

مقایسه‌ی اثر تزریق داخل مفصلی کتورولاک و تریامسینولون بر درد و عملکرد زانو در مبتلایان به استئوآرتریت

معصومه بیات^۱، سید احمد رئیس‌السادات^۲، کتابون میرزاخانی^۳، مهسا عدیلی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: استئوآرتریت، یکی از علل اصلی ناتوانی، درد مزمن و از دست دادن عملکرد می‌باشد. تزریق کورتیکواستروئید داخل مفصلی، سال‌ها به عنوان درمان استئوآرتریت استفاده شده است. به‌تازگی استفاده از داروی ضد التهاب غیر استروئیدی تزریقی کتورولاک جهت کاهش علائم مبتلایان به استئوآرتریت، توجهات زیادی را به خود جلب کرده است که باید بیشتر مورد ارزیابی قرار گیرد.

روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۳۸ بیمار به صورت تصادفی در گروه اول (۱۹ بیمار) با تزریق داخل مفصلی ۳۰ میلی‌گرم کتورولاک و گروه دوم (۱۹ بیمار) با تزریق داخل مفصلی ۴۰ میلی‌گرم تریامسینولون قرار گرفتند. داده‌های مورد نیاز با استفاده از معیار Visual analogue scale (VAS)، ترجمه‌ی فارسی معتبر شده‌ی پرسش‌نامه‌های (WOMAC) Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index و Lequesne جمع‌آوری گردید.

یافته‌ها: در پیگیری یک و سه ماهه، تریامسینولون در کاهش VAS و تمام حوزه‌های WOMAC و Lequesne مؤثر بود؛ در حالی که کتورولاک تنها در حوزه‌ی درد تأثیر داشت. تفاوت معنی‌داری بین این دو دارو ۱ ماه پس از تزریق مشاهده شد، اما تریامسینولون اثرات بیشتری را در کاهش درد نشان داد ($P = 0/008$). در پیگیری ۳ ماهه، دو دارو تفاوت چندانی در کاهش درد با هم نداشتند و نسبت تأثیرگذاری آن‌ها مشابه یکدیگر بود ($P = 0/712$).

نتیجه‌گیری: کتورولاک می‌تواند باعث کاهش قابل توجه درد در استئوآرتریت زانو شود، اما با توجه به اثرات کم آن بر وضعیت عملکردی بیماران، کاربرد آن باید به موارد منع مصرف یا امتناع بیمار از تزریق کورتیکواستروئید محدود گردد.

واژگان کلیدی: استئوآرتریت زانو، تزریق داخل مفصلی، تریامسینولون، کتورولاک

ارجاع: معصومه بیات، رئیس‌السادات سید احمد، میرزاخانی کتابون، عدیلی مهسا. مقایسه‌ی اثر تزریق داخل مفصلی کتورولاک و تریامسینولون بر درد و عملکرد زانو در مبتلایان به استئوآرتریت. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۶): ۴۱۸-۴۱۱

(TENS یا Transcutaneous electrical nerve stimulation)

(۷)، درمان‌های دارویی مانند استامینوفن، داروهای ضد التهاب غیر

استروئیدی (NSAIDs یا Nonsteroidal anti-inflammatory drug)

و تزریق کورتیکواستروئید داخل مفصلی (۸)، Platelet-rich plasma

(PRP) (۹)، Plasma rich in growth factors (PRGF) (۱۰) و

اوزون درمانی (۱۱) می‌باشد.

کورتیکواستروئیدها در مراحل اولیه از طریق مهار آنزیم

فسفولیپاز A2 عمل می‌کنند. این آنزیم در فرایند تولید شاخص‌های

التهابی مانند پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها و ایتنرلوکین ۱ و ۶ دخیل

است و علاوه بر حساس کردن گیرنده‌های آوران درد نسبت به

مقدمه

استئوآرتریت، یکی از علل اصلی ناتوانی، درد و از دست دادن

عملکرد (۱) و شایع‌ترین فرم بیماری مفصل و جزء ده علت اول

ناتوانی در جهان می‌باشد. با افزایش سن جمعیت و چاقی،

استئوآرتریت مشکل بزرگی در سلامت جامعه همراه با بار مالی زیاد

برای اقتصاد جهانی شده است (۲).

از جمله درمان‌های غیر دارویی استئوآرتریت می‌توان به کاهش

وزن (۳) و ورزش (۴) که در تمام بیماران مبتلا به استئوآرتریت

توصیه می‌شود، اشاره نمود. سایر درمان‌ها شامل طب سوزنی (۵)،

فیزیوتراپی (۶)، تحریک الکتریکی اعصاب از طریق پوست

۱- استادیار، گروه طب فیزیکی و توان‌بخشی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توان‌بخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توان‌بخشی و مرکز توسعه و تحقیقات بیمارستان شهید مدرس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- دستیار، گروه طب فیزیکی و توان‌بخشی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توان‌بخشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

Email: mahsaadili@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: مهسا عدیلی

مطالعه و آنالیزور کورسازی شده بودند). معیارهای ورود به پژوهش شامل تشخیص استئوآرتریت زانو بر اساس ملاک‌های American College of Rheumatology (ACR)، عدم پاسخ به درمان‌های غیر دارویی و دارویی خوراکی طی سه ماه گذشته، تخریب غضروف مفصلی با درجه‌ی ۲ و ۳ (بر اساس مقیاس Kellgren-Lawrence) در بررسی رادیولوژیک و شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) کمتر از ۳۵ کیلوگرم بر مترمربع بود. هرگونه تزریق مفصلی، عمل جراحی زانو و یا فیزیوتراپی زانو طی سه ماه اخیر، ابتلا به بیماری‌های سیستمیک مانند آرتریت روماتوئید، آلرژی و افزایش حساسیت به داروهای مورد استفاده در مطالعه و عدم تمایل به شرکت در پژوهش نیز به عنوان معیارهای خروج در نظر گرفته شد.

در مجموع، ۳۸ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو به روش نمونه‌گیری تصادفی بلوکی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول بیماران تحت درمان با یک نوبت تزریق داخل مفصلی کتورولاک (۳۰ میلی‌گرم) و ۱ سی‌سی لیدوکائین دو درصد و در گروه دوم بیماران تحت درمان با یک نوبت تزریق داخل مفصلی تریامسینولون (۴۰ میلی‌گرم) و ۱ سی‌سی لیدوکائین دو درصد قرار گرفتند. تزریق داروها با سوزن ۲۲G با رویکرد Lateral Midpatella در حالت زانوی صاف انجام گرفت. برای هر دو گروه شرکت‌کننده ورزش درمانی تجویز شد. پروتکل ورزش درمانی به صورت ورزش‌های (ایزومتریک چند زاویه‌ای) Multi-angle isometric عضلات اطراف زانو و کشش عضلات همسترینگ به صورت سه بار در روز و هر حرکت ۱۰ مرتبه به مدت ۱۰ ثانیه بود که پس از یک ماه به تدریج ورزش‌های (ایزوتونیک زنجیره بسته) Closed chain-isotonic نیز شروع گردید.

جهت بررسی وضعیت بیماران از نظر درد، خشکی و عملکرد مفصل، از پرسش‌نامه Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC)، مقیاس Lequesne و معیار Visual analogue scale (VAS) استفاده شد. روایی و پایایی پرسش‌نامه‌ی فارسی WOMAC توسط افتخار سادات و همکاران مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است (۲۰). این ابزار شامل پنج سؤال در مورد شدت درد (صفر تا ۲۰)، دو سؤال در مورد میزان خشکی مفصل (صفر تا ۸) و ۱۷ سؤال در مورد محدودیت‌های عملکردی (صفر تا ۶۸) بیماران می‌باشد که به هر سؤال از صفر تا چهار امتیاز داده می‌شود و مجموع امتیاز کمتر به معنای درد کمتر و عملکرد بهتر است. بنابراین، امتیاز کلی پرسش‌نامه‌ی مذکور از صفر تا ۹۶ متغیر می‌باشد. روایی و پایایی پرسش‌نامه‌ی فارسی Lequesne در مطالعه‌ی ندریان و همکاران تأیید گردید (۲۱). این پرسش‌نامه از ۵ سؤال در مورد میزان درد (۳ سؤال امتیاز صفر تا دو و ۲ سؤال امتیاز

تخریکات مکانیکی و دیگر محرک‌ها، باعث آزادسازی آنزیم‌های تخریبی مانند کلاژنازها و استروملیزین می‌شود و در فرایند التهابی تخریب غضروف دخیل می‌باشد (۱۴-۱۲).

از جمله عوارض کوتاه مدت کورتیکواستروئیدها (کورتون) می‌توان به آتروفی و دیپگماناسیون پوست محل تزریق، تشدید التهاب در منطقه‌ی تزریق شده به علت واکنش به کورتیکواستروئید و در نتیجه، افزایش درد اشاره کرد. تزریق کورتیکواستروئیدها در بیماران مبتلا به دیابت می‌تواند باعث افزایش قند خون شود. در مجموع، کورتیکواستروئید داخل مفصلی به طور گسترده در کنترل استئوآرتریت علامت‌دار به کار می‌رود، اگرچه باید از استفاده‌ی مکرر آن به علت افزایش بروز عفونت مفصلی و اثرات مضر مکانیکی همچون تخریب و از دست دادن الاستیسیته‌ی غضروف پرهیز گردد (۱۶-۱۵).

داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی خوراکی و موضعی از مدت‌ها قبل جهت درمان استئوآرتریت زانو استفاده می‌شده است. به‌تازگی تزریق داخل مفصلی داروی ضد التهابی غیر استروئیدی کتورولاک مورد توجه قرار گرفته است که عوارض داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی خوراکی را ندارد. در برخی مطالعات انجام شده، این دارو اثرات مشابهی با کورتیکواستروئید داشته است، اما در عین حال عوارض ناشی از کورتیکواستروئیدها و محدودیت در تعداد تزریق در سال را ندارد (۱۸-۱۷). این دارو از طریق کاهش غلظت موضعی مواد شیمیایی آلوژنیک که در بافت محیطی آسیب دیده فعال می‌شود، حساسیت گیرنده‌های درد محیطی را کاهش می‌دهد. بنابراین، کتورولاک می‌تواند اثرات ضد التهابی و کاهش درد بهتری داشته باشد (۱۹).

با توجه به کم بودن مطالعات در زمینه‌ی اثربخشی تزریق داخل مفصلی کتورولاک در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو، هدف از انجام پژوهش حاضر، مقایسه‌ی اثرات درمانی دو داروی کورتیکواستروئید و کتورولاک بود تا بتوان نتایج قابل استنادی مبنی بر مؤثر بودن کتورولاک در کنترل و کاهش درد و التهاب ناشی از استئوآرتریت ارایه نمود و نتایج به دست آمده راهنمای مناسبی برای پزشکان و بیماران در انتخاب درمان مناسب به خصوص در بیمارانی که محدودیت یا ترس و نگرانی در استفاده از کورتیکواستروئید را دارند، باشد.

روش‌ها

در این تحقیق دو سوکور که در سال ۱۳۹۵ در بیمارستان مهدیه‌ی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد، از افراد ۴۵ تا ۷۵ ساله‌ی مبتلا به استئوآرتریت زانو دعوت به عمل آمد (افراد مورد

و پیش از اجرای پژوهش، پروتکل انجام آن توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مورد بررسی و تأیید قرار گرفت و در IRCT با شماره‌ی 2017041633000N2 ثبت شد. تمام مراحل انجام طرح برای بیماران شرکت‌کننده توضیح داده شد و بیماران با رضایت و آگاهانه در مطالعه شرکت نمودند. کلیه‌ی اطلاعات بیماران محرمانه بود و در اختیار هیچ فرد حقیقی یا حقوقی قرار نگرفت. هیچ‌گونه هزینه‌ای جهت انجام پژوهش به بیماران تحمیل نشد. لازم به ذکر است که یکی از بیماران گروه کتورولاک پس از پیگیری یک ماهه به دلیل تزریق هیالورونیک اسید از مطالعه خارج شد.

یافته‌ها

طی ماه‌های شهریور تا آذر سال ۱۳۹۵، از بین ۱۰۶ بیمار مبتلا به استئوآرتروز زانو، ۸۶ بیمار جهت تزریق داخل مفصلی انتخاب و بر اساس معیارهای ورود و خروج، ۳۸ بیمار به فرایند تصادفی‌سازی وارد شدند و به صورت تصادفی در دو گروه تریامسینولون (۱۹ نفر) و کتورولاک (۱۹ نفر) قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران، $70 \pm 6 \cdot 5$ سال بود. ۴ نفر (۱۰/۵ درصد) از مشارکت‌کنندگان را مردان و ۳۴ نفر را زنان (۸۹/۵ درصد) تشکیل دادند. میانگین BMI محاسبه شده‌ی نمونه‌ها، $23 \pm 3 \cdot 0$ کیلوگرم بر مترمربع و درجه‌ی استئوآرتروز در ۱۸ بیمار (۴۷/۴ درصد)، ۲ و در ۲۰ بیمار (۵۲/۶ درصد) برابر با ۳ بود.

بر اساس داده‌های جدول ۱، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر سن، BMI، مدت زمان درد، جنسیت، زانوی درگیر و درجه‌ی استئوآرتروز مشاهده نشد و این امر نشان می‌دهد که جمعیت مورد بررسی به صورت همگن بین دو گروه تقسیم شده بود.

صفر تا ۱)، ۲ سؤال در مورد حداکثر میزان راه رفتن (۱ سؤال امتیاز صفر تا ۵ و ۱ سؤال امتیاز صفر تا ۲) و ۴ سؤال در مورد فعالیت‌های روزمره‌ی زندگی (امتیاز صفر تا دو) تشکیل شده است.

این ارزیابی‌ها در تمام بیماران پیش از درمان و همچنین، در فواصل ۴ و ۱۲ هفته پس از تزریق انجام گرفت. در هر یک از جلسات پیگیری نیز از بیماران درخواست شد تا میزان رضایت خود از روش درمانی را بر اساس مقیاسی از ۱ تا ۵ نمره‌دهی نمایند (۱ = بسیار ضعیف، ۲ = ضعیف، ۳ = متوسط، ۴ = خوب و ۵ = بسیار خوب).

بر اساس تحقیقات قبلی (۲۲) و با استفاده از فرمول محاسبه‌ی حجم نمونه برای مطالعات آزمایشی تصادفی کنترل شده، جهت مقایسه‌ی میانگین‌ها در دو گروه و با احتساب ضریب ۱۵ درصد ریزش نمونه‌ها برای پیگیری، ۳۸ بیمار وارد پژوهش شدند. توان مطالعه ۸۰ درصد و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

داده‌های مربوط به متغیرهای کیفی به صورت فراوانی و درصد و داده‌های مربوط به متغیرهای کمی به صورت میانگین و انحراف معیار محاسبه و گزارش گردید. جهت ارزیابی ارتباط میان متغیرهای کیفی از آزمون χ^2 و در صورت لزوم از آزمون Fisher exact استفاده شد. ارتباط میان متغیرهای کمی نیز در گروه‌های دوتایی و چندتایی به ترتیب با استفاده از آزمون‌های t و ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در نهایت، داده‌های جمع‌آوری شده در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) تجزیه و تحلیل گردید.

در تمام مراحل اجرای طرح، اصول اساسی بیانیه‌ی Helsinki (اصول اخلاقی در پژوهش‌های پزشکی بر روی انسان) رعایت گردید.

جدول ۱. تفاوت‌های بین دو گروه از نظر متغیرهای اولیه‌ی بررسی شده

مقدار P	گروه		متغیر
	کتورولاک	تریامسینولون	
۰/۶۱۷	۵۹/۹ ± ۸/۶	۶۱/۱ ± ۵/۰	سن (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۱۸۴	۳۱/۱ ± ۳/۳	۲۹/۴ ± ۳/۱	BMI (کیلوگرم بر مترمربع) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۱۲۹	۳/۲ ± ۲/۶	۴/۳ ± ۱/۹	مدت درد (سال) (میانگین ± انحراف معیار)
۰/۶۰۴	۱۸ (۹۴/۷)	۱۶ (۸۴/۲)	جنسیت [تعداد (درصد)]
	۱ (۵/۳)	۳ (۱۵/۸)	زن مرد
۰/۳۹۶	۹ (۴۷/۴)	۵ (۲۶/۳)	سمت درگیر [تعداد (درصد)]
	۴ (۲۱/۱)	۵ (۲۶/۳)	راست چپ
	۶ (۳۱/۶)	۹ (۴۷/۴)	هر دو
۰/۳۳۰	۱۱ (۵۷/۹)	۷ (۳۶/۸)	درجه‌ی استئوآرتروز [تعداد (درصد)]
	۷ (۴۲/۱)	۷ (۳۳/۲)	۲ ۳

BMI: Body mass index

جدول ۲. تغییرات متغیرهای بررسی شده به تفکیک دو گروه در زمان‌های ۱ و ۳ ماه پس از درمان

مقدار P	کتورولاک		تریامسینولون		تفاوت بین اندازه‌گیری‌ها
	میانگین ± انحراف معیار	مقدار P	میانگین ± انحراف معیار	مقدار P	
۰/۰۰۷	۱/۷ ± ۱/۲	< ۰/۰۰۱	۴/۳ ± ۱/۷	< ۰/۰۰۱	VAS قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۰۲۳	۲/۹ ± ۱/۷	< ۰/۰۰۱	۳/۰ ± ۲/۷	< ۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۰۱۴	۲/۹ ± ۱/۸	< ۰/۰۰۱	۶/۲ ± ۳/۳	< ۰/۰۰۱	WOMAC درد قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۰۳۶	۳/۹ ± ۱/۷	< ۰/۰۰۱	۴/۸ ± ۳/۲	< ۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۰۷۴	۱/۳ ± ۰/۹	< ۰/۰۰۱	۲/۶ ± ۲/۱	< ۰/۰۰۱	WOMAC خشکی قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۱۶۵	۱/۸ ± ۰/۶	< ۰/۰۰۱	۲/۳ ± ۲/۳	< ۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۱۱۱	۷/۸ ± ۳/۰	< ۰/۰۰۱	۱۷/۹ ± ۱۰/۸	< ۰/۰۰۱	WOMAC عملکرد قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۲۳۷	۱۱/۰ ± ۳/۲	۰/۰۰۱	۱۲/۹ ± ۱۲/۱	۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۰۸۱	۱۰/۸ ± ۵/۷	< ۰/۰۰۱	۲۷/۷ ± ۳/۸	< ۰/۰۰۱	WOMAC امتیاز کلی قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۱۴۶	۱۴/۸ ± ۵/۳	< ۰/۰۰۱	۲۰/۲ ± ۱۶/۱	< ۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۰۰۶	۱/۳ ± ۰/۹	< ۰/۰۰۱	۲/۹ ± ۱/۸	< ۰/۰۰۱	Lequesne درد قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۰۰۳	۱/۶ ± ۱/۳	۰/۰۰۱	۲/۲ ± ۲/۱	۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۵۴۲	۰/۷ ± ۰/۱	۰/۰۰۱	۰/۹ ± ۰/۶	۰/۰۰۱	Lequesne توانایی راه رفتن قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۰۹۶	۱/۳ ± ۰/۶	۰/۰۰۱	۱/۰ ± ۰/۴	۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۰۵۹	۱/۱ ± ۰/۵	< ۰/۰۰۱	۲/۲ ± ۱/۳	< ۰/۰۰۱	Lequesne عملکرد قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۱۷۲	۱/۷ ± ۰/۶	۰/۰۱۰	۱/۹ ± ۱/۲	۰/۰۱۰	قبل و ۳ ماه بعد از درمان
۰/۰۸۸	۲/۲ ± ۱/۷	< ۰/۰۰۱	۵/۷ ± ۳/۲	< ۰/۰۰۱	Lequesne امتیاز کلی قبل و ۱ ماه بعد از درمان
۰/۰۹۱	۳/۷ ± ۲/۶	۰/۰۰۱	۴/۴ ± ۳/۷	۰/۰۰۱	قبل و ۳ ماه بعد از درمان

VAS: Visual analogue scale; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

WOMAC و Lequesne مؤثر بود و بهبود قابل توجهی در وضعیت درد، خشکی مفصل، عملکرد و توانایی راه رفتن بیمار حاصل شد. میانگین VAS از $1/5 \pm 7/8$ در ابتدا به $2/4 \pm 3/5$ پس از ۱ ماه و $2/8 \pm 4/8$ پس از ۳ ماه رسید. امتیاز کلی WOMAC که در ابتدا $14/6 \pm 46/6$ گزارش گردید، به ترتیب $17/2 \pm 18/8$ و $18/9 \pm 26/4$ را بعد از ۱ و ۳ ماه نشان داد. امتیاز کلی Lequesne نیز از $3/4 \pm 12/3$ در ابتدا به $4/3 \pm 6/6$ و $4/8 \pm 8/6$ در پیگیری ۱ ماهه و ۳ ماهه کاهش یافت.

یافته‌های مربوط به میزان تغییرات هر یک از مؤلفه‌های شدت درد، خشکی، توانایی راه رفتن و عملکرد بیماران که با استفاده از معیار VAS و پرسش‌نامه‌های WOMAC و Lequesne ارزیابی شد، به تفکیک دو گروه در زمان‌های ۱ و ۳ ماه پس از درمان در جدول ۲ ارائه شده است. تفاوت‌های میان دو گروه از نظر مؤلفه‌های شدت درد، خشکی، توانایی راه رفتن و عملکرد در سه مقطع زمانی پیش از درمان، ۱ و ۳ ماه پس از درمان در جدول ۳ آمده است. بر اساس یافته‌های جدول ۲، تریامسینولون در حوزه‌ی VAS،

جدول ۳. تفاوت‌های بین دو گروه از نظر متغیرهای بررسی شده در زمان‌های مختلف ارزیابی

مقدار P	گروه		استئوآرتروز زانو
	کتورولاک	تریامسینولون	
۰/۱۵۲	۷/۰ ± ۱/۸	۷/۸ ± ۱/۵	VAS (میانگین ± انحراف معیار) قبل از درمان
۰/۰۰۸	۵/۸ ± ۲/۷	۳/۵ ± ۲/۴	۱ ماه بعد از درمان
۰/۷۱۲	۵/۷ ± ۳/۳	۴/۸ ± ۲/۸	۳ ماه بعد از درمان
۰/۴۵۱	۹/۳ ± ۳/۱	۱۰/۱ ± ۲/۹	WOMAC (میانگین ± انحراف معیار) قبل از درمان
۰/۰۰۹	۷/۵ ± ۴/۰	۳/۹ ± ۴/۰	۱ ماه بعد از درمان
۰/۲۱۲	۷/۳ ± ۵/۴	۵/۹ ± ۴/۳	۳ ماه بعد از درمان
۰/۶۶۷	۵/۷ ± ۱/۴	۵/۵ ± ۱/۶	Lequesne (میانگین ± انحراف معیار) قبل از درمان
۰/۰۰۱	۴/۸ ± ۱/۶	۲/۶ ± ۱/۹	۱ ماه بعد از درمان
۰/۱۹۵	۴/۴ ± ۱/۶	۳/۵ ± ۲/۵	۳ ماه بعد از درمان

VAS: Visual analogue scale; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

با این که کتورولاک و تریامسینولون هر دو در کاهش درد مؤثر بودند، اما در بازه‌ی کوتاه مدت پس از به کارگیری آن‌ها، تریامسینولون تأثیر بیشتری را نشان داد و در طولانی مدت تأثیر آن‌ها مشابه یکدیگر شده بود.

بحث

با توجه به عوارض مختلف روش‌های موجود جهت درمان استئوآرتريت، یافتن درمان‌های جایگزین همیشه مسأله‌ی مهمی بوده است. یکی از درمان‌های جدید پیشنهاد شده، تزریق داخل مفصلی کتورولاک می‌باشد که اثرات و عوارض آن باید مورد بررسی قرار گیرد. بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، مشاهده شد که بیشترین تأثیر کتورولاک بر درد بیماران می‌باشد که به طور معنی‌داری اثر آن نسبت به تریامسینولون در ماه اول کمتر است، اما در پیگیری ۳ ماهه اثرات مشابهی دارند. ضمن این که کتورولاک سبب بهبودی در توانایی راه رفتن و عملکرد نشد.

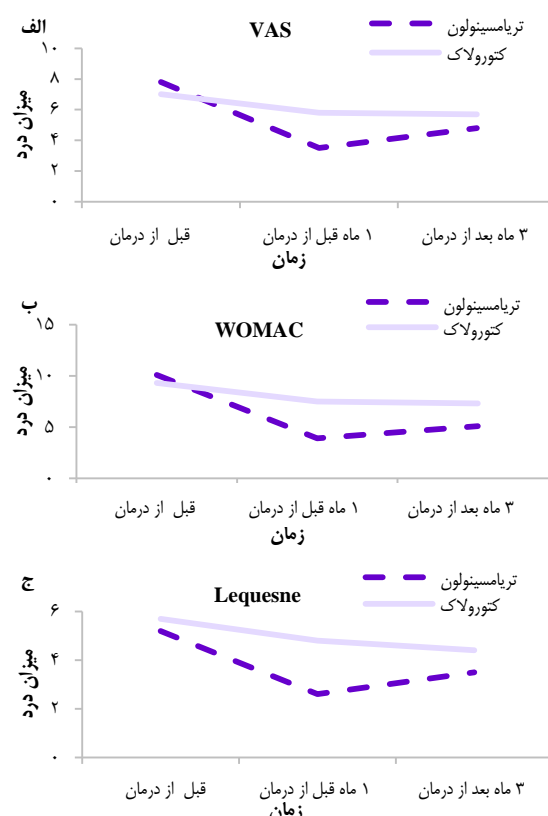
در تحقیق Melville که در آکادمی درد آمریکا انجام گرفت، ۳۵ بیمار مبتلا به استئوآرتريت زانو با میانگین سن ۵۲ سال در یک پژوهش دو سوکور جهت انجام تزریق داخل مفصلی با کتورولاک یا کورتیکواستروئید تحت سونوگرافی مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران ۱۶ مرد و ۲۰ زن بودند. میانگین VAS در هر دو گروه به طور چشمگیری دو هفته پس از تزریق کاهش یافت و این کاهش در هر دو گروه تا ۲۴ هفته‌ی بعد باقی ماند. علاوه بر این، شاخص WOMAC برای کتورولاک از ۴۹ به ۵۳ و برای کورتیکواستروئید از ۵۳ به ۶۸ افزایش پیدا کرد. Melville بیان کرد که کتورولاک جایگزین مناسبی برای بیماران مبتلا به استئوآرتريت می‌باشد (۲۲) که این یافته با نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو بود. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تزریق داخل مفصلی کتورولاک، بیشترین تأثیر را در حوزه‌ی کاهش درد بیماران مبتلا به استئوآرتريت زانو بر اساس معیارهای VAS، WOMAC و Lequesne دارد؛ در حالی که کتورولاک هیچ‌گونه اثری در بهبود عملکرد و توانایی راه رفتن بیماران در دوره‌های ۱ و ۳ ماهه‌ی پس از درمان نداشت. بنابراین، به نظر نمی‌رسد که کتورولاک بتواند جایگزین مناسبی برای کورتیکواستروئید باشد و فقط می‌توان از آن جهت کاهش درد بیماران در صورت منع مصرف کورتیکواستروئید استفاده کرد.

Park و همکاران با انجام یک پژوهش گذشته‌نگر، به بررسی ۹۸ بیمار با تشخیص استئوآرتريت لگن پرداختند که تحت تزریق داخل مفصلی تحت سونوگرافی کتورولاک یا کورتیکواستروئید قرار گرفتند. ۵۰ بیمار تریامسینولون با لیدوکائین ۰/۵ درصد و ۴۸ بیمار کتورولاک با لیدوکائین ۰/۵ درصد دریافت کردند. آن‌ها به این نتیجه دست یافتند که

یافته‌ها نشان داد که کتورولاک تنها در حوزه‌ی درد تأثیر داشت و در سایر حوزه‌های خشکی مفصل، عملکرد و توانایی راه رفتن بیمار چندان مؤثر نبود و پاسخ‌های معنی‌داری حاصل نشد.

بر اساس داده‌های جداول ۲ و ۳، تریامسینولون و کتورولاک در حوزه‌ی VAS و حوزه‌ی درد WOMAC و Lequesne تأثیرات معنی‌داری طی پیگیری‌های ۱ و ۳ ماهه نداشتند؛ به طوری که تفاوت این دو دارو در پیگیری ۱ ماهه معنی‌دار بود و تریامسینولون اثرات بیشتری را در کاهش درد نشان داد ($P = 0/008$)، اما در پیگیری ۳ ماهه تفاوت چندان با هم نداشتند و نسبت تأثیرگذاری آن‌ها مشابه یکدیگر بود ($P = 0/712$).

میانگین امتیاز رضایت بیماران در گروه تریامسینولون پس از ۱ ماه به صورت معنی‌داری بالاتر بود ($P = 0/001$) ($2/8 \pm 1/2$) در مقایسه با $0/9 \pm 4/2$)، اما در پیگیری ۳ ماهه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = 0/149$) ($2/8 \pm 1/2$) در مقایسه با $1/2 \pm 2/8$) و در هیچ یک از بیماران نیز عوارضی مشاهده نشد. مقایسه‌ی میانگین نتایج پیگیری‌های ۱ و ۳ ماهه در مجموع سه حوزه‌ی درد در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین درد در زمان‌های مختلف مطالعه در دو گروه با استفاده از معیارهای VAS (الف)، WOMAC (ب) و Lequesne (ج)
 VAS: Visual analogue scale; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

مبتلا به استئوآرتروز انجام داد و شواهد قانع کننده‌ای از اثرات این دارو و استفاده از آن به دست آورد.

با توجه به این که کتورولاک در مقایسه با تریامسینولون اثرات کمتری دارد، شاید این فرضیه مطرح گردد که این تأثیرات کم به دلیل اثر دارونمای تزریق داخل مفصلی باشد. با توجه به این که در پژوهش‌های قبلی، تزریق کتورولاک اثرات مشابهی با کورتیکواستروئید داشته است و آن را حتی جایگزین مناسبی جهت کورتیکواستروئید دانسته‌اند، این فرضیه کم‌رنگ‌تر می‌شود. ضمن این که در مطالعه‌ی حاضر کتورولاک تنها در حوزه‌ی درد اثرگذار بود؛ در حالی که انتظار می‌رفت اگر اثر دارونما مطرح باشد، باید بر تمام حوزه‌های بررسی شده تأثیر بگذارد. با این حال، جهت بررسی دقیق‌تر این مسأله می‌توان از گروه شاهد تزریق نرمال سالین داخل مفصلی استفاده نمود که البته از نظر اخلاق پزشکی صحیح نمی‌باشد. این امر می‌تواند منجر به تعارض با نتایج تحقیقات قبلی شود. در پژوهش Park و همکاران مفصل ران بررسی گردید (۱۸)؛ در حالی که مطالعه‌ی حاضر به بررسی مفصل زانو پرداخت که این نیز یکی از دلایل متفاوت بودن نتایج دو تحقیق می‌باشد. در مجموع، برای مقایسه‌ی دقیق‌تر اثربخشی این دو دارو، انجام مطالعات بیشتر با تعداد نمونه‌ی بزرگ‌تر پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری تخصصی با شماره‌ی ۲۸۰، مصوب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد که تحت حمایت مالی مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توانبخشی این دانشگاه انجام شد. بدین وسیله از سرکار خانم دکتر معصومه بیات و جناب آقای دکتر سید احمد رئیس‌السادات که شرایط لازم برای انجام این پژوهش را فراهم نمودند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. همچنین، از تمام مشارکت‌کنندگانی که در انجام مطالعه همکاری کردند، سپاسگزاری می‌گردد.

Harris hip score (HHS) و Numerical verbal score در ۳، ۱ و ۶ ماه پس از تزریق در هر دو گروه بهبود داشت. همچنین، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در این دو شاخص مشاهده نشد. از نظر میزان موفقیت نیز اختلاف چشمگیری بین دو گروه در ۳، ۱ و ۶ ماه پس از تزریق وجود نداشت. بر این اساس، درمان استئوآرتروز لگن با تزریق داخل مفصلی کتورولاک به اندازه‌ی تزریق داخل مفصلی کورتیکواستروئید مؤثر می‌باشد (۱۸). در تحقیق Park و همکاران این گونه نتیجه‌گیری شد که هر دو دارو اثرات مشابهی در معیارهای بررسی شده داشته‌اند و کتورولاک به اندازه‌ی کورتیکواستروئید مؤثر بوده است (۱۸)؛ در حالی که در بررسی‌های انجام شده، کتورولاک تنها در کاهش درد تأثیرگذار بوده و در عملکرد و توانایی راه رفتن بیماران اثری نداشته است. بنابراین، نمی‌توان مدعی شد که کتورولاک جایگزین مطلوبی برای کورتیکواستروئید می‌باشد و فقط می‌توان از آن جهت کاهش درد بدون انتظار اثر بر روی بهبود وضعیت عملکرد و توانایی راه رفتن بیماران، استفاده کرد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که کتورولاک نمی‌تواند جایگزین مناسبی برای تریامسینولون باشد و کورتیکواستروئیدها هنوز درمان انتخابی بیماران مبتلا به استئوآرتروز زانو می‌باشد. با این حال، در موارد منع مصرف یا امتناع بیمار از مصرف کورتیکواستروئید، تزریق کتورولاک به عنوان یک جایگزین در نظر گرفته می‌شود که اثر اصلی آن بر کاهش درد بیمار است.

یکی از محدودیت‌های پژوهش حاضر، فقدان گروه شاهد مناسب جهت بررسی اثرات درمانی تزریق داخل مفصلی کتورولاک بود. در این تحقیق به بررسی مقایسه‌ی اثر کتورولاک با تریامسینولون که اثرات درمانی اثبات شده‌ای در بیماران مبتلا به استئوآرتروز دارند و جزء راهنماهای درمان استئوآرتروز است، پرداخته شد. پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای با گروه هدف ورزش درمانی به همراه تزریق داخل مفصلی کتورولاک و گروه شاهد ورزش درمانی صورت گیرد تا بتوان بررسی دقیق‌تری بر روی اثرات کتورولاک داخل مفصلی در بیماران

References

1. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: A review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(2): 91-7.
2. Felson DT. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev* 1988; 10: 1-28.
3. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992; 116(7): 535-9.
4. Talbot LA, Gaines JM, Ling SM, Metter EJ. A home-based protocol of electrical muscle stimulation for quadriceps muscle strength in older adults with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2003; 30(7): 1571-8.
5. Gong C, Liu W. Acupuncture for knee osteoarthritis. *International Journal of Clinical Acupuncture* 2017; 26(1): 52-72.
6. van Minnen JH. Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee—A randomized, controlled trial. *Manuelletherapie* 2007; 11(01): 37.
7. Zizic TM, Hoffman KC, Holt PA, Hungerford DS,

- O'Dell JR, Jacobs MA, et al. The treatment of osteoarthritis of the knee with pulsed electrical stimulation. *J Rheumatol* 1995; 22(9): 1757-61.
8. Ausiello JC, Stafford RS. Trends in medication use for osteoarthritis treatment. *J Rheumatol* 2002; 29(5): 999-1005.
 9. Raeissadat SA, Babae M, Rayegani SM, Hashemi Z, Hamidieh AA, Mojgani P, et al. An overview of platelet products (PRP, PRGF, PRF, etc.) in the Iranian studies. *Future Sci OA* 2017; 3(4): FSO231.
 10. Raeissadat SA, Rayegani SM, Ahangar AG, Abadi PH, Mojgani P, Ahangar OG. Efficacy of intra-articular injection of a newly developed Plasma Rich in Growth Factor (PRGF) versus hyaluronic acid on pain and function of patients with knee osteoarthritis: A single-blinded randomized clinical trial. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2017; 10: 1179544117733452.
 11. Raeissadat S, Rayegani S, Moridnia M, Rahimi Dehgolan S. AB1246-HPR? Intra articular ozone or hyaluronic acid injection: which one is superior in patients with knee osteoarthritis? a 6-month randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(Suppl 2): 1547-18.
 12. Belcher C, Fawthrop F, Bunning R, Doherty M. Plasminogen activators and their inhibitors in synovial fluids from normal, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis knees. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(4): 230-6.
 13. Kontinen YT, Kempainen P, Segerberg M, Hukkanen M, Rees R, Santavirta S, et al. Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis, with particular reference to treatment of inflammation and pain. *Arthritis Rheum* 1994; 37(7): 965-82.
 14. Creamer P. Intra-articular corticosteroid injections in osteoarthritis: Do they work and if so, how? *Ann Rheum Dis* 1997; 56(11): 634-6.
 15. Koehler BE, Urowitz MB, Killinger DW. The systemic effects of intra-articular corticosteroid. *J Rheumatol* 1974; 1(1): 117-25.
 16. Neustadt DH. Complications of local corticosteroid injections. *JAMA* 1981; 246(8): 835-6.
 17. Lee SC, Rha DW, Chang WH. Rapid analgesic onset of intra-articular hyaluronic acid with ketorolac in osteoarthritis of the knee. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2011; 24(1): 31-8.
 18. Park KD, Kim TK, Bae BW, Ahn J, Lee WY, Park Y. Ultrasound guided intra-articular ketorolac versus corticosteroid injection in osteoarthritis of the hip: a retrospective comparative study. *Skeletal Radiol* 2015; 44(9): 1333-40.
 19. Reuben SS, Connelly NR. Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular bupivacaine and ketorolac. *Anesth Analg* 1995; 80(6): 1154-7.
 20. Eftekhari-Sadat B, Niknejad-Hosseini SH, Babaei-Ghazani A, Toopchizadeh V, Sadeghi H. Reliability and validity of Persian version of Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index in knee osteoarthritis. *Journal of Analytical Research in Clinical Medicine* 2015; 3(3): 170-7.
 21. Nadrian H, Moghimi N, Nadrian E, Moradzadeh R, Bahmanpour K, Iranpour A, et al. Validity and reliability of the Persian versions of WOMAC Osteoarthritis Index and Lequesne Algofunctional Index. *Clin Rheumatol* 2012; 31(7): 1097-102.
 22. Melville NA. Ketorolac Similar to Corticosteroid for Knee Osteoarthritis. *Medscape* [Online]. [cited 2015 Mar 30]; Available from: URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/842237>

A Comparison between the Efficacy of Intra-articular Injections of Ketorolac and Triamcinolone in Patients with Knee Osteoarthritis

Masumeh Bayat¹, Seyed Ahmad Raeissadat², Katayon Mirzakhani³, Mahsa Adili³

Original Article

Abstract

Background: Osteoarthritis (OA) is one of the main causes of chronic pain in worldwide. Intra-articular corticosteroid injection has been routinely used for symptom control in patients with osteoarthritis. Some possible complications have limited its repeated application. Recently, intra-articular injection of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), namely ketorolac, has drawn major attention which should be further assessed.

Methods: In this double-blind clinical trial study, 38 patients randomly assigned into two equal groups of case with single intra-articular injection of 30 mg ketorolac and control with single intra-articular injection of 40 mg triamcinolone. Required data were gathered via visual analogue scale (VAS), and validated Persian translations of the Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) and Lequesne questionnaires.

Findings: In one and three months follow up, triamcinolone was effective in pain reduction, joint stiffness, function, and walking ability. Ketorolac was effective only in the pain domain of questionnaires. In One month, triamcinolone showed a considerably better pain reduction effect than ketorolac ($P = 0.008$). However, after 3 months, both methods were equally effective in pain reduction ($P = 0.712$).

Conclusion: Ketorolac can cause significant pain reduction in knee osteoarthritis, but considering its minimal effects on patients' functional status, its application should be limited to cases with contraindications or patient refusal to corticosteroid injection.

Keywords: Osteoarthritis, Intra-articular injection, Triamcinolone, Ketorolac

Citation: Bayat M, Raeissadat SA, Mirzakhani K, Adili M. A Comparison between the Efficacy of Intra-articular Injections of Ketorolac and Triamcinolone in Patients with Knee Osteoarthritis. J Isfahan Med Sch 2018; 36(476): 411-8.

1- Assistant Professor, Deptment of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine AND Physical Medicine and Rehabilitation Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Physical Medicine and Rehabilitation Research Center AND Clinical Research Development Center, Shahid Modarres Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Resident, Deptment of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine AND Physical Medicine and Rehabilitation Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Mahsa Adili, Email: mahsaadili@gmail.com