. 1994, 37:316-28.
- 12-American College of Rheumatology ad Hoc Committee of Clinical Guidelines: *guidelines for the management of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum. 1996, 39.
- ۱۳- حیدری بهزاد. *متوترکسات در درمان آرتریت روماتوئید*. نبض. سال هفتم، ۱۳۷۶، شماره ۹، ص ۲۶-۳۳.
- 14-Arnett FC, Edworthy S, Bloch D & et al: *The American Rheumatism Association 1897 Revised Criteria for the Classification of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum. 1988, 31:315-26.
- 15-Steinbrocker, O, Traeger C, Batterman R: *Therapeutic, criteria in rheumatoid arthritis*. JAMA, 1949, 140:659-62.
- 16-Pinals R, Massy A, Larsen R: *Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1981, 24:308-15.
- 17-Fush HA, Pincus T: *Reduced joint count in controlled clinical trials in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1994, 37:470-75.
- 18-Scully C, Anderson C, Cannon G: *Long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis*. Semin Arthritis Rheum, 1991, 20:317-31.
- 19-Ali, AA, Iqbal MP, hassain M, Mehboobal N, Beg J, Rahba M. *Methotrexate in rheumatoid arthritis, a 2 year experience at a university hospital in Pakistan*. JPM A. 1998, 48:3-6.
- 20-Pappalardo A, Salli L, Compagno M: *Efficacy and tolerability of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis*. Clin-Ter. 1998 Mar-Apr, 149:109-14.