

مقایسه اثرات درمانی کلروکین خوراکی با تزریق داخل مفصلی کورتیکواستروئید در بیماران مبتلا به استئوآرتروز اولیه زانو*

دکتر هادی کریمزاده^۱، دکتر زهرا سیدبنکدار، دکتر فرشته درکشان، دکتر هایده عدیلی پور، دکتر فرزانه اشرفی

چکیده مقاله

مقدمه. استئوآرتروز زانو یکی از شایعترین بیماری‌های مفصلی و یک عامل مهم درد و ناتوانی مزمن بخصوص در افراد مسن می‌باشد. در این مطالعه اثرات درمانی تزریق کورتیکواستروئید داخل مفصلی و کلروکین خوراکی در بیماران مبتلا به استئوآرتروز اولیه زانو مقایسه شده است.

روشها. این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی در مرکز پزشکی الزهرا(س) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان از آبان ۱۳۷۹ تا شهریور ۱۳۸۰ انجام شد. ۳۰ بیمار مبتلا به استئوآرتروز زانو بر طبق شاخص‌های انجمن روماتولوژی آمریکا و بر اساس معیارهای ورود به مطالعه، بصورت تصادفی در دو گروه درمان با کلروکین خوراکی یا تزریق داخل مفصلی کورتیکواستروئید قرار گرفتند. هر بیمار به هنگام مراجعه و هفته‌های ۴، ۸ و ۱۲ از نظر شدت درد زانو براساس VAS (Visual analog scale)، وضعیت عمومی (Global status) و شاخص عملکرد (Lequesne's Functional Index) بررسی شد. اطلاعات بدست آمده در پرسشنامه ثبت و با روش‌های آماری Mann Whitney، Wilcoxon، repeated measurement test مقایسه گردید.

نتایج. در گروه کلروکین کاهش شدت درد، بهبود وضعیت عمومی و بهبود شاخص عملکرد تا ۱۲ هفته نسبت به شروع مطالعه ادامه داشت. کاهش شدت درد در هفته ۱۲ نسبت به هفته صفر در گروه کلروکین معنی‌دار بود ($P < 0/05$) و در گروه تزریق داخل مفصلی کورتیکواستروئید معنی‌دار نبود ($P > 0/05$). در مقایسه هر کدام از این متغیرها در دو گروه در هفته ۱۲ اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0/05$).

بحث. مصرف کلروکین در مقایسه با تزریق داخل مفصلی کورتیکواستروئید در بیماران مبتلا به استئوآرتروز زانو باعث ایجاد اثرات درمانی مفید به مدت طولانی‌تر می‌شود و می‌تواند به عنوان یک روش درمانی مفید، بدون اینکه عوارض جانبی جدی بدنال داشته باشد، در این بیماران استفاده شود. پایدار ماندن اثرات درمانی بعد از قطع درمان ۱۲ هفته‌ای احتیاج به مطالعات گسترده‌تر دارد.

● واژه‌های کلیدی: استئوآرتروز زانو، کلروکین، کورتیکواستروئید داخل مفصلی، کارآزمایی بالینی، اثربخشی درمان.

درگیری گاهی می‌تواند بصورت منتشر باشد (۱). عوامل خطر ابتلا به استئوآرتروز شامل سن، نژاد، جنس مؤنث، سابقه فامیلی، چاقی، ترومای مفصلی، فشار مکرر (مثلاً شغلی)، بیماری‌های مفصلی التهابی قبلی، اختلالات متابولیک و آندوکراین، نقایص مادرزادی-تکاملی و عوامل ژنتیکی می‌باشد (۱).

درمان استئوآرتروز برای کاهش درد، حفظ تحرک مفصل و به حداقل رساندن ناتوانی فرد می‌باشد (۲). در بیمار مبتلا به بیماری خفیف، اطمینان‌بخشی، آموزش حفاظت از مفصل و گاه یک داروی ضد درد برای درمان کافی است اما در استئوآرتروز شدید روش‌های درمانی غیردارویی (فیزیوتراپی، کاهش بار وارده بر مفصل) و دارویی (سیستمیک، موضعی) با هم به کار می‌روند (۱).

درمان دارویی باعث پیشگیری از تغییرات استئوآرتروز یا برگشت آنها به حالت طبیعی نمی‌شود و به عنوان درمان کمکی در کنار روش‌های غیردارویی بکار می‌رود (۱). داروهایی که در این رابطه در مطالعات مورد بررسی قرار گرفته‌اند عبارتند از استامینوفن، ضد التهاب‌های غیراستروئیدی، کدئین، داروهای ضدافسردگی و داروهای کاهش دهنده اشتها، پلی سولفات‌های مشابه هیالین، عوامل مهار کننده پروتئاز مثل داکسی سیکلین، داروهای فعال کننده استخوان مثل بیسفسونات‌ها و فاکتورهای رشد مثل فاکتور شبه انسولینی (IGF-1) ژن درمانی با آنتاگونیست‌های گیرنده II-1 بوده است (۳، ۴). درمان‌های موضعی با کرم و ژل‌های حاوی NSAID و یا کرم Capsaicin نیز در کاهش درد مؤثر است.

در یک سری مطالعات نشان داده شده است که اثرات درمانی تزریق داخل مفصلی کورتیکواستروئید فقط برای چند هفته باقی می‌ماند و این اثرات درمانی فقط اندکی از دارونما بیشتر است.

سینوکتومی بوسیله تزریق داخل مفصلی و جراحی نیز برای درمان استئوآرتروز بکار رفته‌اند. هیدروکسی کلروکین به طور گسترده در درمان آرتروزهای التهابی به کار می‌رود و یکی از داروها با حداقل اثرات سمی است که مورد استفاده قرار گرفته است. در مطالعه‌ای در آمریکا مفید بودن

* این طرح با شماره ۷۹۰۲۷ در دفتر هماهنگی امور پژوهشی ثبت شده است و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اصفهان پرداخت گردیده است.

۱- گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اصفهان، اصفهان.

مقدمه

استئوآرتروز یک اختلال شایع و مزمن مفصلی است که بطور شایع مفاصل زانو، هیپ، دست‌ها و مفاصل آپوفیزیال ستون فقرات را درگیر می‌کند.

جدول ۱. توزیع فراوانی محل استئوآرتریت، شدت استئوآرتریت، قدرت عضلات چهار سرران، محدودیت حرکتی مفصل مبتلا و Joint Alignment در بیماران دو گروه مورد مطالعه (هر گروه ۱۵ نفر)

متغیر	کلروکین	کورتیکواستروئید داخل مفصل
● محل درگیری مفصل در گرافی		
کمپارتمان لترال - مدیال	۱	۱
کمپارتمان پاتلوفمورال ± مدیال	۱۴	۱۳
کمپارتمان مدیال-لترال-پاتلوفمورال	-	۱
● شدت استئوآرتریت براساس K/L		
درجه ۲	-	۲
درجه ۳	۱۲	۱۲
درجه ۴	۳	۱
● قدرت عضلات چهار سرران		
۳.۵	-	-
۴.۵	۲	۲
۵.۵	۱۳	۱۲
● محدودیت حرکت مفصل مبتلا		
< ٪۲۵	۸	۱۱
٪۲۵-۵۰	۶	۳
٪۵۰-۷۵	۱	۱
> ٪۷۵	-	-
● joint alignment		
طبیعی (۰-۷)	۱۰	۹
دفرمیتی واروس	۵	۶
دفرمیتی والگوس	-	-

هفته گذشته براساس VAS (صفر تا ۱۰۰)، شاخص عملکرد (Lequesne's functional index) (صفر تا ۲۵) ررسی می‌شد. داده‌ها با روش‌های آماری Mann-Whitney، Wilcoxon و General Linear model (repeated measured test) آنالیز گردید.

نتایج

۳۰ بیمار مبتلا به استئوآرتریت در دو گروه ۱۵ تایی قرار گرفتند (بصورت تصادفی) در گروه کلروکین نسبت مرد به زن ۲:۱۳ و در گروه تزریق داخل مفصلی ۵:۱۰ بود. میانگین سنی در گروه اول $۵۶/۶۷ \pm ۹/۴۸$ و در گروه دوم $۶۲/۴۴ \pm ۱۰/۵۳$ سال بود ($P > ۰/۰۵$). BMI در گروه اول $۲۸/۳۷ \pm ۳/۴۶$ و در گروه دوم $۲۶/۹۵ \pm ۳/۷۱$ کیلوگرم بر متر مربع بود. در ۱۳ نفر از گروه کلروکین و ۱۱ نفر از گروه تزریق داخل مفصلی بیماری دو طرفه بود. توزیع فراوانی محل استئوآرتریت، شدت استئوآرتریت، قدرت عضلات چهارسرران، محدودیت حرکتی مفصل مبتلا و joint alignment بیماران در جدول ۱ و میانگین و انحراف معیار شدت درد، وضعیت عمومی و شاخص عملکرد دو گروه در جدول ۲ نشان داده شده است.

این دارو با دوز کم ($۲۰۰\text{mg}/\text{BID}$) در درمان استئوآرتریت در هشت بیمار مورد بررسی قرار گرفته است (۵). از آنجا که این روش درمانی با سایر روش‌های درمانی مورد مقایسه قرار نگرفته است ما در مطالعه فعلی بر آن شدیم که اثرات درمانی هیدروکسی کلروکین را با تزریق داخل مفصلی کورتیکواستروئید مورد مقایسه قرار دهیم.

روشها

مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده یک سو کور در مرکز پزشکی الزهرا (س) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان از آبان ۱۳۷۹ تا شهریور ۱۳۸۰ انجام شد.

سی بیمار مبتلا به استئوآرتریت براساس معیارهای ورود به مطالعه وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از ابتلا به استئوآرتریت مفصل زانو بر طبق شاخص‌های انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR)، وجود درد با شاخص مساوی یا بیش از ۴۰mm براساس visual analog scale (صفر تا ۱۰۰)، وجود علائم رادیولوژی استئوآرتریت حداقل درجه ۲ (استئوفیت قطعی و کاهش مختصر فضای مفصلی) براساس سیستم درجه‌بندی K/L، عدم وجود بیماری جدی همراه (بیماری قلبی و کلیوی شدید)، عدم وجود استئوآرتریت ثانویه طبق شاخص‌های انجمن بررسی استئوآرتریت (Osteoarthritis Research Society)، نداشتن تزریق مفصلی در سه ماه گذشته، عدم درمان فعلی با کورتیکواستروئید سیستمیک. معیار خروج از مطالعه کنتراندیکاسیون مصرف کورتیکواستروئید به طور سیستمیک یا موضعی (عفونت در محل مفصل مبتلا) در نظر گرفته شد.

بیماری که شرایط ورود به مطالعه داشت بطور تصادفی در یکی از دو گروه کلروکین خوراکی یا تزریق کورتیکواستروئید داخل مفصلی قرار گرفت. برای هر بیمار فرم جمع‌آوری اطلاعات در نظر گرفته شد که به هنگام مراجعه و هفته‌های ۴، ۸ و ۱۲ تکمیل گردید. مدت مطالعه بر روی هر بیمار ۱۲ هفته بود. مبنای زمان‌بندی به صورت هفته‌های ۴، ۸ و ۱۲ براساس مطالعات قبلی و براساس زمان اثر کلروکین بود (۶-۱۰).

تزریق داخل مفصلی ۸۰mg متیل پردنیزولون در شرایط استریل و بعد از کشیدن مایع مفصلی (در صورت وجود) انجام می‌شد و به استراحت نسبی در چند روز بعدی، کاهش فشار به مفصل مبتلا، انجام حرکات ورزشی برای تقویت عضلات چهار سرران، توصیه می‌شد. در صورت بروز هر گونه عارضه از جمله تورم، گرمی و قرمزی مفصل، بدتر شدن درد زانو و وجود علائم سیستمیک مثل تب، ضرورت مراجعه فوری تذکر داده شد.

در مورد کلروکین، روزانه ۱۵۰mg (یک قرص) به مدت یک ماه و سپس در مراجعه ماهانه در صورت نداشتن مشکل در رابطه با مصرف دارو، دارو برای ماه بعد تجویز می‌گردید (جمعاً سه ماه).

پیگیری بیمار در هفته‌های ۴، ۸ و ۱۲ پس از درمان صورت گرفت. در هر ویزیت شدت درد طی هفته گذشته در مفصل مبتلا براساس VAS (صفر تا ۱۰۰)، وضعیت عمومی بیمار (global status) طی

اثرات درمانی در بیماران گروه کلروکین تا هفته ۱۲ پایدار بود ولی در گروه تزریق از هفته چهارم به بعد سیر نزولی داشت.

آثار درمانی تزریق کورتیکواستروئید داخل مفصلی در استئوآرتریت اولیه زانو ثابت شده است ولی مدت بهبود بالینی و کاهش علائم در مطالعات مختلف متفاوت گزارش شده است. در سه مطالعه دیگر کاهش درد بیمار نسبت به دارو نما تا ۱ هفته، ۳ هفته و ۴ هفته گزارش شده است (۶-۸). با این حال در ابتدا، اثرات مفید درمان با کورتیکواستروئید در استئوآرتریت زانو بین هفته‌ها تا ماهها هم گزارش شده بود (۱). به نظر بعضی مراجع، آثار مفید تزریق کورتیکواستروئید داخل مفصل ضعیف است (۱۱، ۱۲).

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تزریق کورتیکواستروئید داخل مفصل باعث کاهش درد و بهبود وضعیت عمومی و بهبود شاخص عملکرد در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو به مدت ۴ هفته می‌گردد که با نتایج بعضی از مطالعات فوق همخوانی دارد. اثرات متفاوت درمانی ممکن است ناشی از نحوه تزریق و یا توصیه‌های پس از ترخیص از جمله مدت استراحت بعد از تزریق باشد.

اثرات درمانی کلروکین خوراکی بخوبی تزریق کورتیکواستروئید داخل مفصلی بررسی نشده است. در یک مطالعه از ۸ بیمار درمان شده با کلروکین، ۶ نفر بدون هیچ عارضه جانبی در طول حداقل ۷ هفته و حداکثر ۷ ماه به این درمان پاسخ خوبی نشان دادند (۵). در مطالعه فعلی کاهش درد در بیماران گروه کلروکین تا ۱۲ هفته ادامه یافت ($P < 0/05$).

پیگیری بیماران ۱۲ هفته انجام شد و کاهش درد، بهبود وضعیت عمومی و بهبود شاخص عملکرد تا ۱۲ هفته به طول قابل ملاحظه‌ای ادامه یافت ($P < 0/05$). براساس آمار به دست آمده می‌توان نتیجه گرفت که در بیماران مبتلا به استئوآرتریت اولیه مفصل زانو، بخصوص بیمارانی که علائم طولانی مدت دارند و به درمان‌های طبی معمول پاسخ نمی‌دهند، درمان با کلروکین خوراکی بدون عوارض جانبی جدی می‌تواند ماهها علائم بیمار را کاهش دهد.

در این مطالعه در گروه اول (کلروکین خوراکی) عارضه‌ای که به خاطر آن مجبور به قطع دارو شویم پیش نیامد.

مطالعات دیگر برای تعیین مدت زمان پایداری اثرات درمانی بعد از قطع درمان کلروکین خوراکی می‌تواند در ارزیابی بیشتر پاسخ به درمان کمک کند.

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار شدت درد، وضعیت عمومی و شاخص عملکرد در دو گروه مورد مطالعه در ۱۲ هفته پیگیری

متغیر	گروه مطالعه		هفته
	کلروکین	کورتیکواستروئید داخل مفصلی	
● شدت درد ^۱	۷۹/۳ ± ۸/۸	۷۴/۷ ± ۱۲/۵	۰
	۵۹/۳ ± ۱۲/۳	۵۸ ± ۲۰/۸	۴
	۴۹/۳ ± ۱۵/۲	۴۶۲/۳ ± ۱۸/۴	۸
	۴۹/۳ ± ۱۲/۳	۴۶۵/۳ ± ۱۷/۷	۱۲
	۷۰/۷ ± ۱۴/۴	۷۱/۳ ± ۱۴/۶	۰
	۵۶ ± ۱۱/۸	۵۹/۳ ± ۲۰/۳	۴
● وضعیت عمومی ^{۱۱}	۴۸ ± ۱۳/۲	۶۱ ± ۱۹/۳	۸
	۴۸ ± ۱۱/۵	۴۶۲/۷ ± ۱۸/۲	۱۲
	۱۵/۳ ± ۲/۵	۱۷/۳ ± ۲/۹	۰
	۱۴/۱ ± ۲/۲	۱۴/۷ ± ۲/۷	۴
	۱۳/۲ ± ۲/۹	۱۵/۶ ± ۲/۶	۸
	۱۲/۹ ± ۲/۹	۱۵/۹ ± ۲/۷	۱۲

\$ P < 0/05

۱: شدت درد بر اساس معیار سنجش بصری (VAS) (از صفر تا ۱۰۰): ۱۱: وضعیت عمومی (global status) طی هفته گذشته براساس VAS (صفر تا ۱۰۰): ۱۱: شاخص عملکرد (Lequesne's functional index) (صفر تا ۲۵).

میانگین و انحراف معیار شدت درد، وضعیت عمومی و شاخص عملکرد در گروه کلروکین در هفته‌های صفر با ۴، ۸ و ۱۲ مقایسه شد که در همه موارد اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0/05$).

میانگین و انحراف معیار شدت درد و وضعیت عمومی در گروه تزریق داخل مفصلی در هفته‌های ۴ و ۸ نسبت به هفته صفر معنی‌دار بود ($P < 0/05$) و در هفته ۱۲ نسبت به هفته صفر معنی‌دار نبود ($P > 0/05$). در مورد شاخص عملکرد در گروه تزریق داخل مفصلی مقایسه میانگین و انحراف معیار در هفته صفر با هفته‌های ۴، ۸ و ۱۲ در کلیه موارد معنی‌دار بود ($P < 0/05$).

بحث

نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که هم کلروکین و هم تزریق کورتیکواستروئید داخل مفصلی در مفصل زانو اثرات مفید درمانی دارند. این

مراجع

- 1- Brandt KD. Osteoarthritis. in: FAUCI AS, Braunwald E, Hauser SL. Harrison's principles of Internal medicine. New York, Mc Graw Hill Co. 2001: 1987-93.
- 2- Cooper C. Epidemiology of osteoarthritis. in: Klippel Jh, Dieppe PA, Arnett FC. Rheumatology. 2nd Ed. Philadelphia, Mosby 1998.
- 3- Frisbie DD, McIl Waith CW. Evaluation of gene therapy as a treatment for equine traumatic arthritis and osteoarthritis. Clin Orthop 2000; (379 Suppl): 5273-87.

- 4- Fernandes JC, Martel pelletier J, Pelletir Jp. Gene therapy for osteoarthritis: New perspective for the twenty. *Clin Orthop* 2000; (379 Suppl): 5 262-72.
- 5- Bryant LR, Des Rosier KF, Curpente MT. Hydroxy chloroquine in the treatment of erosive osteo arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1527-31.
- 6- Kellgren JK, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 15: 491-501.
- 7- Jones A, Doherty M. Intra articular Cortico sterodis are effective in osteoarthritis but there are no clinical predictors of response. *Ann Rheum DS* 1996; 55: 829-32.
- 8- Gaffney K, Ledingham J, Perry JD. Intra articular triamcinolone hexacetonide in knee osteoarthritis: factors influencing the clinical response. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 379-81.
- 9- Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42: 475-82.
- 10- Rynes RI. Antimalarial drugs. in: kelley WN, harris ED, Ruddy SH. *Rheumatology*. Philadelphia: Saunders Co. 2001: 859-860.
- 11- Dieppe PA. Are intra-articular steroid injection useful for treatment of the osteoarthritis Joint? *P Br J Rhematol* 1991; 30: 199.
- 12- Creamer P. Intra-articular Corticosteroid injections in osteoarthritis: do they work and IF So, how? *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 634-6.