

# مطالعه ملح خوراکی طلا ( اورانوفین ) در درمان بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد در ايران ؛ نتايج اوليه پس از ۹ ماه درمان

دکتر جعفر فرقانی زاده\* ، دکتر محمدرضا صادقیان\*\*

دکتر فرامرز کتبیان\*\*\* ، دکتر محمد خیرخواه\*\*\*\*

دکتر فریبا احمدی\*\*\*\*\*

خلاصه

چون اورانوفین از سال ۱۹۷۶ به عنوان اولین ملح خوراکی طلا معرفی شده و تا کنون مطالعات در بیش از ۴۷۰۰ بیمار در کشورهای مختلف تأثیرات درمانی مشابه با املاح طلای تزریقی و عوارض کمتر از آن داشته است، این دارو در یک مطالعه بالینی برای درمان آرتريت روماتويد در بیماران ایرانی مورد بررسی قرار گرفت.

از ۲۸ بیماری که وارد مطالعه شدند ۲۱ بیمار یک دوره ۶ ماهه دارو را مصرف کردند. پارامترهای بالینی و فعالیت بیماری: یعنی معدل حساسیت مفاصل در مقابل فشار؛ معدل تورم مفاصل؛ زمان لازم برای پیمودن ۱۵ متر؛ و مدت خشکی صبحگاهی پس از ۶ ماه درمان بهبود قابل ملاحظه ای ( $P < 0.005$ ) را نشان دادند. اندازه گیری مجموع محیط مفاصل بین اولین بندهای انگشتان و بین بندهای شست ها و قدرت مشت کردن در دست چپ بدون تغییر بود ولی در دست راست تغییر نشان داد ( $0.01 < P < 0.005$ ) عوارض جانبی فقط به صورت عوارض پوستی مخاطی در دو بیمار مشاهده شد که سبب قطع دارو گردید. مطالعه تا مصرف یک سال دارو توسط بیماران ادامه خواهد داشت. با در نظر گرفتن مسائل مربوط به املاح طلای تزریقی، اورانوفین، در بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد، می تواند به عنوان یک داروی وقفه دهنده با سهولت بیشتری مورد مصرف قرار گیرد.

• متخصص بیماریهای داخلی و روماتیسمی (مرکز پزشکی ایران)

•• متخصص بیماریهای داخلی و روماتیسمی (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

••• متخصص علوم دارویی

•••• کارآموز مرکز پزشکی ایران

••••• دستیار فوق تخصص روماتولوژی مرکز پزشکی ایران

## مقدمه

بیماری پلی آرتريت روماتوئید یک بیماری مزمن و التهابی با علت ناشناخته است. میزان بروز آن را در بالغین تا ۳٪ تخمین زده اند (۱). این بیماری معمولاً در دهه سوم و چهارم عمر آغاز می شود ولی در بچه ها و یا در دهه هفتم و هشتم عمر هم دیده شده است.

به نظر می رسد که در آرتريت روماتوئید عیب اصلی در سیستم ایمنی بدن (لنفوسیت ها، مونوسیت ها و درشت خوارها یا ماکروفاژها) و یاخته های تشکیل دهنده سینوویوم (غشای زلالی) مفاصل گرفتار می باشد. بدین معنی که پادزهرسازی علیه ایمونوگلوبولین G به طور نابجا انجام می شود. به این ترتیب کمپلکس (هم بسته) ایمنی عمدتاً در حفره مفصلی تشکیل و باعث فعال شدن سیستم کمپلمان (مکمل) می شود.

در نتیجه، واکنش های التهابی به وجود می آید که از نظر بالینی در مفاصل به صورت درد، تورم و افزایش حرارت مفصلی (هیپرترمی) و کم شدن دامنه حرکات مفصلی تظاهر می کند. چون در جریان واکنش های التهابی آنزیم های پروتولیتیک آزاد می شوند، تخریب بافت های تشکیل دهنده مفصل و ساختمان های اطراف آن صورت می گیرد. سیر بیماری در بیماران مختلف متفاوت است. در ۲۰٪ بیماران، بیماری به صورت دوره ای اتفاق می افتد و در فواصل حملات فعالیت التهابی قابل ملاحظه ای وجود ندارد که این شکل خوش خیم بیماری است. در ۷۰٪ موارد بیماری سیر پیشرونده دارد و ممکن است در طی یک تا چند سال باعث تخریب مفاصل مبتلا شود و در ۱۰٪ بیماران بیماری سیر بدخیم دارد و در مدت کمتر از یک سال می تواند موجب تخریب مفاصل گردد (۲).

بیماری آرتريت روماتوئید بیماری کشنده ای نیست ولی بالقوه می تواند منجر به تخریب مفاصل و از کار افتادگی شود. با وجودی که سبب شناسی بیماری هنوز مشخص نیست و هنوز علاج قطعی بیماری شناخته نشده است مع هذا، با درمان های متعدد دارویی و غیر دارویی می توان تقریباً به همه بیماران تا اندازه زیادی کمک کرد و با یک برنامه ریزی درمانی صحیح و استفاده مداوم از تمام امکانات، اکثر بیماران قادر خواهند بود که زندگی فعالتر و راحت تری داشته باشند (۴۶). برنامه درمانی آرتريت روماتوئید را برای سهولت می توان به مراحل زیر تقسیم کرد (۳ و ۴):

مرحله ۱) قطعی کردن تشخیص بیماری، برآورد صحیح درجه فعالیت های التهابی و ارزیابی کلی بیمار. در این مرحله، براساس وضعیت بیمار برنامه درمانی وی باید تهیه شود و بیمار و اطرافیان از طبیعت بیماری آگاهی یابند؛ و در مورد برنامه درمانی وی توضیح کافی داده شود. در این مرحله باید تا حد امکان به پرسش های بیماران پاسخ داده شود.

مرحله ۲) مهار واکنش های التهابی از طریق داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، مُسکن ها و درمان های بدنی و حمایت های روانی و

تزیقات داخل مفصلی استروئیدها. انجام مراحل ۱ و ۲ در مورد تمام بیماران لازم است. داروهای این مرحله - یعنی داروهای ضد التهاب (آنتی انفلاماتور) - به داروهای خط اول نیز موسوم هستند.

مرحله ۳) به کار گرفتن داروهای که بر سیر بیماری تاثیر می گذارند (disease modifying agents) مانند کلروکین، پنی سیلامین و املاح طلا. این داروها تحت عنوان داروهای ضد روماتیسمی با تاثیر کند (SAARD یا slow-acting anti-rheumatic drugs) و یا داروهای مهار کننده بیماری (remittive agents) نیز نامیده می شوند. داروهای این مرحله به داروهای خط دوم نیز موسوم می باشند.

چنانچه پس از استفاده از داروهای فوق هنوز بیماری مهار نشده باشد می توان از اثر ایمونوسوپرسیو (کاهنده ایمنی) و داروهای سیتوتوکسیک، از قبیل آرتیوپرین، سیکلوفسفامید و متوترکسات و غیره استفاده نمود. در همین زمینه، می توان از داروهای دیگری نظیر لوامیزول به عنوان ایمونورگولا تور (تنظیم کننده ایمنی) و یا سولفاسالازین نام برد، همچنین می توان انواع درمان های دیگر را نظیر داپسون، کامپتو پریل، پرتودرمانی گره های لنفاوی، زهکشی مجرای لنفاوی صدری، پلاسما فز، لوکوفرز و انواع درمان هایی که به طور معمول به کار نمی روند و فقط جنبه تحقیقاتی دارند و تنها باید تحت نظر متخصص این بیماری و مراکز تحقیقاتی بر طبق برنامه های درمانی به کار روند، مد نظر داشت.

در مورد تجویز استروئید های عمومی، امروزه اکثر صاحب نظران معتقدند که این نوع درمان برای آرتريت روماتوئید، بدون عوارض خارج مفصلی بایستی پس از تجویز داروهای تغییر دهنده سیر بیماری و حتی ایمونوسوپرسیوها فقط در بعضی بیماران که محتاج به کار کردن هستند، مصرف شود (۳).

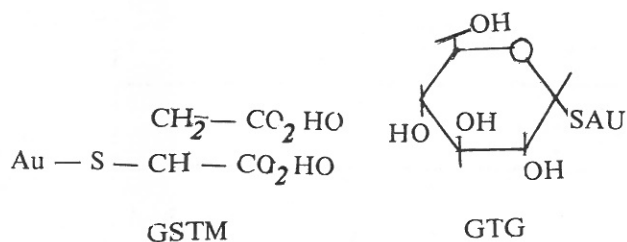
مرحله ۴) انجام درمان های نوتوانی برای بیمار معلولی که معلولیت وی ناشی از تخریب مفصلی است، شامل موارد زیر است: انواع درمان های جراحی؛ استفاده از وسایل کمکی نظیر عصا، چوب زیر بغل اسپلینت های مختلف؛ و فیزیوتراپی (ورز درمانی).

مرحله ۵) پیگیری مرتب بیمار و بررسی برنامه درمانی، با توجه به عوارض درمان و مشکلات خاص هر بیمار.

اجرای مراحل ۴ و ۵ ممکن است از ابتدای درمان در مورد هر بیمار و در هر زمان مورد لزوم پیدا کند.

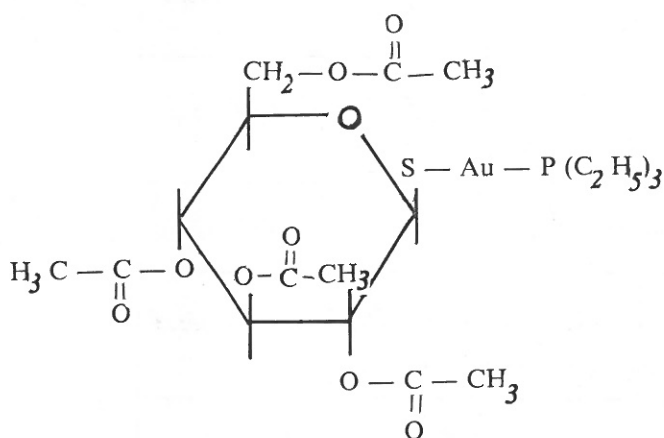
نظر به اینکه داروی مورد تحقیق این مقاله ملح خوراکی طلا (اورانوفین) می باشد مختصری در مورد تاریخچه طلا درمانی (chrysotherapy) و مسائل مربوط به آن، در آرتريت روماتوئید اشاره

درشت خوارهای سینیویوم (غشای زلالی) تجمع می یابد و اعمال آنها را



### اوروتیوگلوکز

(Myocrisine) Aurothiomalate (Solganal) Aurothioglucose



### اورانوفین

(Auranofin) Triethylphosphine gold thioglucose tetra — acetate

#### شکل ۱. فرمول و نام شیمیایی بعضی از املاح طلا

متوقف می کند. اثرات دیگر املاح طلا شامل تداخل با اعمال کمپلمان (مکمل)، سنتز پادتن، پرولیفراسیون (تکثیر) لنفوسیت ها و عمل بیگانه خواری (فاگوسیتوز) می باشد (۴۴، ۴۵، ۴۶ و ۴۷).

انواع املاح طلا که در کشورهای مختلف برای درمان آرتريت روماتوئید مصرف می شود در جدول ۱ آمده است.

املاح تزریقی طلا که در چند سال اخیر در ایران رایج بوده است عبارتند از: اوروتیومالات، اوروتیوگلوکز و اوروتیوپروپانول سولفات (آلوکریزین) (۴۴). اکنون در طرح ژنریک ایران فقط اوروتیومالات موجود است.

تا سال ۱۹۷۶ برای درمان این بیماری املاح طلا فقط به صورت تزریقی وجود داشت. اولین ملح خوراکی طلا در سال ۱۹۷۶ با ترکیب تری اتیل فسفین اوروتیو گلوکز ترااستات (اورانوفین) ساخته شد (۳۹، ۴۱).

اورانوفین از یک مولکول طلا و ۲ لیگاند تشکیل شده که یکی ۴،۳،۲، ۶، ۴، ۳، ۲ ترااستیل - ۱ - تیو - بتا - د - گلوکز پیرانوز و دیگری گروه

می شود.

املاح طلا از چندین قرن پیش جهت درمان بیماریهای گوناگون به مصرف می رسیده اند. در سال ۱۸۹۰، روبرت کوخ اثر توبرکولواستاتیک سیانید طلا را ثابت کرد و در سال ۱۹۲۰ املاح طلا در درمان پولی - آرتريت روماتوئید به کار رفت (با فرض بر این که میکوبا کتریوم توبرکولوز در پاتوفیزیولوژی بیماری نقش داشته باشد) و بعداً هم به تجربه ثابت شد که این املاح می تواند روی بیماری آرتريت روماتوئید اثر مهار کننده داشته باشند. لاند (Lande) در سال ۱۹۲۷ برای اولین بار درمان آرتريت روماتوئید با املاح طلا (اوروتیو گلوکز) را به ثبت رساند (۵). فورستیه (Forestier) نیز در سال ۱۹۲۹ املاح طلا را در درمان آرتريت روماتوئید به کار گرفت (۴).

مسمومیت زیادی که با مصرف دوزهای بالای دارو (۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم هر بار) ایجاد می شد، سبب گردید که برای مدتی از مصرف این دارو کاسته شود. به هر حال، در زمان حاضر املاح طلا، در درمان آرتريت روماتوئید و بعضی از بیماریهای مربوط به آن جای مهمی پیدا کرده اند (۳۸). کمیته تحقیقاتی شورای عالی روماتیسم انگلستان (۶) و کمیته کلیسک های همکار، مربوط به انجمن روماتیسم آمریکا (۷) تأثیرات درمانی طلا در آرتريت روماتوئید را تأیید کرده اند.

طلا یکی از فلزاتی است که در طبیعت به صورت آزاد وجود دارد و خاصیت ترکیبی بسیار کمی با سایر عناصر دارد. این فلز تنها فلزی است که با اکسیژن و یا گوگرد در هیچ درجه حرارتی ترکیب نمی شود (۸). با توجه به ساختمان الکترونی طلا، این فلز می تواند حالات مختلفی از اکسید شده را به خود بگیرد که شایعترین آنها عبارتند از Au(I), Au(0) که فرمول آن Et<sub>3</sub>PAuCl می باشد. بعضی از املاح طلا که امروزه در درمان آرتريت روماتوئید مصرف می شوند (اوروتیومالات، اوروتیو گلوکز، اورانوفین) از نوع Au(I) می باشند (شکل ۱).

فلز طلا در دوران باستان برای درمان خارش دستها به کار می رفته است. طلای رادیواکتیو (Au<sup>۱۹۸</sup>) برای درمان ترشحات جنب و صفاق به کار رفته و در مفاصل بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید تزریق گردیده است (۹).

طلا درمانی امروزه رایجترین نوع درمان دارویی مهار کننده آرتريت روماتوئید است که تأثیر متوقف کننده آن بر روی ضایعات غضروف از طریق پرتونگاری به اثبات رسیده است (۹، ۱۰).

بسیاری از روماتولوژیست ها، اکنون املاح طلا را قبل از مصرف کلروکوئین و یا پنی سیلامین تجویز می کنند، زیرا به طور کلی اثر درمانی آن از کلروکوئین بیشتر و عوارض آن از پنی سیلامین کمتر است (۴۶).

نحوه تأثیر املاح طلا بر بیماری آرتريت روماتوئید هنوز دقیقاً مشخص نشده است ولی مصرف آن در بیماران، باعث کاهش عیار کامل روماتوئید و غلظت ایمونوگلوبولین ها می گردد. املاح طلا در لیزوزوم های

جدول ۱. املاح طلا

نام تجارتي	نام ژنريک
(Myochryesine) ميوکريزين	(Gold Sodium Thiomalate)
(Solganal) سولگانال	اوروتيو گلوکز (Aurothioglucose)
(Lauron) لاورون	اوروتيو گليکو آميليد (Gold Thioglycoamilid)
سانوکريزين - سيريسالين (Sanochryesine—risalbine)	اوروتيو سولفيټ سديم (وريدي) (Gold Sodium Thiosulfate — I.V.)
(Arol—Sulfide) اورول سولفيد	اوروسولفيد کولوئيدی (خوراکی - وريدي) (Colloidal Gold Sulfide — oral, I.V.)
(Myoral) ميورال	اوروتيو گليکولات کلسيم (Calcium Aurothioglycolate)
(Triphal) تريفال	اوروتيو بنزيميدازول کارباکسيلک اسيد (وريدي) (Sodium Aurothiobenzimidazole Carbaxylic Acid I.V.)
(Parmanil) پارامانيل	متيل گلوکاميد اوروتيو ديگليکوليک اسيد (Methylglucamid of Aurothiodiglycollic Acid)
(Lopion) لوبيون	اوروليل تيوريا بنزوات سديم (وريدي) (Sodium Auroallythiourea benzoate I.V.)
(Allochryesine) آلوکريزين	اوروتيو پروپانول سولفانات (Sodium Aurothiopropanol Sulfanate)
(Aurocein) اوروسين	سولفيدريل اورونفتيل تري سولفو کربونيوم (Sulfidryl Gold Naphthyl Trisulfocarbanium)
(Auranofin) اورانوفين	تري اتيل فسفين اوروتيو گلوکز تترا استات (خوراکی) (Triethylphosphine Gold Thioglucose tetra - acetate - oral)

خلاصه نمود: با تجویز خوراکی حدود ۲۰ ميلي گرم به ازاء هر کيلوگرم اورانوفين به موشهای آزمایشگاهی خيزايجاد شده توسط کاراژينان (Carageenan - induced) بر روی پای اين حيوانات تا حد ۵۹ تا ۷۰٪ کاهش یافته است. در ضمن اين دارو توانسته است اثر ممانعت کننده خود را بر روی خيزايجاد شده توسط کائولين (Kaolin) نيز نشان دهد (۱۵).

تري اتيل فسفين می باشد که باعث جذب آن از طريق خوراکی می گردند (۱۳). برعکس اوراتيو مالات سدیم که محلول در آب است، اورانوفين محلول در روغن می باشد. تحقیقات بر روی اورانوفين نشان می دهد که اين دارو قابليت يونيزه شدن در آب و يا حلالهای آلی را ندارد (۱۴) و اين ماده به صورت مونومريک و غيرهادی است. اثر اورانوفين بر روی حيوانات آزمایشگاهی را می توان به شرح زیر

تحت معاینه لازم قرار می‌گیرد. چنانچه علائم بالینی و یا آزمایشگاهی دال بر وجود عوارض فوق دیده شد، درمان قطع می‌شود. اثرات درمانی املاح تزریقی طلا معمولاً بعد از آنکه بیمار ۳۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم طلا مصرف کرد ظاهر می‌شود. پس از آنکه ۱۰۰۰

وقتی که بیمار حدود ۵۰ میلی گرم طلای تزریقی اوروتیومالات دریافت می‌کند غلظت طلا در سرم حدود دو ساعت پس از تزریق به حد بالایی در حدود ۷۰۰ میکروگرم در دسی لیتر می‌رسد و سپس سطح آن به کف دست می‌رسد. این غلظت تا ۳ تا ۴ روز پس از تزریق

پس از معرفی تری اتیل فسفین تیوگلوکز ترااستات (اورانوفین) در سال ۱۹۷۶ (۳۹)، حدود ۴۷۰۰ بیمار در چندین کشور تحت درمان با آن قرار گرفتند (۴۰). بلاجت (Blodgett) نتیجه مطالعات بالینی اورانوفین را در بیش از ۳۰۰۰ بیمار که در ۲۷ کشور مختلف انجام شده، خلاصه کرده است (۲۱). همچنین شاتنکیرشنر و دلاتر (Schattenkirchner) و (Delattre) نتایج مطالعات چند مرکزی در اروپا را خلاصه کرده (۴۱) و تأثیر درمانی این دارو را نشان داده اند.

برخی دیگر از مطالعات بالینی انجام شده در مورد اورانوفین به شرح زیر می باشد:

مطالعات باز (open) اولیه، جذب از راه گوارش، تحمل بیمار و بهبودی در پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی را نشان داده است (۲۲-۲۵).

تأثیر درمانی اورانوفین توسط کاتز (Katz) و همکارانش در ۲۸۹ بیمار در یک مطالعه از دو جانب کور (double blind study) در مقایسه با دارونما (placebo) نشان داده شده است (۲۶). در یک مطالعه دیگر که با همکاری چند مرکز تحقیقاتی صورت گرفته است تأثیر درمانی اورانوفین با اوروتیومالات و دارونما در ۲۲۴ بیمار مقایسه شده است (۲۷). نتیجه این مطالعه، تأثیر درمانی بیشتر اورانوفین نسبت به دارونما بوده است. در همین مطالعه، نسبت بیمارانی که در طول ۲۱ هفته به علت عوارض جانبی مجبور به قطع دارو شده اند در گروه اوروتیومالات چهار برابر بیش از گروه اورانوفین بوده است. در دو مطالعه چند مرکزی دیگر تأثیر درمانی اورانوفین در آرتريت روماتوئید مشابه با اوروتیومالات بوده است (۲۷ و ۲۸). همچنین تأثیر درمانی اورانوفین با پی سیلیمین و هیدروکسی کلروکوئین نیز مقایسه شده است (۲۹ و ۳۰). گزارش مطالعه چند مرکزی اورانوفین در اروپا توسط شاتنکیرشنر (۴۱) و همچنین رمن (Raemen) (۴۲) در ۶۷۲ بیمار مؤید این نکته بوده است که: «اورانوفین در درمان درازمدت آرتريت روماتوئید می تواند به عنوان یک داروی مؤثر قلمداد شود. این دارو در اکثر بیماران خوب تحمل می شود و تأثیر درمانی آن از ماه چهارم به بعد ظاهر می گردد».

در یک مطالعه که توسط دکوئکر (Dequeker) و همکارانش انتشار یافته است (۴۳) تجربه مؤلفین در مورد طلای خوراکی در درمان آرتريت روماتوئید و آرتريت پسوریاتیک به مدت ۲ سال گزارش شده است و مؤلفین چنین نتیجه گرفته اند که:

«تجربه طولانی فوق نشان می دهد که اورانوفین، با آنکه تا اندازه ای از طلای تزریقی ضعیفتر است، مع هذا، به میزان قابل ملاحظه ای فعالیت بیماری آرتريت روماتوئید و آرتريت پسوریاتیک را کاهش می دهد و مزیت مهم آن تحمل بهتر دارو می باشد. بنابراین می توان این دارو را در درمان آرتريت روماتوئید و پسوریاتیک با سهولت زیادی به کار برد. احتمالاً این دارو را می توان در مورد بیمارانی که بیماری آنها در مراحل

معاینات هفتگی و انجام آزمایشات خون و ادرار (هر هفته به مدت ۶ ماه و پس از آن ۳، ۴ و ۵ هفته یکبار) می باشد. بهترین راه برای این نوع درمان تجویز آن در مراکز عمومی است که در نقاط مختلف دنیا به عنوان کلینیک طلا درمانی (Gold Clinic) معروف اند و تحت نظر روماتولوژیست ها کار می کنند.

یکی از مزایای درمان با املاح تزریقی، معاینات هفتگی است که طی آن بیمار تحت نظر پیوسته پزشک معالج خواهد بود و همزمان با طلا درمانی، آموزش لازم در مورد بیماری را می بیند. در مقابل مشکلات و مخارج زیاد (شامل هزینه های حمل و نقل، آزمایشگاه و ویزیت های هفتگی) را باید ذکر کرد.

## جدول ۲. عوارض املاح طلا (۹)

عوارض پوستی مخاطی
خارش
راش (بثورات پوستی)
زخمهای غشاهای مخاطی
عوارض مغز استخوان
لوکوپنی
ترومبوسیتوپنی
عوارض کلیوی
پروتئینوری
نارسایی حاد کلیه (واکنش فزونی حساسیت)
عوارض گوارشی
اسهال
آنتروکولیت
آسیبهای هیپاتوسولر
عوارض ریوی
کاهش کار ریوی
عوارض عصبی
پلی نوروپاتی
کریزیازیس (Chrysiasis)
واکنشهای نیتروئید
افزایش التهاب متعاقب تزریق

اولیه است، قبل از استعمال طلای تزریقی و یا پنی سیلایمین، به کار برد».

اثر اورانوفین در آرتريت روماتوئید خردسالان نیز مطالعه شده و هم اکنون نیز مطالعات گسترده‌ای در حال انجام است (۳۱). نتایج حاصله تا کنون نشان می‌دهد که این دارو در بچه‌ها خوب تحمل شده و عوارض مهمی نداشته است.

با توجه به مسائل فوق و عدم وجود درمانگاههای طلا درمانی در کشورمان نویسندگان این مقاله بر آن شدند که ملح خوراکی طلا را در ایران مورد بررسی قرار دهند.

### بیماران و روش تحقیق

**انتخاب بیماران.** بیمارانی برای این تحقیق انتخاب شدند که دو شرط اصلی زیر را دارا بودند:

۱. سن همگی بیماران بیش از ۱۶ سال بود (کم سن‌ترین بیمار در شروع مطالعه ۱۹ ساله بود).
۲. بیمارانی که با توجه به معیارهای تشخیص آرتريت روماتوئید انجمن روماتولوژی آمریکا (American Rheumatism Association = ARA) بیش از ۴ ماه مبتلا به آرتريت روماتوئید قطعی یا کلاسیک بوده (۳۶) و به درمانهای متداول، مانند آسپیرین و ضد التهابهای غیر استروئیدی (NSAID) و در بعضی موارد به دوزهای پایین استروئیدها جواب نداده بودند.

در شرایط زیر بیماران مورد مطالعه قرار نمی‌گرفتند:

۱. بیمارانی که آرتريت روماتوئید آنها از نظر کارکرد (Functional Class) در گروه ۴ قرار می‌گرفت.
۲. بیمارانی که امکان باروری داشتند (بیماران باید یا در سنین یا نسیگی بوده یا یک روش مطمئن جلوگیری از حاملگی را به کار ببرند؛ یا از نظر روابط جنسی غیرفعال باشند).
۳. زنان باردار یا مادران شیرده.
۴. بیمارانی که به دلایل بالینی و بیوشیمیایی مبنی بر وجود بیماری مهم کلیوی، کبدی، گوارشی یا قلبی یا بیماریهای مزمن دیگر احتیاج به تجویز طولانی و متغیر داروهای مختلف داشته باشند؛ مانند دیابت قندی ناپایدار.
۵. بیمارانی که از سه ماه قبل با داروهای کاهنده ایمنی (ایمونوسوپرسیو)، داروهای ضد مالاریایی، لوامیزول یا پنی سیلایمین درمان شده یا در عرض ۶ ماه، قبل از ورود به مطالعه، طلای تزریقی دریافت کرده بودند.
۶. بیمارانی که سابقه مسمومیت با املاح طلا یا سابقه آتوپبی (آلرژی خانوادگی) داشتند.

### روش تحقیق

این تحقیق یک مطالعه بالینی باز است و در این مقاله فقط نتایج آن دسته از بیمارانی که تا مهرماه ۱۳۶۴ مدت ۶ ماه اورانوفین مصرف کرده‌اند، گزارش می‌شود. مطالعه تا مصرف یک سال دارو توسط تمام بیماران ادامه دارد.

هر بیمار از اهداف این تحقیق و همینطور سایر داروهای مهار کننده، که در درمان آرتريت روماتوئید به کار می‌رود، مطلع شد و پس از انتخاب این نوع درمان، ورقه‌ای مبنی بر اطلاع از این تحقیق را امضاء کرد.

این تحقیق به وسیله یک گروه متشکل از دو روماتولوژیست؛ یک دستیار روماتولوژی؛ دو کارآموز که برای این تحقیق تربیت شده بودند و یک متخصص علوم دارویی در درمانگاه روماتولوژی بیمارستان شهید دکتر رهنمون (وابسته به مرکز پزشکی ایران) انجام شد.

در شروع مطالعه شرح حال کامل بیماران گرفته می‌شد و آنان تحت معاینات جسمانی قرار می‌گرفتند. پیگیری بیماران پس از دو هفته، چهار هفته و سپس هر ماه یک بار، با انجام امتحانات جسمانی و آزمونهای خون وادار، صورت می‌گرفت.

ارزیابی فعالیت بیماری روماتوئید شامل انجام کارهای زیر بود:

۱. وجود حساسیت (tenderness) در برابر فشار بر روی مفاصل محیطی غشای زلالی که بر حسب پاسخ بیمار به ترتیب زیر درجه بندی می‌شد:
  - صفر - فقدان درد پس از فشار وارده بر روی مفصل.
  - درجه ۱ - جواب مثبت بیمار با پرسش از وی در مورد وجود درد، متعاقب فشار وارد کردن بر روی هر مفصل.
  - درجه ۲ - پیدایش واکنش درد در بیمار (مانند گفتن آخ یا تغییر چهره).
  - درجه ۳ - تلاش بیمار برای خلاصی از دست معاینه کننده، موقعی که بر روی مفصلش فشار می‌آورد.
- معدل حساسیت مفاصل با جمع نمرات فوق که برای هر مفصل ثبت می‌گردید، به دست می‌آمد.
۲. معدل تورم مفاصل که از جمع نمرات تورم مفاصل مختلف بر طبق درجه بندی زیر به دست می‌آمد:
  - درجه صفر - فقدان تورم.
  - درجه ۱ - ضخیم شدن قابل تشخیص غشای زلالی بدون از بین رفتن نشانه‌های استخوانی مفصل.
  - درجه ۲ - وجود تورم به اضافه از بین رفتن نشانه‌های استخوانی مفصل.
  - درجه ۳ - بیرون زدگی (bulging) و تکثیر یاخته‌ای در غشای زلالی همراه با کیستی شدن آن.
۳. قدرت مشت کردن (grip strength)، با استفاده از کیسه دوخته شده فشارسنج و اندازه‌گیری مقدار بالا رفتن ستون جیوه - پس از آنکه در

کیسه حدود ۳۰ میلیمتر هوا دمیده می شد - اندازه گیری به عمل می آمد. تمام اندازه گیریهای فوق با یک کیسه واحد صورت می گرفت.

۴. اندازه گیری تقریبی مجموع محیط مفاصل بین بند انگشتی ابتدایی (PIP) به انضمام مفاصل بین بند انگشتی شست ها (IP) با استفاده از حلقه های استاندارد (نظیر آنچه جواهر فروشیها به کار می برند). محیط مفاصل به میلیمتر گزارش می شد.

۵. مدت زمانی که جهت پیمودن ۱۵ متر مسافت لازم است (این اندازه گیری در یک ساعت از روز - حوالی ۹ صبح - برای تمام بیماران انجام می گرفت).

۶. مدت خشکی صبحگاهی با سؤال کردن از بیمار در مورد مدت متوسط خشکی صبحگاهی، بین مراجعه قبل و روز معاینه، تعیین می گردید.

۷. ارزیابی وضعیت کلی بیمار توسط خود بیمار. با نشان دادن یک خط ۱۰ سانتیمتری به بیمار میزان بهبودی کلی پس از ۶ ماه نسبت به شروع درمان مشخص می گردید و آن را به شکل درصد بهبودی (+%) و یا بدون تغییر (صفر) و یا بدتر شدن (-%) در بیماران مختلف ثبت کردیم.

۸. تعیین میزان کارکرد (Functional class) در شروع تحقیق و پس از ۶ ماه.

از بیماران در هر ملاقات در مورد بروز عوارض جانبی احتمالی سؤال می شد و بیمار برای کشف عوارض احتمالی تحت معاینه کامل قرار می گرفت.

در هر ویزیت آزمایشات خون به شرح زیر انجام می شد:

میزان هموگلوبین، هماتوکریت، شمارش گویچه های سفید و دیفرانسیاسیون آن؛ شمارش پلاکت ها، سرعت رسوب گویچه های سرخ با روش وسترگرن BUN, CRP Westergren؛ اندازه گیری کراتینین، اسید اوریک، آلکالین فسفاتاز، SGOT LDH, SGPT بیلیروبین تام و مستقیم، کلسیم، فسفر، الکترولیت ها (سدیم و پتاسیم). در هر ویزیت تجزیه کامل ادرار نیز انجام می گرفت.

در اولین مراجعه و نیز بعد از ۶ ماه آزمونهای زیر انجام می شد:

الکتروفورز پروتئین های سرم، مقدار IgA, IgM, IgG، عامل روماتوئید، عامل ضدهسته (آنتی نوکلئ) با روش ایمونوفلورسنت غیرمستقیم (IANF) و تستهای فعالیت تیروئید. پرتونگاریهای معمول ریه، دستها، مچ دستها، پاها، مچ پاها و دیگر مفاصل مبتلا در شروع درمان و پس از ۶ ماه انجام می شد.

### چگونگی تجویز اورانوفین

به بیماران دستور داده می شد که قرصهای ۳ میلی گرمی اورانوفین را دو بار در روز مصرف کنند؛ مگر در مواردی که لازم می شد مقدار دارو تغییر داده شود و یا قطع گردد. متخصص علوم دارویی گروه تحقیق، داروی اورانوفین را به بیمار می داد و در ویزیت بعدی مقدار باقیمانده دارو را -

برای اطمینان از مصرف درست آن - کنترل می کرد.

نوع و مقدار داروهای ضدالتهابی و مسکن برای هر بیمار، در هر ویزیت تنظیم می شد و سعی می گردید که طی این مطالعه دوز این داروها نسبتاً ثابت نگهداشته شود. به بیمارانی که به مصرف استروئید عادت داشتند اجازه داده می شد که استروئید را با مقداری که بیشتر از معادل ۱۰ میلی گرم پردنیزولون در روز نباشد، مصرف نمایند.

### نتایج و بحث

ما، در این مقاله گزارش بیمارانی را ارائه می کنیم که طول درمان آنها با اورانوفین به ۶ ماه رسیده است (تا مهر ۱۳۶۴).

در فاصله زمانی بین آبان ۱۳۶۳ تا فروردین ۱۳۶۴ تعداد ۲۸ بیمار که شرایط مناسب را دارا بودند برای مطالعه برگزیده شدند (جدول ۳).

میانگین سن بیماران در شروع مطالعه  $38/5 \pm 11/55$  (از ۱۹ تا ۶۳ سال) بود. ۱۹ بیمار زن و ۹ بیمار مرد بودند. از نظر کارکرد ۱۴ بیمار در کلاس II و ۱۴ بیمار در کلاس III [بر طبق معیارهای شتین بروکر (Stein Brocker)] (۳۷) قرار داشتند.

مدت متوسط بیماری آرتریت روماتوئید در ۲۷ بیمار  $6/09 \pm 4/09$  سال (از ۴ ماه تا ۲۰ سال) محاسبه گردید. ۲۳ بیمار عامل روماتوئید مثبت داشتند و در ۵ بیمار عامل روماتوئید منفی بود.

از ۲۸ بیمار که وارد مطالعه گردیدند ۲۱ بیمار داروی اورانوفین را به مدت ۶ ماه کامل مصرف کردند.

### عوارض جانبی و موارد قطع دارو

در جدول ۴ به ۷ بیماری که طی شش ماه اول از مطالعه حذف شدند، بر حسب علت آن اشاره شده است. دو بیمار مبتلا به عوارض پوستی - مخاطی مربوط به اورانوفین گردیدند و مصرف دارو در آنها قطع گردید (بیماران شماره ۱۸ و ۲۰). عوارض مهم دیگری که از اورانوفین و ترکیب طلای تزریقی گزارش شده است مانند لکوپنی، آنمی، ترومبوسیتوپنی، پروتئینوری یا اختلال قابل اهمیت در آزمایشات کار کبد یا اسهال در طی ۶ ماه در مورد ۲۱ بیمار فوق مشاهده نگردید. البته این تحقیق به مدت یک سال برای هر بیمار ادامه خواهد داشت و بیماران، کماکان از نظر بروز عوارض جانبی درمان طولانی تر تحت نظر خواهند بود.

عوارض گزارش شده با اورانوفین در ۴۷۸۴ بیمار در جدول ۵ خلاصه شده است (۴۰). نتایج مطالعه ما نشان می دهد که اسهال که شایعترین عارضه و علت قطع دارو در بیماران خارجی بود، در بیماران ما مسئله خاصی را ایجاد نکرد. از عوارض دیگر، فقط عوارض پوستی و مخاطی در دو بیمار اتفاق افتاد که در هر دو نفر دارو قطع شد.

در یک بیمار فقط یک بار ترومبوسیتوپنی ۵۰۰۰۰ در میلی متر مکعب گزارش شد، اما پس از یک هفته در آزمایش مجدد تعداد



جدول ۳. مشخصات ۲۸ بیمار در شروع درمان با اورانوفین

شماره بیمار	مخفف نام و نام خانوادگی بیمار	سن	جنس	مدت ابتلا به آرتریت روماتوئید (سال)	کلاس کارکرد در شروع درمان	عامل روماتوئید (لا تکس)
۱	ه.ن	۶۳	زن	۳	III	مثبت
۲	م.ر	۴۸	مرد	$\frac{1}{3}$ (۴ ماه)	III	مثبت
۳	ژ.ج	۱۹	زن	۱	II	مثبت
۴	ن.ا	۳۱	زن	۵	II	مثبت
۵	م.ع	۴۲	مرد	۸	II	مثبت
۶	ژ.ا	۲۹	زن	۵	II	مثبت
۷	ا.ت	۳۶	مرد	۱	III	منفی
۸	ف.د	۵۳	زن	۱۳	III	مثبت
۹	ر.ص	۳۶	مرد	۹	II	مثبت
۱۰	ی.ع	۴۹	مرد	۵	III	مثبت
۱۱	م.ع	۳۸	زن	۱۳	III	مثبت
۱۲	ف.پ	۲۴	مرد	۵	II	مثبت
۱۳	س.ش	۴۷	زن	۲	III	مثبت
۱۴	ن.ر	۳۲	زن	۶	III	منفی
۱۵	ق.ج	۵۵	مرد	۷	III	مثبت
۱۶	ر.ص	۴۱	مرد	۸	III	مثبت
۱۷	ن.غ	۲۵	زن	۶	II	منفی
۱۸	ص.ز	۲۸	زن	۳	II	مثبت
۱۹	ز.ش	۵۰	زن	۲	II	مثبت
۲۰	ف.ف	۳۹	زن	۷	II	مثبت
۲۱	ز.خ	۲۳	زن	۵	II	منفی
۲۲						
۲۳	گ.ب	۴۱	زن	۵	II	مثبت
۲۴	م.م	۳۰	زن	۷	II	مثبت
۲۵	ص.م.ح	۲۰	مرد	۷	III	مثبت
۲۶						
۲۷	ر.ح	۳۹	زن	۶	III	منفی
۲۸	ط.م	۵۲	زن	۵	III	مثبت
۲۹	م.خ	۵۵	زن	—	II	مثبت
۳۰	ش.ز	۳۳	زن	۲۰	III	مثبت

• بیماران شماره ۲۲ و ۲۶ مورد مطالعه قرار نگرفتند زیرا در امتحان اولیه مشخص شد که به بیماریهائی غیر از آرتریت روماتوئید مبتلا هستند.

جدول ۴. بیماریانی که طی مطالعه حذف شدند

علت حذف	تعداد بیماران
عوارض پوستی - مخاطی	۲ نفر
عدم تأثیر دارو - تشدید علائم بیماری	۱ نفر
عدم همکاری بیمار در مصرف دارو	۲ نفر
قطع پیگیری بیمار	۲ نفر
جمع	۷ نفر

جدول ۵. میزان بروز عوارض شایع اورانوفین و درصد قطع دارو در مطالعات کشورهای مختلف جهان (۴۰).

عوارض	میزان بروز کلی در ۴۷۸۴ بیمار (درصد)	درصد قطع دارو به علت عارضه در ۴۷۸۴
تغییر در وضع اجابت مزاج	۴۶/۶	۳/۷
راش	۲۴/۲	۲/۷
عوارض گوارشی	۲۲/۴	۱/۲
خارش	۱۶/۶	۰/۸
استوماتیت	۱۳/۲	۰/۹
پروتئینوری	۵	۱/۲
کژونکتیویت	۴/۲	۰/۱
لکوپنی	۱/۹	۰/۳
ترومبوسیتوپنی	۰/۹	۰/۲

پلاکت‌ها به حد طبیعی رسید. و در آزمونهای مکرر نیز تعداد پلاکت‌ها همچنان طبیعی باقی ماند (بیمار شماره ۱۴).

داروی یک بیمار توسط متخصصین قطع شد زیرا پس از ۴ ماه درمان، حال بیمار بدتر شده بود و به خاطر شدت علائم مفصلی و عمومی احتیاج به بستری شدن و تزریقات داخل مفصلی متعدد و تغییر درمان سیستمیک پیدا کرد (بیمار شماره ۲۵).

دو بیمار خودشان اورانوفین را قطع کردند (بیماران شماره ۷ و ۱۲).

دو بیمار برای ویزیت‌های از قبل تعیین شده حاضر نشدند و پیگیری آنان متوقف شد (بیماران شماره ۲۴ و ۲۷).

گردید. از نظر تأثیر درمانی اورانوفین، در بیماران تحت مطالعه ما، چهار پارامتر بالینی: یعنی معدل حساسیت مفاصل در مقابل فشار؛ معدل تورم مفاصل؛ زمان لازم برای پیمودن ۱۵ متر؛ و میزان خشکی صبحگاهی شش ماه پس از درمان کاهش قابل ملاحظه‌ای نسبت به شروع درمان را نشان می‌داد که از نظر آماری این تفاوت کاملاً معنی دار است ( $P < 0.005$ ) مجموع اندازه محیط مفاصل بین انگشتی، و قدرت مشت

تأثیر درمانی اورانوفین در بیماریانی که ۶ ماه دارو مصرف کردند.

در ۲۱ بیماری که به مدت ۶ ماه با اورانوفین درمان می‌شدند، تغییرات معیارهای فعالیت بیماری با وضعیت اولیه آنها (قبل از درمان) مقایسه

جدول ۶. تغییرات پارامترهای بالینی ۲۱ بیمار که مدت ۶ ماه اورانوفین مصرف کرده‌اند.

پارامترهای بالینی	میانگین وانحراف معیار در شروع مطالعه	میانگین وانحراف معیار پس از ۶ ماه	میانگین وانحراف معیار	تحلیل آماری
معدل حساسیت مفاصل در مقابل فشار	$54/80 \pm 35/66$	$36/76 \pm 24/82$	$17/42 \pm 21/70$	( $P < 0.005$ )
معدل تورم مفاصل	$21/66 \pm 11/68$	$9/42 \pm 10/79$	$11/28 \pm 10/72$	( $P < 0.0005$ )
زمان لازم برای پیمودن ۱۵ متر (ثانیه)	$20/76 \pm 4/97$	$14/76 \pm 6/73$	$5/23 \pm 6/31$	( $P < 0.005$ )
قدرت مشت کردن	$140/61 \pm 58/91$	$146/90 \pm 54/71$	$6/28 \pm 45/47$	( $0.005 < P < 0.30$ )
دست راست (میلی متر جیوه)	$142/14 \pm 54/71$	$140/47 \pm 59/13$	$5/95 \pm 49/27$	
دست چپ (میلی متر جیوه)				
مجموع محیط مفاصل بین بند انگشتی پروکسیمال و بین انگشتی شست‌ها:				
دست راست	$322/85 \pm 30/13$	$313/69 \pm 26/71$	$8/92 \pm 15/49$	( $0.005 < P < 0.01$ )
دست چپ	$313/92 \pm 28/51$	$307/14 \pm 28/90$	$5/83 \pm 19/04$	( $0.005 < P < 0.10$ )
مدت خشکی صبحگاهی (دقیقه)	$98/23 \pm 89/94$	$34/52 \pm 61/31$	$62/42 \pm 83/86$	( $P < 0.005$ )

کردن در دست راست معنی دار ( $0.005 < P < 0.01$ ) ولی در دست چپ تفاوت محسوسی را نشان نداد (جدول ۶). پس از شش ماه درمان از هر بیمار در مورد بهبودی یا تشدید علائم یا عدم تغییر نسبت به شروع درمان سؤال می شد و با نشان دادن یک خط ۱۰ سانتی متری به بیمار درصد تغییر را به صورت  $+0.00\%$  (برای بهبودی) و یا  $-0.00\%$  (برای تشدید علائم) و یا ۰ (برای عدم تغییر) در مورد ارزیابی کلی بیمار از وضعیت خود ثبت کردیم (جدول ۷).

میانگین و انحراف معیار بعضی از پارامترهای آزمایشگاهی که در

مطالعه ما به کار رفته در جدول شماره ۸ آمده است. سرعت رسوب گویچه ای یکی از معیارهای فعالیت بیماری آرتریت روماتوئید است که در مطالعات خارجی کاهش آن پس از درمان با اورانوفین نشان داده شده است ولی در بیماران ما تفاوت نکرده بود. میانگین غلظت هموگلوبین در بیماران ما پس از ۶ ماه کاهش نشان داد که از نظر آماری معنی دار است ( $P < 0.01$ ) ( $0.86 + 1.53$  / گرم در صد میلی لیتر). در جریان آرتریت روماتوئید، کمخونی به علل مختلف، از جمله کمخونی مربوط به بیماریهای مزمن؛ و همچنین خونروی های

جدول ۷. ارزیابی بیمار از وضعیت کلی خود ۶ ماه پس از درمان در مقایسه با شروع مطالعه

شماره بیمار	ارزیابی پس از ۶ ماه
۱	+۶۰٪
۲	+۷۰٪
۳	+۷۰٪
۴	+۳۰٪
۵	+۴۰٪
۶	+۵۰٪
۸	+۵۰٪
۹	-۵۰٪
۱۰	+۷۰٪
۱۱	+۴۰٪
۱۳	+۷۰٪
۱۴	۰
۱۵	+۲۰٪
۱۶	+۵۰٪
۱۷	+۵۰٪
۱۹	+۹۰٪
۲۱	+۲۰٪
۲۳	+۳۰٪
۲۸	۰
۲۹	+۵۰٪
۳۰	+۵۰٪
میانگین و انحراف معیار در ۲۱ بیمار	$30/37 \pm 40/95$ (بهبودی)٪

\*  $+0.00\%$  = درصد بهبودی علائم را نسبت به شروع مطالعه نشان می دهد.

$-0.00\%$  = درصد تشدید علائم را نسبت به شروع مطالعه نشان می دهد.

۰ = بیمارانی که اظهار داشته اند که پس از ۶ ماه تفاوتی حس نکرده اند.

جدول ۸. تغییرات پارامترهای آزمایشگاهی ۲۱ بیمار که مدت ۶ ماه اورانوفین مصرف کرده‌اند.

تحلیل آماری	میانگین و انحراف معیار اختلاف	میانگین و انحراف معیار پس از ۶ ماه	میانگین و انحراف معیار در شروع مطالعه	پارامترهای آزمایشگاهی
(0.35 < P < 0.40)	۱/۹۵ ± ۲۳/۲۳	۴۸/۸۵ ± ۲۷/۴۳	۴۶/۹۰ ± ۲۹/۱۹	سرعت رسوب گویچه‌های سرخ (میلی متر در ساعت) اول با روش وسترگرن
(P < 0.001)	-۰/۸۶ ± ۱/۵۳	۱۲/۴۰ ± ۱/۶۹	۱۳/۲۷ ± ۱/۷۹	غلظت هموگلوبین (گرم در صد میلی متر)
(0.05 < P < 0.10)	۲۳/۸۰ ± ۸۱/۳۸	۲۶۲/۵۸ ± ۴۵/۱۶	۲۸۶/۶۶ ± ۶۰/۹۴	تعداد پلاکت‌ها (× ۱۰ <sup>۳</sup> در میلی متر مکعب)
(0.05 < P < 0.10)	۰/۴۵ ± ۱/۴۰	۸/۳۹ ± ۲/۶۶	۸/۷۲ ± ۲/۹۰	تعداد گویچه‌های سفید (× ۱۰ <sup>۳</sup> در میلی متر مکعب)

جدول شماره ۹ وضعیت کارکردی بیماران را در شروع ۶ ماه پس از درمان نشان می‌دهد.

با توجه به اطلاعات بدست آمده از این مطالعه شش ماهه، اثرات درمانی اورانوفین در مورد بیماران ایرانی مبتلا به آرتریت روماتوئید نیز تأیید می‌شود. همچنین نتایج حاصله کمتر بودن عوارض جانبی اورانوفین نسبت به عوارض جانبی قابل پیش‌بینی که در جریان درمان با املاح تزریقی طلا اتفاق می‌افتد، را نشان می‌دهد.

مخفی در اثر مصرف داروهای ضد التهابی؛ و بالاخره خون‌گیری مکرر در ضمن مطالعاتی نظیر مطالعه ما پیش می‌آید.

سایر تست‌های آزمایشگاهی که در روش تحقیق ذکر شد در این بیماران انجام گرفت. آزمونهای کار کلیوی و کبدی و تیروئیدی تغییر محسوس نکرده و گزارش مربوط به عامل روماتوئید، CRP، ایمونوگلوبولین‌ها، الکتروفورز پروتئین‌های سرم و همچنین تغییرات پرتوشناختی در گزارشهای تکمیلی بعدی خواهد آمد.

جدول ۹. میزان کارکرد و ارزیابی از وضعیت کلی ۲۱

بیمار در شروع و شش ماه پس از درمان با اورانوفین

میزان کارکرد	شروع مطالعه	شش ماه پس از درمان
کلاس II	۱۰	۱۶
کلاس III	۱۱	۵

مراجع

- Mesdger T A Jr & Masi AT in: McCarty D J Jr (ed) Arthritis and Allied Conditions. 10th ed, Philadelphia, Lea & Febiger, 1985, p 14
- Mesdger T A Jr & Masi AT in: McCarty D J Jr (ed) , Arthritis and Allied Conditions 10th ed, Philadelphia, Lea & Febiger, 1985,p12
- Light Foot R W Jr in: McCarty D J Jr (ed), Arthritis and Allied Conditions. 10th Philadelphia, Lea & Febiger 1985, pp 668—676

4. Forestier J: Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. *Lancet* 2:646, 1934
5. Lande K: Die gunstique Baunflussung Schleichender Dauerinfekte durch Solganal. *MMW* 74: 1132— 1134, 1927
6. Empire Rheumatism Council (Research Sub —Committee): Gold therapy in rheumatoid arthritis. Report of a multicentre controlled trial. *Ann Rheum Dis* 19:95, 1960
7. Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association: A controlled trial of gold salt therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 16: 353—358, 1973
8. Puddephat R J: *The Chemistry of Gold*, Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam— Oxford — New York, 1978, p9
9. Skosey JL: Gold Compounds, in: McCarty D J Jr (ed), *Arthritis and Allied Conditions*. 10th ed Philadelphia, Lea & Febiger, 1985, pp 487— 496
10. Iannuzzi L et al: Dose drug therapy slow radiographic deterioration in rheumatoid arthritis? *N Engl J Med* 309: 1023—1028, 1983
11. Walz DT, Dimartino MJ, Chakrin LW et al: Antiarthritic properties and unique pharmacologic profile of a potential chrysotherapeutic agent. SK&F D—39162. *J Pharmacol Exp Ther* 197: 142, 1976
12. Gottlieb N L et al: Pharmacokinetics of Gold in R.A. *Agents Actions*, 8 (Suppl). 1981, pp 529— 538
13. Sutton B M et al: Auranofin: Its chemical development and unique molecular properties. Presented at Auranofin (Ridaura) 1982: A SK&F International Symposium, 15th/16 th Nov. 1982 Amsterdam. Capell H A, Cole D S, Manghani K K and Morris R W (eds) *Excerpta Medica* 1983, pp 6—16
14. Baldinus J et al: Gold Compounds conductivity studies I: II (Personal Communication), 1981
15. Lewis A J et al: Action of gold salts in some inflamatory and immunological models. *Inflammation* 10: 63—77, 1980
16. Cohen D L, Orzel J: Infants of mothers receiving gold therapy. (letter) *Arthritis Theum* 24: 104—105, 1981
17. Sigler JW: Parenteral gold treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Med Dec* 30 1983, pp 59—62
18. Richter J A et al: Analysis of treatment terminations with gold and antimalarial compounds in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 7:153, 1980
19. Davis P and Harth M (eds.): *Proceedings — Therapeutic innovation in rheumatoid arthritis: Worldwide auranofin symposium*. *J Rheumatol* 9 (suppl 8): 1—209, 1982
20. Ward J R et al: Camparison of Auranofin, GSTM, and Placebo in the Treatment of R.A. *Arthritis Rheum* 26: 1303, 1983
21. Blodgett Rc Jr: Auranofin: Experience to Date. *Am J Med Dec* 30: 114, 1983
22. Weisman M, Hannifen DM: Management of rheumatoid arthritis with oral gold. *Arth Rheum* 22: 922—925, 1979
23. Berglof FE, Berglof K, Walz DT: Auranofin: An oral chrysotherapeutic agent for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 5: 68—74, 1978
24. Champion D, Bieri D, Browne CD, Graham GG, Walz DT: Clinical trial of auranofin, an oral gold compound, in rheumatoid arthritis. *Proc Austral Physiol Pharmacol So* 10: 109, 1979
25. Meyers OL: Experience with an oral gold formaulation for the treatment of rheumatoid arthritis (abstr 723). Weisbaden IX European Congress of Rheumatology 1979
26. Katz WA, Alexander S, Bland JW et al: The efficacy and safety of auranofin compared to placebo in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 9 (suppl 8): 173—178, 1982
27. Williams HJ: A controlled clinical trial of auranofin, gold sodium thiomalate (GTM) and placebo in rheumatoid arthritis (abstr.), *Arthritis Rheum* 25: 568, 1982
28. Schattenkirchner M, Broll H, Kaik B, Muller — Fassbender H, Rau R, Zeidler H: Controlled

- comparison of auranofin (SK&F 39162) and sodium — aurothiomalate in the treatment of rheumatoid arthritis (abstr C65), *Arth Rheum* 25 (suppl): S115, 1982
29. Franchimont P et al: Auranofin and D. Penicillamine: A comparative assessment of safety and efficacy in patients with rheumatoid arthritis. Presented at Auranofin (Ridaura) 1982: A SK&F International Symposium, 15th/16th Nov. 1982 Amsterdam. Cappel H A, Cole D S, Manghani K K and Morris R W (eds) *Ecerpta Medica*, pp 228—239, 1983
30. Bird H A et al: Results of a comparative study of auranofin and hydroxychloroquine. Presented at Auranofin (Ridaura) 1982: A SK&F International Symposium, 15th/16th Nov. 1982 Amsterdam. Capell H A, Cole D S, Manghani K K and Morris R W (eds) *Ecerpta Medica*, 1983, pp 249—263
31. Giannini E H and Brewer E J: Long term usage of oral gold (Auranofin) in the treatment of children with Juvenile rheumatoid arthritis (JRA). Presented at XVIth International Congress of Rheumatology (Abstract F67)
32. Ferraciolo G F et al: Association between BW35—CW4 and drug related side effects in Rheumatoid Arthritis. Presented at XVIth International Congress of Rheumatology (Abstract F196)
33. Tamisier J N et al: HLA antigens and drug toxicity in rheumatoid arthritis. Presented at XVIth International Congress of Rheumatology (Abstract F197)
34. Ondrasik M et al: HLA antigens and gold toxicity. Presented at XVIth International Congress of Rheumatology (Abstract F198)
35. Dryll A: HLA antigen associations with gold salt toxicity are different in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis. Presented at XVIth International Congress of Rheumatology (Abstract, F199)
36. Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, Jacox R, Jessar RA: 1985 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 9: 175—176, 1985
37. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 140: 659—662, 1949
38. Freyberg RH: Present status of gold therapy for rheumatoid arthritis. *JAMA* 143: 418—21, 1950
39. Finkelstein AE, Walz DT, Batista V et al: Auranofin: New oral gold compound for treatment of rheumatoid arthritis. *Ibid* 35:251, 1976
40. Smith Kline & French: Ridaura — oral gold, Innovative therapy for rheumatoid arthritis.
41. Schattenkirehner M, Delattre M: Efficacy and safety of Auranofin: A European Multicentre Trial. Presented at Auranofin: Comparative role as disease — modifying therapy in rheumatoid arthritis, 28th June 1983, Moscow
42. Raeman F, Hanssens F, Delattre M: An European open multicentre trial with Auranofin in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 3 supplement 1: 33—38, 1984
43. Dequeker J. et al: Longterm experience with oral gold in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clinical Rheumatology*, 3 supplement 1: 67—74, 1984
۴۴. دکتر رضا مقتدر: «طلا درمانی در پولی آرتریت روماتوئید بزرگسالان»، مجله نظام پزشکی، سال نهم شماره ۴، صفحه ۲۷۴، ۱۳۶۴
۴۵. دکتر مجید سروشان: «بیماریهای روماتیسمی» ۱۳۶۲، انتشارات عصر جدید
۴۶. دکتر جعفر فرقانی زاده: «درمان آرتریت روماتوئید» در گزارش سمپوزیوم بیماریهای آلرژی و خودایمنی، انتشارات دانشگاه مشهد ۱۳۶۴، صفحه ۲۱—۴۵۲
۴۷. دکتر جعفر فرقانی زاده: «سیستم HLA و ارتباط آن با بیماریهای روماتیسمی»، پزشکی نوین، پائیز ۱۳۶۲