

## داروهای تعدیل کننده استئوآرتریت

بهزاد حیدری (MD)<sup>۱\*</sup>، بهناز یوسف قهاری (MD)<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات اختلال حرکت، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۱/۱۲/۱۹، اصلاح: ۹۲/۲/۱۱، پذیرش: ۹۲/۴/۱۹

### خلاصه

استئوآرتریت زانو یک بیماری شایع و یک عامل مهم ناتوانی در سالمندان است. درمانهای معمول برای این بیماری تائیری بر سیر بیماری ندارند و فقط اثر عالمتی دارند. در سالهای اخیر داروهای محافظت کننده غضروف مفصلی در درمان استئوآرتریت ارائه شده که در این زمینه گلوکزامین و کندروئیتین در مطالعات متعددی برای درمان استئوآرتریت خصوصاً استئوآرتریت زانو با هدف کم کردن سرعت پیشروی بیماری مورد استفاده قرار گرفته اند که با نتایج متناقضی همراه بوده اند. در حالیکه در تعدادی از این مطالعات برای این داروها اثر محافظت کننده غضروفی بصورت جلوگیری از کاهش فاصله مفصلی و تسکین درد و خاصیت ضد التهابی ادعا شده است در تعدادی دیگر اثر این داروها با دارونما تفاوتی نشان نداده است. علت تفاوت نتایج مطالعات به دوز دارو، مدت درمان، اهداف درمان، نوع ترکیب گلوکزامین، و متداول‌ترین این مطالعات نسبت داده شده است. علاوه بر این داروهای دیگری مانند داروهای ضد استئوپروز، دیاسرین، سوپا و تتراسیکلین ها نیز در تعدادی از مطالعات اثرات سودمند در درمان استئوآرتریت نشان داده اند. در این مطالعه با مرور مطالعات انجام شده و مقایسه نتایج آنها اندیکاسیون تجویز این داروها در استئوآرتریت بررسی شد.

**واژه‌های کلیدی:** استئوآرتریت، داروهای تعدیل کننده استئوآرتریت، گلوکزامین، کندروئیتین

### مقدمه

توصیه میشود (۵). در سالهای اخیر با شناخت بیشتر مکانیسم های دخیل در استئوآرتریت داروهای دیگری برای این بیماری مورد توجه قرار گرفته است که امیدواری بیشتری برای درمان بینایی به وجود آمده است که بتواند در حفظ ساختار مفصلی نیز موثر واقع شود (۱). بنابراین انتظار میروند که با تجویز داروهایی که بر مکانیسمهای بیماری اثر، میکنند، بتوان ساختار مفصل را از تخریب حفظ نمود و از پیشروی استئوآرتریت جلوگیری کرد (۸-۱۰). داروهایی که بتوانند بر سیر بیماری تأثیر گذارند و از عضروف مفصلی حفاظت نمایند بنام داروهای محافظه عضروفی Chondroprotective drugs یا داروهای تعدیل کننده استئوآرتریت Disease Modifying Osteoarthritic Drugs (DOMAD) نام گذاری شده اند. تاکنون تعداد زیادی از این داروها در درمان استئوآرتریت خصوصاً استئوآرتریت زانو مورد استفاده قرار گرفته و مطالعات زیادی در این زمینه انجام شده است. اما در مورد اثرات سودمند این داروها اتفاق آرا وجود ندارد و نتایج آنها متفاوت است و حتی در مورد تأثیر پذیری آنها تردید وجود دارد. در حالیکه در بعضی از برسیهای بالینی اثرات محافظه عضروفی دیده شده است در بعضی دیگر از مطالعات اثراخی داروها با دارونما تفاوتی نشان نداده است. در این مطالعه مروری نتایج تعدادی از مطالعات انجام شده و نتایج تعداد زیادی از متابالیزها در ارتباط با اثرات این داروها خصوصاً گلوکزامین و کندروئیتین مورد بررسی قرار گرفت تا با بررسی اطلاعات موجود تفاوت‌های موجود در مطالعات مختلف توجیه شود.

استئوآرتریت شایعترین بیماری مفصلی و یکی از مهمترین علل ناتوانی در سینین سالمندی است. این بیماری با درد و محدودیت حرکتی ظاهر میکند، درگیری مفصل زانو یکی از شایع ترین شکل بیماری و مهمترین علت مراججه بیماران را تشکیل میدهد (۲) که بخش مهمی از بیماران احتیاج به جراحی پیدا میکنند. در استئوآرتریت فرسایش غضروف مفصلی و اسکلروز استخوان زیر غضروفی و ضایعات نسوج نرم اطراف مفصل وجود دارد که منجر به نارسائی مفصلی میشود. این بیماری با توجه به یافته های رادیولوژیک جزو بیماریهای غیر التهابی طبقه بندی میشود در حالی که اطلاعات موجود نشان میدهد که در این بیماری واکنش التهابی نقش مهمی را در بروز و پیشروی بیماری بازی میکند (۳). در حال حاضر درمانهای موجود عمدتاً عالمتی است که بر درد مفصلی تاثیر میکنند اما مانع پیشروی بیماری نمیشوند و تاکنون درمانی موثری که بتواند بر سیر بیماری تأثیر نماید وجود ندارد (۴) و درمان معطوف به تجویز استامینوف Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) است که بتهنهای یا تواما استفاده میشوند. علاوه بر این از پمادهای موضعی نیز میتوان همراه با آنها استفاده نمود (۴-۶). در صورتیکه درمانهای معمول بر درد موثر نباشند خصوصاً در مواردی که تورم مفصلی همراه با تجمع مایع در مفصل باشد از کورتیکواستیروئیدهای داخل مفصلی نیز توصیه میشود (۷) و در موارد شدید و مقاوم به درمان جراحی

\* مسئول مقاله: دکتر بهزاد حیدری

ادرس: بابل، بیمارستان آیت الله روحانی، گروه داخلی، تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۳۸۳۰۱-۳

**گلوکرامین و کنдрوئیتین سولفات:** مطالعات زیادی در ارتباط با گلوکرامین و کندروئیتین در درمان استئوآرتربیت انجام شده است که مدت درمان، دوز دارو و outcome درمان در مطالعات مختلف تفاوت دارد. با این حال نتایج تعداد زیادی از این بیماران بصورت متانالیز نیز ارائه شده است. در یک مطالعه که اثر گلوکرامین بمدت ۳ سال با دارو نما از نظر تاثیر بر درد مفصلی، فونکسیون مفصلی و فاصله مفصلی مقایسه شده، مشخص گردید که گلوکرامین ۱۵۰۰ میلی گرم یک بار در روز کاهش فاصله مفصلی را بطور متوسط به اندازه mm ۰/۰۴ (حدود اطمینان ۹/۹۵ تا ۰/۰۶ میلی متر) کاهش داده است در حالیکه در گروه دارو نما کاهش فاصله مفصلی به اندازه ۰/۱۶ میلیمتر (حدود اطمینان ۹/۹۵ تا ۰/۰۹ میلی متر (p=۰/۰۰۱) افزایش یافت. از نظر تاثیر بر درد و فونکسیون مفصلی نیز در گروه درمان بطور معنی داری به اندازه متوسط ۲۰ تا ۲۵ درصد کاهش یافت. در این مطالعه کاهش فاصله مفصلی بیش از ۵/۰ میلیمتر در ۵٪ گروه گلوکرامین و ۱۴٪ گروه دارو نما (p=۰/۰۱) دیده شد و نتایج این مطالعه نشان داد که درمان طولانی مدت گلوکرامین از تخریب غضروف مفصلی و نتیجتاً از کاهش فاصله مفصلی جلوگیری میکند (۲۷).

در مطالعه ای از ۳۰۰ بیمار که به دو گروه درمان با Chondroitin و دارونما تقسیم شده بودند و درمان به مدت دو سال ادامه یافت. نتایج نشان داد که کندروئیتین به مقدار ۸۰۰ میلی گرم یک بار در روز بطور معنی داری از کاهش فاصله مفصلی در استئوآرتربیت زانو جلوگیری کرد. در مطالعه دیگر که ۳۰۹ بیمار و ۳۱۳ شاهد با کندروئیتین و دارو نما به مدت دو سال درمان شدند اثر درمانی مشابه مطالعه قبلی بود درمان با کندروئیتین در مطالعه اخیر کیفیت زندگی بیماران استئوآرتربیت را نیز بهبود بخشده بود که ۶ ماه پس از درمان شروع و تا ۲۴ ماه ادامه داشت (۲۸). Deal در متانالیز ۱۳ مطالعه که بیش از ۴ هفته گلوکرامین و کندروئیتین را در درمان استئوآرتربیت بکار برده اند نشان داده است که در همه مطالعات درد بیش از ۲۵٪ کاهش یافته است. بطور کلی ۳۹/۵٪ بیمارانی که گلوکرامین گرفته اند و ۴۰/۲٪ بیمارانی که کندروئیتین گرفته بودند به درمان پاسخ دادند (۲۹). در یک متانالیز دیگر Towheed و همکاران نتایج تعدادی از مطالعات کنترل شده با دارو نما را بررسی کردند. در ۷ مطالعه گلوکرامین بیش از دارونما موثر بود در یک مطالعه دیگر گلوکرامین برتر از ایوبروفن و در یک مطالعه دیگر اثر گلوکرامین برابر با ایوبروفن بوده است با این حال اشکالات متداول‌تری را در تعدادی از مطالعات نمیتوان نادیده گرفت (۳۰). متانالیز از ۲۰ مطالعه دیگر توسط Towheed و همکاران نشان داد که گلوکرامین بیش از دارو نما بر درد زانو که با WOMAC ارزیابی شده، موثر بوده است (۳۰).

Lee و همکاران در یک متانالیز نشان دادند که گلوکرامین پس از یکسال درمان تفاوتی با دارو نما در پیشگیری از کاهش فاصله مفصلی ندارد اما پس از سه سال درمان اثر خفیف تا متوسط در حفظ فاصله مفصلی نشان میدهد در حالی که کندروئیتین سولفات اثری مشابه را پس از ۲ سال درمان در کاهش فاصله مفصلی نشان میدهد. بر اساس نتایج این متانالیز اثر گلوکرامین و کندروئیتین سولفات بر تغییرات رادیوگرافیک و تاخیر پیشروی استئوآرتربیت پس از ۲ تا ۳ سال قابل مشاهده خواهد بود (۳۱). بنظر میرسد که گلوکرامین اثر خود را در حفظ غضروف مفصلی از طریق کاهش Turnover غضروف مفصلی اعمال میکند. این خاصیت گلوکرامین در یک مطالعه که سطح آنزیم COMP و CT-11 cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and urine

مکانیسم بروز و پیش روی استئوآرتربیت: عوامل متعددی چون سن، جنس، چاقی، تروم، فشارهای مکرر بر مفصل، عوامل ژنتیکی و مکانیسمهای التهابی مانند آزاد شدن سیتوکینهای التهابی در بروز و پیش روی استئوآرتربیت دخالت میکنند (۱۱-۱۵). بنابراین از طریق مقابله با این عوامل ممکن است بتوان بیماری را محدود و از پیش روی آن جلوگیری نمود (۱). هر کدام از بخشها تشکیل دهنده ساختمن مفصل مانند سینوویوم، غضروف مفصلی و استخوان زیر غضروفی هدف مکانیسمهای بیماری قرار دارند و دچار تغییراتی غیر قابل برگشت مانند سینوویوت، تخریب و فرسایش غضروف مفصلی، تشكیل، استوفیت و اسکلرتوست استخوان زیر غضروفی میشوند. تغییرات ایجاد شده در سینوویوم در استئوآرتربیت شبیه آرتربیت روماتوئید است (۱) و حوادث ملکولی و اختلالات سیتوکینها که در آرتربیت روماتوئید و سایر آرتربیتهاز التهابی دیده میشود در استئوآرتربیت نیز دیده میشود و لذا بر این اساس میتوان درمان استئوآرتربیت را مانند درمان آرتربیت روماتوئید طرح ریزی کرد (۲۱-۲۶).

پیشرفت‌های اخیر در زمینه فیزیوپاتوژنی استئوآرتربیت امیدواری زیادی به تولید داروهای تعدیل کننده استئوآرتربیت وجود آورده است تا از طریق مهار واکنشهای التهابی و دخالت در سیر بیماری پیش روی آن را مهار نمایند (۲۱).

سینوویوت در استئوآرتربیت شایع است و با علائم بالینی تورم، تجمع مایع در مفصل و درد و سفتی مفصل تظاهر مینماید. حتی در شروع استئوآرتربیت میتوان سینوویوت را با آرتروسکوپی مشاهده کرد. بر خلاف آرتربیت روماتوئید سینوویوت در استئوآرتربیت بصورت لوکالیزه و در مجاورت ضایعات غضروفی و استخوانی بروز میکند و سلولهای التهابی مستقر در سینوویوت ملتهب با آزاد کردن متالوپروتئینازها و سیتوکینها سبب تجزیه غضروف و استخوان میگردد و متقابلاً کلائزهای آزاد شده، از کندروسیتیهای غضروفی نیز بر سینوویوم اثر میکنند و موجب آزاد شدن IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  و تورم بیشتر سینوویوم میگردد. در ضایعات استخوانی مفصل استئوآرتربیت نیتریک اکسید آزاد میشود که سبب تنظیم فعالیت استئوبلاست و افزایش استخوانسازی و مهار Resorption استخوان میگردد. با توجه به مکانیسمهای فوق، داروهایی که متالوپروتئینازها و نیتریک اکسید و Eicasanoids را مهار کنند میتوانند اثر محافظت کننده غضروفی اعمال نمایند و از طرف دیگر مهار کننده های Resorption و Biphosphonates Strontium ranelate، Calcitonin داروهای محرك استخوان مانند هورمون پاراتیروئید و Estrogen و Selective Receptor Modelators(SER M)

است در استئوآرتربیت اثر درمانی نشان دهند (۲۱).

**انواع داروهای تعدیل کننده استئوآرتربیت:** داروهای متعددی مانند Avocado-soybean Chondroittine Glucosamine Minocycline Doxycycline unsaponifiables (ASU) Diacerein و Licofelone، به عنوان داروهای تعدیل کننده استئوآرتربیت مورد استفاده قرار گرفته اند (۲۲-۲۶). هر یک از این داروها در درمان استئوآرتربیت زانو مورد استفاده قرار گرفته اند اما تأثیر هر کدام از این داروها بر ساختار مفصلی متفاوت است. در میان این داروها گلوکرامین و کندروئیتین بیش از سایر داروها مورد مطالعه قرار گرفته و در مورد این داروها بیشترین اطلاعات وجود دارد.

گلوکزامین را در درمان استئوارتیت بررسی کرده اند، نشان میدهد که مصرف داروهای بدون نسخه، اثر درمانی دارونما و ترکیب گلوکزامین از نوع سولفات‌ها یا هیدروکلاراید نیز به نوعی برنتایج تاثیر می‌گذارد (۴۰). از طرف دیگر اثر درمان در بیمارانی که از نظر رادیوگرافی بیماری شدیدتر دارند با بیمارانی که شدت ضایعات رادیوگرافیک در آنها کمتر است فرق می‌کند. در یک مطالعه از ۱۵۸۳ بیمار که تحت درمان با گلوکزامین یا کندروئیتین بودند اثر این داروها بتهائی موثر نبود اما تجویز توان گلوکزامین و کندروئیتین در زیر گروهی از بیماران که علائم خفیف رادیوگرافیک داشتند بطور معنی داری از پیشروع تغییرات رادیوگرافیک جلوگیری کرده است (۲۸).

یک عامل مهم دیگر در توجیه تفاوت نتایج مطالعات تنواع اهداف رادیوگرافیک مانند مقایسه تغییرات فاصله مفصلی قبل و پس از درمان، یا جلوگیری از کاهش فاصله مفصلی است (۴۱). اگرچه اهداف رادیوگرافیک مانند گلوکزامین از کاهش فاصله مفصلی توسط FDA آمریکا بهترین هدف درمانی شناخته شده است اما اهمیت کلینیکی این اهداف بدون در نظر گرفتن علائم بالینی تاکنون مشخص نشده است (۴۲). اخیراً بررسی تغییرات حجم غضروف مفصلی مورد توجه قرار گرفته است که با مقایسه قبل و پس از درمان با MRI صورت می‌گیرد (۴۱). طول مدت درمان خصوصاً در مواردی که تغییرات رادیوگرافیک مورد نظر است اهمیت زیادی دارد. بهر حال در این موارد باید به اهمیت بالینی این تغییرات نیز توجه داشت. اگر هدف مطالعه تسکین درد مفصلی باشد ارزیابی باید پس از شش ماه صورت گیرد و پاسخ درمانی نیز باید بر اساس کاهش ۴۰٪، ۶۰٪ و ۸۰٪ نسبت به شروع درمان داشته باشد. تغییرات رادیوگرافیک در صورتیکه برای مشاهده تغییرات رادیوگرافیک درمان باید حداقل دو سال ادامه باید و ارزیابی نیز باید پس از این مدت صورت گیرد.

**داروهای تعدیل کننده دیگر:** علاوه بر گلوکزامین و کندروئیتین داروهای دیگری نیز با خاصیت تعدیل کننده استئوارتیت مورد استفاده درمانی قرار گرفته اند. اگرچه اطلاعات در مورد این داروها بسیار کمتر از گلوکزامین و کندروئیتین است اما با مطالعات بیشتر اطلاعات موجود افزایش خواهد یافت. در میان این نوع داروهای اثر درمانی داروهای ضد استئوپروز در استئوارتیت بسیار جالب خواهد بود زیرا این داروها بطور فراگیر در درمان استئوپروز سالماندان مورد استفاده قرار گرفته اند. کلسیتونین خوارکی و Strontium ranelate که در درمان استئوپروز تجویز می‌گردند در درمان عالمی استئوارتیت نیز ممکن است مورد توجه قرار گیرند (۴۳). داروی دیگری است که برای آن اثر تعدیل کننده استئوارتیت قائل هستند. در بررسی ۶ کلینیکال تریال از ۱۵۳۳ بیمار استئوارتیت زانو که با دیاسرین درمان شده بودند، نتایج درمان در مطالعات مختلف تفاوت زیادی نشان داد اگرچه در تعداد کمی از این مطالعات نتایج درمانی ضعیفی مشاهده شد اما پس از ۶ ماه درمان اثر مثبتی باقی نمانده بود (۴۲). در یک مطالعه دیگر تجویز دیاسرین با دیکلوفناک نتایج بهتری از درمان با دیکلوفناک بتهائی نشان داد (۳۳). در مطالعه دیگر دیاسرین سبب یهود درد و فونکسیون مفصلی و کاهش مصرف داروهای مسکن شد (۴۴). متابالیز ۷ مطالعه شامل ۲۰۶۹ بیمار نشان داد که دیاسرین در درمان استئوارتیت اگزیال یا محیطی اثرات خفیف اما مداوم دارد (۴۵). داکسی سیکلین در تعدادی از مطالعات بر درد، فونکسیون و فاصله مفصلی در استئوارتیت موثر بود. Da Costa و همکاران در بررسی خود نشان داد که داکسی سیکلین بر درد و فونکسیون مفصلی تفاوتی با دارونما نداشت

c-telopeptide of type-2 collagen (CTX-II) را قبل و پس از درمان استئوارتیت زانو با گلوکزامین اندازه گیری کرده اند، نشان داده شده است. برای این کار بیماران قبل و پس از تقویت قدرت عضلات چهار سر از نظر سطح آنزیم آنزیمهای متabolیسم غضروف بشمار می‌آیند، بررسی شدند. بیمارانی که گلوکزامین گرفته بودند در مقایسه با بیمارانی که دارونما دریافت داشته اند و یا با Ibuprofen درمان شده بودند سطح آنزیم کمتری داشتند. این مطالعه نشان داد که تجویز گلوکزامین از turnover غضروف جلوگیری می‌کند و بطور معنی داری از بالا رفتن سطح آنزیم جلوگیری می‌کند (۳۳). با اینحال در تعدادی از مطالعات گلوکزامین تاثیری بر درد و فونکسیون مفصلی نداشته است.

Sawitzke و همکاران ۵۷۲ بیمار استئوارتیت زانو را با گلوکزامین به مقدار ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز، کندروئیتین ۴۰۰ میلی گرم سه بار در روز و یا ترکیب هر دو دارو با هم، با سلکوکسیب ۲۰۰ میلی گرم روزانه بمدت ۲ سال مقایسه کردند. در پایان مطالعه میانگین کاهش فاصله مفصلی در گروه دارونما ۱۶۰ میلیمتر بود که با گروه های دیگر تفاوتی نداشت (۳۳). در مطالعه ای دیگر که بیماران مبتلا به استئوارتیت مفصل هیچ تفاوت تحت درمان با گلوکزامین قرار گرفته بودند درمان با این دارو بمدت ۲ سال بر درد، فونکسیون مفصلی و کاهش فاصله مفصلی در مقایسه با دارونما اثر نداشت (۳۴). همین گروه در یک مطالعه Celecoxib و Chonroitin با Glucosamine در دیگر اثر این دارو مبتلا به استئوارتیت زانو مقایسه کردند، نشان دادند که هیچکدام از داروها بر درد مفصلی تاثیر معنی داری ندارد (۳۵).

Wandel و همکاران با بررسی نتایج ۱۰ مطالعه شامل ۲۸۰۳ بیمار نشان دادند که گلوکزامین و کندروئیتین به تنهائی یا در مجموع در درمان استئوارتیت Visual Tactile با دارونما ندارد. در این مطالعه شدت درد زانو که با معیار Analogue Scale ارزیابی شده بود در بیماران درمان شده با گلوکزامین در مقایسه با دارونما به اندازه متوسط (CI ۹۵٪، ۷-۱۱ cm)، با دو دارو به کندروئیتین سولفات به اندازه (CI ۹۵٪، ۷-۱۰ cm) و با دو دارو به اندازه (CI ۹۵٪، ۹-۱۰ cm) کاهش یافت. به هر حال در هیچیک از این گروههای درمانی تفاوت اثر درمانی از نظر بالینی به سطح معنی دار نرسید و از نظر تاثیر بر کاهش فاصله مفصلی نیز تفاوت معنی داری با دارونما مشاهده نشد (۳۶). در بررسی مطالعاتی که در سالهای ۲۰۰۶ تا ۲۰۰۹ با گلوکزامین و کندروئیتین انجام شده، Zhang و همکاران نشان دادند که اثر این داروها با بالا رفتن کیفیت مطالعات کمتر می‌شود (۳۷). در یک مطالعه دیگر ۲۵۰ بیماران مبتلا به کمر در و ناتوانی ناشی از آن تحت درمان با ۱۵۰۰ میلی گرم گلوکزامین به مدت ۶ ماه قرار گرفتند، گلوکزامین در مقایسه با دارونما تاثیری بر ناتوانی نشان نداد (۳۸).

**علل تفاوت در نتایج مطالعات مختلف:** علل تفاوت در نتایج مطالعات موجود که عمدها در بیماران مبتلا به استئوارتیت زانو انجام شده است، متعدد است. عواملی مانند دوز دارو، مدت درمان و انتخاب نوع Outcome میتواند نتایج مطالعات مختلف را توجیه نماید. در این مطالعات اهداف متفاوتی مانند در مطالعات مختلف را توجیه نماید، فونکسیون مفصلی و تغییرات فاصله مفصلی با رادیوگرافیک یا استئوفیت موردن توجه قرار گرفته است (۳۹). مرور مقایماتی که اثر کندروئیتین سولفات و

این داروها در راهنمای درمانی استئوآرتربیت زانو که توسط کالج روماتولوژی آمریکا در سال ۲۰۱۲ منتشر شده، توصیه نشده است. با وجود تناقضات موجود در نتایج این مطالعات بعضی از محققین تجویز این داروها را در بیمارانی که تعییرات رادیوگرافیک خفیف دارند تا مدت ۶ ماه برای تسکین درد توصیه میکنند. در صورت عدم تاثیر در این مدت ادامه درمان تجویز نمیشود. اثرات تعديل کننده که با رادیوگرافی قابل اثبات باشد زودتر از ۲ تا سه سال ظاهر نمیشود و لذا تجویز دارو با این هدف بطور روتین پیشنهاد نمیشود بلکه نیاز به مطالعات بیشتر دارد. با این حال تجویز کنروئیتین سولفات و گلوکزامین سولفات نه گلوکزامین هیدروکلراید اثرات تعديل کننده نشان داده اند که موقع تجویز باید به این مورد توجه داشت.

در جلوگیری اما از پیشروی تعییرات رادیوگرافیک موثر بود اگر چه اثر آن کم، ولی معنی دار بود. بهر حال اهمیت کلینیکی چنین اثری مورد تردید است (۴۶). داروی دیگری که بعنوان داروی تعديل کننده استئوآرتربیت مورد توجه قرار گرفته، سویا می باشد. بررسی اثر AUS بر درد استئوآرتربیت در چهار مطالعه نشان داد که سویا بر درد و فونکسیون مفصلی خصوصاً در استئوآرتربیت زانو موثر بود و در صد پاسخ درمانی نیز در درمان با سویا بیشتر از دارو نما بود (۴۷). در یک مطالعه دیگر که ۳۰۰ میلی گرم AUS با ۱۲۰۰ با گرم کنروئیتین روزانه در درمان ۳۶۰ بیمار استئوآرتربیت زانو مقایسه شدند و درمان بمدت ۶ ماه ادامه یافت بیماران دو ماه پس از قطع درمان از نظر درد، فونکسیون مفصلی مقایسه شدند، ۸۰ درصد بیماران در هر گروه به درمان پاسخ دادند و اثر درمانی تا دو ماه ادامه داشت و تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشد (۴۸).

### نتیجه گیری

با وجود مطالعات متعددی که در نشان دادن اثرات محافظت کننده داروهای تعديل کننده استئوآرتربیت خصوصاً گلوکزامین و کنروئیتین انجام شده است هنوز نمیتوان بطور قطعی تجویز آنها را در استئوآرتربیت توصیه کرد. بهمین دلیل تجویز

### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان آیت الله روحانی تشکر می گردد.

## Disease Modifying Osteoarthritis Drugs

**B. Heidari (MD)<sup>1\*</sup>, B. Yousef Ghahari (MD)<sup>1</sup>**

1.Mobility Impairments Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R. Iran

**J Babol Univ Med Sci; 16(Suppl 1); Winter 2014; PP: 39-46**

**Received: Mar 9<sup>th</sup> 2013, Revised: May 1<sup>st</sup> 2013, Accepted: Jul 10<sup>th</sup> 2013.**

### **ABSTRACT**

Osteoarthritis is a common disease and a significant cause of disability in the elderly. Available treatment does not affect the course of osteoarthritis but exerts only a symptomatic effect on pain. Recently many drugs have been introduced with the aim of chondroprotection. Among them glucosamine and chondroitin are the most common drugs which have been used in several studies. Nevertheless, the results vary across various studies. While a chondroprotective effect has been observed in some studies, in a number of studies the effects of glucosamine or chondroitin alone or in combination did not differ with placebo. Different drugs dosages, duration of treatment, and treatment outcomes and study designs have been considered the most important confounders affecting the results of various studies as well as for explanation of the contradictory results. In addition, in a number of studies, drugs such as diacerein, anti-osteoporotic medications, soya bean, and tetracycline have shown chondroprotective potentials in osteoarthritis. This review by comparing the results of available studies provides a rational for prescription of these drugs in osteoarthritis.

**KEY WORDS:** *Osteoarthritis, Disease modifying, Glucosamine, Chondroprotection.*

**Please cite this article as follows:**

Heidari B, Yousef Ghahari B. Disease modifying osteoarthritis drugs. J Babol Univ Med Sci 2014;16(Suppl 1):39-46.

\*Corresponding Author; **B. Heidari (MD)**

**Address:** Department of Internal Medicine, Ayatollah Roohani Hospital, Babol, I.R. Iran

**Tel:** +98 11 322383801-3

**E-mail:** heidaribeh@yahoo.com

## References

- 1.Krasnokutsky S, Samuels J, Abramson SB. Osteoarthritis in 2007. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(3):222-8.
- 2.Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull* 2013;105:185-99.
- 3.Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(1):114-8.
- 4.Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American college of rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(4):465-74.
- 5.Richmond JC. Surgery for osteoarthritis of the knee. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39(1):203-11.
6. Moghadamnia AA, Heidari B, Pourhadi M, Baradaran M. Comparison of the therapeutic effects of effective material of red pepper and diclofenac gel in treatment of osteoarthritis. *J Babol Univ Med Sci* 2003;5(3):12-17. [in Persian]
- 7.Heidari B, Hajian K. The role of Corticosteroids in knee osteoarthritis with accompanying inflammatory pain. *J Med Counc I.R. Iran* 2005;23(2):118-23. [in Persian]
8. Hadipour-Jahromy M, Mozaffari-Kermani R. Chondroprotective effects of pomegranate juice on monoiodoacetate-induced osteoarthritis of the knee joint of mice. *Phytother Res* 2010;24(2):182-5. doi: 10.1002/ptr.2880
- 9.Shirai T, Kobayashi M, Nishitani K, et al. Chondroprotective effect of alendronate in a rabbit model of osteoarthritis. *J Orthop Res* 2011;29(10):1572-7.
- 10.Van Vijen JP, Luijsterburg PA, Verhagen AP, Van Osch GJ, Kloppenburg M, Bierma Zeinstra SM. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20(8):809-21.
- 11.Heidari B, Hajian-Tilaki K. Osteoarthritis risk of previous pregnancy outcome. *J Res Med Sci* 2000;2:71-8. [http://www.sid.ir/fa/VIEWSSID/J\\_pdf/59813790202.pdf](http://www.sid.ir/fa/VIEWSSID/J_pdf/59813790202.pdf) [in Persian]
- 12.Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *Int Orthop* 2011;35(11):1627-31. doi: 10.1007/s00264-010-1186-2.
- 13.Heidari B. Muscle strength, vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *J Babol Univ Med Sci* 2012;84-91. [in Persian]
- 14.Heidari B, Hajian K. The role of weight and age on knee osteoarthritis. *J Qazvin Univ Med Sci Health Serv* 2004;29:10-15. [in Persian]
- 15.Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med* 2011; 2(2):205-12.
- 16.Muñoz-Valle JF, Oregón-Romero E, Rangel-Villalobos H, et al. High expression of TNF alpha is associated with -308 and -238 TNF alpha polymorphisms in knee osteoarthritis. *Clin Exp Med* 2012 Oct 30. [Epub ahead of print]
- 17.Neogi T. Clinical significance of bone changes in osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4(4):259-67.
- 18.Wenham CY, Grainger AJ, Hensor EM, Caperon AR, Ash ZR, Conaghan PG. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(5):888-92.
- 19.Heidari B. Knee osteoarthritis diagnosis, treatment and associated factors of progression: Part II. *Caspian J Intern Med* 2011;2(3):249-55.
- 20.Brandt KD, Mazzuca SA, Buckwalter KA Acetaminophen, like conventional NSAIDs, may reduce synovitis in osteoarthritic knees. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(11):1389-94.
- 21.Pelletier JP, Martel-Pelletier J. DMOAD developments, present and future. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(3):242-8.

- 22.da Costa BR, Nüesch E, Reichenbach S, Jüni P, Rutjes AW. Doxycycline for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD007323.
- 23.Hall HA. Effectiveness of glucosamine and chondroitin for osteoarthritis. *Am Fam Physician* 2012;86(11):994, 998.
- 24.Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(4):399-408.
- 25.Singh K, Sharma R, Rai J. Diacerein as adjuvant to diclofenac sodium in osteoarthritis knee. *Int J Rheum Dis* 2012;15(1):69-77.
- 26.Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Bias P, et al. Protective effects of licoferone, a 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase inhibitor, versus naproxen on cartilage loss in knee osteoarthritis: a first multicentre clinical trial using quantitative MRI. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):938-47.
- 27.Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162(18):2113-23.
- 28.Bruyère O, Scholtissen S, Neuprez A, Hiligsmann M, Toukouki A, Reginster JY. Impact of chondroitin sulphate on health utility in patients with knee osteoarthritis: towards economic analysis. *J Med Econ* 2009;12(4):356-60.
- 29.Deal CL, Moskowitz RW. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25(2):379-95.
- 30.Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002946.
- 31.Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2010;30(3):357-63.
- 32.Petersen SG, Saxne T, Heinegard D, et al. Glucosamine but not ibuprofen alters cartilage turnover in osteoarthritis patients in response to physical training. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(1):34-40.
- 33.Sawitzke AD, Shi H, Finco MF. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(10):3183-91.
- 34.Rozendaal RM, Uitterlinden EJ, van Osch GJ, et al. Effect of glucosamine sulphate on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17(4):427-32.
- 35.Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1459-64.
- 36.Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4675.
- 37.Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(4):476-99.
- 38.Wilkens P, Scheel IB, Grundnes O, Hellum C, Storheim K. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(1):45-52.
- 39.Uebelhart D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(Suppl 3):S19-21.

- 40.Bruyere O, Reginster JY. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis. *Drugs Aging* 2007;24(7):573-80.
- 41.Pelletier JP, Martel Pelletier J. DMOAD developments: present and future. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(3):242-8.
- 42.Bartels EM, Bliddal H, Schøndorff PK, Altman RD, Zhang W, Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(3):289-96.
- 43.Bruyère O, Burlet N, Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY. Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:165.
- 44.Singh K, Sharma R, Rai J. Diacerein as adjuvant to diclofenac sodium in osteoarthritis knee. *Int J Rheum Dis* 2012;15(1):69-77.
- 45.Bennett AN, Crossley KM, Brukner PD, Hinman RS. Predictors of symptomatic response to glucosamine in knee osteoarthritis: an exploratory study. *Br J Sports Med* 2007;41(7):415-9.
- 46.da Costa BR, Nüesch E, Reichenbach S, Jüni P, Rutjes AW. Doxycycline for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD007323.
- 47.Christensen R, Bartels EM, Astrup A, BliddalH. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(4):399-408.
- 48.Pavelka K, Coste P, Géher P, Krejci G. Efficacy and safety of piásclidine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol* 2010;29(6):659-70.