

درمان و مدیریت اوستئوآرتریت

ترجمه: دکتر گیتی حاجبی

گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

■ ملاحظات رویکرد

اهداف درمان اوستئوآرتریت شامل تسکین درد و بهبود وضعیت عملکردی است. در حالت مطلوب، بیماران باید ترکیبی از درمان غیر دارویی و دارویی را دریافت کنند.

مداخله‌های غیر دارویی، که اساس درمان اوستئوآرتریت هستند، شامل موارد زیر است:

✧ آموزش بیمار

✧ گرما و سرما

✧ کاهش وزن

✧ ورزش

✧ فیزیوتراپی

✧ کار درمانی

✧ تخلیه در مفاصل خاص (از قبیل، زانو، هیپ)
یک فیزیاتریست (متخصص طب فیزیکی و توانبخشی) ممکن است در تدوین یک برنامه مدیریت غیر دارویی برای بیمار مبتلا به اوستئوآرتریت کمک کند و متخصص تغذیه ممکن است برای کاهش وزن به بیمار کمک کند. اگر اوستئوآرتریت به برنامه مدیریت طبی

پاسخ ندهد ارجاع به جراح ارتوپد ممکن ضروری باشد. روش‌های جراحی برای اوستئوآرتریت شامل آرتروسکوپی، اوستئوتومی و (به‌خصوص با اوستئوآرتریت زانو و هیپ) آرتروپلاستی است. چندین سازمان دستورالعمل‌هایی برای درمان اوستئوآرتریت، با توصیه‌هایی مرتبط به مفاصل آسیب دیده (از قبیل، دست، زانو، هیپ) صادر کرده‌اند. یک ارزیابی از چندین روش درمانی برای اوستئوآرتریت زانو توسط آژانس تحقیقات و کیفیت مراقبت‌های بهداشتی (AHRQ) موارد زیر را تعیین کرد:

✧ برنامه‌های ورزشی - در خانه و ورزش تای چی (tai chi) فواید کوتاه تا میان مدت را برای علائم نشان می‌دهد (در درجه اول درد، عملکرد، و کیفیت زندگی) اما اطلاعات مربوط به مزایای بلندمدت وجود ندارد.

✧ تمرینات قدرتی و مقاومت، درمان میدان الکترومغناطیسی پالسی و تحریک الکتریکی عصب از راه پوست اغلب فواید کوتاه‌مدت نشان می‌دهند، در حالی که آموزش چابکی فواید کوتاه و بلندمدت را نشان می‌دهد.

❖ برنامه‌های کاهش وزن و ورزش عمومی مزایای میان مدت و بلندمدت را نشان می‌دهند.

❖ پلاسمای غنی از پلاکت داخل مفصلی، بالنوترابی و ویراسیون کل بدن فواید میان مدت را نشان می‌دهند.

❖ گلوکزامین کندروئیتین و گلوکزامین یا کندرویتین سولفات به تنهایی مزایای میان مدت را نشان می‌دهند، بدون هیچ مزایای بلندمدت برای درد یا عملکرد.

درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی همچنان یک روش تحقیقی امیدوارکننده برای اوستئوآرتریت زانو است. با این حال، بهبودی گزارش شده با درمان سلول‌های بنیادی متوسط بوده است، اثر دارونما امکان‌پذیر است و کیفیت شواهد حمایت‌کننده زیر سؤال رفته است. علاوه بر این، تغییرپذیری در تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی، شامل زمان‌بندی، فرکانس و مدل کشت، تحقیقات بیشتر را ایجاب می‌کند، همان‌طور که خطر احتمالی طولانی مدت نیز وجود دارد.

■ درمان دارویی

داروهای آنالژژیک و ضدالتهاب

برای درد اوستئوآرتریت خفیف یا متوسط بدون التهاب ظاهری درمان با استامینوفن را شروع کنید. در صورتی که پاسخ بالینی به استامینوفن رضایت بخش نیست یا اگر تظاهر بالینی اوستئوآرتریت التهابی است، استفاده از یک داروی ضدالتهاب غیر استروئیدی (NSAID) را بررسی کنید. کمترین مقدار مصرف مؤثر یا مقدار مصرف متناوب را اگر علائم متناوب هستند استفاده کنید، بعد اگر پاسخ بیمار

ناکافی است مقادیر مصرف کامل را امتحان کنید. فرآورده‌های موضعی NSAID، به‌خصوص دیکلوفناک، در دسترس هستند. این فرآورده‌ها به‌خصوص در بیماران مبتلا به بیماری علامت‌دار که محدود به چند سایت است یا در بیمارانی که در معرض خطر بیشتر عوارض جانبی با NSAIDs سیستمیک هستند می‌تواند مفید باشد. در بیماران مبتلا به درد بسیار مقاوم، ترامادول آنالژژیک را در نظر بگیرید.

اگرچه، در یک مطالعه مشاهده‌ای روی بیش از ۸۸۰۰۰ بیمار، تجویز اولیه ترامادول با بیش از یک سال پیگیری با مورتالیتی معنی‌دار بالاتری در مقایسه با داروهای NSAID که معمولاً تجویز می‌شوند در بیماران ۵۰ سال به بالا همراه بوده است. داده‌های این مطالعه پروفایل ایمنی نامطلوبی از ترامادول را نشان می‌دهد و نیاز به تکرار دارد. تفاوت بین گروه‌های مطالعه (از قبیل سرطان) که با استفاده از تطبیق نمره تمایل تنظیم نشده، ممکن است بخشی یا حتی تمام تفاوت در میزان مورتالیتی را تشکیل دهد.

گزینه‌ها در بیماران در معرض خطر بالای سمیت GI ناشی از داروهای NSAID شامل افزودن یک مهارکننده پمپ - پروتون یا میزوپروستول به رژیم درمانی است.

هم‌چنین پزشکان ممکن است تجویز مهارکننده انتخابی سیکلوکسیژناز ۲-COX (به نام سلوکسیب را به جای یک NSAID غیر انتخابی در نظر بگیرند.

در ژوئن ۲۰۱۸، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) ترکیبی از آملودیپین (مهارکننده کانال

اوستئوآرتریت توسط آژانس تحقیقات مراقبت‌های بهداشتی و یافته‌های کیفیت (AHRQ) نشان داد که «هیچ مسکن در دسترسی که در این گزارش بررسی شده است مزیت کلی روشنی در مقایسه با سایرین ارائه نمی‌کند». انتخاب آنالژیک برای فرد بیمار باید با در نظر گرفتن منافع و اثرات جانبی باشد، که در میان آنالژیک‌ها متفاوت است. سن بیمار، بیماری‌های همراه و داروهای هم‌زمان ملاحظات کلیدی هستند.

مقایسه AHRQ نشان داد که استامینوفن در کاهش درد اوستئوآرتریت نسبت به NSAIDs در رتبه نسبتاً پایین‌تری قرار دارد، اما با خطر کمتر عوارض گوارشی همراه است. از طرف دیگر، استامینوفن خطر بیشتری برای آسیب کبدی دارد.

■ یافته‌های AHRQ در مورد عوارض جانبی شامل موارد زیر است

✦ داروهای NSAID انتخابی به‌عنوان یک کلاس نسبت به داروهای NSAID غیرانتخابی ناپروکسن، ایبوپروفن و دیکلوفناک، با خطر کمتری از عوارض اولسر همراه بودند.

✦ داروهای NSAID تا حدی انتخابی ملوکسیکام و etodolac نسبت به داروهای NSAID غیرانتخابی مختلف با خطر کمتر عوارض مربوط به اولسر و اولسرهای علامت‌دار همراه بودند.

✦ مشخص شد که خطر بروز عوارض جانبی جدی گوارشی با ناپروکسن بیشتر از ایبوپروفن است.
✦ سلکوکسیب و داروهای NSAID غیرانتخابی ایبوپروفن و دیکلوفناک در مقایسه با دارونما با

کلسیم) با سلوکسیب (Consensi) را برای بیمارانی که درمان با آملودیپین برای فشارخون بالا و سلوکسیب برای اوستئوآرتریت آن‌ها مناسب باشد را تصویب کرد. کاهش فشارخون خطر بروز حوادث کشنده و غیرکشنده قلبی و عروقی را، در درجه اول سکت‌های مغزی و قلبی را کاهش می‌دهد، که در بیمارانی که سلوکسیب مصرف می‌کنند افزایش می‌یابد.

هیدروکسی کلروکین، که برای استفاده در آرتریت روماتوئید تأیید شده است، در بیماران مبتلا به اوستئوآرتریت دست، خارج از برچسب (off-label) استفاده شده است، با این فرض که در تسکین سینوویت کمک کند. با این حال، یک مطالعه تصادفی روی ۲۱۰ بیمار نشان داد که هیدروکسی کلروکین علائم اوستئوآرتریت دست را بهبود نمی‌بخشد.

بیماران مورد مطالعه پاسخ ناکافی یا عوارض جانبی از آنالژیک‌هایی مانند استامینوفن، NSAIDs، یا اویپوئیدها را تجربه کرده بودند و علاوه بر داروهای ضد درد معمول خود برای ۱۲ ماه به‌صورت تصادفی هیدروکسی کلروکین (معمولاً ۳۰۰mg در روز) یا دارونما دریافت کردند. هیچ تفاوت معنی‌دار بین دریافت‌کننده‌های هیدروکسی کلروکین و دارونما طی ۶ ماه، در درد دست - نتیجه اولیه - یا در قدرت گرفتن و آسیب ساختاری وجود نداشت.

■ آژانس تحقیقات مراقبت‌های بهداشتی و یافته‌های کیفیت

مقایسه ۲۰۱۱ داروهای آنالژیک برای

بیوسست، خستگی و کاهش اشتهاى بیشتر همراه بوده است. تا به امروز، کارآزمایی‌های دولوکستین در اوستئوآرتريت کوتاه‌مدت بوده‌اند (۱۳-۱۰ هفته)، و مطالعات مقایسه‌ای مستقیم دولوکستین با سایر روش‌های درمانی انجام نشده است.

■ تزریق‌های داخل مفصلی

درمان دارویی داخل مفصلی شامل تزریق کورتیکواستروئید یا سدیم هیالورونات (از قبیل، هیالورونیک اسید [HA] یا هیالورونان) یا داروی بیولوژیک (از قبیل، پلاسماى غنى از پلاکت [PRP]) است، که ممکن است تسکین‌دهنده درد باشد و اثر ضدالتهابی در مفصل آسیب دیده داشته باشد. هدایت اولتراسوند می‌تواند آرتروسنتزیس و تزریق را تسهیل کند و به‌طور فزاینده‌ای توسط پزشکان از قبیل روماتولوژیست‌ها و فیزیاتریست‌ها به این منظور پذیرفته شده است.

■ کورتیکواستروئید

بعد از ورود سوزن به داخل مفصل و قبل از تجویز استروئید، آسپیریشن مایع سینویال تا حد ممکن باید انجام شود. آسپیریشن اغلب باعث تسکین علامتی بیمار می‌شود و در صورت لزوم، امکان ارزیابی آزمایشگاهی مایع را فراهم می‌کند. مایع مفصلی عفونی شده و باکتری می‌تواند از موارد منع مصرف تزریق استروئید هستند.

در بیماران مبتلا به درد زانوی اوستئوآرتیتی، تزریق استروئید به‌طور کلی منجر به کاهش درد قابل توجه بالینی و آماری در عرض یک هفته بعد از تزریق می‌شود. این اثر ممکن است به‌طور

افزایش خطر عوارض جانبی قلبی - عروقی همراه بودند.

➤ داروهای NSAID غیرانتخابی ایبوپروفن و دیکلوفناک، اما نه ناپروکسن در مقایسه با دارونما، با افزایش خطر حمله قلبی همراه بودند.

AHRO اشاره می‌کند که دیکلوفناک موضعی تأثیر مشابه با داروهای NSAID خوراکی در بیماران مبتلا به اوستئوآرتیت لوکالیزه دارند. هیچ کارآزمایی «سربه‌سر» سالیسیلات‌های موضعی یا capsaicin را با داروهای NSAID خوراکی برای اوستئوآرتیت مقایسه نکرده است همه داروهای NSAID اثرات مخرب بر فشارخون، ادم و عملکرد کلیه دارند. با این حال، AHRO هیچ تفاوت بالینی پایدار مرتبطی بین سلوکسیب، داروهای NSAID تا حدی انتخابی و داروهای NSAID غیرانتخابی با توجه به خطر هیپرتانسیون، نارسایی قلبی، یا آسیب عملکرد کلیه پیدا نکرد.

■ دولوکستین

مشخص شده است که دولوکستین مهارکننده انتخابی باز جذب سروتونین - نوراپی نفرین در درمان درد اوستئوآرتیت مؤثر است. برای مثال، در بیماران مبتلا به اوستئوآرتیت زانو که علی‌رغم درمان با NSAID مطلوب درد متوسط پایدار داشتند، یک کارآزمایی تصادفی، دوسوکور کاهش معنی‌دار درد اضافی و بهبود عملکرد با دولوکستین را در مقایسه با دارونما نشان داد.

با این حال، دولوکستین هم‌چنین نسبت به دارونما به‌طور معنی‌داری با تهوع، خشکی دهان،

غضروف) وجود دارد. بر این اساس، معمولاً توصیه می‌گردد بیش از سه تزریق در سال به هر مفصل اوستئوآرتروز تزریق نگردد. گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک هیچ نقشی در مدیریت اوستئوآرتروز ندارند.

■ سدیم هیالورونات

تزریق داخل مفصلی سدیم هیالورونات، که به نام مکمل ویسکوز (viscosupplementation) نیز شناخته می‌شود، نشان داده شده که برای تسکین علامتی اوستئوآرتروز زانو ایمن و احتمالاً مؤثر است. در ایالات متحده، داروهای HA داخل مفصلی در تجهیزات پزشکی طبقه‌بندی می‌شوند. داروهای HA داخل مفصلی مورد تأیید FDA برای درمان درد ناشی از اوستئوآرتروز زانو عبارتند از: فرآورده‌های طبیعی غیر کراس‌لینک سدیم هیالورونات Hyalgan, Suparts, Orthovisc و Euflexxa، همین‌طور محصول کراس‌لینک سدیم هیالورونات که به‌عنوان hyalan G-F 20 (Synvisc) شناخته می‌شود.

Euflexxa از یک فرآیند تخمیر (استرپتوکوک) حاصل می‌شود، در حالی که ماده اصلی برای سایر فرآورده‌های ذکر شده تاج مرغ است. در حال حاضر، هیچ مزیت یا ضرر مشخص با هیچ منبع خاصی از HA در ارتباط نبوده است.

برخی تفاوت‌ها بین مکمل‌های ویسکوز در اطلاعات تجویز شده توسط FDA وجود دارد. برای مثال، درحالی که هیالگان و Synvisc برای تکرار درمان بی‌خطر شناخته شده‌اند، ایمنی و اثربخشی سایر فرآورده‌ها برای تکرار درمان ثابت نشده‌اند.

متوسط، در هر تزریق ۶-۴ هفته طول بکشد، اما بعید است که این مزیت فراتر از این محدوده زمانی ادامه پیدا کند.

با این حال، در یک کارآزمایی تصادفی توسط McAlindon و همکارانش شامل ۱۴۰ بیمار مبتلا به اوستئوآرتروز زانوی علامت‌دار با سینوویتیس، تزریق‌های داخل مفصلی استروئید (تریامسینولون ۴۰ mg، هر ۱۲ هفته برای ۲ سال) در مقایسه با تزریق‌های دارونما از نمک، منجر به کاهش قابل توجه حجم غضروف شد و موجب تفاوت معنی‌دار در درد زانو نشد. نویسندگان نتیجه گرفتند که یافته‌های آن‌ها استفاده از تزریق‌های استروئید داخل مفصل برای اوستئوآرتروز علامت‌دار زانو را پشتیبانی نمی‌کند.

در اکتبر ۲۰۱۷، FDA سوسپانسیون تزریقی پیوسته رهش تریامسینولون استوناید (Zilretta) را برای درمان داخل مفصلی درد اوستئوآرتروز زانو تأیید کرد. تأیید بر اساس داده‌های یک کارآزمایی فاز III بین‌المللی، تصادفی، دوسوکور بود که در آن ۴۸۴ بیمار تحت درمان قرار گرفتند و تا ۲۴ هفته پیگیری شدند. بیماران دریافت‌کننده Zilretta کاهش معنی‌دار آماری در میانگین هفتگی میانگین نمرات شدت درد روزانه (ADP) از ابتدا (base line) تا هفته ۱۲ نشان دادند.

برای اوستئوآرتروز هیپ، یک مطالعه تصادفی، دارونما کنترل اثربخشی تزریق کورتیکواستروئید را تأیید کرد، با مزایایی که اغلب تا ۳ ماه طول می‌کشد.

بعضی شواهد بحث‌برانگیز در مورد تزریق مکرر استروئید و آسیب بعدی به غضروف (دژنره شدن

تاکنون به دست آمده است. FDA سیستم‌های آماده‌سازی PRP را به‌عنوان دستگاهی «کاملاً معادل» با دستگاه دیگری که قبلاً پاک شده بود پاک کرده است. با این حال، حذف فقط برای دستگاه و استفاده در نظر گرفته شده از آن در یک محیط عملیاتی است و هیچ ادعایی درباره کارایی آن برای کاربرد خاص ندارد. به‌طور مشابه، در اتحادیه اروپا، فقط روش تهیه و نه خود محصول، تنظیم می‌شود و این مقررات شامل هیچ الزامی در مورد ترکیب یا اثربخشی PRP نمی‌شود.

■ پرولوثرابی

در پرولوثرابی، مقادیر کم از یک محلول تحریک‌کننده در محل‌های لیگامان و تاندون و در فضاهای مجاور مفصل طی جلسات درمانی متعدد تزریق می‌شود. در یک کارآزمایی تصادفی، کنترل شده روی ۹۰ فرد بزرگسال مبتلا به اوستئوآرتریت دردناک زانو، به‌طور تصادفی برای پرولوثرابی دکستروز، تزریق‌های سالیین، یا ورزش در خانه انتخاب شدند، بیماران تحت پرولوثرابی بهبود معنی‌داری در درد، عملکرد و سفتی نسبت به دو گروه دیگر داشتند. تزریقات در هفته‌های ۱ و ۵ و ۹ انجام گرفت، تزریقات اضافی بر حسب نیاز در هفته‌های ۱۳ و ۱۷ صورت پذیرفت.

■ عوامل دارویی اضافی

شل‌کننده‌های عضلانی ممکن است با شواهدی از اسپاسم عضلات برای بیماران مفید باشد. استفاده عاقلانه از نازکوتیک‌ها (از قبیل،

مکانیسم‌های دقیق عملکردی که داروهای HA از طریق آن تسکین علامتی فراهم می‌کنند، شناخته نشده است. مکانیسم‌های احتمالی شامل اتصال مستقیم به گیرنده‌ها (به ویژه CD44) در سینیوم و غضروف است که می‌تواند منجر به چندین مسیر فعال‌سازی بیولوژیک شود.

به‌طور کلی، کلاس HA یک پروفایل ایمنی بسیار مطلوب برای مدیریت درد مزمن در اوستئوآرتریت زانو نشان داده است، که شایع‌ترین عارضه آن درد محل تزریق است. اگرچه هر تزریق داخل مفصلی (چه از داروهای HA یا از استروئیدها) ممکن است یک پاسخ التهابی و افیوژن احتمالی ایجاد کند، فقط فرآورده کراس‌لینک G-F 20 hylan با عارضه جانبی التهاب حاد واضح بالینی همراه بوده است (یعنی، واکنش حاد التهابی شدید {SAIR} یا پزودوسپسیس همراه با HA داخل مفصلی).

■ پلاسمای غنی از پلاکت

PRP به‌عنوان حجمی از پلاسما با غلظت پلاکت بالاتر از میزان متوسط در خون محیطی (platelets/ μm^3 ۳۵۰,۰۰۰-۱۵۰,۰۰۰) تعریف می‌شود. یک متآنالیز از ۱۰ کارآزمایی کنترل شده تصادفی (RCTs) با مجموع ۱۰۶۹ بیمار نشان داد که تزریق PRP داخل مفصلی ممکن است در کاهش درد و بهبود عملکرد در بیماران مبتلا به اوستئوآرتریت علامت‌دار زانو در یک سال بعد از تزریق، بیش از هیالورونیک اسید یا سالیین مفید باشد. با این حال، نگرانی‌هایی در مورد اثربخشی بالینی آن مطرح شده است، عمدتاً به دلیل ناهمگنی روش‌های آماده‌سازی و محصولات حاصل، کمبود RCTs با کیفیت بالا و نتایج متناقضی که

این کارآزمایی ممکن است برای فرآورده‌های OTC موجود قابل استفاده نباشد.

داروی دیگر، S-adenosylmethionine (SAM-e)، یک مکمل اروپایی است که در ایالات متحده به آن توجه زیادی شده است. یک بررسی سیستماتیک از SAM-e نشان داد که شواهد، با تعدادی کارآزمایی کوچک با کیفیت مشکوک بی‌نتیجه است. نویسندگان نتیجه گرفتند که اثرات SAM-e بر درد و عملکرد ممکن است بالقوه از نظر بالینی مرتبط باشد اما انتظار می‌رود کم باشد.

داروهای کندروپروتکتیو (از قبیل، مهارکننده‌های ماتریکس متالوپروتیناز (MMP) و عوامل رشد) به‌عنوان داروهای تعدیل‌کننده بیماری در مدیریت اوستئوآرتریت در حال آزمایش هستند. برای مثال، MMP-13 به‌طور خاص در غضروف افراد مبتلا به اوستئوآرتریت بیان می‌شود اما نه در غضروف افراد بزرگسال طبیعی. محققان آلمانی در مورد سنتز و ارزیابی بیولوژیکی یک مهارکننده انتخابی MMP-13 گزارش دادند که به‌صورت تزریقی داخل مفصلی تعدیل‌کننده بیماری اوستئوآرتریت، اثربخشی را نشان داده است.

سایر داروهای در دست تحقیق شامل آنتی‌بادی‌های منوکلونال هستند که عامل رشد عصب (NGF) را مهار می‌کنند، مانند tanezumab. داروهای ضد NGF کاهش درد مزمن را در بیماران مبتلا به اوستئوآرتریت نشان داده‌اند.

منبع

Treatment - Medscape (eMedicine)
<https://emedicine.medscape.com/article/330487-treatment>

اکسی‌کدون و استامینوفن کدیننه) برای بیماران مبتلا به اوستئوآرتریت شدید در نظر گرفته می‌شود. گلوکوزامین و کندروئیتین سولفات سال‌ها است که در اروپا استفاده می‌شود و همچنان مورد توجه بیماران در سراسر دنیا است. در ایالات متحده، اما، کارآزمایی مداخله‌ای آرتزیت گلوکوزامین/کندروئیتین (GAIT)، در بهترین حالت، مزیت محدودی از گلوکوزامین (۵۰۰ mg سه بار در روز)، یا کندروئیتین سولفات (۴۰۰ mg سه بار در روز)، یا ترکیبی از دو دارو در بیماران مبتلا به اوستئوآرتریت زانو، گزارش کرد.

به‌طور کلی، در بیماران GAIT، گلوکوزامین و سولفات کندروئیتین به تنهایی یا به‌صورت ترکیبی درد را به‌طور مؤثر طی ۲۴ هفته کاهش نداد، اما در بیماران دارای درد متوسط تا شدید در ابتدا (baseline)، میزان پاسخ به درمان ترکیبی به‌صورت معنی‌داری بالاتر از دارونما بود (۷۹/۲ درصد در مقابل ۵۴/۳ درصد). طی دو سال، هیچ درمانی، تفاوت بالینی مهمی در کاهش عرض فضای مفصلی به‌دست نیاورد، اگر چه اثرات درمانی بر زانوهای گرید 2 Kellgren-Lawrence نسبت به گروه دارونما روند بهبودی را نشان داد.

مقایسه AHRQ هیچ تفاوت واضحی بین گلوکوزامین یا کندروئیتین و NSAIDs خوراکی برای تسکین درد یا بهبود عملکرد پیدا نکرد. با این وجود، AHRQ مشاهده کرد که بیشتر کارآزمایی‌ها نشان‌دهنده مزایای درمانی گلوکوزامین استفاده شده از گلوکوزامین درجه دارویی است که در ایالات متحده در دسترس نیست و اشاره کرد که یافته‌های