Original Article

Long-term prognosis of rheumatoid arthritis disease: A multi centric retrospective cohort study

Esalatmanesh K[1], Gilasi HR[2], Ziarati-Yazdeli A[3], Azadchehr MJ[4], Esalatmanesh R[5*]

1- Autoimmune Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.
2- Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Health, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.
3- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran.
4- Infectious Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.
5- Medical Student, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.

Received: 2021/09/17 | Accepted: 2021/11/13

Abstract:

Background: Rheumatoid arthritis is the most common chronic systemic inflammatory and autoimmune disease. Considering that one of the important goals of treatment of this disease is to achieve remission, this study was designed to identify the factors associated with the prognosis of this disease to select a treatment appropriate to its severity.
Materials and Methods: In this study, the records of 433 patients with rheumatoid arthritis were examined by several rheumatologists and their assistants in Tabriz and Kashan centers and the factors affecting the prognosis of patients using logistic regression test was determined.
Results: Results showed that the variables of disease duration, DAS28 at the first visit, treatment regimen and TNF inhibitors have a significant effect on patients' prognosis (P <0.05) so that with an increase of one unit (year) duration of the disease, the chance of a poor prognosis in patients increases 1.117 times; The chance of a poor prognosis among patients in whom the disease activity was severe at the beginning of the referral is 2.369 times higher than in patients in whom the disease activity was moderate; Also, the chance of a poor prognosis among patients on a mono-therapy regimen is 9.346 times higher than in patients on a double-therapy regimen.
Conclusion: Increasing duration of the disease, severe disease activity at the beginning of the visit, lack of commitment to treatment and use of a mono-therapy regimen at the beginning of treatment increase the chance of poor prognosis in patients.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Long-term prognosis, Remission

***Corresponding Author**
Email: esalatr@gmail.com
Tel: 0098 913 461 8076
Fax: 0098 315 500 5345

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, February, 2022; Vol. 25, No 6, Pages 1342-1353

Please cite this article as: Esalatmanesh K, Gilasi HR, Ziarati-Yazdeli A, Azadchehr MJ, Esalatmanesh R. Long-term prognosis of rheumatoid arthritis disease: A multi centric retrospective cohort study. ***Feyz*** 2022; 25(6): 1342-53.

پیش‌آگهی درازمدت بیماری آرتریت روماتوئید: یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر چندمرکزی

کمال اصالت‌منش [۱]، حمیدرضا گیلاسی [۲]، اسما زیارتی یزدلی [۳]، محمّدجواد آزادچهر [۴]، روزبه اصالت‌منش [۵*]

خلاصه:

سابقه و هدف: آرتریت روماتوئید شایع‌ترین بیماری التهابی سیستمیک مزمن و اتوایمیون است. با توجه به این‌که یکی از اهداف مهمّ درمان این بیماری رسیدن به رمیسیون می‌باشد، این مطالعه به‌منظور شناخت عوامل مرتبط با پیش‌آگهی این بیماری طراحی شده تا درمانی متناسب با شدت آن انتخاب گردد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، پرونده ۴۳۳ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید توسط چند روماتولوژیست و دستیاران آن‌ها در مراکز تبریز و کاشان مورد بررسی قرار گرفت و عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی بیماران با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک مشخص شد.

نتایج: متغیرهای طول مدت بیماری، DAS28 در اوّلین مراجعه، رژیم درمانی و مصرف داروی TNF.inhibitors بر پیش‌آگهی بیماران تأثیر معناداری دارند ($P<۰/۰۵$) و با افزایش یک واحد (سال) در طول مدت بیماری، شانس پیش‌آگهی ضعیف در بیماران ۱/۱۱۷ برابر افزایش می‌یابد؛ شانس پیش‌آگهی ضعیف در بین بیمارانی که فعالیت بیماری در آن‌ها در ابتدای مراجعه شدید بوده است، ۲/۳۶۹ برابر بیمارانی است که فعالیت بیماری در آن‌ها متوسط بوده است؛ همچنین شانس پیش‌آگهی ضعیف در بین بیمارانی که رژیم درمانی آن‌ها تک‌دارویی بوده است، ۹/۳۴۶ برابر بیمارانی است که رژیم درمانی دودارویی داشته‌اند.

نتیجه‌گیری: افزایش طول مدت بیماری، شدیدبودن فعالیت بیماری در ابتدای مراجعه و استفاده از رژیم تک‌دارویی در شروع درمان، شانس پیش‌آگهی ضعیف در بیماران را افزایش می‌دهد.

واژگان کلیدی: آرتریت روماتوئید، پیش‌آگهی درازمدت، رمیسیون

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و پنجم، شماره ۶، بهمن - اسفند ۱۴۰۰، صفحات ۱۳۵۳-۱۳۴۲

مقدمه

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis) یک بیماری التهابی مزمن، اتوایمیون و مولتی‌سیستم با علت ناشناخته است [۱]. این اختلال، شایع‌ترین نوع التهاب و تخریب مفصل به‌صورت خودایمنی است [۲]. شیوع این بیماری در جهان حدود نیم تا یک درصد است [۳،۴]. بررسی‌های خانوادگی، نشانگر نوعی استعداد ژنتیکی به این بیماری است [۵]. ارتباط مشخصی بین چاقی و پیشرفت بیماری‌های اتوایمیون مزمن وجود دارد [۶].

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات اتوایمیون، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۳. دستیار رشته بیماری‌های داخلی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۴. کارشناس ارشد آمار حیاتی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۵. دانشجوی رشته پزشکی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

* **نشانی نویسنده مسؤول:**

کاشان، بیمارستان بهشتی، گروه داخلی

تلفن: ۰۹۱۳۴۶۱۸۰۷۶ **دورنویس:** ۰۳۱ ۵۵۰۰۵۳۴۵

پست الکترونیک: esalatr@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱/۱۲ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۴۰۰/۸/۲۲

عوارض ریوی آرتریت روماتوئید مجموعا عامل ۱۰ درصد از مرگ‌های ناشی از آرتریت روماتوئید می‌باشند [۷]. هدف اوّل درمان آرتریت روماتوئید کم کردن فعالیت بیماری و به‌دنبال آن کاهش تخریب مفاصل می‌باشد. این هدف با استفاده از عوامل دارویی DMARD (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs) به‌وقوع می‌پیوندد. مهم‌ترین این داروها متوترکسات (methotrexate)، سولفاسالازین (sulfasalazine) و هیدروکسی‌کلروکین (hydroxychloroquine) می‌باشند [۸،۹]. تأثیر این داروها روی درد و تورم سریع نیست [۱۰]. دسته دارویی دیگر که در درمان بیماران آرتریت روماتوئید مورداستفاده قرار می‌گیرد، مهارکننده‌های فاکتور نکروز تومور آلفا (TNFα inhibitors) می‌باشد. مهم‌ترین این داروها etanercept, infliximab, adalimumab و certolizumab می‌باشند [۱۲،۱۱]. اهداف درمانی آرتریت روماتوئید شامل درمان زودرس و تهاجمی جهت جلوگیری از آسیب مفصلی و ناتوانی و دستیابی به پس‌رفت فعالیت بالینی بیماری است. برای مانیتور کردن بیماری، تأثیر درمان، تعیین فعالیت و پس‌رفت بیماری از شاخص ترکیبی تحت عنوان نمره فعالیت بیماری با معاینه ۲۸ مفصل (DAS28) استفاده می‌شود [۱۵-۱۳]. پس‌رفت بیماری به زمانی اطلاق می‌شود که نمره فعالیت بیماری (SDAI) کمتر از ۲/۶ باشد [۱۵،۱،۱۴]. مطالعات مختلفی در ارتباط با تأثیر عوامل مختلف بر پیش‌آگهی

بیماری آرتریت روماتوئید انجام شده است. در سال ۲۰۱۶ Cook به بررسی فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده پیامد بیماران آرتریت روماتوئید پرداخت. در آنالیز چندمتغیره، جنس مؤنث، تعداد مفاصل دردناک، نمره بالای فعالیت بیماری و چاقی به‌عنوان عوامل غیروابسته پیش‌بینی‌کننده مطرح شدند. رمیسیون کامل و متوسط، با نمره فعالیت بیماری همراهی داشتند. این مطالعه نشان داد که در زنان عواملی مانند تعداد زیاد مفاصل دردناک و ناتوانی در مراحل اوّلیه بیماری و چاقی باعث سختی در رسیدن به رمیسیون می‌شوند [۱۶]. در مطالعه دیگری بر نقش فاکتور رشد تمایزدهنده -۱۵ (GDF-15) روی فعالیت بیماری اشاره شده است [۱۷]. در مطالعه‌ای، Furst به بررسی رمیسیون بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید پرداخت. در این مطالعه ۲۱ درصد از بیماران در ۵ سال اوّل شروع بیماری کنترل شدند، ۱۹/۶ درصد بیماران در طی ۱۰-۶ سال پس از شروع بیماری و ۱۳/۵ درصد در ۱۱ سال بعد از شروع بیماری کنترل شدند [۱۸]. در مطالعه‌ای Woude فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده رمیسیون کامل آرتریت روماتوئید را مورد بررسی قرار داد. در این مطالعه رمیسیون کامل در ۱۵۲ مورد از ۱۳۴۹ بیمار رخ داد. فاکتورهای شروع ناگهانی، دوره کوتاه علائم، غیرسیگاری‌بودن و تغییرات رادیوگرافی اوّلیه کم با رمیسیون همراهی داشتند [۱۹]. در مطالعه ندریان مشاهده شد که رفتار خودمراقبتی به‌طور غیرمستقیم و از طریق وضعیت سلامت بر روی کیفیت زندگی بیماران آرتریت روماتوئید مؤثر است [۲۰]. خلوت، در یک مطالعه نشان داد که با شناخت عوامل استرس‌زا و کوشش در رفع آن می‌توان در کنترل بهتر بیماری RA مؤثر بود [۲۱]. Vazquez نشان داد که ۲ سال مصرف DMARDs منجر به رمیسیون در ۳۲/۴ درصد از بیماران آرتریت روماتوئید گردید [۲۲]. خبازی نیز در یک مطالعه نشان داد که استفاده از داروهای ضدروماتیسمی تعدیل‌کننده بیماری در مراحل ابتدایی آرتریت روماتوئید با رمیسیون طولانی‌مدت همراه است [۲۳]. تأثیر عوامل مکمل بر پیش‌آگهی این بیماران ثابت نشده است [۲۴]. با توجه به این‌که یکی از اهداف مهم درمان بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید رسیدن به رمیسیون یا پس‌رفت بیماری است، شناخت عوامل مرتبط با آن امری ضروری می‌باشد. از آن‌جایی‌که در این مورد تاکنون مطالعه‌ای در ایران انجام نشده است، این مطالعه با هدف شناخت این عوامل و در جهت یافتن درمانی متناسب با شدت بیماری انجام گردید.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر است که در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۹۹۱۰۸ در شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان تصویب شده و با کد اخلاق IR.KAUMS.MEDNT.REC.1399.076 به ثبت رسیده است. در این مطالعه که نمونه‌گیری آن به‌صورت غیراحتمالی و آسان انجام شد، پرونده بیماران مبتلا به RA مراجعه‌کننده به کلینیک روماتولوژی دانشگاه‌های علوم پزشکی کاشان و تبریز مورد بررسی و تجزیه تحلیل قرار گرفت. در این مطالعه پرونده تعداد ۴۳۳ نفر از بیمارانی که بر اساس معیارهای طبقه‌بندی انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR) و انجمن روماتیسم اروپا (EULAR) حداقل ۶ امتیاز کسب کرده بودند و تشخیص قطعی آرتریت روماتوئید داشتند و حداقل از مهرماه سال ۱۳۸۵ تا شهریورماه ۱۴۰۰ مراجعه منظم داشتند و تحت‌درمان بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران فوق به میزان متفاوتی از ۱۸ تا ۱۸۰ ماه پیگیری شده‌اند. این مطالعه وابسته به پرونده بیماران بوده، اطلاعات موردنیاز از آن استخراج و درصورت ناقص‌بودن با تماس تلفنی و یا مراجعه حضوری بیمار، تکمیل شده است. پس از جمع‌آوری داده‌های دموگرافیک و بالینی مثل سن، جنس، نژاد، وضعیت تأهل، مصرف سیگار، شاخص توده بدنی، زمان شروع درمان، مدت تأخیر در درمان، مدت‌زمان کنترل بیماری، تغییرات رادیوگرافیک شامل استئوپنی، اروزیون و کاهش فاصله مفصلی، DAS28 در اوّلین و آخرین مراجعه (مشتمل بر تعداد مفاصل متورم و دردناک، نمره درد از نظر بیمار و مقدار ESR)، نوع درمان در شروع بیماری از جمله مونوتراپی یا ترکیبی و داده‌های آزمایشگاهی مثل فاکتور روماتوئید (RF)، آنتی‌بادی ضدپپتید سیترولینه حلقوی (Anti CCP) و آنتی‌بادی ضدویمنتین سیترولینه تعدیل‌شده (Anti MCV)، آن‌ها را وارد چک‌لیست کردیم. تمام اطلاعات و آزمایش‌ها مذکور با مراحل متعدد در پرونده بیماران موجود بوده است.

محاسبه فعالیت بیماری بر اساس اندکس DAS28 و توسط فرمول زیر:

$$(0.56\times \text{sqr}(TJC)) + (0.28\times \text{sqr}(SJC)) + (0.7\times \text{in}(ESR)) + (0.014\times GH)$$

انجام شده که در آن TJC تعداد مفاصل دردناک، SJC تعداد مفاصل متورم و GH نمره درد از نظر بیمار بود و بر طبق نتایج مختلف آن بیماران به گروه‌های مختلف تقسیم شدند. به این‌صورت که DAS28 کمتر از ۲/۶ رمیسیون، ۲/۶ تا ۳/۲ فعالیت پایین، ۳/۲ تا ۵/۱ فعالیت متوسط و بالاتر از ۵/۱ فعالیت بالای بیماری را نشان می‌دهد [۱۵،۱۴]. برای تعیین پیش‌آگهی، از مدت رمیسیون، تعداد عود، ایجاد عوارض مفصلی و خارج‌مفصلی و نمره DAS28 ثانویه استفاده شد. همچنین عواملی مثل تأخیر درمان، مونوتراپی یا

درمان ترکیبی، استفاده از داروهای بیولوژیک و وجود درگیری سیستمیک به‌عنوان فاکتورهای تأثیرگذار روی پیش‌آگهی مورداستفاده قرار گرفت. برای مانیتورکردن بیماری، تأثیر درمان، تعیین فعالیت و پس‌رفت بیماری از شاخص ترکیبی DAS28 استفاده شد. برای این‌منظور معمولاً معیارهای بالینی شامل تعداد مفاصل متورم، تعداد مفاصل حساس به لمس، نمره درد از نظر بیمار و سنجش ESR یا CRP مورداستفاده قرار گرفت. در این سیستم نمره‌دهی از ۲۸ مفصل شامل شانه‌ها (۲ مورد)، آرنج‌ها (۲ مورد)، مچ دست‌ها (۲ مورد)، زانوها (۲ مورد)، مفاصل متاکارپوفالنژیال دست‌ها (۱۰ مورد) و مفاصل بین بندی پروگزیمال دست‌ها (۱۰ مورد) جهت معاینه استفاده می‌شود. جزء دیگر این سیستم نمره‌دهی، نمره درد از نظر بیمار (Global Health) می‌باشد و عبارت است از میزان دردی که بیمار در موقع معاینه از بین اعداد صفر (بدون درد) تا ۱۰ (بیشترین میزان درد) ابراز می‌کند. و درنهایت جزء آزمایشگاهی مورداستفاده در این سیستم که میزان ESR می‌باشد. با شروع تأثیر داروها و کاهش التهاب، سطح این پارامترها اغلب کاهش پیدا می‌کند. پس‌رفت بیماری به معنی فقدان کامل التهاب مفصلی و فعالیت ایمونولوژیک مرتبط با بیماری است و به زمانی اطلاق می‌شود که نمره فعالیت بیماری (SDAI) کمتر از ۲/۶ باشد [۱۵،۱۴]. داده‌های جمع‌آوری‌شده از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ و با استفاده از آمار توصیفی (توزیع فراوانی و شاخص‌های مرکزی و پراکندگی) و آمار استنباطی (آزمون رگرسیون پواسن جهت بررسی عوامل مؤثر بر رمیشن بلندمدت و پیش‌آگهی بیماران) مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفتند.

نتایج

در این پژوهش، پرونده ۴۳۳ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید که حداقل یک سال تحت پیگیری بوده‌اند، مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌های جدول شماره ۱ نشان می‌دهد که تعداد زنان (۷۸/۵ درصد) به‌مراتب بیشتر از مردان بوده است. میانگین سنی بیماران ۱۲/۵۴±۵۲/۹۲ سال بوده است که بیشتر آن‌ها بالای ۵۰ سال (۶۰/۵ درصد) داشته‌اند. میانگین شاخص توده بدنی بیماران موردمطالعه ۵/۰۷±۲۸/۴۵ کیلوگرم / مترمربع بوده است که بیشتر آن‌ها اضافه‌وزن داشته‌اند (۳۹ درصد) و یا چاق بوده‌اند (۳۶/۳ درصد). میانگین طول مدت بیماری افراد موردمطالعه ۵/۷۹±۸/۵۳ سال بوده است که ۷۰ درصد آن‌ها، ۱۰ سال به پایین بوده است. در اوّلین مراجعه، بیشتر بیماران در فاز متوسط (۵۱/۷ درصد) تا شدید (۳۸/۶ درصد) بیماری قرار داشتند که البته در آخرین مراجعه، بیشتر بیماران در فاز رمیشن (۵۷/۷ درصد) قرار داشتند. درگیری سیستمیک در ۳۳ بیمار (۷/۶ درصد) وجود داشت. از بین بیماران موردمطالعه تنها ۲۰ نفر (۴/۶ درصد) تأخیر در درمان اوّلیه نداشتند. تعهد به درمان در ۷۷/۴ درصد بیماران وجود داشت. اکثریت بیماران داروی MTX (۹۷/۵ درصد) و تنها ۴۰ نفر (۹/۲ درصد) داروی TNFα inhibitors مصرف می‌کرده‌اند. نزدیک به ۸۰ درصد بیماران در طول پیگیری، رمیشن بلندمدت را تجربه کرده‌اند. همچنین نزدیک به ۷۳ درصد بیماران تجربه حداقل یک‌بار عود را داشته‌اند. درنهایت اورزیون برای ۲۷/۵ درصد، دفورمیتی برای ۱۸ درصد و ناتوانی برای ۸/۸ درصد بیماران اتفاق افتاد.

جدول شماره ۱- مشخصه‌های توصیفی بیماران

متغیر		فراوانی (درصد)	انحراف‌معیار ± میانگین (حداقل - حداکثر)
جنس	مرد	۹۳ (۲۱/۵)	
	زن	۳۴۰ (۷۸/۵)	
سن	کمتر از ۳۰ سال	۱۴ (۳/۲)	۵۲/۱۲±۹۲/۵۴ (۸۶-۱۷)
	۳۰ تا ۴۰ سال	۶۲ (۱۴/۳)	
	۴۱ تا ۵۰ سال	۹۵ (۲۱/۹)	
	۵۱ تا ۶۰ سال	۱۴۵ (۳۳/۵)	
	بالای ۶۰ سال	۱۱۷ (۲۷/۰)	
BMI	لاغر (کمتر از ۱۸/۵)	۴ (۰/۹)	۲۸/۵±۴۵/۰۷ (۴۵/۱۵-۲/۵)
	نرمال (۱۸/۵-۲۴/۹)	۱۰۳ (۲۳/۸)	
	اضافه وزن (۲۵-۲۹/۹)	۱۶۹ (۳۹/۰)	
	چاق (۳۰ به بالا)	۱۵۷ (۳۶/۳)	
مصرف سیگار		۲۳ (۵/۳)	
سنّ شروع بیماری	کمتر از ۳۰ سالگی	۴۴ (۱۰/۲)	۴۵/۱۳±۳۹/۰۵ (۸۵-۱۰)
	۳۰ تا ۴۰ سالگی	۱۱۰ (۲۵/۴)	
	۴۱ تا ۵۰ سالگی	۱۲۷ (۲۹/۳)	
	۵۱ تا ۶۰ سالگی	۱۰۰ (۲۳/۱)	
	بالای ۶۰ سالگی	۵۲ (۱۲/۰)	
طول مدت بیماری	کمتر از ۵ سال	۱۲۰ (۲۷/۷)	۸/۵±۵۳/۷۹ (۴۷-۱)
	۵ تا ۱۰سال	۱۸۳ (۴۲/۳)	
	۱۱ تا ۱۵ سال	۹۵ (۲۱/۹)	
	۱۶ تا ۲۰ سال	۲۱ (۴/۸)	
	بالای ۲۰ سال	۱۴ (۳/۲)	
DAS28 در اولّین مراجعه	رمیشن	۱۱ (۲/۵)	۴/۱±۸۴/۳۶ (۴۰/۸۰-۸/۱)
	خفیف	۳۱ (۷/۲)	
	متوسط	۲۲۴ (۵۱/۷)	
	شدید	۱۶۷ (۳۸/۶)	
DAS28 در آخرین مراجعه	رمیشن	۲۵۰ (۵۷/۷)	۲/۱±۶۲/۰۷ (۷۰/۱۶-۶/۰)
	خفیف	۸۱ (۱۸/۷)	
	متوسط	۹۰ (۲۰/۸)	
	شدید	۱۲ (۲/۸)	
درگیری سیستمیک		۳۳ (۷/۶)	
RF مثبت		۲۸۴ (۶۵/۶)	
antiCCP مثبت		۳۱۹ (۷۳/۷)	
antiMCV مثبت		۲۷۸ (۶۴/۲)	
تأخیر در درمان اولّیه (ماه)	عدم تأخیر	۲۰ (۴/۶)	۱۳/۲۱±۰۱/۵۶ (۲۱۶-۰)
	کمتر از ۳ ماه	۱۰۶ (۲۴/۵)	
	۳ تا ۶ ماه	۱۱۴ (۲۶/۳)	
	۷ تا ۱۲ ماه	۱۰۱ (۲۳/۳)	
	بالای ۱۲ ماه	۹۲ (۲۱/۲)	
رژیم درمانی	Monotherapy	۱۰ (۲/۳)	
	Double therapy	۴۲۰ (۹۷/۰)	
	Triple therapy	۳ (۰/۷)	
تعهد به درمان		۳۳۵ (۷۷/۴)	
مصرف داروی MTX		۴۲۲ (۹۷/۵)	
مصرف داروی TNF.inhibitors		۴۰ (۹/۲)	
رمیشن بلندمدت (یکسال و بالاتر)		۳۴۵ (۷۹/۷)	۳۰/۲۲±۸۱/۴۴ (۱۸۴-۱۲)
فاصله زمانی از درمان تا رسیدن به رمیشن بلندمدت	تا ۵ سال	۳۲۱ (۹۳/۰)	
	بالای ۵ تا ۱۰ سال	۲۴ (۷/۰)	
	بالای ۱۰ سال	۰	
تجربه حداقل یک‌بار عود	بله	۳۱۵ (۷۲/۷)	
	خیر	۹۱ (۲۱/۰)	
	همیشه فعال	۲۷ (۶/۲)	
تعداد عود	یک	۹۸ (۳۱/۱)	۲/۲±۹۵/۱۸ (۱۲-۱)
	دو	۷۴ (۲۳/۵)	
	سه	۵۰ (۱۵/۹)	
	بالای سه	۹۳ (۲۹/۵)	
اورزیون		۱۱۹ (۲۷/۵)	
دفورمیتی		۷۸ (۱۸/۰)	
ناتوانی / ازکارافتادگی		۳۸ (۸/۸)	

جدول شماره ۲- عوامل مؤثر بر رمیشن بلندمدت بیماران

متغیر			رمیشن بلندمدت		p (Crude)	p (Adjusted)****	نسبت شانس***** (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)
			دارد	ندارد			
جنس		مرد	(۸۰/۶) ۷۵	(۱۹/۴) ۱۸	۰/۹۰۷**	-	-
		زن	(۷۹/۴) ۲۷۰	(۲۰/۶) ۷۰			
سن			۵۳/۱۲±۱۵/۳۴	۵۲/۱۳±۰۲/۳۴	۰/۴۵۱***	-	-
BMI		کمتر از ۳۰	(۸۰/۱) ۲۲۱	(۱۹/۹) ۵۵	۰/۸۸۳**	-	-
		۳۰ به بالا	(۷۹/۰) ۱۲۴	(۲۱/۰) ۳۳			
مصرف سیگار		دارد	(۷۳/۹) ۱۷	(۲۶/۱) ۶	۰/۶۶۰**	-	-
		ندارد	(۸۰/۰) ۳۲۸	(۲۰/۰) ۸۲			
سنّ شروع بیماری			۴۵/۱۲±۴۶/۹۷	۴۵/۱۳±۰۹/۴۳	۰/۸۱۱***	-	-
طول مدت بیماری			۸/۵±۶۹/۵۶	۷/۶±۹۳/۶۱	۰/۲۷۳***	-	-
DAS28 در اوّلین مراجعه	مدل اوّل	رمیشن	(۱۰۰/۰) ۱۱	۰	۰/۳۴۶**	-	-
		خفیف	(۷۷/۴) ۲۴	(۲۲/۶) ۷			
		متوسط	(۸۰/۴) ۱۸۰	(۱۹/۶) ۴۴			
		شدید	(۷۷/۸) ۱۳۰	(۲۲/۲) ۳۷			
RF		مثبت	(۷۸/۹) ۲۲۴	(۲۱/۱) ۶۰	۰/۶۵۴**	-	-
		منفی	(۸۱/۲) ۱۲۱	(۱۸/۸) ۲۸			
antiCCP		مثبت	(۷۹/۰) ۲۵۲	(۲۱/۰) ۶۷	۰/۶۵۱**	-	-
		منفی	(۸۱/۶) ۹۳	(۱۸/۴) ۲۱			
antiMCV		مثبت	(۷۸/۴) ۲۱۸	(۲۱/۶) ۶۰	۰/۴۵۵**	-	-
		منفی	(۸۱/۹) ۱۲۷	(۱۸/۱) ۲۸			
تأخیر در درمان اوّلیه*		بله	(۷۸/۸) ۲۴۲	(۲۱/۲) ۶۵	۰/۵۸۰**	-	-
		خیر	(۸۱/۷) ۱۰۳	(۱۸/۳) ۲۳			
درگیری سیستمیک		دارد	(۸۴/۸) ۲۸	(۱۵/۲) ۵	۰/۵۸۷**	-	-
		ندارد	(۷۹/۳) ۳۱۷	(۲۰/۸) ۸۳			
رژیم درمانی	مدل دوم	Monotherapy	(۱۰۰/۰) ۱۰	۰	۰/۳۰۷**	-	-
		Double therapy	(۷۹/۰) ۳۳۲	(۲۱/۰) ۸۸			
		Triple therapy	(۱۰۰/۰) ۳	۰			
تعهد به درمان		بله	(۸۴/۲) ۲۸۲	(۱۵/۸) ۵۳	۰/۰۰۰**	۰/۰۰۰	۲/۹۳۵ (۸۹۹/۷۵۹-۴/۱)
		خیر	(۶۴/۳) ۶۳	(۳۵/۷) ۳۵			
مصرف داروی MTX		بله	(۷۹/۴) ۳۳۵	(۲۰/۶) ۸۷	۰/۵۷۷**	-	-
		خیر	(۹۰/۹) ۱۰	(۹/۱) ۱			
مصرف داروی TNF.inhibitors		بله	(۶۲/۵) ۲۵	(۳۷/۵) ۱۵	۰/۰۰۹**	۰/۰۰۸	۰/۳۸۶ (۷۸۴/۱۹۰-۰/۰)
		خیر	(۸۱/۴) ۳۲۰	(۱۸/۶) ۷۳			

– توجه شود مدل اوّل شامل متغیرهایی است که در ابتدای مطالعه و درواقع به‌عنوان متغیرهای پایه (baseline) و مدل دوم شامل متغیرهایی است که در طول مدت پیگیری مطرح می‌باشند. لازم به ذکر است در مدل دوم علاوه‌بر متغیرهای مرتبط، تمام متغیرهای مدل اوّل به‌جز آنتی‌بادی‌های RF، antiCCP و antiMCV به‌عنوان کوواریت وارد مدل دوم شده‌اند.

* بیمارانی که کمتر از ۳ ماه تأخیر داشتند نیز در گروه عدم تأخیر در نظر گرفته شدند.

** Chi-squared test/ *** Independent t-test/ **** Logistic regression/ ***** Odds Ratio (OR)

یافته‌های جدول شماره ۲ نشان می‌دهد که با توجه به نتایج حاصل از آزمون رگرسیون لجستیک، متغیرهای تعهد به درمان و مصرف داروی TNF.inhibitors بر رمیشن بلندمدت بیماران تأثیر معناداری دارند (P<۰/۰۵). همچنین با توجه به مقادیر OR، شانس رمیشن بلندمدت در بین بیمارانی که تعهد به درمان داشته‌اند، نزدیک به ۳ برابر بیمارانی است که تعهد به درمان نداشته‌اند؛ همچنین رمیشن بلندمدت در بیمارانی که مصرف داروی TNFα inhibitors نداشته‌اند، ۲/۵۹ برابر (۱÷۰/۳۸۶) بیمارانی است که داروی مذکور را مصرف می‌کرده‌اند.

جدول شماره ۳- عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی بیماران

	متغیر		پیش‌آگهی*		p (Crude)	p **** (Adjusted)	نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)
			ضعیف	نرمال			
	جنس	مرد	(۲۲/۶) ۲۱	(۷۷/۴) ۷۲	۰/۰۷۳**	–	–
		زن	(۳۲/۹) ۱۱۲	(۶۷/۱) ۲۲۸			
	سن		۵۴/۱۲±۹۲/۶۶	۵۲/۱۲±۰۴/۴۱	۰/۰۲۷***	–	–
	BMI	کمتر از ۳۰	(۲۹/۳) ۸۱	(۷۰/۷) ۱۹۵	۰/۴۷۸**	–	–
		۳۰ به بالا	(۳۳/۱) ۵۲	(۶۶/۹) ۱۰۵			
	مصرف سیگار	دارد	(۲۱/۷) ۵	(۷۸/۳) ۱۸	۰/۴۶۷**	–	–
		ندارد	(۳۱/۲) ۱۲۸	(۶۸/۸) ۲۸۲			
	سنّ شروع بیماری		۴۴/۱۳±۷۲/۵۱	۴۵/۱۲±۶۸/۸۶	۰/۴۸۰***	–	–
	طول مدت بیماری		۱۱/۷±۱۹/۰۳	۷/۴±۳۶/۶۹	۰/۰۰۰***	۰/۰۰۰	۱/۱۱۷ (۱/۱–۱۶۶/۰۷۰)
مدل اوّل	DAS28 در اوّلین مراجعه	رمیشن	(۹/۱) ۱	(۹۰/۹) ۱۰	۰/۰۰۰**	–	–
		خفیف	(۲۲/۶) ۷	(۷۷/۴) ۲۴		–	–
		متوسط	(۲۴/۱) ۵۴	(۷۵/۹) ۱۷۰		۰/۰۰۰	۰/۴۲۲ (۰/۰–۶۶۹/۲۶۶)
		شدید	(۴۲/۵) ۷۱	(۵۷/۵) ۹۶		طبقه مرجع	–
	RF	مثبت	(۳۰/۳) ۸۶	(۶۹/۷) ۱۹۸	۰/۸۷۲**	–	–
		منفی	(۳۱/۵) ۴۷	(۶۸/۵) ۱۰۲			
	antiCCP	مثبت	(۳۲/۰) ۱۰۲	(۶۸/۰) ۲۱۷	۰/۴۰۶**	–	–
		منفی	(۲۷/۲) ۳۱	(۷۲/۸) ۸۳			
	antiMCV	مثبت	(۳۰/۲) ۸۴	(۶۹/۸) ۱۹۴	۰/۸۴۷**	–	–
		منفی	(۳۱/۶) ۴۹	(۶۸/۴) ۱۰۶			
	تأخیر در درمان اوّلیه	بله	(۳۲/۶) ۱۰۰	(۶۷/۴) ۲۰۷	۰/۲۳۳**	–	–
		خیر	(۲۶/۲) ۳۳	(۷۳/۸) ۱۰			
مدل دوم	درگیری سیستمیک	دارد	(۳۶/۴) ۱۲	(۶۳/۶) ۲۱	۰/۵۹۲**	–	–
		ندارد	(۳۰/۳) ۱۲۱	(۶۹/۸) ۲۷۹			
	رژیم درمانی	Monotherapy	(۷۰/۰) ۷	(۳۰/۰) ۳	۰/۰۲۴**	طبقه مرجع	–
		Double therapy	(۲۹/۸) ۱۲۵	(۷۰/۲) ۲۹۵		۰/۰۰۵	۰/۱۰۷ (۰/۰–۵۰۴/۰۲۳)
		Triple therapy	(۳۳/۳) ۱	(۶۶/۷) ۲		–	–
	تعهد به درمان	بله	(۲۷/۸) ۹۳	(۷۲/۲) ۲۴۲	۰/۰۱۹**	–	–
		خیر	(۴۰/۸) ۴۰	(۵۹/۲) ۵۸			
	مصرف داروی MTX	بله	(۳۰/۳) ۱۲۸	(۶۹/۷) ۲۹۴	۰/۴۵۸**	–	–
		خیر	(۴۵/۵) ۵	(۵۴/۵) ۶			
	مصرف داروی TNF.inhibitors	بله	(۵۲/۵) ۲۱	(۴۷/۵) ۱۹	۰/۰۰۳**	۰/۰۴۵	۲/۱۸۵ (۴/۱–۶۹۱/۰۱۷)
		خیر	(۲۸/۵) ۱۱۲	(۷۱/۵) ۲۸۱			
	رمیشن بلندمدت	بله	(۲۸/۱) ۹۷	(۵۹/۱) ۵۲	۰/۰۲۰**	–	–
		خیر	(۴۰/۹) ۳۶	(۷۱/۹) ۲۴۸			
	تجربه حداقل یکبار عود	بله	(۳۴/۰) ۱۰۷	(۶۶/۰) ۲۰۸	۰/۰۰۹**	–	–
		خیر	(۱۷/۶) ۱۶	(۸۲/۴) ۷۵			
		همیشه فعال	(۳۷/۰) ۱۰	(۶۳/۰) ۱۷			

* بیمارانی که حداقل یکی از پیامدهای اورزیون، دفورمیتی یا ناتوانی برایشان رخ داده بود، به‌عنوان پیش‌آگهی ضعیف در نظر گرفته شدند.

** Chi-squared test/ *** Independent t-test/ **** Logistic regression

یافته‌های جدول شماره ۳ نشان می‌دهد که با توجه به نتایج حاصل از آزمون رگرسیون لجستیک، متغیرهای طول مدت بیماری، DAS28 در اوّلین مراجعه (متوسط در مقایسه با شدید)، رژیم درمانی (Double therapy در مقایسه با Monotherapy) و مصرف داروی TNF.inhibitors بر پیش‌آگهی بیماران تأثیر معناداری دارند (P<۰/۰۵). همچنین با توجه به مقادیر OR، با افزایش یک واحد (سال) در طول مدت بیماری، شانس پیش‌آگهی ضعیف در بیماران ۱/۱۱۷ برابر افزایش می‌یابد؛ شانس پیش‌آگهی ضعیف در بین بیمارانی که فعالیت بیماری در آن‌ها در ابتدای مراجعه شدید بوده است، ۲/۳۶۹ (۱÷۰/۴۲۲) برابر بیمارانی است که فعالیت بیماری در آن‌ها متوسط بوده است؛ همچنین شانس پیش‌آگهی ضعیف در بین بیمارانی که رژیم درمانی آن‌ها تک‌دارویی بوده است، ۹/۳۴۶ (۱÷۰/۱۰۷) برابر بیمارانی است که رژیم درمانی دو دارویی داشته‌اند؛ مضاف بر این، خطر پیش‌آگهی

ضعیف در بیمارانی که مصرف داروی TNFα inhibitors داشته‌اند، ۲/۱۸۵ برابر بیمارانی است که داروی مذکور را مصرف نمی‌کرده‌اند.

بحث

در این مطالعه مشخص شد که نزدیک به ۸۰ درصد از بیماران در طول پیگیری، رمیسیون بلندمدت را تجربه کرده‌اند. در مطالعه Woude که ۴۵۴ بیمار همراه با ۸۹۵ بیمار از مطالعه دیگری نیز مورد بررسی قرار گرفت، رمیسیون کامل در ۶۸ بیمار از ۴۵۴ بیمار و ۸۴ بیمار از ۸۹۵ بیمار رخ داد [۱۸]. تفاوت در ژنتیک بیماران، عدم مصرف سیگار و شیوع پایین‌تر آنتی‌بادی‌های مرتبط با پیش‌آگهی بد در بیماران مطالعه ما می‌تواند اختلاف نتایج این دو مطالعه را توجیه کند. همچنین در مطالعه حاضر مشخص شد که شانس پیش‌آگهی ضعیف در بین بیمارانی که فعالیت بیماری در آن‌ها در ابتدای مراجعه شدید بوده است، به مراتب بیشتر از بیمارانی است که فعالیت بیماری در آن‌ها متوسط بوده است. در پژوهش انجام‌شده توسط Hamann نشان داده شد که فعالیت بیشتر بیماری در زمان شروع و تعداد مفاصل حساس با کاهش احتمال دستیابی به بهبود پایدار همراه است [۲۵]. در مطالعه Möttönen مشخص شد که فعالیت بالینی بالای بیماری در ابتدا و مثبت‌بودن فاکتور روماتوئید به‌ویژه در یک‌سال پس از شروع درمان، بهترین پیش‌بینی‌کننده پیش‌آگهی ضعیف در اوایل RA است. با این‌حال تأکید شده که از نظر بالینی، نتیجه بیماری یک فرد مبتلا به RA را نمی‌توان با روش‌های فعلی به اندازه کافی پیش‌بینی کرد [۲۶]. در مطالعه Chehata همچنین رابطه مهمّی بین فعالیت بالای بیماری در RA و مرگ‌ومیر نشان داده شد. سطح پایینی از فعالیت بیماری در اوّلین سال پس از پیگیری بیمار، با بقای بهتر در این گروه از بیماران RA همراه بود. این می‌تواند به‌دلیل کنترل درمانی بهتر بیماری باشد. یافته‌های فوق نشان می‌دهد که کنترل مداوم فعالیت بیماری نه‌تنها کیفیت، بلکه طول عمر را نیز بهبود می‌بخشد [۲۷]. در مطالعه Wasserman نیز شانس بهبودی بیشتر با فعالیت پایین‌تر بیماری مرتبط بوده است [۲۸]. نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعات فوق همسو می‌باشد. همچنین در مطالعه حاضر مشخص شد که با افزایش یک سال به طول مدت بیماری، شانس پیش‌آگهی ضعیف در بیماران افزایش می‌یابد. در مطالعه Green قوی‌ترین پیش‌بینی‌کننده بیماری مداوم، مدت بیماری بیش از ۱۲ هفته بود. فاکتور روماتوئید نیز به میزان کمتر در پیش‌بینی آینده بیماری دخالت داشت. برخی از بیمارانی که معیارهای طبقه‌بندی ACR برای آرتریت روماتوئید را داشتند و مدت بیماری آن‌ها کوتاه بود، با پیش‌آگهی عالی همراه بودند. بنابراین، ۱۲ هفته ممکن است مدت‌زمان مناسب‌تری برای استفاده از معیارهای طبقه‌بندی RA باشد [۲۹]. گرچه در مطالعه Van Nies تأکید شده که ارتباط بین مدت‌زمان علائم و پایداری RA خطی نیست [۳۰]. در مطالعه Nilsson تفاوت‌های عمده وابسته به سن و جنس در پیش‌آگهی RA، ۸ سال پس از تشخیص وجود داشت، اما این‌که آیا این تفاوت‌ها به‌دلیل فنوتیپ بیماری یا درمان هستند، مشخص نیست [۳۱]. در مطالعه Wasserman تأکید شده که طول مدت کوتاه‌تر بیماری با بهبودی بیشتر همراه بوده است [۲۸]. گرچه به‌طور کلی نتایج تحقیق حاضر با مطالعات فوق همسو می‌باشد، ولی در مطالعه حاضر، مدت مشخصی برای مرزبندی پیش‌آگهی خوب و بد تعیین نشد. در مطالعه حاضر همچنین مشخص شد که شانس پیش‌آگهی ضعیف در بین بیمارانی که رژیم درمانی آن‌ها مونوتراپی بوده است، بیشتر از بیمارانی است که رژیم درمانی ترکیبی داشته‌اند. یافته‌های مطالعه Emery مزایای درمان با DMARD های بیولوژیک را در ترکیب با DMARD های مرسوم نشان می‌دهد. همچنین مشخص شد که درمان ترکیبی عوامل فوق مؤثرتر از مونوتراپی با هرکدام از DMARD های بیولوژیک و مرسوم بود [۳۲]. گرچه مونوتراپی با DMARD و مونوتراپی توسط عوامل بیولوژیکی می‌توانند درمان اوّلیه در شروع RA باشند، با این‌حال بسیاری از محققان درمان ترکیبی را مؤثرترین درمان در شروع بیماری RA می‌دانند، به‌ویژه اگر فاصله درمان از آغاز بیماری بیش از ۴ ماه باشد. درمان ترکیبی عوامل بیولوژیک مانند آدالیمومب همراه با متوترکسات ممکن است باعث بهبودی در بسیاری از بیماران مبتلا به RA شود. این یک روش انتخابی در بیماران با پیش‌آگهی نامطلوب است [۳۳]. چندین مطالعه ترکیبی با متوترکسات توسط Weinblatt انجام شد که موفق‌ترین آن‌ها، مواردی بودند که متوترکسات را با سیکلوسپورین و یا با هیدروکسی‌کلروکین و سولفاسالازین ترکیب کردند. در این مطالعات، درمان ترکیبی بهتر از مونوتراپی بود. البته گزارشات منفی از مطالعات ترکیبی نیز وجود دارد، اما چندین مورد از این مطالعات از دوزهای کمتر یا پایین‌تر از محدوده درمانی متوترکسات در درمان ترکیبی استفاده کرده‌اند [۳۴]. در مطالعه Kalden مشخص شد که لفلونومید هنگامی‌که به متوترکسات یا DMARD دیگر اضافه شود، مؤثر بوده، به‌خوبی تحمل می‌شود [۳۵]. مطالعه مشاهده‌ای Albers برروی گروهی از بیماران مبتلا به RAتأیید می‌کند که درمان تهاجمی اوّلیه نه‌تنها منجر به کاهش سریع‌تر فعالیت بیماری می‌شود، بلکه در درازمدت پیشرفت رادیوگرافی کمتری را نیز به دنبال دارد [۳۶]. در مطالعه Hua

کورتیکواستروئیدهای با دوز کم همراه با متوترکسات و هیدروکسی‌کلروکین به‌طور قابل‌توجهی بیماری را بهبود بخشیده، نتایج بالینی و رادیولوژیکی آن در بیماران مبتلا به مراحل اوّلیه RA، نسبت به ترکیب دارونما، متوترکسات و هیدروکسی‌کلروکین بدون افزایش عوارض جانبی، برتری دارد [۳۷]. همچنین در مطالعه حاضر مشخص شد که شانس پیش‌آگهی ضعیف در بیمارانی که مصرف عوامل مهارکننده فاکتور نکروز تومور آلفا (TNFα inhibitors) داشته‌اند، بیشتر از بیمارانی است که داروی مذکور را مصرف نمی‌کرده‌اند. در مطالعه Wasserman تأکید شده که بیماران مبتلا به RA سه تا ۱۲ سال کمتر از جمعیت عمومی زندگی می‌کنند. درمان‌های بیولوژیکی نسبتاً جدید ممکن است پیشرفت آترواسکلروز را معکوس کرده، طول عمر بیماران مبتلا به RA را افزایش دهد [۲۸]. در مطالعه Emery برتری توسیلیزوماب در مقایسه با مونوتراپی آدالیموماب در کاهش علائم و نشانه‌های RA در بیمارانی که عدم تحمل به متوترکسات داشته یا متوترکسات در آن‌ها بی‌اثر یا نامناسب تلقی می‌شد، نشان داده شد [۳۸]. همچنین در مطالعه دیگری توسط همین محقق مزایای مونوتراپی با DMARD های بیولوژیک مطرح شده است. همچنین مشخص شد که مونوتراپی با DMARD های بیولوژیک به‌طور کلی مؤثرتر از مونوتراپی با DMARD های استاندارد بود [۳۲]. درمان‌های بیولوژیکی جدید به‌طور کلی بیماری را درمان نمی‌کنند و در حال حاضر بار مالی قابل‌توجهی را به بیمار تحمیل می‌نمایند. بنابراین می‌توان امیدوار بود که بینش‌های جدید در زمینه پاتوفیزیولوژی به ما این امکان را بدهد که به هدف نهایی پیشگیری از RA دست یابیم [۳۹]. در مطالعه Jin بر این نکته تأکید شده که اثرات عوامل ضد TNF-α در بیماران RA پیچیده است و انتخاب مناسب عوامل ضد TNF-α و استراتژی درمانی بهینه باید در مطالعات پیگیری طولانی‌مدت مورد بررسی قرار گیرد [۴۰]. در مطالعه Lipsky در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید که علیرغم درمان با متوترکسات همیشه فعال بودند، دوزهای مکرر اینفلکسیماب در ترکیب با متوترکسات مزایای بالینی را به همراه داشته، پیشرفت آسیب مفصلی را متوقف کرد [۴۱]. همین‌طور که مشخص است برخلاف مطالعه حاضر در اکثر مطالعات کاربرد عوامل ضد **TNF-α** موفقیت‌آمیز بوده است که علت آن را می‌توان شروع دیرهنگام این داروها در بیماران مطالعه ما عنوان کرد. گرچه در مطالعه Hamann به تأثیر منفی ویژگی‌های بالینی و جمعیت‌شناختی خاص بر احتمال دستیابی به پاسخ مطلوب در درمان ضد TNFα اشاره شده است [۲۵]؛ در مطالعه حاضر ارتباطی بین فاکتور روماتوئید، Anti CCP و Anti MCV با پیش‌آگهی و ایجاد رمیسیون یافت نشد. در مطالعه Alemao افزایش تیترهای فاکتور روماتوئید و آنتی‌بادی‌های ضدپروتئین سیترولینه (ACPA/RF) به‌طور مستقل با افزایش مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به RA همراه بود و در بیماران تحت درمان با DMARD های استاندارد اما نه با DMARD های بیولوژیک ادامه داشت [۴۲]. در مطالعه Choi بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید سرونگتیو در مقایسه با بیماران سروپوزیتیو دارای بیماری فعال‌تر و آسیب رادیوگرافی مشابه هستند؛ اگرچه بیماران سرونگتیو پاسخ بهتری به درمان نشان دادند [۴۳]. در مطالعه Derksen تأکید شده که نقش ACPA در تخریب استخوان و آرترالژی است. با این‌حال، علیرغم توصیف عملکردهای مؤثر این آنتی‌بادی‌ها، هنوز مشخص نیست که آیا آن‌ها مستقیماً به پاتوژنز بیماری و التهاب مفصل کمک می‌کنند یا خیر [۳۹]. در مطالعه Wasserman نیز عدم مثبت‌شدن فاکتور روماتوئید و Anti CCP با بهبودی بیشتر همراه بوده است [۲۸]. تفاوت نتایج مطالعه حاضر با مطالعات ذکرشده را می‌توان در اختلافات ژنتیکی، کیفیت کیت‌های آزمایشگاهی و شیوع بالاتر این آنتی‌بادی‌ها در بیماران مراکز ما جستجو کرد. در مطالعه حاضر مشخص شد که رمیسیون بلندمدت در بین بیمارانی که تعهد به درمان داشته‌اند، ۱/۳ برابر بیمارانی است که تعهد به درمان نداشته‌اند. در مطالعه Li نشان داده شد که بیماران RA با پایبندی بیشتر به دارو، تمایل به فعالیت بیماری کمتری دارند [۴۴]. در مطالعه Nakagawa ارتباط معنی‌داری بین افزایش پایبندی به دارو و کاهش شعله‌ور شدن بیماری در بیماران مبتلا به دوره کوتاهی از بیماری RA نشان داده شد [۴۵]. در مطالعه Oh مشخص شد که به‌ویژه در اوایل سیر بیماری RA بیماران وابسته به دارو تمایل داشتند که فعالیت بیماری کمتری داشته باشند، در حالی‌که بیماران غیروابسته به دارو با عدم پاسخ و میزان شعله‌ور شدن بیشتر بیماری همراه بودند. بنابراین تأکید شد که بهبود پایبندی برای افزایش پاسخ درمانی و کاهش شعله‌ور شدن بیماری ضروری است [۴۶]. همسویی نتایج مطالعه حاضر با مطالعات فوق و کتاب‌های مرجع به تأثیر داروهای جدید براساس مهار مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک برمی‌گردد [۱].

در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین استعمال سیگار، جنسیت بیمار و چاقی با پیش‌آگهی بیماری وجود نداشت. در مرور انجام‌شده توسط Chang ارتباط احتمالی بین سیگارکشیدن و افزایش پاسخ به درمان در بیماران آرتریت روماتوئید مطرح شد. در این مرور همچنین ذکر شده که پاسخ‌های بالینی به داروهای ضد TNF که برای درمان RA استفاده می‌شود، ممکن است تحت‌تأثیر سیگارکشیدن قرار گیرد. تأثیر سیگارکشیدن بر پیشرفت

رادیوگرافی RA به‌خوبی اثبات نشده و بحث‌برانگیز است. دی‌روی و همکاران گزارش دادند که تأثیر سیگار کشیدن بر آسیب مفصل ازطریق ACPA انجام می‌شود و سیگارکشیدن یک عامل خطر مستقل برای پیشرفت رادیولوژی در RA نیست. با این‌حال، یک مطالعه اخیر نشان داد که سیگارکشیدن یک عامل خطر مستقل قوی برای پیشرفت رادیوگرافی در اوایل RA است [۴۷]. در مطالعه حاضر اغلب بیماران، غیرسیگاری بودند و کشیدن سیگار تأثیر معنی‌داری در پیش‌آگهی و پس‌رفت بیماری نداشت. این تفاوت‌ها ممکن است به عوامل متعددی مانند برآورد میزان سیگارکشیدن به روش کمّی، دوره اندازه‌گیری آسیب رادیوگرافی، جنسیت یا وجود آنتی‌بادی‌های خودی مربوط باشد. در مطالعه Cook و همکاران مشخص شد که جنس مؤنث و چاقی به‌عنوان عوامل غیروابسته پیش‌بینی‌کننده رمیسیون کامل و متوسط می‌باشند. این مطالعه نشان داد که در زنان، چاقی باعث سختی در رسیدن به رمیسیون می‌شود [۱۶]. تفاوت در مکانیسم‌های ایمونوژنتیک بین بیماران مطالعه حاضر با پژوهش فوق، میزان پایین‌تر اندکس توده بدنی در بیماران مطالعه حاضر نسبت به مطالعه Cook می‌تواند توجیه‌گر اختلافات در این نتایج باشد. در مطالعه Wasserman مشخص شد که بهبودی در بین مردان و نیز در افراد غیرسیگاری مبتلا به آرتریت روماتوئید بیشتر بوده است [۲۸]. تفاوت نتیجه این مطالعه با مطالعه حاضر به شیوع پایین‌تر بیماری در بین مردان در مطالعه ما نسبت به مطالعه مذکور و اختلافات ژنتیکی بین شرکت‌کنندگان دو مطالعه مربوط می‌شود.

نتیجه‌گیری

با افزایش طول مدت بیماری، شانس پیش‌آگهی ضعیف در بیماران افزایش می‌یابد. همچنین شانس پیش‌آگهی ضعیف در بین بیمارانی که فعالیت بیماری در آن‌ها در ابتدای مراجعه شدید بوده به مراتب بیشتر از بیمارانی است که فعالیت بیماری در آن‌ها متوسط بوده است؛ ازطرفی پیش‌آگهی بیمارانی که از رژیم درمانی ترکیبی استفاده کرده‌اند، بهتر از بیمارانی است که رژیم تک‌دارویی داشته‌اند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشکده و دانشگاه علوم پزشکی کاشان به خاطر حمایت‌های مالی و معنوی ایشان تقدیر و تشکر می‌شود.

References:

[1] Longo DL. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
[2] Nelson NL, Churilla JR. Massage Therapy for Pain and Function in Patients With Arthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. ***Am J Phys Med Rehabil*** Association of Academic Physiatrists. 2017.
[3] Pisetsky DS. Advances in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Costs and Challenges. ***N C Med*** 2017; 78(5): 337-40.
[4] Cramer H, Lauche R, Langhorst J, Dobos G. Yoga for rheumatic diseases: a systematic review. ***Rheumatology (Oxford)*** 2013; 52(11): 2025-30.
[5] Challal S, Minichiello E, Boissier MC, Semerano L. Cachexia and adiposity in rheumatoid arthritis. Relevance for disease management and clinical outcomes. ***Joint Bone Spine*** 2016; 83(2): 127-33.
[6] Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, Eksteen B, Barnabe C. Impact of obesity on remission and disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. ***Arthritis Care Res*** 2017; 69(2): 157-65.
[7] Lin E, Limper AH, Moua T. Obliterative bronchiolitis associated with rheumatoid arthritis: analysis of a single-center case series. ***BMC Pulm Med*** 2018; 18(1): 105.
[8] Sumer EU, Schaller S, Sondergaard BC, Tanko LB, Qvist P. Application of biomarkers in the clinical development of new drugs for chondroprotection in destructive joint diseases: ***a Review J Biomark*** 2006; 11(6): 485-506.
[9] Nakajima A. Application of cellular genetherapy for rheumatoid arthritis. ***Mod Rheumatol*** 2006; 16(5): 269-75.
[10] Noguchi H. [Application of chimeric and humanized antibodies to autoimmune diseases therapy]. ***Nihon Rinsho Japanese J Clin Med*** 1997; 55(6): 1549-56.
[11] Hayashi H, Fujimaki C, Tsuboi S, Matsuyama T, Daimon T, Itoh K. Application of fluorescence polarization immunoassay for determination of methotrexate-polyglutamates in rheumatoid arthritis patients. ***Tohoku J Exp Med*** 2008; 215(1): 95-101.
[12] Fujii T. [111th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Symposium: 1. Immunity and diseases in internal medicine; 2. Frontier of pathophysiology and treatment; 3. Pathophysiology and the recent treatment of rheumatoid arthritis]. ***Nihon Naika Gakkai Zasshi*** 2014; 103(9): 2111-5.
[13] Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology

recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. ***Arthritis Care Res (Hoboken)*** 2012; 64(5): 625-39.
[14] Van Riel PL, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. ***Clin Exp Rheumatol*** 2016; 34(5 Suppl 101): S40-4.
[15] Smolen J, Aletaha D. Assessment of rheumatoid arthritis activity in clinical trials and clinical practice. ***UpTo Date*** Retrieved Apr 17, 2020.
Available at: https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-rheumatoid-arthritis-activity-in-clinical-trials-and-clinical-practice
[16] Cook MJ, Diffin J, Scire CA, Lunt M, MacGregor AJ, Symmons DP et al. Predictors and outcomes of sustained, intermittent or never achieving remission in patients with recent onset inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. ***Rheumatology (Oxford)*** 2016; 55(9): 1601-9.
[17] Esalatmanesh K, Fayyazi H, Esalatmanesh R, Khabbazi A.The association between serum levels of growth differentiation factor-15 and rheumatoid arthritis activity. ***Int J Clin Pract*** 2020; 74(9): e13564.
[18] Furst DE, Pangan AL, Harrold LR, Chang H, Reed G, Kremer JM et al. Greater likelihood of remission inrheumatoid arthritis patients treated earlier in the disease course: results from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America registry. ***Arthritis Care Res (Hoboken)*** 2011; 63(6): 856-64.
[19] van der Woude D, Young A, Jayakumar K, Mertens BJ, Toes RE, van der Heijde D, et al. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: results from two large early arthritis cohorts. ***Arthritis Rheumatol*** 2009; 60(8): 2262-71.
[20] Nadrian H, Morovati SM, Mirzaei A, Bahmanpur K, Moradzadeh R, Shariati AM. Relationship Between Quality of Life, Health Status and Self-care Behaviors in patients. ***J Ilam Uni Med Sci*** 2011; 19(2): 15-25.
[21] Khalvat A, Rostamian A, Najafizadeh SR, Meysami A. The effect of stress on prognosis and treatment response in 100 Rheumatoid Arthritis patients. ***Tehran Univ Med J*** 2007; 65(5): 6-10.
[22] Vazquez I, Graell E, Gratacos J, Canete JD, Vinas O, Ercilla MG et al. Prognostic markers of clinical remission in early rheumatoid arthritis after two years of DMARDs in a clinical setting. ***Clin Exp Rheumatol*** 2007; 25(2): 231.
[23] Ebrahimian S, Salami A, Malek Mahdavi A, Esalatmanesh K, Khabbazi A, Hajialilo M. Can treating rheumatoid arthritis with disease-modifying anti-rheumatic drugs at the window of opportunity with tight control strategy lead to long-term remission and medications free remission in real-world clinical practice? A cohort study. ***Clin Rheumatol*** 2021 Jun 23.
[24] Esalatmanesh K, Loghman A, Esalatmanesh R, Soleimani Z, Khabbazi A, Mahdavi AM et al. Effects of melatonin supplementation on disease activity, oxidative stress, inflammatory, and metabolic parameters in patients with rheumatoid arthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. ***Clin Rheumatol*** 2021; 40(9): 3591-97.
[25] Hamann P, Holland R, Hyrich K, Pauling JD, Shaddick G, Nightingale A et al. Factors Associated with Sustained Remission in Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With Anti–Tumor Necrosis Factor. ***Arthritis Care Res*** 2017; 69(6): 783-93.
[26] Möttönen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Ilonen J, Hannonen P. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with "sawtooth" strategy. ***Ann Rheum Dis*** 1998; 57(9): 533-9.
[27] Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Mattey DL, Jones MA, Jones PW et al. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. ***Rheumatology*** 2001; 40(4): 447-52.
[28] Wasserman A. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. ***Am Fam Physician*** 2011; 84(11): 1245-52.
[29] Green M, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Wakefield R, Proudman S, Conaghan P et al. Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. Arthritis & Rheumatism: ***Official J Am College Rheumatol*** 1999; 42(10): 2184-8.
[30] Van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, Van Der Helm-Van Mil AH. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. ***Ann Rheum Dis*** 2015; 74(5): 806-12.
[31] Nilsson J, Andersson ML, Hafström I, Svensson B, Forslind K, Ajeganova S et al. Influence of Age and Sex on Disease Course and Treatment in Rheumatoid Arthritis. Open access rheumatology: ***Rev Res*** 2021; 13: 123.
[32] Emery P, Pope JE, Kruger K, Lippe R, DeMasi R, Lula S et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. ***Adv Ther*** 2018; 35(10): 1535-63.
[33] Sizova L. Approaches to the treatment of early rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs. ***Br J Clin Pharmacol*** 2008; 66(2): 173-8.

[34] Weinblatt ME. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: A Quarter Century of Development. ***Trans Am Clin Climatol Assoc*** 2013; 124: 16–25.
[35] Kalden JR, Smolen JS, Emery P, van Riel PL, Dougados M, Strand CV et al. Lefunomide in combination therapy. ***J Rheumatol Suppl*** 2004; 71: 25-30.
[36] Albers JM, Paimela L, Kurki P, Eberhardt KB, Emery P, van't Hof MA et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. ***Ann Rheum Dis*** 2001; 60(5): 453-8.
[37] Hua L, Du H, Ying M, Wu H, Fan J, Shi X. Efficacy and safety of low-dose glucocorticoids combined with methotrexate and hydroxychloroquine in the treatment of early rheumatoid arthritis: A single-center, randomized, double-blind clinical trial. ***Medicine*** 2020; 99(27).
[38] Emery P, Sebba A, Huizinga TW. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. ***Ann Rheum Dis*** 2013; 72(12): 1897-904.
[39] Derksen VF, Huizinga TW, Van Der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. ***Springer Berlin Heidelberg*** 2017; 39(4): 437-46.
[40] Jin J, Chang Y, Wei W. Clinical application and evaluation of anti-TNF-alpha agents for the treatment of rheumatoid arthritis. ***Acta Pharmacol Sin*** 2010; 31(9): 1133-40.
[41] Lipsky PE, van der Heijde DM, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. ***N Engl J Med*** 2000; 343(22): 1594-602.
[42] Alemao E, Bao Y, Weinblatt ME, Shadick N. Association of Seropositivity and Mortality in Rheumatoid Arthritis and the Impact of Treatment with Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Results from a Real-World Study. ***Arthritis Care Res*** 2020; 72(2): 176-83.
[43] Choi ST, Lee KH. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: a comparative study. ***PLoS One*** 2018; 13(4): e0195550.
[44] Li L, Cui Y, Yin R, Chen S, Zhao Q, Chen H et al. Medication adherence has an impact on disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. ***Patient Prefer Adherenc*** 2017; 11: 1343.
[45] Nakagawa S, Nakaishi M, Hashimoto M, Ito H, Yamamoto W, Nakashima R et al. Effect of medication adherence on disease activity among Japanese patients with rheumatoid arthritis. ***PLoS One*** 2018; 13(11): e0206943.
[46] Oh YJ, Park B, Moon KW. Effect of drug adherence on treatment outcome in Rheumatoid Arthritis. ***Int J Rheum Dis*** 2019; 26(4): 264-72.
[47] Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. ***Int J Mol Sci*** 2014; 15(12): 22279-95.