

کلروکین در درمان آرتريت روماتويد

بررسی نتایج ۴۲ مورد

مجله نظام پزشکی

سال هشتم، شماره ۳، صفحه ۱۷۷، ۱۳۶۰

دکتر رضا مقتدر*

مقدمه:

۴۲ بیمار مبتلا به آرتريت روماتويد کلاسیک بین سالهای ۱۹۷۷ - ۱۹۶۸ در دو بیمارستان تحت درمان با کلروکین قرار گرفته اند که در زیر نتایج درمانی بدست آمده گزارش میشود. - تشخیص آرتريت روماتويد نزد این بیماران بر مبنای معیارهای انجمن روماتولوژی امریکا گذاشته شده است.

- تأثیر درمانی کلروکین روی کم شدن درد و سفتی صبحگاهی مفصلی، کم شدن و از بین رفتن تورم و مایعات داخل مفصلی، کم شدن یا طبیعی شدن سرعت رسوب گلبولهای قرمز و بالاخره کم شدن و یا از بین رفتن عامل روماتويد مورد قضاوت قرار گرفته است. - ۱۳ تن از این بیماران مرد (۳۲/۵٪) و بقیه زن بوده اند. - سن متوسط این بیماران ۴۰ سال بود (حد اقل ۱۴ سال و حداکثر ۶۶ سال).

- سابقه بیماری بین ۳ ماه تا ۱۰ سال بود (بطور متوسط یکسال و سه ماه).

- سفتی صبحگاهی مفصلی نزد این بیماران بین نیم ساعت تا هشت ساعت نوسان میکرد.

- ۲۸٪ بیماران از نظر آزمایش سرولوژی روماتويد منفی و ۷۲٪ مثبت بودند.

- تیتراژ واکنش Waaler - Rose بین $\frac{1}{32}$ تا $\frac{1}{640}$ منفی بود. بالاترین تیتراژ $\frac{1}{640}$ گزارش شد.

- نزد ۳۴ تن از این بیماران، بیماری از دستها، نزد ۳ تن

از پاها و در دو مورد بصورت پولی آرتريت حاد و بالاخره در

۳ مورد بصورت دردهای منتشر شروع شده بود.

- ۲ بار مفصل کوکسوفورال، ۳ بار مفاصل فک و یکبار مفصل متاتارسوفالانژین شست پا دچار شده بود.

- از نظر سوابق خانوادگی دختر یکی از بیماران مبتلا به پری آرتريت گره ای، پسر یک بیمار دیگر مبتلا به Osteogenesis Imperfecta و بالاخره خواهر و خواهرزاده يك بیمار دیگر که مبتلا به آرتريت روماتويد بودند قابل ذکر است.

- خشکی چشم و دهان يك مورد، بزرگی طحال بدون لوکوپنی يك مورد، پسرکاری تیروئید بدون Hashimoto يك مورد و بالاخره ائوزینوفیلی ۹٪ در يك مورد دیده شد. گره روماتیسمی در ناحیه آرنج، فقط يك بار مشاهده گردید.

- ۵ بیمار به کورتیکواستروئیدها وابستگی داشتند (Cortico Dependant)

- سرعت رسوب گلبولهای قرمز بین ۲۰ تا ۹۲ میلی متر در ساعت اول متغیر بود.

- از سولفات کلروکین و سولفات دی هیدرو کسی کلروکین بمقدار روزانه ۱۵۵ تا ۳۰۰ میلی گرم استفاده شد.

- از شروع درمان تا نمایان شدن اثرات کلروکین از اسپرین، ایندومتاسین و بالاخره استروئیدها نزد بیماران وابسته به کورتیکواستروئید (Cortico Dependant) استفاده شد.

- مدت درمان با کلروکین بین ۶ ماه تا ۳۰ ماه متغیر بود.

* دانشکده پزشکی دانشگاه ملی.

نتایج:

بر اساس معیارهایی که ذکر شد نتایج زیر بدست آمد:

نتایج خیلی خوب (بهبود)	۶ مورد
نتایج خوب	۲۰ مورد
نتایج بد	۱۶ مورد

بدین ترتیب مجموع نتایج خیلی خوب و خوب در ۶۱٪ موارد مشاهده شد.

عوارض کلروکین:

هیچیک از عوارضی که در زیر به آن اشاره خواهد شد، نزد بیماران ما دیده نشد. فقط در یک بیمار بروز پثورات جلدی قابل ذکر است.

در شروع درمان ناراحتی‌های کوچک گوارشی بصورت عدم تحمل دیده شد که با ادامه درمان رفع گردید ولی در هیچیک از موارد ضایعات چشمی و عضلانی مشاهده نشد.

بحث:

مقایسه نتایج بدست آمده و نتایج جهانی دیگر:

۲۰ سال است که از کلروکین در درمان آرتریت روماتوئید استفاده میشود و در این مدت تجارب گوناگونی بطریقه کور (Double Blinde) موثر بودن دارو را تأیید نموده است.

تجارب Freedman در سال ۱۹۵۶ (۵) و در سال ۱۹۶۰ Freedman و همکارانش و بالاخره گزارش‌های Kuipers قابل ذکر است (۵، ۲، ۳).

– اثرات کلروکین روی تظاهرات بالینی آرتریت روماتوئید به کندی ظاهر میشود (بین ۳ الی ۸ هفته بعد از شروع درمان). در صورت قطع دارو نشانه‌های از بین رفته مجدداً خودنمایی مینمایند، لذا باید دارو را با مقدار کمتری شاید بطور دائم ادامه داد.

– نتایج مطلوب درمانی بدست آمده در بعضی از آمارها بین ۶۰ تا ۸۰٪ و در بعضی دیگر در حدود ۳۰٪ مشاهده میشود.

Seze و همکارش (۱) نزد ۶۶ بیمار که روزانه ۶۰۰ میلی‌گرم هیدروکسی کلروکین دریافت می‌نموده‌اند، ۲۰٪ بهبود کامل و ۳۸٪ بهبود نسبی مشاهده کرد.

چشم: یکی از عوارض نادر ولی بدخیم و خطرناک کلروکین رتینوپاتی است. این دارو باعث نابودی سلولهای بینایی در ناحیه ماکولا میشود، علت این عارضه بخوبی روشن نیست. از بین رفتن توانایی تشخیص رنگه قرمز از علائم پیشتاز این عارضه است.

پیدایش یک لکه کورروی رتین (Scotome) در ناحیه محیطی

ماکولا دید چشم را تار میکند.

تعیین میدان دید وسعت این لکه‌ها را نمایان میسازد. در معاینه ته چشم رتینوپاتی بصورت لکه‌های کوچک قهوه‌ای رنگه در مرکز ماکولا دیده میشود. نکته مهم این است که این لکه‌ها قبل از اینکه دید مختل شود، در ته چشم قابل مشاهده هستند و در این مرحله قطع دارو میتواند از روند عارضه جلوگیری کند. متأسفانه این لکه‌ها مخصوص کلروکین نیست و نزد اشخاص بیش از ۵۰ سال نیز مشاهده میشود از این لحاظ باید معاینه ته چشم قبل از شروع درمان انجام گیرد.

در صورت ادامه درمان بزودی اطراف لکه قهوه‌ای رنگه یک دسته لکه‌های روشن دیگری گرداگرد آن ظاهر میشود. ضایعات در این صورت غیر قابل برگشت است. این عارضه خوشبختانه نادر است و شیوع آنرا بین ۳ - ۴٪ موارد گزارش میدهند. در صورت طولانی شدن درمان شیوع آن به ۶٪ میرسد.

پیدایش این عارضه با مقدار کلروکین نیز ارتباط دارد. به عقیده Mackensie (۶) شیوع این عارضه در صورتیکه فقط ۴ میلی‌گرم در روز از سولفات کلروکین و یا ۷ میلی‌گرم برای هر کیلو در روز از هیدروکسی کلروکین استفاده شود صفر است.

بهرجهت در صورت تجویز دارو باید هر سه ماه یکبار ته چشم بیمار دیده شود و میدان دید نیز تعیین گردد. بهترین آزمایش برای آشکار نمودن ضایعات الکترورتینوگرام است و بالاخره عده‌ای از دانشمندان معتقدند که بهتر است درمان با کلروکین را بیش از ۳ تا ۴ سال نزد بیماران ادامه نداد. از عوارض دیگر چشمی کلروکین رسوب آن روی قرنیه بخصوص در محیط قرنیه است که میتواند تمام آنرا کدر نماید، این ضایعه با قطع دارو قابل برگشت است و بالاخره فلج تطابق (Accommodation) و دو بینی نیز با مصرف کلروکین مشاهده میشود (۷).

اختلال‌های گوارشی:

– کم اشتها، تهوع، درد اپی گاستر، استفراغ از عوارض گوارشی کلروکین است. ترکیبات کلروکین ظاهراً زخم‌زا نیستند. این نشانه‌های گوارشی با مقدار کلروکین تجویز شده ارتباط دارد و با مقادیر کم ندرتاً دیده میشوند.

اختلال‌های عصبی:

وزوز گوش، سرگیجه و سردرد نزد عده‌ای از بیماران مشاهده شده است. مهمترین ضایعه عصبی (۴) کلروکین بصورت نوروپاتی است که فوق‌العاده نادر میباشد و بعد از سالها درمان ظاهر میشود. کم شدن نیروی عضلانی پروکسیمال در اندام همراه با پارستزی دیستال از نشانه‌های خوب این عارضه است در بعضی از نورومیو-پاتی‌ها عضلات صورت، گردن، چشم و حتی قلب میتوانند گرفتار

وبالآخره بطور *in-vitro* کلروکین مانع پیدایش سلول L.E. میگردد. شاید از این طریق بتوان تأثیر کلروکین را در بیماری لوپوس منتشر توجیه نمود. کلروکین تاحدی قدرت ضد هیستامینی دارد و باعث سختی غشاء لیزوزمها میشود (۱). کلروکین مهار کننده شیمیوتاکسی و فاگوسیتوز پولی نوکلرها میشود. بدین ترتیب شاید بتوان اثر آنرا در آرتریت روماتوئید توجیه نمود. تمایل زیاد کلروکین به بافت‌های ملانین دار (اپیتلیوم پیکمانی رتین) ضایعات چشمی بیماری را روشن مینماید و از طرف دیگر کلروکین انتقال موج عصب به عضله را مختل میکند.

خلاصه: استفاده از کلروکین نزد ۴۲ بیمار مبتلا به پولی آرتریت روماتوئید در ۶۰٪ موارد باعث بهبود گردیده است. مقایسه خطرات جانبی این دارو با سایر داروهای مؤثر در آرتریت روماتوئید کم خطر بودن این دارو را نشان میدهد و میتوان براحتی درمان این بیماری را با کلروکین، آسپرین و استراحت توصیه نمود. در این مقاله عوارض کلروکین نیز مورد بحث قرار گرفت.

شوند این نوروپاتی‌ها چند ماه بعد از قطع درمان از بین میروند.

اختلال‌های پوستی:

- پیدایش ماکول و پاپول باعث قطع درمان میشود زیرا در صورت ادامه آن بیمار به اریترودرمی مبتلا میگردد. خارش، کهیر و پیکمانتاسیون نیز بعضی اوقات دیده میشوند و با قطع دارو تمامی این ضایعات از بین میروند.

در موارد معرفی شده هیچیک از عوارض فوق دیده نشد و به نظر میرسد که تجویز مقدار کم دارو از یکطرف و از طرف دیگر کوتاه بودن مدت درمان مسئله فوق را روشن میسازد.

- نحوه اثر کلروکین در آرتریت روماتوئید:

- جذب کلروکین در روده براحتی انجام میگردد، سپس در خون به پروتئین‌های پلاسما متصل و از آنجا به بافت‌ها منتقل میگردد.

- بافت‌هایی که بیش از همه کلروکین روی آنها ثابت میگردد عبارت از منز، چشم و عضله است. کلروکین آنزیم دزاکسی‌ریبونوکلئاز را مهار میکند. نزد تک هسته‌ای‌ها کلروکین مانع سنتز DNA و RNA میشود. کلروکین میتواند با DNA ترکیب شود

REFERENCES:

- 1- Seze de, S., et Ryckewaert, A: Maladies des os et des articulations Flammarion. Edit. Paris. PP 697-698, 1972.
- 2- Bagnall, A. W: The Value of Chloroquine in Rheumatoid Disease. Canad. Med. Asso. J. 77: 182-194, 1957.
- 3- Buchan, J.: Chloroquine in Rheumatoid. Ann. Rheum. Dis. 18: 58-61, 1959.
- 4- Caroit, M: Neuromyopathie des Antimalariques. Actualité Rhumatologique. Expsn. Scient. F. Edit Paris 291-296 1971.
- 5- Freedman, J. F: Chloroquine and Rheumatoid Arthritis. Ann. Rheum. Dis. 251-256 1956.
- 6- Mackensis, A. H: An Appraisal of Chloroquine. Arthr. Ann. Rheum. 3: 280-291, 1970.
- 7- Bertrand, J. J., et al.: La Surveillance Oculaire. Presse Med. 76: 2139-2142, 1968.