

اثر کلشی سین در تعدیل علائم مبتلایان به استئوآرتروز زانو

آناهیتا امیرپور (MD)^۱، مریم السادات موسوی (MD)^{۲*}، رزیتا ابوالقاسمی (MD)^۳، ام البنین تازیکی (MD)^۴، حمیدرضا خدای ویشته (MD)^۴

۱- گروه روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۳- گروه نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دریافت: ۹۵/۴/۶، اصلاح: ۹۵/۵/۶، پذیرش: ۹۵/۷/۶

خلاصه

سابقه و هدف: بدلیل تاثیر اندک داروهای مورد استفاده در استئوآرتروز، یافتن درمان‌های جدید همواره مورد توجه بوده است. اگرچه کلشی سین بعنوان تعدیل کننده بیماری یا علائم عنوان شده اما مطالعات اندکی در مورد تاثیر آن انجام شده است. لذا این مطالعه به منظور بررسی تاثیر داروی کلشی سین در تعدیل علائم مبتلایان به استئوآرتروز زانو انجام شده است.

مواد و روش‌ها: این کارآزمایی بالینی در ۶۲ بیمار مبتلا به استئوآرتروز زانو انجام شد. میزان درد، ناتوانی عملکردی و سلامت بالینی به ترتیب بر اساس VAS، اندکس modified WOMAC و پرسشنامه modified HAQ سنجیده شد و بیماران به صورت تصادفی به دو گروه کلشی سین خوراکی (۵ mg/bid) و دارونما تقسیم شدند و به مدت ۴ ماه تحت درمان قرار گرفتند. در ماه سوم و چهارم درمان نیز سنجش‌ها تکرار شد. IRCT:۲۰۱۵۰۷۱۶۲۳۳۴۰N۱

یافته‌ها: در هر دو گروه شدت درد در ماه‌های سوم و چهارم نسبت به ابتدای مطالعه کاهش یافته بود و میزان ناتوانی عملکردی و نمره ارزیابی سلامتی نیز بهبود یافته بود. با این حال درصد بهبود شدت درد در گروه کلشی سین نسبت به دارونما به میزان معنی داری بیشتر بود (در ماه سوم به ترتیب ۲۹٪ و ۱۶٪، $p=0/03$ ، در ماه چهارم به ترتیب ۳۷٪ و ۲۰٪، $p=0/014$). همچنین درصد بهبود عملکرد فیزیکی در گروه کلشی سین نسبت به دارونما به میزان معنی داری بیشتر بود (در ماه سوم به ترتیب ۲۶٪ و ۱۶٪، $p=0/048$ ، در ماه چهارم به ترتیب ۲۸٪ و ۲۰٪، $p=0/036$).

نتیجه گیری: استفاده از کلشی سین به مدت چهار ماه در بیماران مبتلا به استئوآرتروز زانو باعث بهبود بیشتر شدت درد و نیز عملکرد فیزیکی بیماران می‌شود.

واژه‌های کلیدی: استئوآرتروز زانو، کلشی سین، دارونما.

مقدمه

مرسوم بر علائم این بیماران مورد بررسی قرار گرفته است (۱۸-۱۶) و عنوان شده است که کلشی سین باعث بهبود بیماران می‌شود. با این حال هنوز شواهد بیشتری برای اثبات تاثیر آن لازم است. لذا این مطالعه به منظور بررسی تاثیر داروی کلشی سین در تعدیل علائم مبتلایان به استئوآرتروز زانو انجام شد.

مواد و روش‌ها

این کارآزمایی تصادفی دو سو کور با شماره ثبت کارآزمایی بالینی IRCT:۲۰۱۵۰۷۱۶۲۳۳۴۰N۱ و پس از اخذ رضایتنامه کتبی در سال ۱۳۹۰ در بیماران مبتلا به استئوآرتروز زانو مراجعه کننده به بیمارستان امام حسین (ع) تهران انجام شد. ۸۱ بیمار بر اساس معیارهای ورود به مطالعه وارد شدند و بطور تصادفی به دو گروه کلشی سین (۴۰ نفر) و دارونما (۴۱ نفر) وارد شدند. اما در انتها تنها ۶۲ بیمار (۳۲ نفر در گروه کلشی سین و ۳۰ نفر در گروه دارونما) مطالعه

استئوآرتروز زانو باعث ناتوانی جدی خصوصاً ناتوانی عملکردی بیمار می‌شود (۱-۴) و همراه با تحمل هزینه‌های زیادی به بیمار و سیستم‌های بهداشتی درمان است (۵و۶). برآورد شده است که با مسن‌تر شدن جمعیت در امریکا، تا سال ۲۰۲۰ میزان شیوع استئوآرتروز ۱۰۰-۶۶٪ افزایش یابد در نتیجه بار اقتصادی آن نیز به شدت افزایش می‌یابد (۷). استئوآرتروز علامت دار زانو در تقریباً ۱۲٪ اشخاص با سن بالاتر از ۶۰ سال در ایالات متحده و ۶٪ کلیه بزرگسالان با سن بالاتر از ۳۰ سال روی می‌دهد (۸-۱۰). اهداف درمان آن عبارتند از تسکین درد و به حداقل رساندن از دست رفتن کارکرد فیزیکی. درمان دارویی این بیماری شامل طیف وسیعی از داروها می‌باشد و درمان جراحی نیز در موارد شدید بیماری انجام می‌شود (۱۱). بدلیل تاثیر اندک داروهای مورد استفاده، یافتن درمان‌های جدید همواره مورد توجه بوده است. کلشی سین که بعنوان تعدیل کننده بیماری یا علائم عنوان شده است، یک مشتق آلوکلوئیدی است که اثرات ضد التهابی نیز دارد (۱۵-۱۲). تاکنون در ۳ مطالعه تاثیر کلشی سین به همراه سایر درمان‌های

این مقاله حاصل پایان نامه مریم السادات موسوی دانشجوی دکتری تخصصی داخلی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر مریم السادات موسوی

آدرس: کرمان، خیابان شفا، بیمارستان شفا. تلفن: ۹۴-۳۲۱۵۷۸-۳۴۳

E-mail: seyedeh.maryam.mousavi@gmail.com

بر اساس اندکس modified Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (modified WOMAC) و میزان سلامت بالینی بر اساس پرسشنامه modified Health Assessment Questionnaire (modified HAQ) سنجیده شد. مقیاس VAS بصورت یک خط ۱۰ سانتیمتری (صفر، عدم وجود درد؛ ۱۰، حداکثر درد) است و از بیمار خواسته می‌شود نقطه‌ای از این خط را که میزان شدت درد او را منعکس می‌کند نشان دهد. بدلیل اندازه‌گیری‌ها مکرر از هر بیمار، VAS بخوبی می‌تواند نمایانگر تغییر در شدت درد بیمار باشد (۲۰). اندکس modified WOMAC تعدیل شده اندکس WOMAC برای جوامع شرقی است که وضعیت بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو و هیپ را بررسی می‌کند (۲۱ و ۲۲). این اندکس ۲۷ سؤال سه جنبه درد، سفتی (Stiffness) و عملکرد فیزیکی را مورد سنجش قرار می‌دهد و دارای سه مقیاس و یک نمره کل (صفر تا ۱۰۸) می‌باشد که نمره بالاتر نشانه وضعیت بدتر است. پرسشنامه modified HAQ عملکرد فیزیکی بیمار را مورد سنجش قرار داده (۲۳)، و برای استفاده در استئوآرتریت تایید شده است (۲۴). این پرسشنامه دارای ۸ سؤال در مورد انجام فعالیت‌های روزانه (فعالتهای مرتبط با اندام فوقانی و تحتانی هر کدام ۴ سوال) است.

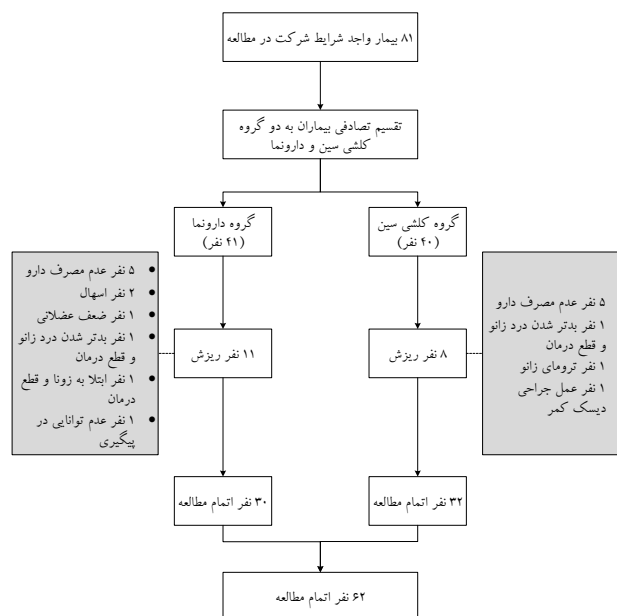
هر سؤال دارای چهار پاسخ از انجام کار بدون دشواری (نمره ۱) تا عدم توانایی در انجام کار (نمره ۴) است. جمع نمرات نشان دهنده میزان ناتوانی بیمار در انجام کارها است. نمره بالاتر به معنی میزان ناتوانی بیشتر است. در مطالعه ما تنها چهار سؤال مربوط به اندام تحتانی مورد پرسش قرار گرفت. از اینرو نمره این پرسشنامه بین ۴ تا ۱۶ محاسبه شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه کلشی سین خوراکی (۵/۰ mg/bid) و دارونما تقسیم شدند. کلشی سین و دارونما ساخت شرکت داروسازی مداوا بود. برای دو سوکو بودن مطالعه مقدار لازم برای مصرف دوره ۴ ماهه از هر دارو داخل پاکت دارویی مشابه ریخته شد و شماره‌ای بر روی آن نصب می‌گردید که پزشک و بیمار از اینکه کدام بیمار به کدام گروه اختصاص دارد تا پایان مطالعه اطلاع نداشتند. دارونما قرص‌های با ظاهر مشابه کلشی سین و حاوی نشاسته بود که در آزمایشگاه داروسازی تهیه گردید. بیماران قرص‌ها را روزی دو بار مصرف کردند و از بیماران خواسته شد تغییری در نوع و دوز داروهای قبلی خود ایجاد نکنند. بیماران در طول مدت مطالعه بصورت تلفنی از نظر مصرف داروها و نیز ایجاد عوارض جانبی تحت پیگیری قرار گرفتند. در ماه سوم و چهارم درمان نیز از بیماران خواسته شد برای تکمیل مجدد پرسشنامه‌ها مراجعه کنند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ۱۳ انجام شد. از تستهای آماری آزمون مجذور کای، تست t مستقل، آزمون-مانون Mann-Whitney U و آزمون Repeated measure ANOVA استفاده شد. درصد بهبود نمرات هر یک از پرسشنامه‌ها یا زیر مقیاس‌های آنها به این صورت محاسبه شد که حاصل تفریق نمره ابتدای مطالعه از نمره در ماه سوم و ماه چهارم بر نمره ابتدای مطالعه تقسیم گردیده و در ۱۰۰ ضرب گردید. $p < 0.05$ معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۶۱ بیمار (۹۸٪) زن بودند و میانگین سن بیماران 58 ± 9 سال بود. تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر خصوصیات دموگرافیک و بالینی بیماران وجود

را به اتمام رساندند (شکل ۱). بیماران با سن ۳۵-۷۵ سال، مبتلا به استئوآرتریت براساس معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا (American College of Rheumatology) یا ACR و معیارهای رادیو گرافیک Kellgren & Lawrence (۱۹)، عدم وجود آرتریت ناشی از CPPD در سایر مفاصل، عدم وجود سابقه gout و pseudo gout، عدم وجود بیماری‌های التهابی، بیماری‌های کبدی، کلیوی، بیماری‌های قلبی عروقی، کاردیومیوپاتی، نوروپاتی متوسط تا شدید، مشکلات گوارشی (اسهال، درد شکم)، فیبرومیالژیا و عفونت، عدم وجود سابقه تعویض مفصل زانو، عدم مصرف داروهای با تداخل اثر با داروی کلشی سین، عدم وجود هر یک از موارد زیر در آزمایشات: $WBC < 3500/mm^3$, $HGB < 10 mg/dl$, $Cr > 1.3 mg/dl$, $Amino\ transfrase > 45$, $uric\ acid > 6.5 mg/dl$ وارد مطالعه شدند، همچنین می‌بایست از مصرف کورتون داخل مفصلی حداقل ۲ ماه و از مصرف هیالورونیک اسید داخل مفصلی حداقل ۳ ماه گذشته باشد، از مصرف گلوکز آمین، کندروئیتین سولفات یا MSM حداقل ۴ تا ۶ ماه گذشته باشد. ضمناً عدم وجود کنترااندیکاسیون مصرف کلشی سین، حضور حداقل دو یافته بالینی التهاب (گرمی، تدرنس، افیوژن، تورم بافت اطراف مفصلی) در معاینه مفصل زانو و همکاری لازم در انجام مطالعه نیز از معیارهای ورود به مطالعه بود.

معیارهای خروج بیماران از مطالعه نیز شامل عدم مصرف داروها مطابق پروتوکل مطالعه یا تغییر در دوز آنها، ایجاد عوارض جانبی شدید و غیر قابل تحمل، تشدید غیر قابل تحمل درد زانو، مصرف مسکن‌ها حین دوره درمان به دلیلی غیر از درد زانو، ترومای زانو یا هر مشکل تداخل کننده دیگر در استئوآرتریت زانو که مانع از ادامه مصرف دارو می‌شد و عدم مراجعه جهت پیگیری بود.



شکل ۱. الگوریتم بیماران شرکت کننده در مطالعه

با استفاده از یک چک لیست اطلاعات بیماران ثبت گردید. قبل از شروع مطالعه و به منظور یکسان شدن شدت درد در ابتدای مطالعه، بیماران دوز کامل ناپروکسن (حداکثر روزانه ۱ گرم) را به مدت ۲ هفته دریافت کردند. میزان درد بر اساس مقیاس Visual Analog Scale یا VAS، میزان ناتوانی عملکردی

نسبت ماه سوم کاهش معنی داری داشت در حالیکه در گروه دارونما تفاوت ماه چهارم و سوم معنی دار نبود. مقیاس های ناتوانی عملکردی و نمره ارزیابی سلامتی در هر دو گروه در ماه های سوم و چهارم نسبت به ابتدای مطالعه کاهش معنی داری داشتند. با این حال در گروه دارونما، در مقیاس شدت درد از ناتوانی عملکردی، تنها در ماه سوم نسبت به ابتدای مطالعه کاهش معنی داری داشت (جدول ۳).

نداشت (جدول ۱). در ابتدای مطالعه تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر شدت درد (گروه کلشی سین: $4/1 \pm 2/4$ ، گروه دارونما: $7/1 \pm 2/3$ ، $p=0/094$)، مقیاس های ناتوانی عملکردی یا نمره کلی آن (جدول ۲) و نمره ارزیابی سلامتی (گروه کلشی سین: 9 ± 2 ، گروه دارونما: 9 ± 3 ، $p=0/617$) وجود نداشت. شدت درد بیماران در هر دو گروه از ابتدای مطالعه تا انتهای آن روند کاهشی (پهیبودی) داشت ($p<0/001$). با این حال در گروه کلشی سین شدت درد در ماه چهارم نیز

جدول ۱. مقایسه خصوصیات بیماران در ابتدای مطالعه

متغیر	گروه	کلشی سین (نفر ۳۲) تعداد(درصد)	دارونما (نفر ۳۰) تعداد(درصد)	P-value
خصوصیات دموگرافیک				
سن (سال): Mean±SD		۵۷±۸	۵۹±۱۰	*.۰/۳۲۵
قد (سانتیمتر): Mean±SD		۱۵۷±۶	۱۵۶±۶	*.۰/۷۴۶
وزن (کیلوگرم): Mean±SD		۷۹±۱۳	۷۸±۱۳	*.۰/۹۶۱
BMI: Mean±SD		۳۲±۵	۳۲±۵	*.۰/۷۱۷
خصوصیات استوآرتريت زانو				
طول مدت بیماری	۵ سال و کمتر	۲۱(۶۶)	۱۳(۴۳)	**۰/۰۷۸
	بیشتر از ۵ سال	۱۱(۳۴)	۱۷(۵۷)	
استوآرتريت دو طرفه		۲۶(۸۱)	۲۹(۹۷)	**۰/۰۵۵
مدت زمان خشکی صبحگاهی، دقیقه؛ میانه (محدوده بین چارکی)		۵(۰-۲۰)	۳(۰/۵-۱۵)	***۰/۵۳۵
معاینه فیزیکی زانو				
افیوژن		۱۹(۵۹)	۱۳(۴۳)	**۰/۲۰۷
تندرنس		۳۲(۱۰۰)	۲۷(۹۰)	**۰/۰۶۷
تورم		۱۰(۳۱)	۱۰(۳۳)	**۰/۸۶۱
آسیب رباط های صلیبی قدامی و خلفی (ACL و PCL)		۰(۰)	۰(۰)	-
قفل شدن زانو (Locking)		۱۲(۳۸)	۱۰(۳۳)	**۰/۷۳۲
خالی شدن زانو (Giving way)		۱۲(۳۸)	۱۱(۳۷)	**۰/۹۴۶
یافته های رادیوگرافیک زانو				
استئوفیت		۱۲(۳۸)	۱۶(۵۳)	**۰/۲۱۱
اسکلروز حاشیه های مفصل		۲۹(۹۱)	۲۳(۷۷)	**۰/۱۳۵
کاهش فضای داخل مفصل		۲۴(۷۵)	۲۰(۶۷)	**۰/۴۷۰
آزمایشات				
Mean±SD				
کراتینین، mg/dL		۰/۹۸±۰/۶	۰/۹۵±۰/۲	*.۰/۸۴۴

* تست t مستقل، ** آزمون منجرور کای، *** آزمون Mann-Whiney U

جدول ۲. مقایسه نمرات میزان ناتوانی عملکردی بر اساس اندکس modified WOMAC در ابتدای مطالعه

متغیر	گروه	کلشی سین Mean±SD	دارونما Mean±SD	P-value*
شدت درد		۱۱±۵	۱۰±۴	۰/۳۶۰
سفتی (Stiffness)		۵±۲	۴±۲	۰/۰۶۵
عملکرد فیزیکی		۴۵±۱۲	۴۲±۱۰	۰/۳۷۰
ناتوانی عملکردی کلی		۷۱±۱۹	۶۷±۱۶	۰/۴۲۴

* تست t مستقل

شد. تنها بهبود تندرینس به میزان معنی داری در گروه کلشی سین نسبت به گروه دارونما بیشتر بود (به ترتیب ۷۰٪ و ۴۰٪، $p=0/023$). بهبود افیوژن (به ترتیب ۲۸٪ و ۱۷٪، $p=0/066$) و بهبود آسیب‌دیدگی منیسک (به ترتیب ۶٪ و ۱۷٪، $p=0/195$) در گروه های کلشی سین و دارونما تفاوت معنی داری نداشتند. اسید اوریک خون بیماران در انتهای درمان نیز در گروه کلشی سین به میزان معنی داری نسبت به بیماران گروه دارونما کمتر بود (به ترتیب $4/1 \pm 0/8$ mg/dL و $5/9 \pm 1/4$ mg/dL، $p=0/001$). در بیمارانی که مطالعه را به انتها رساندند عارضه جانبی خاصی ایجاد نشد.

بهبود شدت درد و مقیاس عملکرد فیزیکی از ناتوانی عملکردی در ماه های سوم و چهارم نسبت به ابتدای مطالعه در گروه کلشی سین به میزان معنی داری بالاتر از گروه دارونما بود ($p<0/05$). در حالیکه درصد بهبود سایر مقیاس های ناتوانی عملکردی و درصد بهبود نمره ارزیابی سلامتی در ماه های سوم و چهارم نسبت به ابتدای مطالعه بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشتند. در انتهای دوره درمان، در ۳۴ نفر (۵۵٪) از بیماران تندرینس مفصل کاهش یافته بود. بهبود افیوژن در ۱۷ نفر (۲۷٪) و بهبود آسیب‌دیدگی منیسک (بهبود قفل شدن زانو (Locking) و خالی شدن زانو (Giving way)) نیز در ۷ نفر (۱۱٪) مشاهده

جدول ۳. مقایسه پیامدهای مطالعه (شدت درد، ناتوانی عملکردی و ارزیابی سلامتی) در طول مطالعه

متغیر	طول مطالعه	ابتدای مطالعه Mean±SD	ماه سوم Mean±SD	ماه چهارم Mean±SD	P-value*
شدت درد بر اساس مقیاس VAS					
گروه کلشی سین		۸/۱±۲/۴	۵/۹±۲/۷	۵/۱±۲/۶	**<0/001
گروه دارونما		۷/۱±۲/۳	۵/۹±۲/۵	۵/۵±۲/۵	***<0/001
نمرات ناتوانی عملکردی بر اساس اندکس modified WOMAC					
شدت درد	گروه کلشی سین	۱۱±۵	۷±۴	۷±۶	***<0/001
	گروه دارونما	۱۰±۴	۷±۴	۸±۶	***<0/012
سفتی (Stiffness)	گروه کلشی سین	۵±۲	۳±۲	۳±۲	***<0/001
	گروه دارونما	۴±۲	۳±۲	۳±۳	***<0/011
عملکرد فیزیکی	گروه کلشی سین	۴۵±۱۲	۳۴±۱۴	۳۳±۱۸	***<0/001
	گروه دارونما	۴۲±۱۰	۳۵±۱۰	۳۷±۱۵	***<0/002
ناتوانی عملکردی کلی	گروه کلشی سین	۷۱±۱۹	۵۳±۲۱	۵۳±۲۸	***<0/001
	گروه دارونما	۶۷±۱۶	۵۶±۱۵	۵۸±۲۳	***<0/002
نمره ارزیابی سلامتی بر اساس پرسشنامه modified HAQ					
	گروه کلشی سین	۹±۲	۷±۲	۶±۲	***<0/001
	گروه دارونما	۹±۳	۷±۲	۷±۲	***<0/001

* آزمون Repeated measures ANOVA. ** بهبودی معنی دار در ماه سوم و چهارم نسبت به ابتدای مطالعه و نیز در ماه چهارم نسبت به ماه سوم، *** بهبودی معنی دار در ماه سوم و چهارم نسبت به ابتدای مطالعه، **** بهبودی معنی دار در ماه سوم نسبت به ابتدای مطالعه.

جدول ۴. مقایسه درصد بهبود پیامدهای مطالعه (شدت درد، ناتوانی عملکردی و ارزیابی سلامتی)

متغیر	گروه	کلشی سین Mean±SD	دارونما Mean±SD	P-value*
بهبود شدت درد بر اساس مقیاس VAS نسبت به ابتدای مطالعه				
ماه سوم		٪۲۹±۲۴	٪۱۶±۲۸	0/030
ماه چهارم		٪۳۷±۲۷	٪۲۰±۳۱	0/014
بهبود نمرات ناتوانی عملکردی بر اساس اندکس modified WOMAC نسبت به ابتدای مطالعه				
شدت درد	ماه سوم	٪۳۴±۳۰	٪۲۶±۳۱	0/256
	ماه چهارم	٪۳۵±۴۷	٪۱۵±۵۳	0/162
سفتی (Stiffness)	ماه سوم	٪۳۳±۳۳	٪۲۲±۴۱	0/272
	ماه چهارم	٪۳۵±۴۱	٪۲۶±۴۶	0/377
عملکرد فیزیکی	ماه سوم	٪۲۶±۲۱	٪۱۶±۲۰	0/048
	ماه چهارم	٪۲۸±۳۱	٪۱۲±۳۰	0/036
ناتوانی عملکردی کلی	ماه سوم	٪۲۶±۲۲	٪۱۶±۲۰	0/074
	ماه چهارم	٪۲۷±۳۱	٪۱۲±۳۰	0/066
بهبود نمره ارزیابی سلامتی بر اساس پرسشنامه modified HAQ نسبت به ابتدای مطالعه				
ماه سوم		٪۲۰±۱۹	٪۱۵±۲۲	0/648
ماه چهارم		٪۲۶±۲۳	٪۱۶±۲۰	0/159

* تست Mann-Whitney U

بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از کلشی سین یا دارونما به مدت چهار ماه در بیماران مبتلا به استئوآرتروز زانو (بدون وجود شواهد کندروکلسینوز) باعث کاهش شدت درد بیماران می شود که در گروه کلشی سین مدت زمان بیشتری باقی می ماند. همچنین درصد بهبود شدت درد و مقیاس عملکرد فیزیکی در ماه های سوم و چهارم در گروه کلشی سین بالاتر بود. در معاینه فیزیکی نیز تندرینس با مصرف کلشی سین بهبود قابل ملاحظه ای پیدا می کند.

Das و همکاران در یک مطالعه ۳۹ بیمار مبتلا به استئوآرتروز زانو را در دو گروه کلشی سین و گروه دارونما به مدت ۵ ماه مورد درمان قرار دادند و گزارش نمودند که نمره شدت درد زانو و نمره کل ناتوانی عملکردی در هفته های ۱۶ و ۲۰ در گروه کلشی سین نسبت به گروه دارونما بهتر بود و نسبت بیمارانی که ۳۰٪ یا بهتر پاسخ به درمان داشتند نیز در هفته ۱۶ در گروه کلشی سین بیشتر بود. در هفته ۲۰ نیز تأثیر درمان کلشی سین همچنان پایدار بود. در آن مطالعه ۳۰٪ از بیماران معیارهای قطعی مبنی بر کندروکلسینوز (CPPD) داشتند (۱۶). در مطالعه دیگری Das و همکاران تأثیر اضافه کردن کلشی سین به داروی nimesulide را در ۳۶ بیمار مبتلا به استئوآرتروز زانو (۸ بیمار دارای کریستال های اولیه CPPD) به مدت ۵ ماه مورد بررسی قرار دادند و گزارش کردند که بهبودی به میزان ۳۰٪ در هفته ۲۰ درمان، در گروه کلشی سین نسبت به گروه دارونما به میزان معنی داری بالاتر بود (۱۷).

همچنین Aran و همکاران تأثیر کلشی سین را بر تعدیل علائم در ۶۱ زن در دوران پس از یائسگی دارای استئوآرتروز اولیه بدون هیچگونه درگیری آتیبیک استئوآرتروز یا شواهد کندروکلسینوز در رادیوگرافی را به مدت ۳ ماه بررسی کردند و گزارش کردند که مصرف استامینوفن در گروه کلشی سین به میزان معنی داری نسبت به گروه دارونما کمتر بود و در انتهای مطالعه نیز میزان بهبود در ارزیابی کلی بیمار، ارزیابی کلی پزشک و مقیاس شدت درد در گروه کلشی سین به میزان معنی داری بیشتر بود (۱۸).

مطالعه ما نشان داد که استفاده از کلشی سین به مدت ۴ ماه در بیماران مبتلا به استئوآرتروز زانو می تواند بر بهبود درد و نیز عملکرد فیزیکی بیماران موثر باشد. همچنین این دارو به خوبی تحمل شد و عوارض جانبی از آن دیده نشد. وجه تمایز مطالعه حاضر از دو مطالعه قبلی انجام شده توسط Das و همکاران (۱۶ و ۱۷) در مورد تأثیر کلشی سین در استئوآرتروز در این بود که در مطالعه ما بیماران مبتلا به CPPD وارد نشدند. یکی از عواملی که می تواند باعث التهاب در مفصل مبتلا به استئوآرتروز باشد وجود CPPD است. اثرات ضد التهابی کلشی سین از طریق تداخل با ساختار و عملکرد میکروتوبول ها که برای ایجاد فعالیت التهابی فاگوسیت ها ضروری است، می باشد (۱۲) و مانع از ترشح سیتوکین های التهابی و تشکیل ایکوزینوئیدها به دلیل مهار فسفولیپاز A2 در منوسیت ها و

نوتروفیل ها می شود (۱۳ و ۱۴). همچنین با مهار برخی آنزیم های درگیر در التهاب می تواند اثرات ضد التهابی داشته باشد (۱۵). از سوی دیگر در حال حاضر معیارهای قابل پذیرشی برای التهاب در استئوآرتروز وجود ندارد. حضور دو یا بیشتر از علائم التهاب نظیر گرمی، افیوژن مایع مفصلی، تورم بافت نرم و تندرینس حاشیه مفصل بعنوان علائم مشخصه التهاب در نظر گرفته می شود. از اینرو اگرچه Das و همکاران در هر دو مطالعه خود تأثیر کلشی سین را در بهبود علائم استئوآرتروز عنوان کرده اند، اما دلیل اینکه تعدادی از بیماران آن ها مبتلا به CPPD بودند، ممکن بود در غیاب این اختلال تأثیر کلشی سین از بین برود. در حالیکه مطالعه ما نشان داد که در استئوآرتروز بدون وجود CPPD نیز کلشی سین می تواند در بهبود درد و عملکرد فیزیکی بیمار موثر باشد. از این جهت نتایج مطالعه ما با مطالعه Aran و همکاران که در بیماران مبتلا به استئوآرتروز بدون وجود CPPD انجام شده است (۱۸)، همخوانی دارد.

در مطالعه Aran و همکاران طول مدت مداخله ۳ ماه بود و در زنان پس از دوره یائسگی انجام شد. در حالیکه طول مدت مداخله در مطالعه ما ۴ ماه بود و بیماران نیز محدود به زنان در سنین یائسگی نبودند. با توجه به اینکه درمان های رایج در استئوآرتروز همگی بصورت علامتی و تسکینی است و تا کنون درمان هایی که بتواند تغییر دهنده وضعیت بیماری (disease modifying) یا از بین برنده وضعیت پاتولوژیک در استئوآرتروز باشند یافت نشده است، ممکن است بتوان از کلشی سین برای این منظور استفاده کرد. دوز مورد استفاده در مطالعه ما و نیز سه مطالعه دیگر (۰/۵ mg) دوبار در روز) به میزانی بود که بنظر می رسد تنها بتواند از التهاب پیشگیری کند نه اینکه درمان کننده التهاب ایجاد شده باشد. از اینرو استفاده از سایر داروهای مرسوم نظیر کورتیکوسترئوئیدهای داخل مفصلی برای درمان التهاب لازم به نظر می رسد. همچنین اگرچه نتایج مطالعه ما و ۳ مطالعه دیگر حاکی از تأثیر کلشی سین بر بهبود درد و عملکرد بیمار است، اما باید توجه داشت که در تمام این مطالعات طول مدت مداخله کوتاه بوده است و لازم است مطالعات طولانی مدت به منظور تعیین دوز دقیق دارو، مدت زمان مصرف، عوارض جانبی و نیز مکانیسم تأثیر آن انجام شود.

یافته های مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از کلشی سین با درصد بهبود بیشتر شدت درد، عملکرد فیزیکی و میزان تندرینس همراه است. از اینرو به نظر می رسد بتوان از کلشی سین در بیماران مبتلا به استئوآرتروز برای بهبود درد و عملکرد فیزیکی استفاده کرد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از پرسنل درمانگاه روماتولوژی بیمارستان امام حسین (ع) که در این مطالعه همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می گردد.

The Effect of Colchicine in Improving the Symptoms of Patients with Knee Osteoarthritis

A. Amirpour(MD)¹, M.A. Mousavi(MD)*², R. Abolghasemi(MD)³, O. Taziki(MD)³, H.R. Khoddami Vishteh(MD)⁴

1.Department of Rheumatology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

2.Department of Internal Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, I.R.Iran

3.Department of Nephrology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

4.Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 18(11); Nov 2016; PP: 7-13

Received: Jun 26th 2016, Revised: Jul 27th 2016, Accepted: Sep 27th 2016.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Due to low effectiveness of drugs in osteoarthritis treatment, finding new drugs always consider. Although colchicine has been described as a disease moderator medicine for osteoarthritis disease or symptoms, few studies have been carried out about the effect of it in soothing symptoms of patients with knee osteoarthritis.

METHODS: This RCT was conducted on 62 patients with idiopathic knee osteoarthritis. Pain intensity, the degree of functional disability, and the patients' clinical health were assessed by VAS, modified WOMAC index and modified HAQ questionnaire, respectively. The patients were then randomly assigned to two groups of oral colchicine group (0.5mg/bid) and placebo group and undergone treatment for 4 months. Assessment repeated in 3rd and 4th months. IRCT code: IRCT2015071623240N1.

FINDINGS: Compared to the beginning of the study, the intensity of pain in both groups was reduced and the degree of functional disability and the patients' clinical health were improved in the 3rd and 4th months of study, too. Nevertheless, the percentages of pain severity improvement in colchicine group in comparison to placebo were significantly higher (3rd mo: 29% vs. 16%, respectively, p=0.030; 4th mo: 37% vs. 20%, respectively, p=0.014). In addition, the percentages of physical function improvement in colchicine group in comparison to placebo were significantly higher (3rd mo: 26% vs. 16%, respectively, p=0.048; 4th mo: 28% vs. 20%, respectively, p=0.036).

CONCLUSION: Use of colchicine for four months in patients with knee osteoarthritis can reduce pain and improve physical function.

KEY WORDS: Knee Osteoarthritis, Colchicine, Placebo.

Please cite this article as follows:

Amirpour A, Mousavi MA, Abolghasemi R, Taziki O, Khoddami Vishteh HR. The Effect of Colchicine in Improving the Symptoms of Patients with Knee Osteoarthritis. J Babol Univ Med Sci. 2016;18(11):7-13.

*Corresponding author: M. Mousavi (MD)

Address: Shafa Ave, Shafa Hospital, Kerman, I.R.Iran

Tel: +98 34 32115780-94

E-mail: seyedeh.maryam.mousavi@gmail.com

References

1. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, Mallon KP. Knee osteoarthritis and physical functioning: evidence from the NHANES I epidemiologic followup study. *J Rheumatol*. 1991;18(4):591-8.
2. Badley EM. The effect of osteoarthritis on disability and health care use in Canada. *J Rheumatol Suppl*. 1995;43:19-22.
3. Yelin EH, Katz PP. Labor force participation among persons with musculoskeletal conditions, 1970-1987. National estimates derived from a series of cross-sections. *Arthritis Rheum*. 1991;34(11):1361-70.
4. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Costs of osteoarthritis: estimates from a geographically defined population. *J Rheumatol Suppl*. 1995;43:23-5.
5. Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, O'Fallon WM. Indirect and nonmedical costs among people with rheumatoid arthritis and osteoarthritis compared with nonarthritic controls. *J Rheumatol*. 1997;24(1):43-8.
6. March LM, Bachmeier CJ. Economics of osteoarthritis: a global perspective. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1997;11(4):817-34.
7. Badley EM, Crotty M. An international comparison of the estimated effect of the aging of the population on the major cause of disablement, musculoskeletal disorders. *J Rheumatol*. 1995;22(10):1934-40.
8. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):227.
9. Felson DT. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2006;354(8):841-8.
10. Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):203.
11. Heidari B. Knee osteoarthritis diagnosis, treatment and associated factors of progression: part II. *Caspian J Intern Med*. 2011;2(3):249-55.
12. Yang LP. Oral colchicine (Colcrys): in the treatment and prophylaxis of gout. *Drugs*. 2010;70(12):1603-13.
13. Denko CW. Anti-prostaglandin action of colchicine. *Pharmacology*. 1975;13(3):219-27.
14. Srinivasan S, Wang F, Glavas S, Ott A, Hofmann F, Aktories K, et al. Rac and Cdc42 play distinct roles in regulating PI(3,4,5)P3 and polarity during neutrophil chemotaxis. *J Cell Biol*. 2003;160(3):375-85.
15. Damiano JS, Newman RM, Reed JC. Multiple roles of CLAN (caspase-associated recruitment domain, leucine-rich repeat, and NAIP CIIA HET-E, and TP1-containing protein) in the mammalian innate immune response. *J Immunol*. 2004;173(10):6338-45.
16. Das SK, Mishra K, Ramakrishnan S, Srivastava R, Agarwal GG, Singh R, et al. A randomized controlled trial to evaluate the slow-acting symptom modifying effects of a regimen containing colchicine in a subset of patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10(4):247-52.
17. Das SK, Ramakrishnan S, Mishra K, Srivastava R, Agarwal GG, Singh R, et al. A randomized controlled trial to evaluate the slow-acting symptom-modifying effects of colchicine in osteoarthritis of the knee: a preliminary report. *Arthritis Rheum*. 2002;47(3):280-4.
18. Aran S, Malekzadeh S, Seifirad S. A double-blind randomized controlled trial appraising the symptom-modifying effects of colchicine on osteoarthritis of the knee. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):513-8.
19. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502.
20. Bolognese JA, Schnitzer TJ, Ehrich EW. Response relationship of VAS and Likert scales in osteoarthritis efficacy measurement. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(7):499-507.
21. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988;15(12):1833-40.
22. Das S, Sajwan N, Srivastava R, Singh V, Singh G, Singh R, et al. KGMC index-a modified WOMAC index to evaluate response in Indian patients with osteoarthritis knee. *J Ind Rheum Assoc*. 1998;6:46-9.
23. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137-45.
24. Pincus T, Summey JA, Soraci SA, Jr., Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified stanford health assessment questionnaire. *Arthritis Rheum*. 1983;26(11):1346-53.