مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هجدهم، شماره ۱۱، آبان ۱۳۹۵، صفحه ۱۳-۷

اثر کلشی سین در تعدیل علائم مبتلایان به استئوآرتریت زانو

آناهیتا امیرپور (MD)[۱]، مریم السادات موسوی (MD)[۲*]، رزیتا ابوالقاسمی (MD)[۳]، ام البنین تازیکی (MD)[۲]، حمیدرضا خدامی ویشته (MD)[۴]

۱-گروه روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲-گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۳-گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
٤- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دریافت: ۹۵/۴/۶، اصلاح: ۹۵/۵/۶، پذیرش: ۹۵/۷/۶

خلاصه

سابقه و هدف: بدلیل تاثیر اندک داروهای مورد استفاده در استئوآرتریت، یافتن درمان‌های جدید همواره مورد توجه بوده است. اگرچه کلشی سین بعنوان تعدیل کننده بیماری یا علایم عنوان شده اما مطالعات اندکی در مورد تأثیر آن انجام شده است. لذا این مطالعه به منظور بررسی تأثیر داروی کلشی سین در تعدیل علائم مبتلایان به استئوآرتریت زانو انجام شده است.

مواد و روش‌ها: این کارآزمایی بالینی در ۶۲ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو انجام شد. میزان درد، ناتوانی عملکردی و سلامت بالینی به ترتیب بر اساس VAS، اندکس modified WOMAC و پرسشنامه modified HAQ سنجیده شد و بیماران به صورت تصادفی به دو گروه کلشی سین خوارکی (۰/۵ mg/bid) و دارونما تقسیم شدند و به مدت ۴ ماه تحت درمان قرار گرفتند. در ماه سوم و چهارم درمان نیز سنجش ها تکرار شد. IRCT:۲۰۱۵۰۷۱۶۲۳۲۴۰N۱

یافته‌ها: در هر دو گروه شدت درد در ماه های سوم و چهارم نسبت به ابتدای مطالعه کاهش یافته بود و میزان ناتوانی عملکردی و نمره ارزیابی سلامتی نیز بهبود یافته بود. با این حال درصد بهبود شدت درد در گروه کلشی سین نسبت به دارونما به میزان معنی داری بیشتر بود(در ماه سوم به ترتیب ۲۹٪ و ۱۶٪، p=۰/۰۳، در ماه چهارم به ترتیب ۳۷٪ و ۲۰٪، p=۰/۰۱۴). همچنین درصد بهبود عملکرد فیزیکی در گروه کلشی سین نسبت به دارونما به میزان معنی داری بیشتر بود(در ماه سوم به ترتیب ۲۶٪ و ۱۶٪، p=۰/۰۴۸، در ماه چهارم به ترتیب ۲۸٪ و ۲۰٪، p=۰/۰۳۶).

نتیجه گیری: استفاده از کلشی سین به مدت چهار ماه در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو باعث بهبود بیشتر شدت درد و نیز عملکرد فیزیکی بیماران می‌شود.

واژه‌های کلیدی: استئوآرتریت زانو، کلشی سین، دارونما.

مقدمه

استئوآرتریت زانو باعث ناتوانی جدی خصوصاً ناتوانی عملکردی بیمار می‌شود (۴-۱) و همراه با تحمیل هزینه های زیادی به بیمار و سیستم‌های بهداشتی درمان است(۵و۶). برآورد شده است که با مسن‌تر شدن جمعیت در امریکا، تا سال ۲۰۲۰ میزان شیوع استئوآرتریت ۱۰۰-۶۶٪ افزایش یابد در نتیجه بار اقتصادی آن نیز به شدت افزایش می یابد(۷). استئوآرتریت علامت دار زانو در تقریباً ۱۲٪ اشخاص با سن بالاتر از ۶۰ سال در ایالات متحده و ۶٪ کلیهٔ بزرگسالان با سن بالاتر از ۳۰ سال روی می دهد(۱۰-۸). اهداف درمان آن عبارتند از تسکین درد و به حداقل رساندن از دست رفتن کارکرد فیزیکی. درمان داروئی این بیماری شامل طیف وسیعی از داروها می‌باشد و درمان جراحی نیز در موارد شدید بیماری انجام می‌شود(۱۱). بدلیل تاثیر اندک داروهای مورد استفاده، یافتن درمان‌های جدید همواره مورد توجه بوده است. کلشی سین که بعنوان تعدیل کننده بیماری یا علایم عنوان شده است، یک مشتق آلکالوئیدی است که اثرات ضد التهابی نیز دارد(۱۵-۱۲). تاکنون در ۳ مطالعه تأثیر کلشی سین به همراه سایر درمان‌های مرسوم بر علایم این بیماران مورد بررسی قرار گرفته است(۱۸-۱۶) و عنوان شده است که کلشی سین باعث بهبود بیماران می‌شود. با این حال هنوز شواهد بیشتری برای اثبات تأثیر آن لازم است. لذا این مطالعه به منظور بررسی تأثیر داروی کلشی سین در تعدیل علائم مبتلایان به استئوآرتریت زانو انجام شد.

مواد و روش‌ها

این کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با شماره ثبت کارآزمایی بالینی IRCT:۲۰۱۵۰۷۱۶۲۳۲۴۰N۱ و پس از اخذ رضایتنامه کتبی در سال ۱۳۹۰ در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو مراجعه کننده به بیمارستان امام حسین (ع) تهران انجام شد. ۸۱ بیمار بر اساس معیارهای ورود به مطالعه وارد شدند و بطور تصادفی به دو گروه کلشی سین (۴۰ نفر) و دارونما (۴۱ نفر) وارد شدند. اما در انتها تنها ۶۲ بیمار (۳۲ نفر در گروه کلشی سین و ۳۰ نفر در گروه دارونما) مطالعه

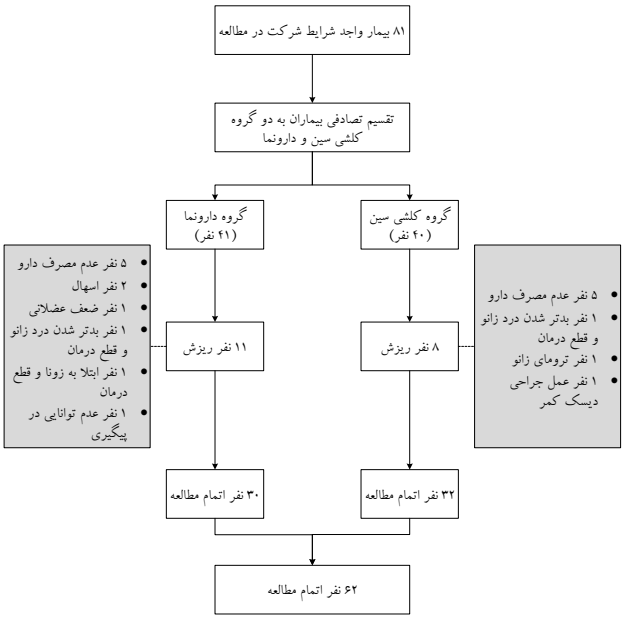
▣ این مقاله حاصل پایان نامه مریم السادات موسوی دانشجوی دکتری تخصصی داخلی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر مریم السادات موسوی
آدرس: کرمان، خیابان شفا، بیمارستان شفا. تلفن: ۹۴ -۳۲۱۱۵۷۸۰ -۰۳۴
E-mail: seyedeh.maryam.mousavi@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.11.1.5]
[DOI: 10.22088/jbums.18.11.7]

را به اتمام رساندند (شکل ۱). بیماران با سن ۷۵-۳۵ سال، مبتلا بـه اسـتئوآرتریت براساس معیارهای انجمـن رومـاتولوژی آمریکـا (American College of Rheumatology) یـا ACR و معیارهـای رادیـو گرافیـک Kellgren & Lawrence (۱۹)، عدم وجود آرتریت ناشی از CPPD در سایر مفاصـل، عـدم وجـود سـابقه gout و pseudo gout، عـدم وجـود بیماری‌هـای التهـابی، بیماری‌های کبدی، کلیوی، بیماری‌های قلبـی عروقـی، کاردیومیوپـاتی، نوروپـاتی متوسط تا شدید، مشکلات گوارشی(اسهال، درد شکم)، فیبرومیالژیا و عفونت، عدم وجود سابقه تعویض مفصل زانو، عدم مصـرف داروهـای بـا تـداخل اثـر بـا داروی کلشی سین، عدم وجود هر یک از موارد زیـر در آزمایشـات: $WBC<۳۵۰۰mm^3$، $HGB<۱۰mg/dl$، $Cr>۱/۳mg/dl$، $Amino\ transfrase>۴۵$، $uric\ acid>۶/۵\ mg/dl$ وارد مطالعه شدند، همچنین مـی بایسـت از مصـرف کورتون داخل مفصلی حداقل۲ ماه و از مصرف هیالورونیک اسـید داخـل مفصـلی حداقل ۳ ماه گذشته باشد، از مصرف گلوکز آمین،کندروئیتین سولفات یـا MSM حداقل ۴ تا ۶ ماه گذشته باشد. ضمناً عدم وجود کنترااندیکاسیون مصـرف کلشـی سین، حضور حداقل دو یافته بالینی التهاب (گرمی، تندرنس، افیـوژن، تـورم بافـت اطراف مفصلی) در معاینه مفصـل زانـو و همکـاری لازم در انجـام مطالعـه نیـز از معیارهای ورود به مطالعه بود.

معیارهای خروج بیماران از مطالعه نیـز شـامل عـدم مصـرف داروهـا مطـابق پروتوکل مطالعه یا تغییر در دوز آن‌ها، ایجاد عـوارض جـانبی شـدید و غیـر قابـل تحمل، تشدید غیر قابل تحمل درد زانو، مصرف مسـکن‌ها حـین دوره درمـان بـه دلیلی غیر از درد زانو، تروما‌ی زانو یا هر مشکل تداخل کننده دیگر با اسـتئوآرتریت زانو که مانع از ادامه مصرف دارو می‌شد و عدم مراجعه جهت پیگیری بود.



شکل ۱. الگوریتم بیماران شرکت کننده در مطالعه

با استفاده از یک چک لیست اطلاعات بیماران ثبـت گردیـد. قبـل از شـروع مطالعه و به منظور یکسان شدن شدت درد در ابتدای مطالعـه، بیمـاران دوز کامـل ناپروکسن (حداکثر روزانه ۱ گرم) را به مدت ۲ هفته دریافت کردند. میـزان درد بـر اساس مقیاس Visual Analog Scale یا VAS، میزان ناتوانی عملکـردی بـر اسـاس انـدکس modified Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (modified WOMAC) و میـزان سلامت بالینی بـر اسـاس پرسشـنامه modified Health Assessment Questionnaire (modified HAQ) سـنجیده شـد. مقیـاس VAS بصورت یک خط ۱۰ سانتیمتری (صفر، عدم وجود درد؛ ۱۰، حداکثر درد) است و از بیمار خواسته می‌شود نقطه ای از این خط را کـه میـزان شـدت درد او را مـنعکس می‌کند نشان دهد. بدلیل اندازه گیری‌ها مکرر از هر بیمار، VAS بخوبی می‌تواند نمایانگر تغییر در شدت درد بیمار باشد(۲۰). انـدکس modified WOMAC تعدیل شده اندکس WOMAC برای جوامع شرقی است کـه وضـعیت بیمـاران مبتلا به استئوآرتریت زانو و هیپ را بررسـی مـی کنـد(۲۱و۲۲). ایـن انـدکس ۲۷ سؤاله سه جنبه درد، سفتی (Stiffness) و عملکرد فیزیکی را مورد سنجش قـرار می‌دهد و دارای سه مقیاس و یک نمره کل (صفر تـا ۱۰۸) مـی باشـد کـه نمـره بالاتر نشانه وضعیت بدتر است. پرسشنامه modified HAQ عملکرد فیزیکـی بیمار را مورد سنجش قرار داده (۲۳)، و برای استفاده در اسـتئوآرتریت تاییـد شـده اسـت(۲۴). ایـن پرسشـنامه دارای ۸ سـؤال در مـورد انجـام فعالیت‌هـای روزانـه (فعالیتهای مرتبط با اندام فوقانی و تحتانی هر کدام ۴ سوال) است.

هر سؤال دارای چهار پاسخ از انجـام کـار بـدون دشـواری(نمره ۱) تـا عـدم توانایی در انجام کار (نمره ۴) است. جمع نمرات نشان دهنده میزان نـاتوانی بیمـار در انجام کارها است. نمره بالاتر به معنی میزان ناتوانی بیشتر است. در مطالعـه مـا تنها چهار سؤال مربوط به اندام تحتانی مورد پرسش قرار گرفت. از اینرو نمره ایـن پرسشنامه بین ۴ تا ۱۶ محاسبه شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه کلشـی سین خوراکی (۰/۵ mg/bid) و دارونمـا تقسـیم شـدند. کلشـی سـین و دارونمـا ساخت شرکت داروسازی مداوا بود. برای دو سوکور بودن مطالعه مقدار لازم بـرای مصرف دوره ۴ ماهه از هر دارو داخل پاکت دارویی مشابه ریخته شد و شـماره ای بر روی آن نصب می‌گردید که پزشک و بیمار از اینکه کدام بیمار بـه کـدام گـروه اختصاص دارد تا پایان مطالعه اطلاع نداشتند. دارونما قرص‌های بـا ظـاهر مشـابه کلشی سین و حاوی نشاسته بود که در آزمایشگاه داروسازی تهیه گردیـد. بیمـاران قرص‌ها را روزی دو بار مصرف کردند و از بیماران خواسته شـد تغییـری در نـوع و دوز داروهای قبلی خود ایجاد نکنند. بیماران در طول مدت مطالعه بصـورت تلفنـی از نظر مصرف داروها و نیز ایجاد عوارض جانبی تحت پیگیری قرار گرفتند. در مـاه سوم و چهارم درمان نیز از بیماران خواسته شد برای تکمیل مجـدد پرسشـنامه هـا مراجعه کنند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با اسـتفاده از نـرم افـزار آمـاری SPSS ۱۳ انجام شد. از تستهای آماری آزمون مجذور کای، تست t مستقل، آزمـون Mann-Whitney U و آزمون Repeated measure ANOVA اسـتفاده شـد. درصد بهبود نمرات هر یک از پرسشنامه ها یا زیر مقیاس‌های آنها به این صـورت محاسبه شد که حاصل تفریق نمره ابتدای مطالعه از نمره در ماه سوم و ماه چهارم بر نمره ابتدای مطالعه تقسـیم گردیـده و در ۱۰۰ ضـرب گردیـد. $p<۰/۰۵$ معنـی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها

۶۱ بیمار (۹۸٪) زن بودند و میانگین سن بیمـاران ۹±۵۸ سـال بـود. تفـاوت معنی داری بین دو گروه از نظر خصوصیات دموگرافیـک و بـالینی بیمـاران وجـود

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.11.1.5]
[DOI: 10.22088/jbums.18.11.7]

نداشت(جدول ۱). در ابتدای مطالعه تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر شدت درد (گروه کلشی سین: ۸/۱±۲/۴، گروه دارونما: ۷/۱±۲/۳، p=۰/۰۹۴)، مقیاس های ناتوانی عملکردی یا نمره کلی آن (جدول ۲) و نمره ارزیابی سلامتی (گروه کلشی سین: ۹±۲، گروه دارونما: ۹±۳، p=۰/۶۱۷) وجود نداشت. شدت درد بیماران در هر دو گروه از ابتدای مطالعه تا انتهای آن روند کاهشی (بهبودی) داشت(p<۰/۰۰۱). با این حال در گروه کلشی سین شدت درد در ماه چهارم نیز نسبت ماه سوم کاهش معنی داری داشت در حالیکه در گروه دارونما تفاوت ماه چهارم و سوم معنی دار نبود. مقیاس های ناتوانی عملکردی و نمره ارزیابی سلامتی در هر دو گروه در ماه های سوم و چهارم نسبت به ابتدای مطالعه کاهش معنی داری داشتند. با این حال در گروه دارونما، در مقیاس شدت درد از ناتوانی عملکردی، تنها در ماه سوم نسبت به ابتدای مطالعه کاهش معنی داری داشت(جدول ۳).

جدول ۱. مقایسه خصوصیات بیماران در ابتدای مطالعه

متغیر	گروه	کلشی سین (۳۲ نفر) تعداد(درصد)	دارونما (۳۰ نفر) تعداد(درصد)	P-value
خصوصیات دموگرافیک				
سن(سال)؛ Mean±SD		۵۷±۸	۵۹±۱۰	*۰/۳۲۵
قد (سانتیمتر)؛ Mean±SD		۱۵۷±۶	۱۵۶±۶	*۰/۷۴۶
وزن (کیلوگرم)؛ Mean±SD		۷۹±۱۳	۷۸±۱۳	*۰/۹۶۱
BMI؛ Mean±SD		۳۲±۵	۳۲±۵	*۰/۷۱۷
خصوصیات استئوآرتریت زانو				
طول مدت بیماری	۵ سال و کمتر	۲۱(۶۶)	۱۳(۴۳)	**۰/۰۷۸
	بیشتر از ۵ سال	۱۱(۳۴)	۱۷(۵۷)	
استئوآرتریت دو طرفه		۲۶(۸۱)	۲۹(۹۷)	**۰/۰۵۵
مدت زمان خشکی صبحگاهی، دقیقه؛ میانه (محدوده بین چارکی)		۵(۰-۲۰)	۳(۰/۵-۱۵)	***۰/۵۳۵
معاینه فیزیکی زانو				
افیوژن		۱۹(۵۹)	۱۳(۴۳)	**۰/۲۰۷
تندرنس		۳۲(۱۰۰)	۲۷(۹۰)	**۰/۰۶۷
تورم		۱۰(۳۱)	۱۰(۳۳)	**۰/۸۶۱
آسیب رباط‌های صلیبی قدامی و خلفی (ACL و PCL)		۰(۰)	۰(۰)	-
قفل شدن زانو (Locking)		۱۲(۳۸)	۱۰(۳۳)	**۰/۷۳۲
خالی شدن زانو (Giving way)		۱۲(۳۸)	۱۱(۳۷)	**۰/۹۴۶
یافته های رادیوگرافیک زانو				
استئوفیت		۱۲(۳۸)	۱۶(۵۳)	**۰/۲۱۱
اسکلروز حاشیه های مفصل		۲۹(۹۱)	۲۳(۷۷)	**۰/۱۳۵
کاهش فضای داخل مفصل		۲۴(۷۵)	۲۰(۶۷)	**۰/۴۷۰
آزمایشات Mean±SD				
کراتینین، mg/dL		۰/۹۸±۰/۶	۰/۹۵±۰/۲	*۰/۸۴۴

* تست t مستقل، ** آزمون مجذور کای، *** آزمون Mann-Whiney U

جدول ۲. مقایسه نمرات میزان ناتوانی عملکردی بر اساس اندکس modified WOMAC در ابتدای مطالعه

متغیر	گروه	کلشی سین Mean±SD	دارونما Mean±SD	P-value*
شدت درد		۱۱±۵	۱۰±۴	۰/۳۶۰
سفتی (Stiffness)		۵±۲	۴±۲	۰/۰۶۵
عملکرد فیزیکی		۴۵±۱۲	۴۲±۱۰	۰/۳۷۰
ناتوانی عملکردی کلی		۷۱±۱۹	۶۷±۱۶	۰/۴۲۴

* تست t مستقل

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.11.1.5]
[DOI: 10.22088/jbums.18.11.7]

بهبود شدت درد و مقیاس عملکرد فیزیکی از ناتوانی عملکردی در ماه های سوم و چهارم نسبت به ابتدای مطالعه در گروه کلشی سین به میزان معنی داری بالاتر از گروه دارونما بود($p<۰/۰۵$). در حالیکه درصد بهبود سایر مقیاس های ناتوانی عملکردی و درصد بهبود نمره ارزیابی سلامتی در ماه های سوم و چهارم نسبت به ابتدای مطالعه بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشتند. در انتهای دوره درمان، در ۳۴ نفر (۵۵٪) از بیماران تندرنس مفصل کاهش یافته بود. بهبود افیوژن در ۱۷ نفر (۲۷٪) و بهبود آسیب‌دیدگی منیسک (بهبود قفل شدن زانو (Locking) و خالی شدن زانو (Giving way)) نیز در ۷ نفر (۱۱٪) مشاهده شد. تنها بهبود تندرنس به میزان معنی داری در گروه کلشی سین نسبت به گروه دارونما بیشتر بود(به ترتیب ۷۰٪ و ۴۰٪، $p=۰/۰۲۳$). بهبود افیوژن (به ترتیب ۳۸٪ و ۱۷٪، $p=۰/۰۶۶$) و بهبود آسیب‌دیدگی منیسک (به ترتیب ۶٪ و ۱۷٪، $p=۰/۱۹۵$) در گروه های کلشی سین و دارونما تفاوت معنی داری نداشتند. اسید اوریک خون بیماران در انتهای درمان نیز در گروه کلشی سین به میزان معنی داری نسبت به بیماران گروه دارونما کمتر بود(به ترتیب ۴/۱±۰/۸ mg/dL و ۵/۹±۱/۴ mg/dL، $p=۰/۰۰۱$). در بیمارانی که مطالعه را به انتها رساندند عارضه جانبی خاصی ایجاد نشد.

جدول ۳. مقایسه پیامدهای مطالعه (شدت درد، ناتوانی عملکردی و ارزیابی سلامتی) در طول مطالعه

متغیر	طول مطالعه	ابتدای مطالعه Mean±SD	ماه سوم Mean±SD	ماه چهارم Mean±SD	P-value*
شدت درد بر اساس مقیاس VAS					
	گروه کلشی سین	۸/۱±۲/۴	۵/۹±۲/۷	۵/۱±۲/۶	**<۰/۰۰۱
	گروه دارونما	۷/۱±۲/۳	۵/۹±۲/۵	۵/۵±۲/۵	***<۰/۰۰۱
نمرات ناتوانی عملکردی بر اساس اندکس modified WOMAC					
شدت درد	گروه کلشی سین	۱۱±۵	۷±۴	۷±۶	***<۰/۰۰۱
	گروه دارونما	۱۰±۴	۷±۴	۸±۶	****۰/۰۱۲
سفتی (Stiffness)	گروه کلشی سین	۵±۲	۳±۲	۳±۲	***<۰/۰۰۱
	گروه دارونما	۴±۲	۳±۲	۳±۳	***۰/۰۱۱
عملکرد فیزیکی	گروه کلشی سین	۴۵±۱۲	۳۴±۱۴	۳۳±۱۸	***<۰/۰۰۱
	گروه دارونما	۴۲±۱۰	۳۵±۱۰	۳۷±۱۵	***۰/۰۰۲
ناتوانی عملکردی کلی	گروه کلشی سین	۷۱±۱۹	۵۳±۲۱	۵۳±۲۸	***<۰/۰۰۱
	گروه دارونما	۶۷±۱۶	۵۶±۱۵	۵۸±۲۳	***۰/۰۰۲
نمره ارزیابی سلامتی بر اساس پرسشنامه modified HAQ					
	گروه کلشی سین	۹±۲	۷±۲	۶±۲	***<۰/۰۰۱
	گروه دارونما	۹±۳	۷±۲	۷±۲	***<۰/۰۰۱

* آزمون Repeated measures ANOVA، ** بهبودی معنی دار در ماه سوم و چهارم نسبت به ابتدای مطالعه و نیز در ماه چهارم نسبت به ماه سوم، *** بهبودی معنی دار در ماه سوم و چهارم نسبت به ابتدای مطالعه، **** بهبودی معنی دار در ماه سوم نسبت به ابتدای مطالعه.

جدول ۴. مقایسه درصد بهبود پیامدهای مطالعه (شدت درد، ناتوانی عملکردی و ارزیابی سلامتی)

متغیر	گروه	کلشی سین Mean±SD	دارونما Mean±SD	P-value*
بهبود شدت درد بر اساس مقیاس VAS نسبت به ابتدای مطالعه				
	ماه سوم	٪۲۹±۲۴	٪۱۶±۲۸	۰/۰۳۰
	ماه چهارم	٪۳۷±۲۷	٪۲۰±۳۱	۰/۰۱۴
بهبود نمرات ناتوانی عملکردی بر اساس اندکس modified WOMAC نسبت به ابتدای مطالعه				
شدت درد	ماه سوم	٪۳۴±۳۰	٪۲۶±۳۱	۰/۲۵۶
	ماه چهارم	٪۳۵±۴۷	٪۱۵ ±۵۳	۰/۱۶۲
سفتی (Stiffness)	ماه سوم	٪۳۲±۳۳	٪۲۲±۴۱	۰/۲۷۲
	ماه چهارم	٪۳۵±۴۱	٪۲۶±۴۶	۰/۳۷۷
عملکرد فیزیکی	ماه سوم	٪۲۶±۲۱	٪۱۶±۲۰	۰/۰۴۸
	ماه چهارم	٪۲۸±۳۱	٪۱۲±۳۰	۰/۰۳۶
ناتوانی عملکردی کلی	ماه سوم	٪۲۶±۲۲	٪۱۶±۲۰	۰/۰۷۴
	ماه چهارم	٪۲۷±۳۱	٪۱۲±۳۰	۰/۰۶۶
بهبود نمره ارزیابی سلامتی بر اساس پرسشنامه modified HAQ نسبت به ابتدای مطالعه				
	ماه سوم	٪۲۰±۱۹	٪۱۵±۲۲	۰/۶۴۸
	ماه چهارم	٪۲۶±۲۳	٪۱۶±۲۰	۰/۱۵۹

* تست Mann-Whitney U

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.11.1.5]
[DOI: 10.22088/jbums.18.11.7]

بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از کلشی سین یا دارونما به مدت چهار ماه در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو (بدون وجود شواهد کندروکلسینوز) باعث کاهش شدت درد بیماران می شود که در گروه کلشی سین مدت زمان بیشتری باقی می ماند. همچنین درصد بهبود شدت درد و مقیاس عملکرد فیزیکی در ماه های سوم و چهارم در گروه کلشی سین بالاتر بود. در معاینه فیزیکی نیز تندرنس با مصرف کلشی سین بهبود قابل ملاحظه ای پیدا می کند.

Das و همکاران در یک مطالعه ۳۹ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو را در دو گروه کلشی سین و گروه دارونما به مدت ۵ ماه مورد درمان قرار دادند و گزارش نمودند که نمره شدت درد زانو و نمره کل ناتوانی عملکردی در هفته های ۱۶ و ۲۰ در گروه کلشی سین نسبت به گروه دارونما بهتر بود و نسبت بیمارانی که ۳۰٪ یا بهتر پاسخ به درمان داشتند نیز در هفته ۱۶ در گروه کلشی سین بیشتر بود. در هفته ۲۰ نیز تأثیر درمان کلشی سین همچنان پایدار بود. در آن مطالعه ۳۰٪ از بیماران معیارهای قطعی مبنی بر کندروکلسینوز (CPPD) داشتند(۱۶). در مطالعه دیگری Das و همکاران تأثیر اضافه کردن کلشی سین به داروی nimesulide را در ۳۶ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو (۸ بیمار دارای کریستال‌های اولیه CPPD) به مدت ۵ ماه مورد بررسی قرار دادند و گزارش کردند که بهبودی به میزان ۳۰٪ در هفته ۲۰ درمان، در گروه کلشی سین نسبت به گروه دارونما به میزان معنی داری بالاتر بود(۱۷).

همچنین Aran و همکاران تأثیر کلشی سین را بر تعدیل علایم در ۶۱ زن در دوران پس از یائسگی دارای استئوآرتریت اولیه بدون هیچگونه درگیری آتیپیک استئوآرتریت یا شواهد کندروکلسینوز در رادیوگرافی را به مدت ۳ ماه بررسی کردند و گزارش کردند که مصرف استامینوفن در گروه کلشی سین به میزان معنی داری نسبت به گروه دارونما کمتر بود و در انتهای مطالعه نیز میزان بهبود در ارزیابی کلی بیمار، ارزیابی کلی پزشک و مقیاس شدت درد در گروه کلشی سین به میزان معنی داری بیشتر بود (۱۸).

مطالعه ما نشان داد که استفاده از کلشی سین به مدت ۴ ماه در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو می‌تواند بر بهبود درد و نیز عملکرد فیزیکی بیماران موثر باشد. همچنین این دارو به خوبی تحمل شد و عوارض جانبی از آن دیده نشد. وجه تمایز مطالعه حاضر از دو مطالعه قبلی انجام شده توسط Das و همکاران (۱۶و۱۷) در مورد تأثیر کلشی سین در استئوآرتریت در این بود که در مطالعه ما بیماران مبتلا به CPPD وارد نشدند. یکی از عواملی که می‌تواند باعث التهاب در مفصل مبتلا به استئوآرتریت باشد وجود CPPD است. اثرات ضد التهابی کلشی سین از طریق تداخل با ساختار و عملکرد میکروتوبول‌ها که برای ایجاد فعالیت التهابی فاگوسیت‌ها ضروری است، می‌باشد(۱۲) و مانع از ترشح سیتوکین های التهابی و تشکیل ایکوزینوئیدها به دلیل مهار فسفولیپاز A2 در منوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها می‌شود(۱۳و۱۴). همچنین با مهار برخی آنزیم‌های درگیر در التهاب می‌تواند اثرات ضد التهابی داشته باشد(۱۵). از سوی دیگر در حال حاضر معیارهای قابل پذیرشی برای التهاب در استئوآرتریت وجود ندارد. حضور دو یا بیشتر از علایم التهاب نظیر گرمی، افیوژن مایع مفصلی، تورم بافت نرم و تندرنس حاشیه مفصل بعنوان علایم مشخصه التهاب در نظر گرفته می‌شود. از اینرو اگرچه Das و همکاران در هر دو مطالعه خود تأثیر کلشی سین را در بهبود علایم استئوآرتریت عنوان کرده‌اند، اما بدلیل اینکه تعدادی از بیماران آن‌ها مبتلا به CPPD بودند، ممکن بود در غیاب این اختلال تأثیر کلشی سین از بین برود. در حالیکه مطالعه ما نشان داد که در استئوآرتریت بدون وجود CPPD نیز کلشی سین می‌تواند در بهبود درد و عملکرد فیزیکی بیمار موثر باشد. از این جهت نتایج مطالعه ما با مطالعه Aran و همکاران که در بیماران مبتلا به استئوآرتریت بدون وجود CPPD انجام شده است(۱۸)، هم‌خوانی دارد.

در مطالعه Aran و همکاران طول مدت مداخله ۳ ماه بود و در زنان پس از دوره یائسگی انجام شد. در حالیکه طول مدت مداخله در مطالعه ما ۴ ماه بود و بیماران نیز محدود به زنان در سنین یائسگی نبودند. با توجه به اینکه درمان های رایج در استئوآرتریت همگی بصورت علامتی و تسکینی است و تا کنون درمان هایی که بتواند تغییر دهنده وضعیت بیماری (disease modifying) یا از بین برنده وضعیت پاتولوژیک در استئوآرتریت باشند یافت نشده است، ممکن است بتوان از کلشی سین برای این منظور استفاده کرد. دوز مورد استفاده در مطالعه ما و نیز سه مطالعه دیگر (۰/۵ mg دوبار در روز) به میزانی بود که بنظر می‌رسد تنها بتواند از التهاب پیشگیری کند نه اینکه درمان کننده التهاب ایجاد شده باشد. از اینرو استفاده از سایر داروهای مرسوم نظیر کورتیکوستروئیدهای داخل مفصلی برای درمان التهاب لازم به نظر می‌رسد. همچنین اگرچه نتایج مطالعه ما و ۳ مطالعه دیگر حاکی از تأثیر کلشی سین بر بهبود درد و عملکرد بیمار است، اما باید توجه داشت که در تمام این مطالعات طول مدت مداخله کوتاه بوده است و لازم است مطالعات طولانی مدت به منظور تعیین دوز دقیق دارو، مدت زمان مصرف، عوارض جانبی و نیز مکانیسم تاثیر آن انجام شود.

یافته های مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از کلشی سین با درصد بهبود بیشتر شدت درد، عملکرد فیزیکی و میزان تندرنس همراه است. از اینرو به نظر می‌رسد بتوان از کلشی سین در بیماران مبتلا به استئوآرتریت برای بهبود درد و عملکرد فیزیکی استفاده کرد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از پرسنل درمانگاه روماتولوژی بیمارستان امام حسین (ع) که در این مطالعه همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.11.1.5]
[DOI: 10.22088/jbums.18.11.7]

The Effect of Colchicine in Improving the Symptoms of Patients with Knee Osteoarthritis

A. Amirpour(MD)[1], M.A. Mousavi(MD)*[2], R. Abolghasemi(MD)[3], O. Taziki(MD)[3], H.R. Khoddami Vishteh(MD)[4]

1.Department of Rheumatology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran
2.Department of Internal Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, I.R.Iran
3.Department of Nephrology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran
4.Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 18(11); Nov 2016; PP: 7-13
Received: Jun 26th 2016, Revised: Jul 27th 2016, Accepted: Sep 27th 2016.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Due to low effectiveness of drugs in osteoarthritis treatment, finding new drugs always consider. Although colchicine has been described as a disease moderator medicine for osteoarthritis disease or symptoms, few studies have been carried out about the effect of it in soothing symptoms of patients with knee osteoarthritis.

METHODS: This RCT was conducted on 62 patients with idiopathic knee osteoarthritis. Pain intensity, the degree of functional disability, and the patients' clinical health were assessed by VAS, modified WOMAC index and modified HAQ questionnaire, respectively. The patients were then randomly assigned to two groups of oral colchicine group (0.5mg/bid) and placebo group and undergone treatment for 4 months. Assessment repeated in 3rd and 4th months. IRCT code: IRCT2015071623240N1.

FINDINGS: Compared to the beginning of the study, the intensity of pain in both groups was reduced and the degree of functional disability and the patients' clinical health were improved in the 3rd and 4th months of study, too. Nevertheless, the percentages of pain severity improvement in colchicine group in comparison to placebo were significantly higher (3rd mo: 29% vs. 16%, respectively, p=0.030; 4th mo: 37% vs. 20%, respectively, p=0.014). In addition, the percentages of physical function improvement in colchicine group in comparison to placebo were significantly higher (3rd mo: 26% vs. 16%, respectively, p=0.048; 4th mo: 28% vs. 20%, respectively, p=0.036).

CONCLUSION: Use of colchicine for four months in patients with knee osteoarthritis can reduce pain and improve physical function.

KEY WORDS: *Knee Osteoarthritis, Colchicine, Placebo.*

Please cite this article as follows:

Amirpour A, Mousavi MA, Abolghasemi R, Taziki O, Khoddami Vishteh HR. The Effect of Colchicine in Improving the Symptoms of Patients with Knee Osteoarthritis. J Babol Univ Med Sci. 2016;18(11):7-13.

***Corresponding author: M. Mousavi (MD)**
Address: Shafa Ave, Shafa Hospital, Kerman, I.R.Iran
Tel: +98 34 32115780-94
E-mail: seyedeh.maryam.mousavi@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.11.1.5]
[DOI: 10.22088/jbums.18.11.7]

References

1.Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, Mallon KP. Knee osteoarthritis and physical functioning: evidence from the NHANES I epidemiologic followup study. J Rheumatol. 1991;18(4):591-8.
2.Badley EM. The effect of osteoarthritis on disability and health care use in Canada. J Rheumatol Suppl. 1995;43:19-22.
3.Yelin EH, Katz PP. Labor force participation among persons with musculoskeletal conditions, 1970-1987. National estimates derived from a series of cross-sections. Arthritis Rheum. 1991;34(11):1361-70.
4.Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Costs of osteoarthritis: estimates from a geographically defined population. J Rheumatol Suppl. 1995;43:23-5.
5.Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, O'Fallon WM. Indirect and nonmedical costs among people with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared with nonarthritic controls. J Rheumatol. 1997;24(1):43-8.
6.March LM, Bachmeier CJ. Economics of osteoarthritis: a global perspective. Baillieres Clin Rheumatol. 1997;11(4):817-34.
7.Badley EM, Crotty M. An international comparison of the estimated effect of the aging of the population on the major cause of disablement, musculoskeletal disorders. J Rheumatol. 1995;22(10):1934-40.
8.Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. Arthritis Res Ther. 2009;11(3):227.
9.Felson DT. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. N Engl J Med. 2006;354(8):841-8.
10.Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. Arthritis Res Ther. 2009;11(1):203.
11.Heidari B. Knee osteoarthritis diagnosis, treatment and associated factors of progression: part II. Caspian J Intern Med. 2011;2(3):249-55.
12.Yang LP. Oral colchicine (Colcrys): in the treatment and prophylaxis of gout. Drugs. 2010;70(12):1603-13.
13.Denko CW. Anti-prostaglandin action of colchicine. Pharmacology. 1975;13(3):219-27.
14.Srinivasan S, Wang F, Glavas S, Ott A, Hofmann F, Aktories K, et al. Rac and Cdc42 play distinct roles in regulating PI(3,4,5)P3 and polarity during neutrophil chemotaxis. J Cell Biol. 2003;160(3):375-85.
15.Damiano JS, Newman RM, Reed JC. Multiple roles of CLAN (caspase-associated recruitment domain, leucine-rich repeat, and NAIP CIIA HET-E, and TP1-containing protein) in the mammalian innate immune response. J Immunol. 2004;173(10):6338-45.
16.Das SK, Mishra K, Ramakrishnan S, Srivastava R, Agarwal GG, Singh R, et al. A randomized controlled trial to evaluate the slow-acting symptom modifying effects of a regimen containing colchicine in a subset of patients with osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage. 2002;10(4):247-52.
17.Das SK, Ramakrishnan S, Mishra K, Srivastava R, Agarwal GG, Singh R, et al. A randomized controlled trial to evaluate the slow-acting symptom-modifying effects of colchicine in osteoarthritis of the knee: a preliminary report. Arthritis Rheum. 2002;47(3):280-4.
18.Aran S, Malekzadeh S, Seifirad S. A double-blind randomized controlled trial appraising the symptom-modifying effects of colchicine on osteoarthritis of the knee. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(3):513-8.
19.Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. Ann Rheum Dis. 1957;16(4):494-502.
20.Bolognese JA, Schnitzer TJ, Ehrich EW. Response relationship of VAS and Likert scales in osteoarthritis efficacy measurement. Osteoarthritis Cartilage. 2003;11(7):499-507.
21.Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol. 1988;15(12):1833-40.
22.Das S, Sajwan N, Srivastava R, Singh V, Singh G, Singh R, et al. KGMC indes-a modified WOMAC index to evaluate response in Indian patients with osteoarthritis knee. J Ind Rheum Assoc. 1998;6:46-9.
23.Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum. 1980;23(2):137-45.
24.Pincus T, Summey JA, Soraci SA, Jr., Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified stanford health assessment questionnaire. Arthritis Rheum. 1983;26(11):1346-53.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.11.1.5]
[DOI: 10.22088/jbums.18.11.7]