

# استئوآرتريت:

## پاتوفيزيولوژی و روش های درمان

دکتر لیلا معزی، دکتر حامد شفاوردی: گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

پرتونگاری به عمل آمده بر روی زنان با سن کمتر از ۴۵ سال بیانگر آن بود که فقط ۲ درصد استئوآرتريت داشتند اما در گروه سنی ۶۴-۴۵ سال، میزان شیوع ۳۰ درصد بود، در حالی که در بین آن‌هایی که بیش از ۶۵ سال سن داشتند، این میزان ۶۸ درصد بود، در مردان ارقام مشابه بودند اما این میزان برای گروه‌های سنی بالاتر تا حدودی کمتر بوده است (۱).

در گروه سنی کمتر از ۵۵ سال، توزیع مفصلی استئوآرتريت در بین مردان و زنان مشابه می‌باشد، در افراد مسن‌تر استئوآرتريت

استئوآرتريت شایع‌ترین بیماری مفصلی در انسان می‌باشد. استئوآرتريت زانو علت عمده ناتوانی مزمن در بین افراد مسن در کشورهای توسعه یافته است. ۷۰ درصد افراد بالاتر از ۶۵ سال دارای علائم استئوآرتريت بوده و از این عده، ۴۶ درصد به شدت ناتوان می‌باشند و قادر به کار نیستند.

الگوی درگیری مفصل در استئوآرتريت ارتباط تنگاتنگی با سن، جنس و تاریخچه شغلی دارد. بزرگ‌ترین عامل خطر ساز برای استئوآرتريت سن می‌باشد. یک مطالعه

مفصل ران در مردان شایع‌تر است، در حالی که استئوآرتریت مفاصل بین‌بندی و قاعده انگشت شست دست در زنان شایع‌تر می‌باشد (۲). ضربه‌های شدید و استفاده مکرر از مفصل، از عوامل خطر ساز جهت استئوآرتریت هستند و الگوی درگیری مفصل متأثر از افزایش فشارهای وارد بر آن می‌باشد (شغلی و غیر شغلی). عوامل نژادی و ژنتیک نیز در شیوع و الگوی استئوآرتریت اهمیت دارند. چاقی یک عامل خطر ساز برای استئوآرتریت زانو و دست بوده به طوری که مطالعات نشان می‌دهد کاهش وزن به میزان فقط ۵ کیلوگرم با کاهش ۵۰ درصد در احتمال پیدایش استئوآرتریت علامت‌دار زانو همراه است.

### پاتولوژی

جالب توجه‌ترین تغییرات ریخت شناسی در استئوآرتریت معمولاً در مناطقی از غضروف مفصلی که فشار را تحمل می‌کنند، مشاهده می‌شود. در مراحل اولیه بیماری، غضروف ضخیم‌تر از میزان طبیعی است ولی با پیشرفت استئوآرتریت، سطح غضروف نازک و نرم گردیده، یکپارچگی سطح آن از میان می‌رود، شکاف‌هایی عمودی در آن پدیدار می‌شوند و زخم‌های عمیق غضروف که تا استخوان امتداد می‌یابند، پدید می‌آیند. مناطقی از بازسازی غضروف فیبری در مقایسه با غضروف هیالین پیشین در تحمل فشار مکانیکی قدرت کمتری دارد.

### پاتوفیزیولوژی تغییرات غضروف در استئوآرتریت

بیشتر پژوهشگران بر این باور هستند که

تغییرات اولیه در استئوآرتریت، از غضروف آغاز می‌شوند و تغییر در آرایش و اندازه رشته‌های کلاژن نمایان است. داده‌های بیوشیمیایی با وجود نقص در شبکه کلاژن غضروف مطابقت دارند که ممکن است نتیجه از هم گسیختگی موادی باشد که همانند چسبی رشته‌ها را به هم متصل می‌کند. این یافته زودرس‌ترین تغییرات ماتریکی را تشکیل داده و به نظر می‌رسد برگشت‌ناپذیر باشد.

اگر چه فرسایش ممکن است عاملی در کاهش غضروف باشد، شواهد قوی از این نظریه حمایت می‌کنند که آنزیم‌های لیزوزومی و متالوپروتئینازهای ماتریکی (MMP) مسئول قسمت اعظم کاهش ماتریکس غضروف در استئوآرتریت هستند. صرف نظر از این که ساخت و ترشح پلاسمین، کاتپسین‌ها و MMP توسط اینترلوکین I یا توسط سایر عوامل (محرک‌های مکانیکی) تحریک می‌شوند، به نظر می‌رسد که کلیه این آنزیم‌ها در تجزیه غضروف مفصلی در استئوآرتریت دخالت داشته باشند. مهارگر بافتی متالوپروتئیناز (TIM) و مهارگر شماره ۱ فعال‌کننده پلاسمینوژن (PAI-1) ممکن است در جهت پایدار نمودن سیستم، حداقل به طور موقت عمل کنند و فاکتورهای رشد مانند IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) و TGF- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ ) ممکن است موجب بهبود ضایعه یا - دست کم - پایدار و ثابت کردن پدیده مربوط شوند.

نقش احتمالی نیتریک اکساید در آسیب غضروف مفصلی در استئوآرتریت اکنون مورد توجه قرار گرفته، زیرا مشخص شده نیتریک اکساید روند ساخت MMP توسط کندروسیت را

تحریک می‌کند و کندروسیت منبع اصلی نیتریک اکساید می‌باشد. در یک الگوی آزمایشی، درمان استئوآرتریت با یک مهارگر انتخابی نیتریک اکساید سنتتاز القایی، شدت آسیب غضروف کاهش یافت.

کندروسیت‌ها در غضروف استئوآرتریت متحمل تقسیم سلولی فعال شده و از نظر متابولیک بسیار فعال می‌باشند و مقادیر افزایش یافته‌ای از DNA، RNA، کلاژن، پروتئین‌های غیرکلاژنی و پروستاگلاندین‌ها را تولید می‌کنند. پیش از کاهش و از دست رفتن غضروف و تخلیه پروستاگلاندین این فعالیت بیوسنتزی قابل ملاحظه ممکن است منجر به افزایش غلظت پروستاگلاندین گردد که می‌تواند با ضخیم‌شدگی غضروف و مرحله‌ای از هموستاز به نام استئوآرتریت جبران شده همراه باشد. این مکانیسم‌ها ممکن است سال‌ها مفصل را در یک حالت عملکردی معقول و منطقی نگه دارند. در نهایت، دست کم در برخی موارد میزان ساختن پروستاگلاندین کاهش یافته و مرحله نهایی همراه با از دست دادن غضروف در تمام ضخامت آن پدید آید (۱).

### تظاهرات بالینی

درد مفصل در استئوآرتریت اغلب به صورت یک درد مبهم عمقی، محدود به مفصل مبتلا توصیف می‌شود. به‌طور کلی، درد در استئوآرتریت با فعالیت مفصل تشدید و با استراحت بهبود می‌یابد اما با پیشرفت بیماری ممکن است درد دایمی شود. در استئوآرتریت ناحیه هیپ، دردهای شبانه مانع خواب بیمار شده ممکن است شخص را سست و ناتوان سازد. خشکی مفصل مبتلا هنگام برخاستن از

خواب در صبح یا پس از یک دوره بی‌فعالیتی (رانندگی با اتومبیل) ممکن است مشخص و واضح باشد اما معمولاً کمتر از ۲۰ دقیقه به طول می‌انجامد.

از آنجا که غضروف مفصلی فاقد عصب می‌باشد، درد مفصل در استئوآرتریت باید از ساختمان‌های دیگر از جمله سینوویوم، استخوان زیر غضروفی، استئوفیت، لیگامان‌ها، کپسول و عضله منشأ بگیرد. در معاینه فیزیکی مفصل در استئوآرتریت ممکن است حساسیت موضعی نسبت به لمس و تورم استخوان یا بافت نرم دیده شود. کریپتوس استخوانی (احساس سایش استخوان بر روی استخوان که در حالت حرکت مفصل ایجاد می‌شود) ویژگی این بیماری است. در لمس ممکن است مقداری گرما بر روی مفصل احساس گردد. آتروفی عضلات دور مفصل ممکن است ناشی از عدم استفاده از آن‌ها یا مهار رفلکس انقباض عضلانی باشد. در مراحل پیشرفته استئوآرتریت، تغییر شکل فاحش، هیپرتروفی استخوان و کاهش شدید حرکت مفصل ممکن است جلب توجه نماید.

### تظاهرات آزمایشگاهی و پرتونگاری

تشخیص استئوآرتریت معمولاً بر اساس تظاهرات بالینی و پرتونگاری قرار دارد. در مراحل اولیه بیماری، پرتونگاری ممکن است طبیعی باشد ولی همچنان که غضروف مفصلی از دست می‌رود، کاهش فضای مفصلی نمایان می‌شود. سایر یافته‌های پرتوشناختی عبارتند از: اسکروز استخوان زیر غضروفی، کیست‌های زیر غضروفی و استئوفیت‌های حاشیه‌ای. اغلب ناهماهنگی شدید میان شدت

یافته‌های پرتونگاری، شدت نشانه‌های بیماری و توانایی کارکردی در استئوآرتروز وجود دارد. بدین ترتیب با وجود آن که بیش از ۹۰ درصد افراد بالای ۴۰ سال دارای برخی از تغییرات پرتونگاری استئوآرتروز در مفاصل تحمل کننده وزن بدن هستند ولی فقط ۳۰ درصد این افراد نشانه‌های بیماری را دارا می‌باشند. هیچ یک از بررسی‌های آزمایشگاهی برای استئوآرتروز جنبه تشخیصی ندارند ولی آزمون‌های آزمایشگاهی اختصاصی ممکن است در تشخیص یکی از علل زمینه‌ای استئوآرتروز ثانویه کمک نمایند. چون استئوآرتروز اولیه یک بیماری سیستمیک نیست، ESR، میزان یون‌ها، سطح گلبول‌های خونی و تجزیه ادرار طبیعی هستند. آنالیز مایع سینویال بیانگر لکوسیتوز خفیف (کمتر از ۲۰۰۰ گلبول سفید خون در میکرولیتر) با برتری سلول‌های تک هسته‌ای است. آنالیز مایع سینویال در رد سایر اختلالات مانند بیماری‌های رسوب دی‌هیدرات پیروفسفات کلسیم، نقرس یا آرتروز سپتیک از ارزش ویژه‌ای برخوردار است. پیش از پیدایش تغییرات پرتونگاری، توانایی تشخیص بالینی استئوآرتروز بدون استفاده از یک روش تهاجمی مثل آرتروسکوپی محدود می‌باشد (۱).

## درمان

### روش‌های فیزیکی

درمان فیزیکی و ورزش اثرات مهمی در درمان استئوآرتروز داشته و باید به‌عنوان اساس درمان در همه بیماران در نظر گرفته شود. آتروفی عضله اغلب در استئوآرتروز مشاهده می‌شود، زیرا ماهیچه می‌تواند باعث

کاهش حجم وارده بر غضروف شود، حفظ عملکرد ماهیچه در استحکام غضروف و کاهش درد از اهمیت خاصی برخوردار است.

قدرت و میزان حرکت ماهیچه با درمان فیزیکی مناسب بهبود می‌یابد. ورزش‌های ایزومتریک نسبت به ورزش‌های ایزوتونیک دارای ارجحیت بیشتری هستند، چون فشار کمتری بر مفصل درگیر وارد می‌کنند. ورزش روشی موثر در درمان استئوآرتروز می‌باشد.

عدم فعالیت طولانی به دلیل استئوآرتروز باعث کاهش توانایی هوازی، چاقی و افزایش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی می‌شود. به‌علاوه، تورم کپسول مفصل زانو به علت تجمع مایع در استئوآرتروز زانو منجر به مهار انقباض ماهیچه چهارسر گردیده، کاهش قدرت آن را باعث می‌شود. حرکت کافی مفصل والاستیسیته بافت‌های خاص برای تغذیه و سلامت غضروف، محافظت از ساختار مفصل از آسیب و کارکرد راحت و فعالیت‌های روزانه لازم است.

سرما و گرما نیز با میزان اثربخشی متفاوت در بهبود علامتی بیماران همراه با درمان فیزیکی استفاده می‌شوند. کاربرد تحریک عصبی زیرپوستی، به‌خصوص در بهبود درد پشت، در بعضی بیماران مفید می‌باشد. کاهش بار مفصل با استراحت دادن به آن و یا استفاده از عصا اغلب باعث دوره طولانی‌تر فعالیت ماهیچه و کاهش درد می‌گردد (۲).

### درمان فارماکولوژی

#### ضد دردهای غیرمخدر

بهبود ملایم تا متوسط درد مفصل با استامینوفن - در بعضی موارد استئوآرتروز -

قابل مقایسه با بهبود ناشی از داروهای NSAID می‌باشد. با وجود این که معمولاً استامینوفن قادر نیست که به میزان کافی درد بیماران را بهبود ببخشد، به علت هزینه کم، اثربخشی و سمیت کمتر به عنوان درمان اولیه به کار می‌رود. دوز روزانه استامینوفن نباید بیش از ۴ گرم باشد و با وجودی که این دارو یکی از بی‌خطرترین ضددردها است، می‌تواند عوارض بالینی مهمی از جمله طولانی شدن نیمه عمر و ارفارین را در پی داشته باشد. در دوزهای درمانی، استامینوفن به ندرت باعث سمیت کبدی می‌گردد اما در بیماران که بیماری کبدی و یا سابقه مصرف مزمن الکل دارند، باید با احتیاط مصرف شود.

Tramadol (ترامادول) که یک ضد درد سنتتیک جدید با اثر آگونستی ضعیف گیرنده مخدر و اثر مهارى بر بازجذب نوراپی نفرین و سروتونین در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد، برای درمان متوسط تا شدید توسط FDA تصویب شده و می‌تواند برای استفاده در بیماران که درمان استامینوفن در آنها با شکست مواجه شده است و منع مصرف داروهای NSAID و یا مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز II (Cox2) را دارند، در نظر گرفته شود (۳). این دارو احتمالاً از طریق متابولیت فعال خود که عمل ضددردی ضعیف مشابه پروپوکسی فن دارد، عمل می‌کند. مکانیسم عمل این دارو ممکن است مستقل از اثر دارو بر گیرنده مخدر باشد، چون تنها میزان کمی از اثر دارو با نالوکسون آنتاگونیزه می‌شود. ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم از دارو هر ۶-۴ ساعت می‌تواند مورد استفاده قرار بگیرد که حداکثر مقدار

مصرف دارو ۴۰۰ میلی‌گرم در روز می‌باشد. جذب دارو تقریباً کامل است و به میزان ۲۰ درصد به پروتئین‌های پلاسما اتصال می‌یابد. این دارو به شدت متابولیزه می‌گردد، در حدود ۳۰ درصد دارو تغییر نیافته و ۶۰ درصد به صورت متابولیت از ادرار دفع می‌شود. نیمه عمر دارو حدود ۶ تا ۷ ساعت می‌باشد. عوارض جانبی شامل خواب آلودگی، سرگیجه، سر درد، تهوع، یبوست و استفراغ، احتباس ادرار، خارش، دپرسیون تنفسی و واکنش‌های آنافیلاکتوئید است. تشنج به عنوان عارضه جانبی این دارو گزارش شده که در دوزهای بالاتر از میزان توصیه گردیده و یا در بیمارانی که سابقه صرع دارند و یا مصرف کنندگان داروهایی که آستانه تشنج را پایین می‌آورند، مشاهده می‌شود.

در موارد مسمومیت با این دارو دپرسیون تنفسی و تشنج ملاحظه می‌گردد و چون نالوکسون تنها بعضی علائم مسمومیت را بهبود می‌بخشد، اقدامات حمایتی توصیه می‌شود. همودیالیز تنها درصد کمی از این دارو را حذف می‌کند. این دارو در رده بندی C دوران بارداری قرار داشته ولی بی‌خطر بودن دارو در شیردهی و افراد زیر ۱۶ سال هنوز به اثبات نرسیده است (۴).

مطالعات کمی در مورد اثربخشی این دارو در استئوآرتрит به عمل آمده است. نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که کارآیی ترامادول در بیماران با استئوآرتريت زانو و یا لگن قابل مقایسه با ایبوپروفن می‌باشد و برای درمان همراه با NSAID در بیمارانی که علائم تنها با NSAID کنترل نمی‌شود، مفید می‌باشد (۳).

## داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)

در بیمارانی که بهبود کافی علایم یا ضددردهای غیرمخدر مشاهده نمی‌گردد از داروهای NSAID استفاده می‌شود. مطالعات متعدد نشان داده که NSAIDs و مهارکننده‌های اختصاصی Cox-2، اثربخشی بیشتری در مقایسه با استامینوفن در استئوآرتریت دارند. اختلاف بین NSAIDs غیرانتخابی و یا مهارکننده‌های اختصاصی Cox-2 باید پس از ارزیابی عوامل خطر، به خصوص عوارض قسمت فوقانی دستگاہ گوارش انجام گیرد.

مطالعات اپیدمیولوژی نشان داده است که در گروه سنی ۶۵ یا بیشتر، ۳۰-۲۰ درصد کل موارد بستری شدن بیمارستان به علت زخم گوارشی حاصل از NSAIDs می‌باشد. به علاوه، این خطر در بیماران مسن وابسته به دوز است. خونریزی قسمت فوقانی دستگاہ گوارش در درمان با NSAID، در افرادی با عوامل خطری چون سن بالای ۶۵ سال، تاریخچه زخم معده یا خونریزی قسمت بالای دستگاہ گوارش، استفاده هم‌زمان از گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی، داروهای ضدانعقاد، کشیدن سیگار و مصرف الکل مشاهده می‌گردد.

عوامل خطر برای اختلال کلیوی برگشت‌پذیر در بیماران کلیوی که با NSAID درمان می‌شوند، شامل سن بالای ۶۵ سال، فشار خون یا بیماری احتقانی قلب و استفاده هم‌زمان از مدر و مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI) می‌باشد. در بیمارانی که افزایش خطر خونریزی دستگاہ گوارش در آن‌ها ملاحظه می‌شود، از مهارکننده‌های اختصاصی Cox-2 و یا NSAIDs

غیراختصاصی هم‌زمان با درمان محافظتی معده استفاده می‌گردد.

دو مهارکننده اختصاصی Cox-2، Celecoxib و Rofecoxib توسط FDA، برای استفاده در استئوآرتریت مورد تأیید قرار گرفته‌اند (۳).

Celecoxib به صورت کپسول‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم موجود می‌باشد. این دارو به سرعت جذب شده، حداکثر میزان پلاسمایی دارو پس از ۳ ساعت به دست می‌آید و میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما ۹۷ درصد می‌باشد. مصرف دارو با غذا (غذای چرب) جذب دارو را به تاخیر انداخته ولی قراهم زیستی را ۲۰ درصد افزایش می‌دهد. نیمه عمر دارو تقریباً ۱۱ ساعت می‌باشد و در کبد به وسیله CYP2C9 متابولیزه گردیده و کمتر از ۱ درصد به صورت تغییر نیافته از ادرار دفع می‌شود. Rofecoxib به صورت قرص‌های ۱۲/۵ و ۲۵ میلی‌گرم و سوسپانسیون خوراکی ۱۲/۵mg/۵ml موجود می‌باشد. قراهم زیستی دارو ۹۳ درصد بوده و نیمه عمر دارو ۱۷ ساعت می‌باشد. غذا اثر مهمی بر حداکثر میزان پلاسمایی و یا میزان جذب ندارد. این دارو ۸۷ درصد به پروتئین‌های پلاسما متصل شده، متابولیسم دارو از طریق احیا با آنزیم‌های سیتوزولیک بوده، cytp450 نقش کمی را در متابولیسم دارو بازی می‌کند. تنها ۱ درصد دارو به شکل تغییر نیافته از ادرار دفع می‌شود (۴).

Celecoxib در درمان استئوآرتریت نسبت به دارونما اثر معنی‌داری دارد و به اندازه ناپروکسن در درمان علامتی بیماران با استئوآرتریت هیپ یا زانو موثر است. Rofecoxib نیز نسبت به دارونما دارای اثر

معنی دار می باشد و از نظر کارآیی درمانی قابل مقایسه با اثربخشی ایبوپروفن و دیکلوفناک در بیماران دارای استئوآرتریت زانو و یا هیپ است. Celecoxib و Rofecoxib اهمیت بالینی در تجمع پلاکت و یا زمان خونریزی ندارند. به علاوه، در دوزهای توصیه شده برای درمان استئوآرتریت به نظر می رسد کمتر از داروهای NSAID غیراختصاصی، دیسپسی و سایر عوارض گوارشی ایجاد می کنند.

علی رغم نتایج قبلی که همگی تایید کننده بی خطر بودن این دارو در دستگاه گوارش بود، تحقیقات جدید نشان می دهد سمیت دستگاه گوارش این ترکیبات کاملاً حذف نشده است و از جمله عوارض مشاهده گردیده التهاب معده، زخم و خونریزی دستگاه گوارش می باشد. به علاوه، در مواردی که التهاب یا زخم دستگاه گوارش وجود دارد، مهار Cox-2 ممکن است بهبود زخم را به تاخیر بیندازد (۳).

از سوی دیگر، همان گونه که با NSAIDs غیراختصاصی مشاهده می شود، مهارکننده های اختصاصی Cox-2 می توانند سمیت کلیوی ایجاد کنند. بنابراین، این داروها باید در اختلال کلیوی ملایم تا متوسط با احتیاط مصرف شده در اختلال کلیوی شدید منع مصرف دارد. همچنین Celecoxib در بیماران با تاریخچه آلرژی به سولفونامید منع مصرف دارد.

NSAIDs به همراه یک عامل محافظ گوارشی (Gastroprotective) می توانند به عنوان جایگزین مهارکننده های اختصاصی Cox-2 مورد استفاده قرار گیرند. عوارض جدی قسمت بالای دستگاه گوارش در اثر مصرف NSAID در سالمندان وابسته به دوز می باشد. بنابراین، اگر NSAID

غیراختصاصی همراه با این داروهای محافظ استفاده گردد و درمان با کمترین دوز ضدردی آغاز شده، تنها اگر میزان دوز نتوانست بهبود کافی علایم ایجاد کند از دوزهای بالاتر ضدالتهابی استفاده شود عوارض کمتری مشاهده می گردد.

در مطالعه ای که ۸۸۴۳ بیمار آرتریت روماتوئید حضور داشتند، میزوپروستول (Misoprostol)، در دوز ۲۰۰ μg، ۴ بار در روز باعث ۵۰ درصد کاهش عوارض جدی گوارشی از جمله سوراخ شدن، خونریزی و انسداد گردید. در یک مطالعه اندوسکوپی ۱۲ ماهه اتفاقی دوسوکور، میزوپروستول در دوز ۲۰۰ μg، ۲ بار در روز اثر خوبی در جلوگیری از زخم های معده و دوازده داشت.

آلترناتیو پروفیلاکسی با میزوپروستول استفاده از امپرازول یا دوز بالای مهارکننده های گیرنده H<sub>2</sub> می باشد که با مطالعات اندوسکوپی نشان داده شده که مانع از ایجاد زخم گوارشی توسط داروهای NSAID می گردند اما دوزهای معمول مهارکننده های پمپ پروتون جهت پروفیلاکسی توسط FDA تصویب نشده است، این داروها به میزان زیادی و به این منظور مورد استفاده قرار می گیرند (۵).

### ضد دردهای مخدر

بیمارانی که به ترامادول و یا NSAID پاسخ نداده و یا توانایی تحمل آن را ندارند، برای استفاده از مخدرها انتخاب می شوند. تحمل، وابستگی و عوارض جانبی مانند دپرسیون تنفسی و یبوست در مصرف مخدر مشاهده می گردد (۳).

## گلوکوکورتیکوئید

از ضددردهای موضعی مانند کرم Capsaicin، مناسب درمان به تنهایی یا همزمان با داروهای دیگر است که این ماده باعث تخلیه پایانه‌های عصبی حسی موضعی از Substance p می‌شود. ۴ بار در روز یک لایه نازک از کرم Capsaicin بر روی مفصلی که درد می‌کند، قرار می‌گیرد. احساس سوزش موضعی معمولاً دیده می‌شود اما به ندرت منجر به قطع دارو می‌گردد (۳).

## glucosamine (گلوکزآمین) و chondroitin (کندرویتین)

این عقیده که تجویز گلوکزآمین یا کندرویتین سولفات ممکن است جهت فرآیند تعمیر غضروف اثر درمانی در درمان استئوآرتریت داشته باشد حداقل به دهه ۱۹۶۰ برمی‌گردد. این ترکیبات به صورت طبیعی در بدن وجود دارند و ممکن است در فرآیند تعمیر و نگهداری طبیعی غضروف نقش داشته باشند. این داروها سال‌های زیادی در دامپزشکی جهت بهبود علایم آرتريت استفاده شده‌اند (۳).

## گلوکزآمین

گلوکزآمین یک آمینوپلی‌ساکارید (ترکیبی از یک آمینواسید، گلوتامین و یک قند گلوکز) می‌باشد. گلوکزآمین در غضروف مفصل تجمع پیدا می‌کند که در آنجا تشکیل زنجیره‌های بلندتر به نام گلیکوز آمینو گلیکان داده، سرانجام وارد ساختمان بسیار بزرگی به نام پروتئوگلیکان می‌شود. عمل پروتئوگلیکان این است که آب را به داخل فضای مفصل جذب می‌کند و باعث روان شدن غضروف در طول حرکت می‌شود.

گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک جایی در درمان استئوآرتریت ندارند اما تزریق دپوی داخل یا اطراف مفصلی گلوکوکورتیکوئید ممکن است باعث بهبود علامتی قابل ملاحظه برای هفته‌ها تا ماه‌ها شود. از آنجا که بررسی در الگوهای حیوانی دلالت بر آن داشته است که ممکن است گلوکوکورتیکوئیدها باعث صدمه به غضروف گردند و تزریق مکرر میزان زیاد استروئید با تجزیه و تحلیل مفصل همراه بوده است، بنابراین تزریق در یک مفصل خاص نباید به میزان بیش از هر ۶-۴ ماه یک بار صورت گیرد.

## اسید هیالورونیک

تزریق داخل مفصلی اسید هیالورونیک برای رمان مبتلایان به استئوآرتریت زانو که برنامه درمان غیردارویی و ضددردهای ساده در آنان با شکست مواجه شده است، مورد پذیرش قرار گرفته است. از آنجا که طول مدت فواید درمانی ممکن است ماه‌ها بیش از نیمه عمر اسید هیالورونیک اگزوزن در سینوویوم باشد. مکانیسم عمل این دارو نامشخص است. اگر چه پس از تزریق اسید هیالورونیک در مقایسه با تزریق درون مفصلی گلوکوکورتیکوئید در زانو با سرعت کمتری برطرف می‌شود، اثر تزریق اسید هیالورونیک در مقایسه با تزریق گلوکوکورتیکوئید ممکن است مدت بسیار بیشتری باقی بماند (۱).

## ضد دردهای موضعی

در افرادی که استئوآرتریت دست یا زانو دارند که همراه با درد ملایم تا متوسط می‌باشد استفاده



ادعا می‌گردد که گلوکزآمین باعث: ۱- بهبود استئوآرتریت می‌شود، ۲- مفصل و تاندون را از آسیب حفاظت می‌کند و ۳- باعث کاهش التهاب می‌گردد.

گلوکزآمین وارد فضای مفصل می‌گردد و به داخل پروتئوگلیکان غضروف مفصل وارد می‌شود تا باعث نگهداری ساختار غضروف و بازسازی آسیب گردد. همچنین گلوکزآمین ممکن است باعث کاهش تحریک کندروسیت و شروع تولید ماتریکس غضروف جدید شود (هم کلارژن و هم پروتئوگلیکان) (۶).

فارماکوکینتیک گلوکزآمین سولفات در شش مرد داوطلب سالم آزمایش شده با استفاده از گلوکزآمین سولفات نشاندار شده با  $^{14}C$  به صورت تک دوز داخل وریدی، داخل عضلانی و خوراکی مورد بررسی قرار گرفته است. پس از تجویز داخل وریدی، رادیواکتیویتی در نتیجه گلوکزآمین سولفات در پلاسما ظاهر می‌شود و به سرعت با نیمه عمر ۰/۲۸ ساعت حذف می‌گردد. ۲-۱ ساعت پس از تجویز، رادیواکتیویتی حاصل از گلوکزآمین کاملاً ناپدید می‌شود و به وسیله رادیواکتیویتی منشا گرفته از پروتئین‌های پلاسما که به خاطر اتصال گلوکزآمین و یا متابولیتش به آن است جایگزین می‌گردد. این رادیواکتیویتی پس از ۱۰-۸ ساعت به حداکثر میزان پلاسمایی رسیده که با نیمه عمر ۷۰ ساعت میزان آن کاهش می‌یابد. در حدود ۲۸ درصد از رادیواکتیویتی تجویز شده پس از ۱۲۰ ساعت از ادرار و ۱ درصد از مدفوع دفع می‌گردد.

پس از تجویز عضلانی نیز همین فارماکوکینتیک مشاهده می‌شود. پس از مصرف

خوراکی ۹۰ درصد گلوکزآمین سولفات جذب می‌شود. گلوکزآمین آزاد در پلاسما مشاهده نمی‌گردد. رادیواکتیویتی وارد پروتئین‌های پلاسما شده پس از فارماکوکینتیک مشابه روش داخل وریدی و عضلانی مشاهده می‌گردد اما غلظت پلاسمایی ۵ برابر کمتر از تجویز تزریقی است. سطح زیر منحنی (AUC) مصرف خوراکی، ۲۶ درصد مصرف داخل وریدی یا عضلانی است. سطح کمتر پلاسمایی در تجویز خوراکی احتمالاً به خاطر عبور اول کبدی است که قسمت اعظم گلوکزآمین را به مولکول‌های کوچکتر و در نهایت، آب، دی‌اکسید کربن و اوره تجزیه می‌کند (۷).

مطالعات زیادی نقش روشن گلوکزآمین را در بهبود درد و سفتی مفصل ناشی از آرتروز نشان داده‌اند. در مطالعات ۳-۱ ماهه نقش گلوکزآمین از دارونما موثرتر بوده، گلوکزآمین حداقل به اندازه ایبوپروفن در کاهش درد استئوآرتریت موثر است.

یک متآنالیز نتایج ۱۵ مطالعه دوسوکور اتفاقی کنترل شده با دارونما گلوکزآمین را بررسی کرد که در همه مطالعات جز یک مورد نتایج مثبت بوده، بی‌خطری و موثر بودن گلوکزآمین مورد تأیید قرار گرفت.

تاکنون هیچ مطالعه وابسته به دوز با گلوکزآمین انجام نگرفته است. در تمامی مطالعات ۱۵۰۰ mg روزانه در ۳ دوز منقسم از این ترکیب استفاده شده است. مطالعاتی که نشان دهند دوز بالاتر باعث ایجاد عملکرد بهتر و یا سریع‌تر گردد و یا بالعکس در دست نیست.

معمولاً برای کاهش هزینه دارو در ۹۰-۶۰ روز اول، ۱۵۰۰ mg گلوکزآمین مصرف می‌شود،

سپس به عنوان دوز نگهدارنده ۷۵۰-۲۵۰ mg روزانه استفاده می‌گردد.

گاهی علایم اختلال گوارشی ناشی از گلوکزآمین مشاهده گردیده است. با وجود این که مطالعات طولانی انسانی هنوز به عمل نیامده است. مطالعات حیوانی بیانگر آن هستند که این ترکیب غیرسمی می‌باشد. گلوکزآمین باعث ایجاد مقاومت به انسولین می‌شود. در یک مطالعه انسانی نیز در طول مصرف مداوم گلوکزآمین افزایش قند خون ملاحظه شده است. از این رو، باید در افراد دیابتی احتیاط لازم را در استفاده از این مواد در نظر داشت (۶). گلوکزآمین باعث تحریک تولید پروتئوگلیکان توسط کندروسیت می‌شود اما اگر به‌طور هم‌زمان سبب تولید این ماده با سلول‌های صاف نیز شود، می‌تواند در آترواسکلروز نقش داشته باشد. چون اغلب افرادی که گلوکزآمین مصرف می‌کنند، افراد سالمندی هستند که در معرض خطر آترواسکلروز می‌باشند، این مساله دارای اهمیت است. از یک طرف، باعث افزایش غلظت پروتئوگلیکان‌های دیواره سرخرگ شده ممکن است باعث افزایش به تله افتادن لیپوپروتئین‌ها گردند که این می‌تواند منجر به تشکیل پلاک آترواسکلروز شود اما همچنین می‌تواند در آترواسکلروز باعث کاهش تولید متالوپروتئیناز گردد. بنابراین، باعث پایدار شدن پلاک گردیده و خطر پارگی را کاهش می‌دهد. نتایج بیشتر از مطالعات طولانی مورد نیاز است تا مشخص کند که این عارضه قابل قبول است یا نه (۸).

### سایر کاربردهای گلوکزآمین

در طول انجام یک کارآزمایی بالینی بر روی

بیمارانی که میگرن دارند و برای استئوآرتریت گلوکزآمین مصرف می‌کردند، تغییراتی در سردردشان به وجود آمده است. مطالعه‌ای به همین منظور طراحی شد و گلوکزآمین به مدت ۴ تا ۶ هفته در ۱۰ بیمار استفاده گردید که کاهش در تواتر و شدت سردرد وابسته به دوز بوده ولی مکانیسم آن مشخص نیست که به‌نظر می‌رسد در ارتباط با سنتز موکوپلی‌ساکارید باشد. ماست سل‌ها نقش مهمی را در التهابی که در این نوع سردرد دخالت دارد، ایفا می‌کنند. هپارین که به‌وسیله ماست سل‌ها تولید می‌شود، پس از آزادی باعث کاهش فعالیت ماست سل گردیده، ممکن است خاصیت ضدالتهابی داشته باشد. این احتمال وجود دارد که گلوکزآمین باعث القای سنتز هپارین توسط ماست سل شده و از التهاب در محل جلوگیری می‌کند اما هیچ مطالعه کنترل شده‌ای در این زمینه وجود ندارد.

همچنین گزارش‌هایی مبنی بر استفاده از این ماده در بیماری کرون و کولیت اولسراتیو وجود دارد (۸).

### کندرویتین سولفات

یک گروه از پلی‌ساکاریدها با ساختمان‌های مشابه هستند که معمولاً شامل باقیمانده‌های سولفات و غیرسولفات گلوکورونیک و N-استیل گلوکزآمین هستند. کندرویتین سولفات یکی از اجزای پروتئوگلیکان‌ها است که این مواد ماکرومولکول‌هایی می‌باشند که در خواص ساختاری و عملکردی غضروف مفصل شرکت می‌کنند. مدارکی وجود دارد که کندرویتین سولفات باعث تحریک سنتز پروتئوگلیکان توسط کندروسیت می‌شود، همچنین این ماده

باعث سنتز mRNA توسط کندروسیت‌ها می‌شود و ممکن است به‌طور نسبی باعث مهار الاستاز لکوسیت شده، باعث کاهش تجزیه کلاژن و پروتئوگلیکان غضروف گردد.

پس از تجویز ۰/۵ گرم کندرویتین سولفات وریدی به افراد داوطلب سالم، سطح پلاسمایی بر اساس الگوی دو بخشی کاهش پیدا می‌کند. نیمه عمر توزیع و حذف دارو به تدریج  $25/5 \pm 6/6$  و  $281 \pm 32$  دقیقه می‌باشد. بیش از ۵۰ درصد از کندرویتین سولفات تجویز شده به‌صورت متابولیت در ۲۴ ساعت اول از ادرار حذف می‌گردد. نیمه عمر حذف دارو پس از تجویز خوراکی  $363 \pm 109$  دقیقه و فراهم زیستی خوراکی دارو  $13/2$  درصد است. در یک مطالعه ۴۲ بیمار (۷۸-۲۵ سال) با علایم استئوآرتریت علامتی زانو به‌صورت اتفاقی ۸۰۰ میلی‌گرم کندرویتین یا دارونما را به مدت یک سال دریافت کردند. پس از ۳ ماه درد مفصل کاهش پیدا کرد. این کاهش درد پس از ۲۰ ماه بسیار بیشتر مشخص شد (۶۳ درصد در برابر ۲۶ درصد). همچنین کندرویتین سولفات باعث کاهش پیشرفت استئوآرتریت گردیده بود. در همان متاآنالیز قبلی در مورد گلوکزآمین، اثربخشی کندرویتین سولفات در کاهش درد و استئوآرتریت مورد تأیید قرار گرفته است.

عوارض چندانی از این ماده گزارش نشده و از نظر گوارشی مشکل چندانی ایجاد نمی‌کند. در مطالعه‌ای که با حضور ۴۵ نفر به عمل آمد، یک مورد اسهال و یک مورد درد معده گزارش شد. به‌نظر می‌رسد، مطالعات در مورد مصرف هم‌زمان این دو دارو کافی نبوده و باید پژوهش‌های بیشتری انجام گیرد. NIH مطالعه

چند مرکزی اتفاقی، دوسوکور و کنترل شده با دارونما را در ۴ گروه: مصرف دارونما، گلوکزآمین تنها، کندرویتین تنها و یا گلوکزآمین و کندرویتین با هم را حمایت می‌کند که انتظار می‌رود نتایج آن در سال ۲۰۰۴ منتشر شود. غضروف کوسه (Shark cartilage) یک منبع غنی از کندرویتین و گلیکوزآمینو گلیکان (ترکیبات شبه گلوکزآمین) است که هر دو به‌عنوان یک عامل ضد استئوآرتریت به آن‌ها اشاره شد. غضروف کوسه همچنین یک منبع غنی از کلسیم بیولوژیک است که در بیمارانی که استئوپروز دارند از این ترکیب نیز به‌عنوان یک فرآورده ضد آرتروز استفاده می‌شود (۹).

### Piascledine

یک عصاره از فراکسیون غیرصابونی (unsaponifiable) آوکادو و روغن سویا به نسبت  $\frac{1}{4}$  به  $\frac{3}{4}$  می‌باشد. این دارو اثر مهمی در بازسازی ساختار غضروف به‌وسیله تحریک سنتز پروتئوگلیکان و کلاژن دارد. در محیط کشت انسان و کندروسیت‌های غضروف خرگوش که با اینترلوکین I آنکوبه شده بودند، القای شدید آزادسازی کلاژن‌ها مشاهده گردید که Piascledine به‌طور نسبی باعث برگرداندن اثر اینترلوکین I بر سلول‌ها می‌شود که نشان می‌دهد Piascledine نقش مهمی در محدود کردن اثر اینترلوکین I در استئوآرتریت دارد که با کاهش این سیتوکین در تحریک تولید کلاژناز با Synoviocyte و کندروسیت اعمال می‌شود. Piascledine همچنین باعث مهار  $IL-1\beta$ ،  $IL_6$ ،  $IL_8$ ،  $PGE_2$  شده و می‌تواند اثرات آنابولیک داشته باشد.

مصرف ندارد. اثر این دارو در بارداری و شیردهی هنوز مطالعه نگردیده است (۱۰).

### جراحی ارتوپدی

جایگزینی مفصل به روش جراحی باید برای بیماران مبتلا به استئوآرتریت پیشرفته که درمان در آنان با شکست روبه‌رو شده است، نگه داشته شود.

مطالعات زیادی کارآیی این دارو را در درمان استئوآرتریت تأیید کرده است. از جمله در یک مطالعه اخیر بر روی ۱۶۴ بیمار با استئوآرتریت هیپ یا زانو ۳۰۰ mg از Piascledine یا دارونما به مدت ۶ ماه دریافت کرد که کاهش درد و ترمیم مفصل این دارو ۳ ماه پس از قطع مصرف نیز مشاهده گردیده است. تاکنون عارضه جانبی از این دارو گزارش نشده، منع

### منابع

1. Brandt KD. Osteoarthritis. In: Harrison TR (Ed). Principles of internal medicine. 15th ed. Mc Graw Hill; 2001: 1987 - 1994.
2. Schnitzer TJ. Osteoarthritis. In: GoldmanI (Ed). Cecil Textbook of medicine. 21th ed. WB Saunders company; 2000: 1550 - 1554.
3. Felson DT. Osteoarthritis: new insights. Ann Int Med. 2000; 133: 726 - 737.
4. AHFs Drug handbook. 2 nd ed. Springhouse. 2003; 276: 1071 - 1197.
5. Schnitzer TJ. Update of ACR guidelines for osteoarthritis. Role of celecoxib. J Pain Sym Man. 2002; 23: S24 - S30.
6. Delafuents JC. Glucosamine in the treatment of osteoarthritis. Rheum Dis Clin N Am. 2000; 26: 1 - 11.
7. Setnikar I. Pharmacokinetics of glucosamine in man. Arzneimittel - Forschung / Drug Research. 1993; 43: 1109 - 1113.
8. Sutton L. Glucosamine: Con or cure. 2002; 18: 693.
9. Mautone G. Efficacy of glucosamine and chondritin for treatment of osteoarthritis. J Am Med Assoc. 2000; 284: 1241 - 1242.
10. Mauviel A. Effect of unsaponifiable extracts of avocado and soybean (piascledine) on the collagenolytic action of cultures of human rheumatoid synoviocytes and rabbit articular chondrocytes treated with interleukin-1. Mal Osteoartic. 1991; 58: 241 - 245.

