

نقش فراورده‌های هیالورونیک اسید داخل مفصلی در درمان استئوآرتروز

دکتر ناهید نبات دوست

داروساز

مقدمه

از بین صد نوع مختلف آرتروز، شایعترین آنها استئوآرتروز (OA) است که یک بیماری پرهزینه و ناتوان کننده محسوب می‌شود. OA یک اختلال مفاصل سینوویال است که با تخریب غضروف مفصلی و افزایش رشد استخوان حاشیه‌ای و تحت غضروفی و با گرفتاری نامتقارن مفاصل تحمل کننده وزن مشخص می‌شود (۱، ۲). از نظر پاتولوژیک بروز OA به افزایش متالوپروتئیناز مشتق از کندروسیت، کاهش پاسخ نسبت به فاکتورهای رشد مؤثر بر فعالیت کندروسیت نظیر فاکتور رشد شبه انسولینی (IGF-1) و دخالت سایتوکین‌ها نظیر انتروکین (IL-1) نسبت داده می‌شود. اصلی‌ترین علامت OA، درد می‌باشد که علیرغم اهمیت موضوع خیلی چیزها در مورد ماهیت و علل آن ناشناخته مانده است، هر چند عواملی مثل رشد استئوفیت با کشش پریوستئوم، التهاب همراه با تحریک مستقیم فیبرهای حساس به درد و ... را در ایجاد آن دخیل دانسته‌اند. (۱، ۳).

درمان OA شامل رویکردهای دارویی و غیردارویی است. درمانهای دارویی شامل ضددردهای غیر مخدر مثل استامینوفن، ضدالتهاب‌های غیر استروئیدی (NSAIDs) (و رایج‌مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 یعنی celecoxib و rofecoxib)، استروئیدهای داخل مفصلی، ضد دردهای مخدر مثل پروپوکسی فن، کدیین و ترامادول (Tramadol) و ضد دردهای موضعی مثل کرم کاپسازین و متیل سالیسیلات می‌باشد. طبق رهنمودهای کالج روماتولوژی آمریکا، استامینوفن باید به عنوان درمان دارویی خط اول مدنظر قرار گیرد. چنانچه درمان غیر دارویی و استامینوفن در تسکین کافی موفق نباشند، ضد التهاب‌های غیر استروئیدی می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند. کرم موضعی کاپسازین هم به صورت تک درمانی و یا ترکیب با سایر داروها برای بیمارانی که به ضددردها پاسخ نداده‌اند و یا نمی‌خواهند درمان سیستمیک دریافت دارند، توصیه می‌شود. کورتیکواستروئیدهای داخل مفصلی (IA)



OA زانو به عنوان روش جدیدی مطرح بوده که ادعا می‌شود با به‌کارگیری دو بار در هفته با تسکین درد برای ۴ هفته پس از پایان درمان همراه است. درمان جایگزین در بیمارانی که به NSAIDs پاسخ نداده یا عدم تحمل دارند، جراحی است که البته عاری از خطر نبوده و به عنوان آخرین راه حل توصیه می‌شود. برخی محققین بر این عقیده‌اند که هیالورونیک اسید داخل مفصلی می‌تواند در چنین مرحله‌ای برای ممانعت از جراحی در بسیاری از بیماران بکار رود (۱،۲،۴،۵).

سدیم هیالورونات (هیالورونیک اسید، هیارونان، HA) داخل مفصلی (IA) اخیراً به برنامه درمانی OA اضافه شده است. هیارونان یک گلیکوزامینوگلیکان خطی است که به طور مداوم توسط سینویوسیت‌های تخصص یافته سنتز و در مایع سینویال آزاد شده و جذب سطوح غضروفی می‌گردد و علاوه بر مایع سینویال در اخلاط آبی، پوست، غضروف و سایر ماتریکس‌های خارج سلولی یافت می‌شود. HA درونزاد یک زنجیره پلی‌ساکارید طولانی متشکل از حدود ۱۲۵۰۰ واحد دی‌ساکارید (N-استیل گلوکزامین و گلوکورونیک اسید) با وزن ملکولی تقریبی ۵۰۷ میلیون دالتون و غلظت ۲-۴ mg/ml در مایع سینویال طبیعی می‌باشد (۲،۳،۴،۵،۶،۷). در PH فیزیولوژیک، گروه‌های کربوکسیل آن کاملاً یونیزه شده و اثر اسموتیک نامتناسب با وزن ملکولی زیاد آن را موجب می‌شود. این امر امکان می‌دهد ملکول HA اثر قابل توجهی بر

برای بیمارانی توصیه می‌شود که دارای تظاهرات و علائم التهاب باشند. سودمندی آنها ۱-۳ هفته طول می‌کشد و به نظر می‌رسد موثرترین آنها تریامسینولون هگزاستوناید باشد. داروی جدیدی که در چند سال اخیر در درمان OA زانو مورد استفاده قرار گرفته، فراورده‌های هیالورونیک اسید داخل مفصلی می‌باشد که در مقاله حاضر به آن پرداخته می‌شود. همچنین اخیراً مصرف مواد طبیعی مثل گلوکزامین (یک آمینوساکارید تشکیل دهنده گلیکوزامینوگلیکانهای غضروف مفصلی) و مشابه آن کندرویتین سولفات تحت بررسی بوده که با مطالعات آتی شاید به عنوان درمان کمکی OA مورد تأیید قرار گیرد.

استنوآرتروز یک اختلال مفاصل سینوویال است که با تخریب غضروف مفصلی و افزایش رشد استخوان حاشیه‌ای و تحت غضروفی و با گرفتاری نامتقارن مفاصل تحمل کننده وزن مشخص می‌شود.

درمانهای غیر دارویی شامل روشهایی مثل آموزش بیمار، حمایت اجتماعی، بهداشت حرفه‌ای، ورزش، کاهش وزن، استفاده از کفشهای راحت و... می‌باشند که ممکن است در اکثر بیماران سودمند نباشند. اخیراً Acupuncture (فروگردن سوزن) نیز در درمان



هموستاز آب داشته باشد. شبکه وسیع و پیچیده‌ای که ملکولهای HA در حالت محلول تشکیل می‌دهند، محلولی به شدت ویسکوالاستیک را در مایع سینوویال به وجود می‌آورد که می‌تواند به عنوان یک روان‌کننده (Lubricant) در موقع حرکت آهسته (Low shear) و جذب کننده ضربه در موقع حرکت سریع (high shear) عمل کند (۲،۴،۶،۷).

تاریخچه

در OA غلظت و وزن ملکولی HA مایع سینوویال کاهش یافته و پس از آن خواص ویسکوالاستیک مایع تغییر می‌یابد (۶،۷). شناخت این امر که هیالورونان مایع سینوویال در OA غیر طبیعی می‌باشد، منجر به ارایه این نظریه شد که جایگزین مایع سینوویال مبتلا به OA با فرآورده‌هایی که وزن ملکولی و غلظت HA را به مقادیر طبیعی برگردانند، می‌تواند یک روش درمانی سودمند باشد.

در صورتی که درمان غیردارویی و استامینوفن در تسکین کافی درد ناشی از استئوآرتریت موفق نباشد، ضد التهاب‌های غیر استروئیدی می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند.

این رویکرد درمانی تکمیل ویسکوزیته (Viscousupplementation) نام گرفت و برای

درمان OA زانو طی ۱۵-۱۰ سال گذشته در تعداد کمی از کشورها از جمله ژاپن، کانادا و ایتالیا به تایید رسید. اما در ۲-۳ سال گذشته این فرآورده‌ها در امریکا، اکثر کشورهای اروپایی، امریکای جنوبی و استرالیا نیز مجوز مصرف دریافت کرده است (۲،۳،۵،۶).

نام "هیالورونان" (برای هیالورونیک اسید، هیالورونات و سدیم هیالونات) توسط Balazs و Denlinger پیشنهاد شد و برای اهداف درمانی اولین بار در دهه ۱۹۶۰ ارایه شده و در جراحی چشم انسان مورد استفاده قرار گرفت. اولین کاربرد این فرآورده در درمان مفاصل مبتلا به آرتروز در انسان در دهه ۷۰ میلادی بود.

در دهه ۸۰ میلادی دو فرآورده HA برای تسکین درد OA زانو به نام Artz (ژاپن) و Hyalgan (ایتالیا) وارد بازار شد. بعداً اشکالی با پیوند متقاطع ملکول‌های HA تحت نام کلی "هایلان‌ها" (Hylans) با هدف افزایش وزن ملکولی بهبود خواص رئولوژیک و زمان ماندگاری داخل مفصلی مکمل‌های ویسکوزیته ارایه شد.

تعدادی از فرآورده‌های HA که در حال حاضر برای تزریق IA در OA قابل دسترس هستند شامل حداقل ۵ فرآورده با وزن مولکولی کم در محدوده ۲-۵/۰ میلیون دالتون (Hyalgan، Artz، Neovisc، Orthovisc و Suplasyn) و یک فرآورده با وزن مولکولی بالا با متوسط وزن ۶ میلیون دالتون یعنی Hylan G-F 20 (Synvisc) می‌باشد. Hyalgan (با وزن مولکولی $10^5 \times 5-7$)



۴- نرمالیزه کردن سنتز هیالورونان توسط سینوویوسیت‌ها.

با توجه به نیمه عمر کوتاه این فرآورده‌ها، تثبیت دوباره خواص ویسکوالاستیک مایع سینوویال باید نسبتاً گذرا باشد، در حالی که اثرات درمانی HA معمولاً ۶ ماه یا بیشتر دوام می‌آورد که این مدت بیشتر از زمان ماندگاری داروی تزریقی در مفصل می‌باشد. HA تزریقی پس از چند روز از مفصل پاک می‌شود، بنابراین مکانیسم‌های دیگری غیر از اصلاح خواص ویسکوالاستیک (که از طریق تنظیم میزان آب، تحریک تجمع پروتئوگلیکانها و افزایش مقاومت اصطعکاک حاصل می‌گردد)، پیشنهاد شده است (۲،۳،۶). بهبود در خواص رئولوژیک مایع سینوویال ممکن است تنها ناشی از حضور HA برونزاد نبوده و در اثر تحریک سنتز HA درونزاد نیز حاصل شود (۴،۶). برخی محققان نیز با توجه به کلیرانس سریع HA پیشنهاد کرده‌اند که HA به عنوان یک اسفنج شیمیایی عمل کرده و در مفصل بیمار با اتصال به ماکروملکولها و ذرات مواد مضر، آنها را به دام انداخته و موجب دفع آنها از مفصل می‌شود. اثرات ضد درد آن به کاهش ملکولهای حساس به درد و اتصال به رسپتورهای سلولهای عصبی یا سایر سلولها (۲،۳،۴،۷) و اثر ضد التهابی آن به مهار ریلیز اسید آراشیدونیک و سنتز PGE توسط سینوویوسیت‌ها نسبت داده شده است. این دارو همچنین اثر حفاظتی در مقابل آسیب سلولی ناشی از انواع رادیکالهای آزاد اکسیژن

اولین فرآورده بیولوژیک است که برای درمان OA در آمریکا به تصویب رسیده است (۵،۶،۷). فرآورده‌های HA از تاج خروس یا طناب نافی انسان تخلیص شده یا توسط باکتریها تولید می‌گردند. Synvisc یک فرمولاسیون با خلوص بالا مشتق از تاج خروس است که در آن مولکولهای واحد HA به صورت عمده با کمک فرمالدئید و قسمتی نیز با وینیل سولفون پیوند متقاطع یافته و تشکیل ملکولهای بزرگتر و یک ژل خیلی ویسکوز را داده‌اند. در محصول نهایی (با وزن ملکولی $10^6 \times 7-6$) دو جزء نامبرده به نسبت ۹ به ۱ وجود دارند. در فرآورده‌های با وزن ملکولی کم اتصال متقاطع وجود ندارد (۲،۷).

مکانیسم اثر

در مفاصل مبتلا به OA تعداد نسبی ملکولها با وزن ملکولی کم HA افزایش یافته و خاصیت ویسکوالاستیک به کمتر از حد طبیعی می‌رسد. همچنین HA دپلمریزه و منجر به درهم گسیختگی تجمع پروتئوگلیکانها می‌شود. نتیجه نهایی مکانیسم‌های درگیر، آسیب سلولهای تولیدکننده HA و حساس شدن رسپتورهای درد می‌باشد (۳،۵).

حداقل چهار مکانیسم اثر برای مکمل‌های ویسکوزیته از جمله HA پیشنهاد شده است که عبارتند از:

- ۱- خواص ویسکوالاستیک
- ۲- اثرات ضد التهابی
- ۳- اثرات ضد احساس درد



واکنش‌گر داشته و بر چسبندگی، تکثیر، مهاجرت، کموتاکسی و فاگوسیتوز کلوکسیت‌ها تاثیر دارد. همچنین نشان داده شده که اثر مستقیمی بر مکانیسم‌های کنترل فعال سلولی در منوسیت‌ها دارد و به طور مثال ظهور RNA پیامبر برای $IL-1\beta$ ، $TNF\alpha$ و $IGF-1$ را افزایش می‌دهد و نیز اثرات کاتابولیک قطعات فیبرونکتین را (که با القای سایتوکین‌ها و کاهش سنتز پروتئوگلیکانها و القای متالوپروتیناز در انهدام ماتریکس غضروف نقش دارد) وقفه می‌دهد (۳،۴،۶،۷).

نتایج مطالعات بالینی

فرآورده‌های دارویی HA به صورت ملح سدیم آن بوده و به صورت داخلی مفصلی (IA) تجویز می‌شوند. تاکنون دهها مطالعه تصادفی دوسوکور و کنترل شده با دارونما در رابطه با آن صورت گرفته و از سودمندی آن به عنوان یک داروی اصلاح کننده سیر بیماری OA زانو حمایت می‌کند. Hyalgan (۲۰ mg) (با نیمه عمر ۱۷ ساعت) نیاز به یک تزریق در هفته به مدت ۵ هفته و Synvisc (۲۰ mg) نیاز به یک تزریق در هفته تا ۳ هفته دارد. نیمه عمر این دارو ۱/۵ روز برای جزء دارای وزن ملکولی کم (۹۰٪ فرآورده) و ۸/۸ روز برای جزء دارای وزن ملکولی زیاد است (۲،۷).

جمع‌بندی مطالعات بالینی حاکی از آن است که اثربخشی دارو طی چند هفته پس از تزریق پیشرفت کرده و اغلب ۶ ماه یا بیشتر طول

می‌کشد، هرچند در تعداد اندکی از مطالعات تفاوت قابل توجهی با دارونما گزارش نشده است (۲،۳،۴،۵،۶،۷).

مطالعات مقایسه‌ای نیز نشان می‌دهد فرآورده‌های HA حداقل به اندازه NSAIDs (از جمله ناپروکسن ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز) مؤثر بوده ولی مدت دوام اثر آن طولانی‌تر بوده و بهتر از آنها تحمل شده با عوارض گوارشی، کلیوی و کبدی کمتری همراه است (۲،۴،۵،۷).

فرآورده‌های دارویی هیالورونیک اسید به صورت ملح سدیم آن بوده و به صورت داخل مفصلی تجویز می‌شوند.

از طرفی، اثر تسکین درد آن در چندین هفته اول پس از درمان مشابه کورتیکواستروئیدهای داخل مفصلی (از جمله تریامسینولون و متیل پردنیزولون) بوده و در این مورد هم مدت اثر طولانی‌تری داشته و نیز فاقد عوارض سیستمیک کورتیکواستروئیدها مثل تضعیف محور هیپوتالاموس - هیپوفیز، هیپرگلیسمی و هیپرتانسیون در بیماران دیابتی و هیپرتانسیو بوده است (۴،۵،۶).

عامل دیگری که علاوه بر فراسنج‌هایی چون سن، شدت و مدت بیماری، روشهای ارزیابی و... در تفسیر نتایج مطالعات تاثیر دارد، تفاوت فرآورده‌های مختلف HA از نظر وزن ملکولی، ویسکوزیته و وجود و عدم وجود پیوندهای



سلول در میلی متر مکعب می باشد که ظاهراً احتمال وجود عفونت حاد باکتریایی را پیش می آورد، در حالی که در چنین مواردی کشت های باکتریایی مایع سینوویال منفی بوده است. در برخی موارد شمارش کلوسیت مایع سینوویال بالغ بر ۱۰۰۰۰۰۰ بوده که پزشکان را وادار به تجویز کورتیکواستروئیدهای داخل مفصلی کرده است.

حملات حاد "نقرس کاذب" نیز به عنوان عارضه نادر در مواردی گزارش شده است. همچنین برخی محققین بر مبنای مطالعات حیوانی بر این عقیده اند که پرسیازی بیش از حد مفصل آسیب دیده (Overloading) در پی تزریق HA ممکن است به تخلیه پروتئولیکانهای غضروف مفصلی و افزایش آسیب ساختمانی در دراز مدت منجر شود (۷).

نتایج مطالعات چندین ساله حاکی از آن است که مکمل های ویسکوزیته از جمله فرآورده های هیالورونیک اسید داخل مفصلی منجر به تسکین درد اوستئوآرتریت زانو در ۷۰ درصد موارد شده و اثر آن می تواند ماهها دوام یابد.

در مجموع مقایسه فرآورده های HA با سایر روش های درمانی OA، ایمنی قابل توجه آن را نشان میدهد، زیرا با عوارض گوارشی

مقاطع در آنها است که هرچند مطالعات دقیق را می طلبد اما مقایسه اخیر بین Artz و Synvisc نشان می دهد فرآورده هایی که شباهت زیادی از نظر وزن ملکولی با HA مایع سینوویال نرمال دارند، اثر بخشی بیشتری نسبت به فرآورده های با وزن ملکولی کم دارا هستند (۲،۴،۶).

عوارض جانبی

فرآورده های HA به خوبی تحمل می شوند، هرچند نیاز به تزریقات ۳-۵ هفته ای، خود مشکلی برای برخی بیماران به شمار می رود. شایعترین عارضه جانبی آن واکنش های موضعی و درد خفیف و گذرا در محل تزریق است (۲،۳،۴،۶). فرآورده های HA نباید در افرادی که نسبت به جوجه یا تخم مرغ آلرژی دارند مصرف شود، زیرا HA از تاج خروس مشتق گردیده است (۲،۴).

آسپیراسیون و روش تزریقی مناسب در اثر بخشی و به حداقل رساندن عوارض جانبی موضعی HA نقش حیاتی دارد، به گونه ای که میزان آمار وقوع واکنش های موضعی تحت تاثیر روش تزریقی مختص هر پزشک نیز بوده است. واکنش های سیستمیک و جدی خیلی بندرت رخ می دهد. در یک جمع بندی تعداد واکنش های آنافیلاکتوئید ۲ مورد در ۵ میلیون تزریق گزارش شده است (۴،۵).

یکی از عوارض نادر HA وقوع واکنش های "عفونت کاذب مفصلی" و سینوویت همراه با ورم مفصلی با شمارش کلویست بالغ بر ۵۰۰۰۰



ناشی از NSAIDs، عوارض سیستمیک کورتیکوستروئیدها و عوارض احتمالی جراحی مثل ترومبوز وریدی، آمبولی ریوی، عفونت، آسیب عصبی-عروقی و... همراه نبوده است (۶).

نتیجه گیری

نتایج مطالعات چندین ساله حاکی از آن است که مکمل‌های ویسکوزیته از جمله فرآورده‌های HA داخل مفصلی منجر به تسکین درد OA زانو در ۷۰ درصد موارد شده و اثر آن می‌تواند ماهها دوام یابد. به طور کلی، HA با عوارض سیستمیک NSAIDs و سایر روشهای درمانی OA همراه نبوده و ایمنی چشمگیری در مقایسه با آنها نشان می‌دهد. فرآورده‌های HA پس از شکست روشهای غیر دارویی و ضد دردهای ساده در درمان OA مطرح می‌شوند و در این مرحله انتخاب بین HA، NSAID و یا کورتیکوستروئیدها از برنامه خاصی پیروی نکرده و باید بر حسب شرایط افراد تعیین شود. علیرغم پیشرفتهای چشمگیر در راستای معرفی این دارو به عنوان یک داروی اصلاح کننده بیماری و مؤثر در مراحل اولیه و پیشرفته بیماری، هنوز مسایل حل نشده‌ای برای مطالعات آتی باقی است که تعیین اثر بخشی اقتصادی، ارتباط دقیق بین آسپیراسیون، روش تزریق و اثر بخشی درمانی، ارتباط دقیق بین وزن ملکولی و اثر بخشی بالینی فرآورده‌های مختلف HA، تثبیت برنامه‌های تعیین دوز مطلوب، ارزیابی اثر بخشی در انواع مختلف OA و در مفاصل دیگری غیر از زانو،

تعیین احتمال وجود سینرژسم یا اثرات جمع پذیر با سایر روشهای درمانی OA، تعیین سودمندی روشهای ارزیابی پس از درمان (مثل آرتروسکوپی یا پرتونگاری و...) و توضیح مکانیسم‌های بروز عوارض جانبی و... را در برمی‌گیرد.

بنابراین، در حال حاضر این روش درمانی باید محدود به بیمارانی شود که به درمانهای رایج پاسخ نداده یا عدم تحمل نشان داده‌اند ولی امید است با پیشرفت و افزایش نتایج مطالعات بالینی سودمندی و ایمنی این روش هر چه بیشتر مورد تایید قرار گیرد (۲،۵،۶،۷).

منابع:

1. Creamer P. Osteoarthritis pain and its treatment. *Curr Opin Rheumatol.* 2000; 12: 450-455.
2. Simon LS. Viscosupplementation therapy with intra-articular hyaluronic acid: Fact or fantasy? *Rheum Dis Clin N Am.* 1999; 25: 345-357.
3. Dougados M. Sodium hyaluronate therapy in osteoarthritis: Arguments for a potential beneficial structural effect. *Semin Arthr Rheum.* 2000; 30: 19-25.
4. Hochberg MC. Role of intra-articular hyaluronic acid preparations in medical management of osteoarthritis of the knee. *Semin Arthr Rheum.* 2000; 30: 2-10.
5. Altman RD. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee. *Semin arthr Rheum.* 2000; 30: 11-18.
6. Marshall KW. Intra-articular hyaluronan therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2000; 12: 468-474.
7. Brandt KD, Smith GN, Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis. *Arthr Rheum.* 2000; 43: 1192-1203.