

مقایسه نتایج هیالن تراپی با NSAID در مبتلایان به استئوآرتریت زانو

دکتر مرتضی مفتاح^۱، دکتر دانا مریدیپور^۲، دکتر علیرضا مفتاح^۳

خلاصه

سابقه و هدف: استئوآرتریت زانو شایع‌ترین بیماری مفصلی در انسان است. با توجه به نتایج درمانی متفاوت هیالن تراپی و بررسی گزارش یک تجربه بکارگیری آن در کشور، این تحقیق با مقایسه نتایج آن در مبتلایان به استئوآرتریت زانو نسبت به NSAID مراجعین به بیمارستان اختر و کلینیکهای خصوصی در تهران و گرگان طی سالهای ۸۰-۱۳۷۸ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: این بررسی به صورت همگروهی و با استفاده از گروه شاهد، ۴۵ بیمار که از NSAID با و بدون آرتروستز استفاده می‌کردند و گروه مورد، ۲۳ بیمار که مورد هیالن تراپی به صورت ۳ دوره تزریق با فاصله ۱۰ روز قرار گرفتند، صورت گرفت. بیماران دو گروه به لحاظ سن، جنس و شدت درد مشابه سازی شدند. شدت درد بر اساس طبقه‌بندی ASRA و کیفیت زندگی در سه طبقه قبل، مراحل پیگیری ۳ ماهه و ۶ ماهه تعیین شدند. در پایان نتایج مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: بیماران دو گروه از لحاظ سن، جنس و شدت درد و نیز مدت ابتلاء به بیماری مشابه بودند. هیالن تراپی در کلاس I و II قابل مقایسه با NSAID همراه آرتروستز می‌باشد و در کلاس III ۷۵٪ بیماران تحت درمان با Synovisc به کلاسهای پایین‌تری منتقل شدند که یک مورد نیز به کلاس I منتقل شد. استفاده توأم از آرتروستز و NSAID موفق به بهبود ۳۳٪ بیماران شد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: به نظر می‌رسد هیالن تراپی در بیماران استئوآرتریت زانو شدید می‌شود از NSAID بهتر عمل کند. انجام یک تحقیق تجربی با کنترل BMI توصیه می‌شود

واژگان کلیدی: استئوآرتریت، NSAID، هیالن تراپی

مقدمه

کاهش فضای مفصلی ایجاد می‌شود (۳). مراحل اولیه بیماری را غالباً می‌توان با تجویز متناوب داروهای ضد درد، استراحت و محافظت از مفصل و در لزوم کاهش وزن درمان نمود (۲). مؤثرترین روش فیزیوتراپی است که به منظور تقویت عضله تحلیل رفته کوادرپس، انجام می‌گیرد (۳). ترکیبات دارویی که معمولاً برای تسکین درد مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل استامینوفن، آسپرین و سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) می‌باشند. در درمان استئوآرتریت، کورتیکواستروئیدهای خوراکی یا غیر خوراکی منع مصرف دارند. با این وجود، تزریقات داخل مفصلی کورتیکواستروئیدها ممکن است درد را موقتاً تسکین دهند. آرتروپلاستی (تعویض زانو) باعث تسکین چشمگیر علائم و بهبود محدوده حرکتی مفصل مبتلا می‌شود (۲). کندوپلاستی در موارد

استئوآرتریت مبین نقص در یک مفصل Diarthrodial می‌باشد و شایع‌ترین بیماری عضلانی اسکلتی است. این بیماری با از بین رفتن آهسته و پیش رونده غضروف و تشکیل استخوان جدید در سطوح مفصلی همراه است. بیش از ۶۰ میلیون آمریکایی در اثر استئوآرتریت دچار درد و محدودیت حرکتی هستند. شایع‌ترین علامت استئوآرتریت، درد پیش رونده‌ای است که در ابتدا متناوب و خفیف بوده ولی به صورت دائمی و ناتوان کننده در خواهد آمد. درد بیمار با استراحت تخفیف یافته و با حرکت تشدید می‌یابد. در معاینه بالینی بیمار، شایع‌ترین یافته محدودیت حرکت می‌باشد. سایر علائم شامل حساسیت موضعی و تورم استخوان یا بافت نرم است (۲، ۱). اولین نشانه بارز استئوآرتریت زانو در X-ray، تیز یا زائده دار شدن کناره‌های مفصل بخصوص دور کشکک و تیبیا می‌باشد که بعداً

^۱ پزشک عمومی

^۲ استادیار، بخش ارتوپدی، مرکز آموزشی درمانی اختر، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۳ متخصص ارتوپدی

گروه III: درد بسیار شدید که عملاً بیماران ناتوان شده یا محدودیت شدید برای فعالیتهای روزمره ایجاد می‌نمود.

این تقسیم بندی براساس نظریه آکادمی علوم و تحقیقات ASRA و با تاکید بر کیفیت زندگی (Quality of life) انجام شده است. گروه کنترل از نظر شدت بیماری (گروه بندی بالا)، سن و جنس مشابه سازی شده بودند. لازم به ذکر است آن دسته افرادی که پیگیری کامل انجام دادند تحت عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند (۴۵ نفر). ضمناً مدت ابتلا به بیماری بیماران دو گروه بررسی شد ولی مشابه سازی انجام نگرفت.

خصوصیات فردی بیماران و شدت بیماری آنها در یک فرم اطلاعاتی ثبت گردید و مورد قضاوت آماری قرار گرفت و در نهایت از نرم افزار SPSS برای آنالیز اطلاعات استفاده شد.

یافته‌ها

در گروه مورد ۲۳ بیمار شامل ۱۸ زن و ۵ مرد حضور داشتند. میانگین سنی (\pm انحراف معیار) بیماران گروه مورد $63 \pm 5/3$ سال و مدت زمان علامتدار بودن $7/2 \pm 1/7$ سال بود. در گروه شاهد ۴۵ بیمار شامل ۳۴ زن و ۱۱ مرد با میانگین سنی $61/7 \pm 7/2$ سال و مدت زمان علامتدار بودن $8/3 \pm 2/1$ سال حضور داشتند.

وضعیت کلاس بندی بیماران پیش از شروع درمان و در پیگیریهای ماه ۳ و ۶ در جدول ۱ آورده شده است. همانطور که ملاحظه می‌شود پس از سه ماه، در کلاس III از گروه مورد ۲ نفر به کلاس II و ۱ نفر به کلاس I منتقل شده بود. به عبارتی دیگر میزان بهبودی ۷۵٪ بود. اما در گروه شاهد در مجموع ۳ نفر از کلاس III به کلاس II منتقل شدند و نتیجه درمان در این گروه ۳۳٪ بود. در واقع بدنبال استفاده از Synovisc، بهبودی به طرز معنی داری در کلاس III بارزتر بود. همچنین در کلاس II در گروه مورد ۷ نفر به کلاس I منتقل شدند و میزان بهبودی ۴۳٪ بود. در گروه شاهد ۱۴ نفر به کلاس I منتقل شدند که میزان بهبودی ۴۵٪ بود. در این کلاس تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

در کلاس I از میان ۳ بیمار گروه مورد ۱ بیمار به صورت کامل بهبود یافته بود به گونه‌ای که حتی در هنگام فعالیت شدید نیز احساس درد وجود نداشت ولی میزان درد در دو بیمار دیگر تفاوت نکرده بود. که به این ترتیب میزان بهبودی ۳۳٪ بود، اما در گروه شاهد نیز تنها یک بیمار بهبودی کامل یافت که در این مورد میزان بهبودی ۲۰٪ بود.

بعد از ۶ ماه در هر یک از کلاسهای بیماران تغییرات زیر ایجاد شد:

بسیار پیشرفته که درد شدید دائمی بویژه به‌مراه دفورمیتی وجود داشته باشد، انجام می‌شود (۳).

روش جدیدی که در درمان استئوآرتریت زانو استفاده می‌شود، هیالین تراپی است. در این روش هیالین مستقیماً در مفصل تزریق می‌شود. Peyron جزء اولین افرادی است که در سال ۱۹۹۳ از هیالین برای درمان سینوویت غیر روماتوئیدی برای بیش از ۳۳۶ بیمار استفاده نمود (۴). اثر درمانی هیالین از حداقل ۳۱٪ (۶) تا حداکثر ۶۲٪ (۵) گزارش شده است. با توسعه ترکیبات هیالین و متداول شدن Hylan G-F 20 (موسوم به Synovisc) در تحقیقات بالینی بر روی انسان، در این تحقیق از متد ایجاد Viscosity مکمل، استفاده شده است.

بمنظور مقایسه نتایج هیالین تراپی با NSIAD با و بدون آرتروستز در مبتلایان به استئوآرتریت زانو، این تحقیق در یک دوره ۲ ساله (۱۳۸۰-۱۳۷۸) در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان اختر و کلینیکهای خصوصی در تهران و شهرستان گرگان انجام شده است.

مواد و روش‌ها

تحقیق به روش همگروهی تاریخی (historical cohort) انجام گرفت. بیماران مورد بررسی همگی مبتلا به استئوآرتریت زانو بودند و هرگونه بیماری زمینه‌ای اعم از بیماریهای دژنراتیو سیستمیک و دفورمیتی‌های آناتومیک در آنها رد شده بود. تمام بیماران مسن‌تر از ۴۰ سال بودند و هیچکدام از Synovisc استفاده نکرده بودند. ۲۳ بیمار در گروه مورد و ۱۲۲ بیمار در گروه شاهد قرار گرفتند. در گروه شاهد از NSIAD (ایبوبروفن 200 mg/d) همراه با آرتروستز (در صورت وجود فیوژن واضح) استفاده شد. در گروه مورد از تزریق Synovisc داخل مفصلی استفاده شد. در صورت درگیری دو طرفه، هر زانو به صورت جداگانه مورد درمان قرار گرفت. هیالین تراپی به صورت ۳ دوره تزریق با فاصله ۱۰ روز بود. تمام تزریقات و معاینات بوسیله متخصص ارتوپدی و با یک پزشک آموزش دیده زیر نظر ارتوپد صورت گرفت. پیگیری بیماران بصورت ۳ ماهه و ۶ ماهه انجام گرفت. در بیماران تحت هیالین تراپی، این دوره بعد از آخرین دوره هیالین تراپی محسوب گردید.

به منظور استاندارد سازی علائم و امکان مقایسه آنها، علائم در سه گروه I و II و III بشرح زیر قرار گرفتند.

گروه I: درد تنها هنگام فعالیتهای ورزشی یا فراتر از حد روزمره.

گروه II: درد هنگام فعالیتهای روزمره.

وجود داشت ناراحتیهای گوارشی ناشی از مصرف آنها بود. به گونه‌ای که ۳۱ بیمار دچار دیس‌پپسی (۶۸/۹٪) شدند، یک مورد خونریزی گوارشی فوقانی متعاقب مصرف NSAID گزارش شد (۲/۲٪).

گروه مورد: در میان ۲۳ بیمار گروه مورد هیچ نوع عوارض سیستمیک گزارش نشد. تورم مفصل به گونه‌ای که بیشتر از تورم قبلی شود تنها در ۲ بیمار ذکر شد که هر دو مورد با کمپرس آبگرم طی ۴۸ ساعت بهبود یافتند. هر دو مورد تورم مربوط به تزریق اول بود و در بیماران کلاس II که به کلاس I منتقل شدند وجود داشت. یکی از بیماران بعد از ۶ ماه مجدداً به کلاس II بازگشت و در ۱ بیمار بعد از ۶ ماه هنوز وضعیت ثابت بود. عارضه جانبی موضعی دیگر درد بود که در ۴ بیمار (۱ بیمار کلاس III به II و ۳ بیمار کلاس II به I) وجود داشت که هر ۴ مورد بدون تجویز مسکن بهبود یافتند (حداکثر طی ۴۸ ساعت). هر دو مورد تورم، جزء گروه دارای درد بودند. درد در ۵ تزریق وجود داشت به گونه‌ای که بیمار کلاس III به II تنها بار اول دچار درد شد و یک بیمار کلاس II به I در دو بار اول، دچار درد گردید.

به طور کلی شیوع درد (با ماهیت درد غیر استئوآرتریت) از میان ۹۹ تزریق تنها در ۵ مورد و شیوع افیوژن در دو مورد از ۹۹ تزریق بود.

بحث

تحقیق نشان داد که بیشترین اثر Synovisc در بیماران ناتوان و یا بیماران دچار محدودیت شدید حرکتی می‌باشد به گونه‌ای که در پیگیری ۳ ماهه ۷۰٪ بیماران کلاس III تحت درمان با Synovisc به کلاسهای پایین‌تر منتقل شدند که حتی یک مورد نیز به کلاس I منتقل شد، حال آنکه آرتروستز و NSAID در ترکیب با هم عملاً تنها موفق به بهبود ۳۳٪ بیماران شدند. در مورد کلاس II عملاً تفاوتی بین دو روش درمانی وجود نداشت و میزان بهبودی قابل مقایسه بود. البته باید ذکر نمود که حتی در این مورد نیز اثرات درمانی تقریباً مشابه بود و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. در مورد کلاس I نیز اثر درمانی بهتر مربوط به Synovisc بود، ولی باید در نظر داشت که به دلیل تعداد پایین‌تر نمونه در این کلاس نتیجه‌گیری منطقی از نظر میزان بهبودی عاقلانه به نظر نمی‌رسد.

بنابراین آنچه طی پیگیری ۳ ماهه مشخص گردید برتری اثر درمانی Synovisc در بیماران به شدت ناتوان (کلاس III) می‌باشد. اما

از میان ۳ بیمار که در گروه کنترل از کلاس III به کلاس II تبدیل شده بودند، ۱ بیمار به کلاس III بازگشت. میزان عود در این حالت ۳۳/۳٪ بود. اما در گروه مورد از میان ۳ بیمار که از کلاس III به کلاسهای پایین‌تر منتقل شده بودند، تنها ۱ بیمار به کلاس بالاتر بازگشت و میزان عود در این حالت ۳۳/۳٪ بود. در مورد بیماران کلاس II گروه کنترل، از میان ۱۴ بیمار که به کلاس پایین‌تر منتقل شده بودند، ۷ مورد مجدداً به کلاس II منتقل شدند که میزان عود ۵۰٪ بود. اما در گروه مورد از میان ۷ بیمار که به کلاس پایین‌تر منتقل شدند، عود در ۴ بیمار رخ داد و میزان عود ۵۷٪ بود که تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت.

اما در مورد کلاس I در هر دو گروه شاهد و مورد ۱ بیمار بهبودی کامل پیدا کرده بود که هر دو به کلاس قبلی منتقل شده بودند، به عبارت دیگر میزان عود در هر گروه ۱۰۰٪ بود (جدول ۱).

جدول ۱: توزیع بیماران در کلاسهای مختلف شدت بیماری قبل از درمان و پس از ۳ و ۶ ماه پیگیری

زمان ارزیابی	شدت بیماری	گروه درمانی	
		شاهد (n=۴۵)	مورد (n=۲۳)
قبل از درمان	III	۹ (۲۰)*	۴ (۱۷/۴)
	II	۳۱ (۶۸/۹)	۱۶ (۶۹/۶)
	I	۵ (۱۱/۱)	۳ (۱۳)
پیگیری سه ماهه	III	۶ (۱۳/۳)	۱ (۴/۳)
	II	۲۰ (۴۴/۵)	۱۰ (۴۳/۵)
	I	۱۸ (۴۰)	۱۱ (۴۷/۸)
بدون درد	بدون درد	۱ (۲/۲)	۱ (۴/۴)
	III	۱۲ (۲۶/۷)	۸ (۳۴/۸)
	II	۲۶ (۵۷/۸)	۱۳ (۵۷/۵)
پیگیری شش ماهه	I	۷ (۱۵/۵)	۲ (۸/۷)
	بدون درد	*	*

* اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند

عوارض

بطور کلی در گروه مورد ۲۳ بیمار (۳۳٪ زانو) و ۹۹ تزریق صورت گرفت. در گروه شاهد از میان ۴۵ بیمار ۳۷ زانو مورد آرتروستز قرار گرفت که با توجه به تفاوت عوارض دو روش درمانی، ناگزیر به بررسی جداگانه هر گروه می‌باشیم.

گروه شاهد: از میان ۶۱ مورد آرتروستز هیچ موردی از عوارض سیستمیک وجود نداشت. تنها عارضه گزارش شده درد بود که در ۶ بیمار گزارش شد که در هر ۶ مورد طی ۲۴ ساعت بدون درمان طبی بهبود یافت. اما در مورد NSAID تنها عارضه‌ای که به طور مشخص

عارضه دیگر که بیشتر مورد توجه Partsch و همکاران قرار گرفته است، افیوژن در مفصل مبتلاست که در بالاترین گزارش حدود ۱۱٪ موارد تزریق ذکر شده است (۷). در بررسی ما امکان تعیین پاتولوژی مایع مفصلی مبتلا وجود نداشت ولی در بررسی‌های انجام شده این افیوژن دارای ماهیت ثابتی نبوده است. به گونه‌ای که Balazs میزان سلول موجود در آن را از اندک تا ۴۰ هزار در میلی‌متر مکعب ذکر می‌کند (۵).

با توجه به بررسی‌های فوق و مقایسه نتایج مشخص می‌شود که ظاهراً میزان عوارض در بررسی‌های مختلف دارای الگوی یکسانی است، با آنکه در بررسی ما هیچگونه عوارض سیستمیک وجود نداشت.

متأسفانه در هیچ یک از بررسیها به دسته بندی بیماران توجهی نشده بود در حالیکه به نظر می‌رسد در گروههای خاصی Synovisc مؤثرتر از جمعیت عادی مبتلا به استئوآرتریت است. مثلاً مطابق دسته بندی همین تحقیق Synovisc در بیماران کلاس III بسیار مؤثرتر می‌باشد (نسبت به NSAID). بنابراین علیرغم محدودیت موارد، بررسی‌هایی با در نظر گرفتن اصول زیر توصیه می‌شود:

- اگر چه در این بررسی ما به بررسی (Body Mass Index) BMI بیماران نپرداختیم ولی در تعداد کمی که این کار صورت گرفت نشان از همبستگی میزان بهبود و BMI کمتر از ۲۵ وجود داشت که بهتر است با در نظر گرفتن این پارامتر بررسی مجددی صورت گیرد.

- جنس نیز ظاهراً مؤثر است. متأسفانه علیرغم تلاش ما برای تناسب جنس در دو گروه شاهد و مورد، عملاً این نسبت در خود گروهها به طور جداگانه قابل تناسب نبود.

بنابراین یک مطالعه با انجام آنالیز مولتی فاکتوریل و تشکیل حلقه‌های مجزای آماری برای تعیین مناسب‌ترین گروه برای Synovisc تراپی توصیه می‌شود. تنها اندیکاسیون مشخصی که ظاهراً تنها در بررسی ما به آن توجه شده (تقسیم بیماران به کلاسهای مختلف بر حسب شدت بیماری) بیماران کلاس III استئوآرتریت می‌باشد.

طی پیگیری ۶ ماهه میزان عود در تمام موارد بین دو گروه قابل مقایسه بود. باید در نظر داشت که میزان عود براساس میزان بهبودی مشخص می‌گردد و میزان بهبودی در کلاس III تقریباً دو برابر گروه NSAID می‌باشد.

در مورد اطلاعات دموگرافیک باید به این نکته اشاره داشت که علیرغم برتری محسوس و وجود تفاوت آماری معنی‌داری بین مذکر و مؤنث تلاش شد تا با رعایت تناسب بین دو گروه شاهد و مورد حداقل سوگیری ایجاد شود اما ایجاد تناسب بین مدت زمان طول کشیدن بیماری در دو گروه مورد نظر نبود که این مساله عملاً بدلیل عدم ثبت دقیق گذشته طبی بیماران مد نظر قرار نگرفت. مهمترین ویژگی این بررسی آن است که سعی شد تمام زیر گروههای استئوآرتریت زانو از نظر شدت، در مطالعه لحاظ شود و در عین حال تناسب بین تعداد کلاسهای استئوآرتریت در گروه شاهد و گروه مورد ایجاد شود که عملاً این مساله به یمن وجود تعداد زیاد افراد انتخاب شده برای گروه کنترل، میسر گردید.

در مورد عوارض باید در نظر داشت که میزان عوارض در Synovisc نسبت به NSAID کمتر بود. در مورد استفاده از NSAID در موارد زیادی ناگزیر به آرتروستزی می‌باشیم که این امر موجب برابری ریسک عملکرد تهاجمی در هر دو گروه می‌شود. از طرف دیگر هیچ موردی از وجود واکنش سیستمیک نسبت به Synovisc وجود نداشت و عوارض دیگر مانند درد و افیوژن نیز چندان قابل ملاحظه نبود.

براساس نتایج Peyron درد پس از تزریق در ۷/۲٪ بیماران وجود داشته است (۴). متأسفانه Peyron به تفکیک تعداد تزریق، درد را معین نکرده است. به عبارتی دیگر براساس بررسی ما هر تزریق یک اقدام مهاجم به حساب می‌آید و درد بعد از هر تزریق به صورت جداگانه جزء عوارض محاسبه شده است.

با این تفصیل میزان درد گزارش شده در بررسی ما نسبت به درد در بررسی Peyron کمتر می‌باشد. اما ایشان برای تخفیف درد مجبور به استفاده از داروهای ممکن شدند در حالیکه در تمام موارد مورد بررسی ما، درد به صورت محافظه‌کارانه بهبود یافت.

REFERENCES

- 1-Fauci , Braunwald, Issebachs, et al (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed, Mc Graw Hill 1998:291-305.
- 2-Bennet JC, Plum F, Gill GN, et al (eds). *Celic Text book of Medicine* . 20th ed, Saunders, 1996: 631-4.
- 3-Adams JC, Hamblen DL (eds). *Outline of Fractures and Orthopaedics*. 2nd ed, 1997.
- 4-Peyron J. A new approach to the treatment of osteoarthritis: viscosupplementation. *Osteoarthritis Cartil* 1993; 1: 85-7.

- 5-Balazs E, Denlinger J. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20 (Suppl. 39): 3-9.
- 6- Weiss C, Band P. Musculoskeletal applications of hyaluronan and hylan: Potential uses in the foot and ankle. *Implant Biomat* 1995;12:497-517.
- 7- Partsch G, Schiwaarzer C, Neumuller G, et al. Modulation of the migration and chemotaxis of PMN cells by hyaluronic acid. *J Rheumatol* 1989; 48:123-8.