

داروهای تعدیل کننده استئوآرتريت

بهزاد حیدری (MD)^{۱*}، بهناز یوسف قهاری (MD)^۱

۱- مرکز تحقیقات اختلال حرکت، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۱/۱۲/۱۹، اصلاح: ۹۲/۲/۱۱، پذیرش: ۹۲/۴/۱۹

خلاصه

استئو آرتريت زانو یک بیماری شایع و یک عامل مهم ناتوانی در سالمندان است. درمانهای معمول برای این بیماری تاثیری بر سیر بیماری ندارند و فقط اثر علامتی دارند. در سالهای اخیر داروهای بعنوان داروهای محافظت کننده غضروف مفصلی در درمان استئو آرتريت ارائه شده که در این زمینه گلوکزامین و کندروئیتین در مطالعات متعددی برای درمان استئو آرتريت خصوصا استئوآرتريت زانو با هدف کم کردن سرعت پیشروی بیماری مورد استفاده قرار گرفته اند که با نتایج متناقضی همراه بوده اند. در حالیکه در تعدادی از این مطالعات برای این داروها اثر محافظت کننده غضروفی بصورت جلوگیری از کاهش فاصله مفصلی و تسکین درد و خاصیت ضد التهابی ادعا شده است در تعدادی دیگر اثر این داروها با دارونما تفاوتی نشان نداده است. علت تفاوت نتایج مطالعات به دوز دارو، مدت درمان، اهداف درمان، نوع ترکیب گلوکزامین، و متدولوژی این مطالعات نسبت داده شده است. علاوه بر این داروهای دیگری مانند داروهای ضد استئوپروز، دیاسرین، سویا و تتراسیکلین ها نیز در تعدادی از مطالعات اثرات سودمند در درمان استئوآرتريت نشان داده اند. در این مطالعه با مرور مطالعات انجام شده و مقایسه نتایج آنها اندیکاسیون تجویز این داروها در استئو آرتريت بررسی شد.

واژه های کلیدی: استئو آرتريت، داروهای تعدیل کننده استئو آرتريت، گلوکز آمین، کندروئیتین

مقدمه

استئو آرتريت شایعترین بیماری مفصلی و یکی از مهمترین علل ناتوانی در سنین سالمندی است. این بیماری با درد و محدودیت حرکتی تظاهر میکند، درگیری مفصل زانو یکی از شایع ترین شکل بیماری و مهمترین علت مراجعه بیماران را تشکیل میدهد (۱و۲) که بخش مهمی از بیماران احتیاج به جراحی پیدا میکنند. در استئوآرتريت فرسایش غضروف مفصلی و اسکروز استخوان زیر غضروفی و ضایعات نسج نرم اطراف مفصل وجود دارد که منجر به نارسائی مفصلی میشود. این بیماری با توجه به یافته های رادیولوژیک جزو بیماریهای غیر التهابی طبقه بندی میشود در حالی که اطلاعات موجود نشان میدهد که در این بیماری واکنش التهابی نقش مهمی را در بروز و پیشروی بیماری بازی میکند (۱و۳). در حال حاضر درمانهای موجود عمدتا علامتی است که بر درد مفصلی تاثیر میکنند اما مانع پیشروی بیماری نمیشوند و تاکنون داروی موثری که بتواند بر سیر بیماری تاثیر نماید وجود ندارد (۱و۴) و درمان معطوف به تجویز استامینوفن یا داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) است که بتهنایی یا تواما استفاده میشوند. علاوه بر این از پمادهای موضعی نیز میتوان همراه با آنها استفاده نمود (۴-۶). در صورتیکه درمانهای معمول بر درد موثر نباشند خصوصا در مواردی که تورم مفصلی همراه با تجمع مایع در مفصل باشد از کورتیکواستروئیدهای داخل مفصلی نیز توصیه میشود (۴و۷) و در موارد شدید و مقاوم به درمان جراحی

توصیه میشود (۵). در سالهای اخیر با شناخت بیشتر مکانیسم های دخیل در استئوآرتريت داروهای دیگری برای این بیماری مورد توجه قرار گرفته است که امیدواری بیشتری برای درمان بنیادی به وجود آمده است که بتواند در حفظ ساختار مفصلی نیز موثر واقع شود (۱). بنابراین انتظار میرود که با تجویز داروهای که بر مکانیسمهای بیماری اثر، میکنند، بتوان ساختار مفصل را از تخریب حفظ نمود و از پیشروی استئوآرتريت جلوگیری کرد (۸-۱۰). داروهای که بتوانند بر سیر بیماری تاثیر گذارند و از غضروف مفصلی حفاظت نمایند بنام داروهای محافظ غضروفی Chondroprotective drugs یا داروهای تعدیل کننده استئوآرتريت Disease Modifying Osteoarthritic Drugs (DOMAD) نام گذاری شده اند. تاکنون تعداد زیادی از این داروها در درمان استئوآرتريت خصوصا استئوآرتريت زانو مورد استفاده قرار گرفته و مطالعات زیادی در این زمینه انجام شده است. اما در مورد اثرات سودمند این داروها اتفاق آرا وجود ندارد و نتایج آنها متفاوت است و حتی در مورد تاثیر پذیری آنها تردید وجود دارد. در حالیکه در بعضی از بررسیهای بالینی اثرات محافظ غضروفی دیده شده است در بعضی دیگر از مطالعات اثر این داروها با دارونما تفاوتی نشان نداده است. در این مطالعه مروری نتایج تعدادی از مطالعات انجام شده و نتایج تعداد زیادی از متآنالیزها در ارتباط با اثرات این داروها خصوصا گلوکزامین و کندروئیتین مورد بررسی قرار گرفت تا با بررسی اطلاعات موجود تفاوتیهای موجود در مطالعات مختلف توجیه شود.

* مسئول مقاله: دکتر بهزاد حیدری

آدرس: بابل، بیمارستان آیت اله روحانی، گروه داخلی، تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۳۸۳۰-۱-۳

e-mail:heidaribeh@yahoo.com

مکانیسم بروز و پیشروی استئوآرتریت: عوامل متعددی چون سن، جنس، چاقی، تروما، فشارهای مکرر بر مفصل، عوامل ژنتیکی و مکانیسمهای التهابی مانند آزاد شدن سیتوکینهای التهابی در بروز و پیشروی استئوآرتریت دخالت میکنند (۱۵-۱۱). بنابراین از طریق مقابله با این عوامل ممکن است بتوان بیماری را محدود و از پیشروی آن جلوگیری نمود (۱). هر کدام از بخشهای تشکیل دهنده ساختمان مفصل مانند سینوویوم، غضروف مفصلی و استخوان زیر غضروبی هدف مکانیسمهای بیماری قرار دارند و دچار تغییراتی غیر قابل برگشت مانند سینوویت، تخریب و فرسایش غضروف مفصلی، تشکیل استئوفیت و اسکروز استخوان زیر غضروبی میشوند. تغییرات ایجاد شده در سینوویوم در استئوآرتریت شبیه آرتریت روماتوئید است (۱) و حوادث ملکولی و اختلالات سیتوکینها که در آرتریت روماتوئید و سایر آرتریتهای التهابی دیده میشود در استئوآرتریت نیز دیده میشود و لذا بر این اساس میتوان درمان استئوآرتریت را مانند درمان آرتریت روماتوئید طرح ریزی کرد (۲۱-۱۶).

پیشرفتهای اخیر در زمینه فیزیوپاتوژنی استئوآرتریت امیدواری زیادی به تولید داروهای تعدیل کننده استئوآرتریت بوجود آورده است تا از طریق مهار واکنشهای التهابی و دخالت در سیر بیماری پیشروی آن را مهار نمایند (۲۱).

سینوویت در استئوآرتریت شایع است و با علائم بالینی تورم، تجمع مایع در مفصل و درد و سفتی مفصل تظاهر مینماید. حتی در شروع استئوآرتریت میتوان سینوویت را با آرتروسکوپی مشاهده کرد. بر خلاف آرتریت روماتوئید سینوویت در استئوآرتریت بصورت لوکالیزه و در مجاورت ضایعات غضروبی و استخوانی بروز میکند و سلولهای التهابی مستقر در سینوویت ملتهب با آزاد کردن متالوپروتئینازها و سیتوکینها سبب تجزیه غضروف و استخوان میگرددند و متقابلاً کالائنازهای آزاد شده، از کندروسیتها غضروبی نیز بر سینوویوم اثر میکنند و موجب آزاد شدن $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ و تورم بیشتر سینوویوم میگرددند. در ضایعات استخوانی مفصل استئوآرتریت نیتریک اکسید آزاد میشود که سبب تنظیم فعالیت استئوبلاست و افزایش استخوانسازی و مهار Resorption استخوان میگردد. با توجه به مکانیسمهای فوق، داروهایی که متالوپروتئینازها و نیتریک اکسید و Eicosanoids را مهار کنند میتوانند اثر محافظت کننده غضروبی اعمال نمایند و از طرف دیگر مهار کننده های Resorption استخوانی مانند Calcitonin, Strontium ranelate, Biphosphonates و داروهای محرک استخوان مانند هورمون پاراتیروئید و Estrogen Selective Receptor Modelators (SER M) و استروژنها ممکن است در استئوآرتریت اثر درمانی نشان دهند (۲۱).

انواع داروهای تعدیل کننده استئو آرتریت: داروهای متعددی مانند Avocado-soybean Glucosamine, Chondroitine, Minocycline, Doxycycline, unsaponifiables (ASU), Diacerein و Licofelone، به عنوان داروهای تعدیل کننده استئوآرتریت مورد استفاده قرار گرفته اند (۲۶-۲۲). هر یک از این داروها در درمان استئوآرتریت زانو مورد استفاده قرار گرفته اند اما تاثیر هر کدام از این داروها بر ساختار مفصلی متفاوت است. در میان این داروها گلوکزآمین و کندروئیتین بیش از سایر داروها مورد مطالعه قرار گرفته و در مورد این داروها بیشترین اطلاعات وجود دارد.

گلوکزآمین و کندروئیتین سولفات: مطالعات زیادی در ارتباط با گلوکزآمین و کندروئیتین در درمان استئوآرتریت انجام شده است که مدت درمان، دوز دارو و outcome درمان در مطالعات مختلف تفاوت دارد. با این حال نتایج تعداد زیادی از این بیماران بصورت متاآنالیز نیز ارائه شده است. در یک مطالعه که اثر گلوکزآمین بمدت ۳ سال با دارو نما از نظر تاثیر بر درد مفصلی، فونکسیون مفصلی و فاصله مفصلی مقایسه شده، مشخص گردید که گلوکزآمین ۱۵۰۰ میلی گرم یک بار در روز کاهش فاصله مفصلی را بطور متوسط به اندازه ۰/۴ mm (حدود اطمینان ۰/۹۵٪، ۰/۰۶ تا ۰/۱۴ میلی متر) کاهش داده است در حالیکه در گروه دارو نما کاهش فاصله مفصلی به اندازه ۰/۱۹ میلیتر (حدود اطمینان ۰/۹۵٪، ۰/۲۹ تا ۰/۰۹ میلی متر ($p=0/001$)) افزایش یافت. از نظر تاثیر بر درد و فونکسیون مفصلی نیز در گروه درمان بطور معنی داری به اندازه متوسط ۲۰ تا ۲۵ درصد کاهش یافت. در این مطالعه کاهش فاصله مفصلی بیش از ۰/۵ میلیتر در ۵٪ گروه گلوکزآمین و ۱۴٪ گروه دارو نما ($p=0/01$) دیده شد و نتایج این مطالعه نشان داد که درمان طولانی مدت گلوکزآمین از تخریب غضروف مفصلی و نتیجتاً از کاهش فاصله مفصلی جلوگیری میکند (۲۷).

در مطالعه ای از ۳۰۰ بیمار که به دو گروه درمان با Chondroitin و دارونما تقسیم شده بودند و درمان به مدت دو سال ادامه یافت. نتایج نشان داد که کندروئیتین به مقدار ۸۰۰ میلی گرم یک بار در روز بطور معنی داری از کاهش فاصله مفصلی در استئوآرتریت زانو جلوگیری کرد. در مطالعه دیگر که ۳۰۹ بیمار و ۳۱۳ شاهد با کندروئیتین و دارو نما به مدت دو سال درمان شدند اثر درمانی مشابه مطالعه قبلی بود درمان با کندروئیتین در مطالعه اخیر کیفیت زندگی بیماران استئوآرتریت را نیز بهبود بخشیده بود که ۶ ماه پس از درمان شروع و تا ۲۴ ماه ادامه داشت (۲۸). Deal در متاآنالیز ۱۳ مطالعه که بیش از ۴ هفته گلوکزآمین و کندروئیتین را در درمان استئوآرتریت بکار برده اند نشان داده است که در همه مطالعات درد بیش از ۲۵٪ کاهش یافته است. بطور کلی ۳۹/۵٪ بیمارانی که گلوکزآمین گرفته اند و ۴۰/۲٪ بیمارانی که کندروئیتین گرفته بودند به درمان پاسخ دادند (۲۹). در یک متاآنالیز دیگر Towheed و همکاران نتایج تعدادی از مطالعات کنترل شده با دارو نما را بررسی کردند. در ۷ مطالعه گلوکزآمین بیش از دارونما موثر بود در یک مطالعه دیگر گلوکزآمین برتر از ایبوپروفن و در یک مطالعه دیگر اثر گلوکزآمین برابر با ایبوپروفن بوده است با این حال اشکالات متدولوژی را در تعدادی از مطالعات نمیتوان نادیده گرفت (۳۰). متاآنالیز از ۲۰ مطالعه دیگر توسط Towheed و همکاران نشان داد که گلوکزآمین بیش از دارو نما بر درد زانو که با WOMAC ارزیابی شده، موثر بوده است (۳۰).

Lee و همکاران در یک متاآنالیز نشان دادند که گلوکزآمین پس از یکسال درمان تفاوتی با دارو نما در پیشگیری از کاهش فاصله مفصلی ندارد اما پس از سه سال درمان اثر خفیف تا متوسط در حفظ فاصله مفصلی نشان میدهد در حالی که کندروئیتین سولفات اثری مشابه را پس از ۲ سال درمان در کاهش فاصله مفصلی نشان میدهد. بر اساس نتایج این متاآنالیز اثر گلوکزآمین و کندروئیتین سولفات بر تغییرات رادیوگرافیک و تاخیر پیشروی استئوآرتریت پس از ۲ تا ۳ سال قابل مشاهده خواهد بود (۳۱). بنظر میرسد که گلوکزآمین اثر خود را در حفظ غضروف مفصلی از طریق کاهش Turnover غضروف مفصلی اعمال میکند. این خاصیت گلوکزآمین در یک مطالعه که سطح آنزیم COMP و CT-11 cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and urine

گلوکزآمین را در درمان استئوآرتریت بررسی کرده اند، نشان میدهد که مصرف داروهای بدون نسخه، اثر درمانی دارونما و ترکیب گلوکزآمین از نوع سولفات یا هیدرو کلراید نیز به نوعی بر نتایج تاثیر میگذارد (۴۰). از طرف دیگر اثر درمان در بیمارانی که از نظر رادیوگرافی بیماری شدید تر دارند با بیمارانی که شدت ضایعات رادیوگرافیک در آنها کمتر است فرق میکند. در یک مطالعه از ۱۵۸۳ بیمار که تحت درمان با گلوکزآمین یا کندروئیتین بودند اثر این داروها بتهائی موثر نبود اما تجویز توام گلوکزآمین و کندروئیتین در زیر گروهی از بیمارانی که علائم خفیف رادیوگرافیک داشتند بطور معنی داری از پیشروی تغییرات رادیوگرافیک جلوگیری کرده است (۲۸).

یک عامل مهم دیگر در توجیه تفاوت نتایج مطالعات تنوع اهداف رادیولوژیک مانند مقایسه تغییرات فاصله مفصلی قبل و پس از درمان، یا جلوگیری از کاهش فاصله مفصلی است (۴۱). اگرچه اهداف رادیوگرافیک مانند جلوگیری از کاهش فاصله مفصلی توسط FDA آمریکا بهترین هدف درمانی شناخته شده است اما اهمیت کلینیکی این اهداف بدون در نظر گرفتن علائم بالینی تاکنون مشخص نشده است (۲۸ و ۴۲). اخیرا بررسی تغییرات حجم غضروف مفصلی مورد توجه قرار گرفته است که با مقایسه قبل و پس از درمان با MRI صورت میگیرد (۴۱). طول مدت درمان خصوصا در مواردی که تغییرات رادیوگرافیک مورد نظر است اهمیت زیادی دارد. بهر حال در این موارد باید به اهمیت بالینی این تغییرات نیز توجه داشت. اگر هدف مطالعه تسکین درد مفصلی باشد ارزیابی باید پس از شش ماه صورت گیرد و پاسخ درمانی نیز باید بر اساس کاهش ۴۰٪ و ۸۰٪ نسبت به شروع درمان در نظر گرفته شود در صورتیکه برای مشاهده تغییرات رادیوگرافیک درمان باید حداقل دو سال ادامه یابد و ارزیابی نیز باید پس از این مدت صورت گیرد.

داروهای تعدیل کننده دیگر: علاوه بر گلوکزآمین و کندروئیتین داروهای دیگری نیز با خاصیت تعدیل کننده استئوآرتریت مورد استفاده درمانی قرار گرفته اند. اگرچه اطلاعات در مورد این داروها بسیار کمتر از گلوکزآمین و کندروئیتین است اما با مطالعات بیشتر اطلاعات موجود افزایش خواهد یافت. در میان این نوع داروها، اثر درمانی داروهای ضد استئوپروز در استئو آرتريت بسیار جالب خواهد بود زیرا این داروها بطور فراگیر در درمان استئوپروز سالمندان مورد استفاده قرار گرفته اند. کلسی تونین خوراکی و Strontium ranelate که در درمان استئوپروز تجویز میگردند در درمان علامتی استئوآرتریت نیز ممکن است مورد توجه قرار گیرند (۴۳). Diacerein داروی دیگری است که برای آن اثر تعدیل کننده استئوآرتریت قائل هستند. در بررسی ۶ کلینیکال تریال از ۱۵۳۳ بیمار استئوآرتریت زانو که با دیاسرین درمان شده بودند، نتایج درمان در مطالعات مختلف تفاوت زیادی نشان داد اگرچه در تعداد کمی از این مطالعات نتایج درمانی ضعیفی مشاهده شد اما پس از ۶ ماه درمان اثر مثبتی باقی نمانده بود (۴۲). در یک مطالعه دیگر تجویز دیاسرین با دیکلوفناک نتایج بهتری از درمان با دیکلوفناک بتهائی نشان داد (۳۳). در مطالعه دیگر دیاسرین سبب بهبود درد و فونکسیون مفصلی و کاهش مصرف داروهای مسکن شد (۴۴). متآئالیز ۷ مطالعه شامل ۲۰۶۹ بیمار نشان داد که دیاسرین در درمان استئوآرتریت اگزالیال یا محیطی اثرات خفیف اما مداوم دارد (۴۵). داکسی سیکلین در تعدادی از مطالعات بر درد، فونکسیون و فاصله مفصلی در استئو آرتريت موثر بود. Da Costa و همکاران در بررسی خود نشان داد که داکسی سیکلین بر درد و فونکسیون مفصلی تفاوتی با دارونما نداشت

c-telopeptide of type-2 collagen (CTX-II) را قبل و پس از درمان استئوآرتریت زانو با گلوکزآمین اندازه گیری کرده اند، نشان داده شده است. برای این کار بیمارانی قبل و پس از تقویت قدرت عضلات چهار سر از نظر سطح آنزیم cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and urine c-telopeptide of type-2 collagen (CTX-II) که آنزیمهای متابولیسم غضروف بشمار می آیند، بررسی شدند. بیمارانی که گلوکزآمین گرفته بودند در مقایسه با بیمارانی که دارونما دریافت داشته اند و یا با Ibuprofen درمان شده بودند سطح آنزیم کمتری داشتند. این مطالعه نشان داد که تجویز گلوکزآمین از turnover غضروف جلوگیری میکند و بطور معنی داری از بالا رفتن سطح آنزیم جلوگیری میکند (۳۲). با اینحال در تعدادی از مطالعات گلوکزآمین تاثیری بر درد و فونکسیون مفصلی نداشته است.

Sawitzke و همکاران ۵۷۲ بیمار استئو آرتريت زانو را با گلوکزآمین به مقدار ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز، کندروئیتین ۴۰۰ میلی سه بار در روز و یا ترکیب هر دو دارو با هم، با سلکوکسیب ۲۰۰ میلی گرم روزانه بمدت ۲ سال مقایسه کردند. در پایان مطالعه میانگین کاهش فاصله مفصلی در گروه دارونما ۰/۱۶۶ میلیمتر بود که با گروه های دیگر تفاوتی نداشت (۳۳). در مطالعه ای دیگر که بیمارانی مبتلا به استئو آرتريت مفصل هیپ تحت درمان با گلوکزآمین قرار گرفته بودند درمان با این دارو بمدت ۲ سال بر درد، فونکسیون مفصلی و کاهش فاصله مفصلی در مقایسه با دارونما اثر نداشت (۳۴). همین گروه در یک مطالعه دیگر اثر Glucosamine و Chonroitin را با Celecoxib در استئوآرتریت زانو مقایسه کردند، نشان دادند که هیچکدام از داروها بر درد مفصلی تاثیر معنی داری ندارد (۳۵).

Wandel و همکاران با بررسی نتایج ۱۰ مطالعه شامل ۲۸۰۳ بیمار نشان دادند که گلوکزآمین و کندروئیتین به تبهائی یا در مجموع در درمان استئوآرتریت تفاوتی با دارونما ندارد. در این مطالعه شدت درد زانو که با معیار Visual Analogue Scale ارزیابی شده بود در بیمارانی درمان شده با گلوکزآمین در مقایسه با دارونما به اندازه متوسط (۰/۷-۱cm) (CI ۹۵، -۰/۴cm) و با کندروئیتین سولفات به اندازه (۰/۷-۱cm) (CI ۹۵، -۰/۳cm) با دو دارو به اندازه (۰/۹-۱cm) (CI ۹۵، -۰/۵cm) کاهش یافت. به هرحال در هیچیک از این گروههای درمانی تفاوت اثر درمانی از نظر بالینی به سطح معنی دار نرسید و از نظر تاثیر بر کاهش فاصله مفصلی نیز تفاوت معنی داری با دارونما مشاهده نشد (۳۶). در بررسی مطالعاتی که در سالهای ۲۰۰۶ تا ۲۰۰۹ با گلوکز آمین و کندروئیتین انجام شده، Zhang و همکاران نشان دادند که اثر این داروها با بالا رفتن کیفیت مطالعات کمتر میشود (۳۷). در یک مطالعه دیگر ۲۵۰ بیمارانی مبتلا به کمر درد و ناتوانی ناشی از آن تحت درمان با ۱۵۰۰ میلی گرم گلوکزآمین به مدت ۶ ماه قرار گرفتند، گلوکزآمین در مقایسه با دارونما تاثیری بر ناتوانی نشان نداد (۳۸).

علل تفاوت در نتایج مطالعات مختلف: علل تفاوت در نتایج مطالعات موجود که عمدتا در بیمارانی مبتلا به استئوآرتریت زانو انجام شده است، متعدد است. عواملی مانند دوز دارو، مدت درمان و انتخاب نوع Outcome میتواند نتایج متفاوت مطالعات مختلف را توجیه نماید. در این مطالعات اهداف متفاوتی مانند درد مفصلی، فونکسیون مفصلی و تغییرات فاصله مفصلی با رادیوگرافیک یا استئوفیت مورد توجه قرار گرفته است (۲۸ و ۳۹). مرور مقالاتی که اثر کندروئیتین سولفات و

این داروها در راهنمای درمانی استئوآرتریت زانو که توسط کالج روماتولوژی آمریکا در سال ۲۰۱۲ منتشر شده، توصیه نشده است. با وجود تناقضات موجود در نتایج این مطالعات بعضی از محققین تجویز این داروها را در بیمارانی که تغییرات رادیوگرافیک خفیف دارند تا مدت ۶ ماه برای تسکین درد توصیه میکنند. در صورت عدم تاثیر در این مدت ادامه درمان توصیه نمیشود. اثرات تعدیل کننده که با رادیوگرافی قابل اثبات باشد زودتر از ۲ تا سه سال ظاهر نمیشود و لذا تجویز دارو با این هدف بطور روتین پیشنهاد نمیشود بلکه نیاز به مطالعات بیشتر دارد. با این حال تجویز کندروئیتین سولفات و گلوکزامین سولفات نه گلوکزامین هیدروکلراید اثرات تعدیل کننده نشان داده اند که موقع تجویز باید به این مورد توجه داشت.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان آیت اله روحانی تشکر می گردد.

در جلوگیری اما از پیشروی تغییرات رادیوگرافیک موثر بود اگر چه اثر آن کم، ولی معنی دار بود. بهر حال اهمیت کلینیکی چنین اثری مورد تردید است (۴۶). داروی دیگری که بعنوان داروی تعدیل کننده استئوآرتریت مورد توجه قرار گرفته، سویا می باشد. بررسی اثر AUS بر درد استئوآرتریت در چهار مطالعه نشان داد که سویا بر درد و فونکسیون مفصلی خصوصا در استئوآرتریت زانو موثر بود و در صد پاسخ درمانی نیز در درمان با سویا بیشتر از دارو نما بود (۴۷). در یک مطالعه دیگر که ۳۰۰ میلی گرم AUS با ۱۲۰۰ گرم کندروئیتین روزانه در درمان ۳۶۰ بیمار استئوآرتریت زانو مقایسه شدند و درمان بمدت ۶ ماه ادامه یافت بیماران دو ماه پس از قطع درمان از نظر درد، فونکسیون مفصلی مقایسه شدند، ۸۰ درصد بیماران در هر گروه به درمان پاسخ دادند و اثر درمانی تا دو ماه ادامه داشت و تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشد (۴۸).

نتیجه گیری

با وجود مطالعات متعددی که در نشان دادن اثرات محافظت کننده داروهای تعدیل کننده استئوآرتریت خصوصا گلوکزامین و کندروئیتین انجام شده است هنوز نمیتوان بطور قطعی تجویز آنها را در استئوآرتریت توصیه کرد. بهمین دلیل تجویز

Disease Modifying Osteoarthritis Drugs

B. Heidari (MD)^{1*}, B. Yousef Ghahari (MD)¹

1. Mobility Impairments Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R. Iran

J Babol Univ Med Sci; 16(Suppl 1); Winter 2014; PP: 39-46

Received: Mar 9th 2013, Revised: May 1st 2013, Accepted: Jul 10th 2013.

ABSTRACT

Osteoarthritis is a common disease and a significant cause of disability in the elderly. Available treatment does not affect the course of osteoarthritis but exerts only a symptomatic effect on pain. Recently many drugs have been introduced with the aim of chondroprotection. Among them glucosamine and chondroitin are the most common drugs which have been used in several studies. Nevertheless, the results vary across various studies. While a chondroprotective effect has been observed in some studies, in a number of studies the effects of glucosamine or chondroitin alone or in combination did not differ with placebo. Different drugs dosages, duration of treatment, and treatment outcomes and study designs have been considered the most important confounders affecting the results of various studies as well as for explanation of the contradictory results. In addition, in a number of studies, drugs such as diacerein, anti-osteoporotic medications, soya bean, and tetracycline have shown chondroprotective potentials in osteoarthritis. This review by comparing the results of available studies provides a rational for prescription of these drugs in osteoarthritis.

KEY WORDS: *Osteoarthritis, Disease modifying, Glucosamine, Chondroprotection.*

Please cite this article as follows:

Heidari B, Yousef Ghahari B. Disease modifying osteoarthritis drugs. J Babol Univ Med Sci 2014;16(Suppl 1):39-46.

*Corresponding Author; B. Heidari (MD)

Address: Department of Internal Medicine, Ayatollah Roohani Hospital, Babol, I.R. Iran

Tel: +98 11 322383801-3

E-mail: heidaribeh@yahoo.com

References

- 1.Krasnokutsky S, Samuels J, Abramson SB. Osteoarthritis in 2007. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(3):222-8.
- 2.Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull* 2013;105:185-99.
- 3.Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(1):114-8.
- 4.Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American college of rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(4):465-74.
- 5.Richmond JC. Surgery for osteoarthritis of the knee. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39(1):203-11.
6. Moghadamnia AA, Heidari B, Pourhadi M, Baradaran M. Comparison of the therapeutic effects of effective material of red pepper and diclofenac gel in treatment of osteoarthritis. *J Babol Univ Med Sci* 2003;5(3):12-17. [in Persian]
- 7.Heidari B, Hajian K. The role of Corticosteroids in knee osteoarthritis with accompanying inflammatory pain. *J Med Counc I.R. Iran* 2005;23(2):118-23. [in Persian]
8. Hadipour-Jahromy M, Mozaffari-Kermani R. Chondroprotective effects of pomegranate juice on monoiodoacetate-induced osteoarthritis of the knee joint of mice. *Phytother Res* 2010;24(2):182-5. doi: 10.1002/ptr.2880
- 9.Shirai T, Kobayashi M, Nishitani K, et al. Chondroprotective effect of alendronate in a rabbit model of osteoarthritis. *J Orthop Res* 2011;29(10):1572-7.
- 10.Van Vijven JP, Luijsterburg PA, Verhagen AP, Van Osch GJ, Kloppenburg M, Bierma Zeinstra SM. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20(8):809-21.
- 11.Heidari B, Hajian-Tilaki K. Osteoarthritis risk of previous pregnancy outcome. *J Res Med Sci* 2000;2:71-8. http://www.sid.ir/fa/VEWSSID/J_pdf/59813790202.pdf [in Persian]
- 12.Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *Int Orthop* 2011;35(11):1627-31. doi: 10.1007/s00264-010-1186-2.
- 13.Heidari B. Muscle strength, vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *J Babol Univ Med Sci* 2012;84-91. [in Persian]
- 14.Heidari B, Hajian K. The role of weight and age on knee osteoarthritis. *J Qazvin Univ Med Sci Health Serv* 2004;29:10-15. [in Persian]
- 15.Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med* 2011; 2(2):205-12.
- 16.Muñoz-Valle JF, Oregón-Romero E, Rangel-Villalobos H, et al. High expression of TNF alpha is associated with -308 and -238 TNF alpha polymorphisms in knee osteoarthritis. *Clin Exp Med* 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]
- 17.Neogi T. Clinical significance of bone changes in osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4(4):259-67.
- 18.Wenham CY, Grainger AJ, Hensor EM, Caperon AR, Ash ZR, Conaghan PG. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(5):888-92.
- 19.Heidari B. Knee osteoarthritis diagnosis, treatment and associated factors of progression: Part II. *Caspian J Intern Med* 2011;2(3):249-55.
- 20.Brandt KD, Mazzuca SA, Buckwalter KA. Acetaminophen, like conventional NSAIDs, may reduce synovitis in osteoarthritic knees. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(11):1389-94.
- 21.Pelletier JP, Martel-Pelletier J. DMOAD developments, present and future. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(3):242-8.

- 22.da Costa BR, Nüesch E, Reichenbach S, Jüni P, Rutjes AW. Doxycycline for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD007323.
- 23.Hall HA. Effectiveness of glucosamine and chondroitin for osteoarthritis. *Am Fam Physician* 2012;86(11):994, 998.
- 24.Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(4):399-408.
- 25.Singh K, Sharma R, Rai J. Diacerein as adjuvant to diclofenac sodium in osteoarthritis knee. *Int J Rheum Dis* 2012;15(1):69-77.
- 26.Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Bias P, et al. Protective effects of licofelone, a 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibitor, versus naproxen on cartilage loss in knee osteoarthritis: a first multicentre clinical trial using quantitative MRI. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):938-47.
- 27.Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162(18):2113-23.
- 28.Bruyère O, Scholtissen S, Neuprez A, Hilgsmann M, Toukoui A, Reginster JY. Impact of chondroitin sulphate on health utility in patients with knee osteoarthritis: towards economic analysis. *J Med Econ* 2009;12(4):356-60.
- 29.Deal CL, Moskowitz RW. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25(2):379-95.
- 30.Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002946.
- 31.Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2010;30(3):357-63.
- 32.Petersen SG, Saxne T, Heinegard D, et al. Glucosamine but not ibuprofen alters cartilage turnover in osteoarthritis patients in response to physical training. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(1):34-40.
- 33.Sawitzke AD, Shi H, Finco MF. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(10):3183-91.
- 34.Rozendaal RM, Uitterlinden EJ, van Osch GJ, et al. Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17(4):427-32.
- 35.Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1459-64.
- 36.Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4675.
- 37.Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(4):476-99.
- 38.Wilkens P, Scheel IB, Grundnes O, Hellum C, Storheim K. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(1):45-52.
- 39.Uebelhart D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(Suppl 3):S19-21.

40. Bruyere O, Reginster JY. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis. *Drugs Aging* 2007;24(7):573-80.
41. Pelletier JP, Martel Pelletier J. DMOAD developments: present and future. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(3):242-8.
42. Bartels EM, Bliddal H, Schøndorff PK, Altman RD, Zhang W, Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(3):289-96.
43. Bruyère O, Burllet N, Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:165.
44. Singh K, Sharma R, Rai J. Diacerein as adjuvant to diclofenac sodium in osteoarthritis knee. *Int J Rheum Dis* 2012;15(1):69-77.
45. Bennett AN, Crossley KM, Brukner PD, Hinman RS. Predictors of symptomatic response to glucosamine in knee osteoarthritis: an exploratory study. *Br J Sports Med* 2007;41(7):415-9.
46. da Costa BR, Nüesch E, Reichenbach S, Jüni P, Rutjes AW. Doxycycline for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD007323.
47. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(4):399-408.
48. Pavelka K, Coste P, Géher P, Krejci G. Efficacy and safety of piascledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol* 2010;29(6):659-70.