Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine) **Original Article**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2023; Vol. 47; No. 2

Comparison of the Analgesic Effect of Glucosamine Sulfate with Duloxetine in Patients with Knee Osteoarthritis

Faraneh Farsad[1], Zahra Davoudi[2*], Parisa Delkash[3], Arman Ahmadzadeh[1]

1. Department of Adult Rheumatology, School of Medicine, Loghman Hakim Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Department of Internal Medicine, Loghman Hakim Medical Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3. Department of Adult Rheumatology, School of Medicine, Imam Hossein Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: October 23, 2022; Accepted: February 27, 2023

Abstract

Background and Aim: Osteoarthritis (OA) is a very common painful disease of the musculoskeletal system. The limitation of the effectiveness of current analgesics had been proven and better analgesics are needed. Duloxetine is one of the drugs that has been observed to have analgesic effects, but there are few studies about it. The aim of this study was to compare the effect of duloxetine and glucosamine sulfate as pain relievers in reducing knee osteoarthritis pain.

Methods: We performed a single-blind, trial of 60 mg of duloxetine and 500mg of glucoeamine in 60 subjects with osteoarthritis pain. Patients were divided into two groups and received 6 weeks of duloxetine orglucoeamine. The measured outcome was a reduction in average pain intensity after 6 months for subjects completing the trial. Symptoms were scored by the WOMAC Index. Data analysis was performed using Fisher's, t-test, and Mann-Whitney tests by a person who was unaware of the results.

Results: 28 patients in the duloxetine group and 29 patients in the glucosamine sulfate group completed the study. No statistically significant difference was found between the two groups before the intervention (P-value > 0.5). The mean age of patients in the Deloxetine group was 65.47 ± 0.3 years and in the Glucosamine group, it was 65.55 ± 0.4 years (P-value = 0.384). There was no difference in gender distribution between the two groups (P-value = 0.91). The WOMAC score was significantly decreased in the duloxetine group compared to glucosamine ($p < 0.05$). It was also found that the pain indices were significantly reduced in the Deloxetine group.

Conclusion: Duloxetine significantly reduce pain intensity on the WOMAC and could be considered as a suggested treatment for osteoarthritis pain.

Keywords: Duloxetine; osteoarthritis pain; pain; Glucosamine; WOMAC

Please cite this article as: Farsad F, Davoudi Z, Delkash P, Ahmadzadeh A. Comparison of the Analgesic Effect of Glucosamine Sulfate with Duloxetine in Patients with Knee Osteoarthritis. Pejouhesh dar Pezeshki. 2023;47(2):1-11.

[*]**Corresponding Author:** Zahra Davoudi; **Email:** dr.daavoudi@sbmu.ac.ir

Department of Internal Medicine, Loghman Hakim Medical Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی
دوره ۴۷، شماره ۲، سال ۱۴۰۲ شمسی، صفحات ۱ تا ۱۱

مقایسه اثر ضد دردی گلوکزامین سولفات با دولوکستین در مبتلایان به استئوآرتریت زانو

فرانه فرساد[۱]، زهرا داودی[۲*]، پریسا دلکش[۳]، آرمان احمدزاده[۱]

۱- گروه روماتولوژی بالغین، دانشکده پزشکی، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲- گروه غدد درون‌ریز بالغین، دانشکده پزشکی، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳- گروه روماتولوژی بالغین، دانشکده پزشکی، بیمارستان امام‌حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۰۸

چکیده

سابقه و هدف: استئوآرتریت (OA) یک بیماری دردناک بسیار شایع در سیستم اسکلتی عضلانی است. محدودیت اثربخشی ضد دردهای فعلی تأیید شده است و به دردهای تسکینی بهتر نیازمندیم. دولوکستین یکی از داروهایی است که گفته شده می‌تواند اثر ضد دردی داشته باشد اما مطالعه‌ها در این‌باره کم است. هدف از این مطالعه مقایسه اثر دولوکستین و گلوکزامین سولفات به عنوان یک کاهنده درد در کاهش درد استئوآرتریت زانو می‌باشد.

روش کار: ما یک کارآزمایی یک سوکور با ۶۰ میلی‌گرم دولوکستین و ۵۰۰ میلی‌گرم گلوکزامین را روی ۶۰ بیمار مبتلا به استئوآرتریت دردناک زانو انجام دادیم. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. این دو گروه مشابه بودند و شش هفته دولوکستین یا گلوکزامین دریافت کردند. پیامد اندازه‌گیری شده کاهش شدت درد پس از شش ماه در بیمارانی که در مطالعه شرکت کردند بود. علایم با شاخص WOMAC امتیازدهی شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از تست‌های فیشر، تی‌تست و من ویتنی توسط فردی که از نتایج بی‌اطلاع بود، انجام شد.

یافته‌ها: ۲۸ بیمار در گروه دلوکستین و ۲۹ بیمار در گروه گلوکزامین سولفات مطالعه را تکمیل کردند. سن بیماران در گروه دلوکستین برابر با ۰/۳ ± ۶۵/۴۷ سال و در گروه گلوکوزامین برابر با ۰/۴ ± ۶۵/۵۵ سال بود (P-value = ۰/۳۸۴). تفاوت آماری معناداری بین دو گروه قبل از مداخله یافت نشد (P-value > ۰/۵). تفاوتی در توزیع جنسیتی بین دو گروه وجود نداشت (P-value = ۰/۹۱). امتیاز WOMAC در گروه دولوکستین در مقایسه با گلوکزامین کاهش معناداری داشت (P < ۰/۰۵). همچنین مشخص شد که شاخص‌های درد به طور معناداری در گروه دلوکسیتین به مقدار بیشتری کاهش یافته است.

نتیجه‌گیری: دولوکستین به طور قابل توجهی شدت درد را در امتیازدهی WOMAC کاهش یافته نشان می‌دهد و می‌تواند به عنوان یک درمان پیشنهادی برای درد استئوآرتریت در نظر گرفته شود.

واژگان کلیدی: دولوکستین؛ درد استئوآرتریت، درد؛ گلوکوزامین؛ WOMAC

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Farsad F, Davoudi Z, Delkash P, Ahmadzadeh A. Comparison of the Analgesic Effect of Glucosamine Sulfate with Duloxetine in Patients with Knee Osteoarthritis. Pejouhesh dar Pezeshki. 2023;47(2):1-11.

*نویسنده مسئول مکاتبات: زهرا داودی؛ آدرس پست الکترونیکی: dr.daavoudi@sbmu.ac.ir
گروه غدد درون‌ریز بالغین، دانشکده پزشکی، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

CC BY NC

مقدمه

استئوآرتریت یک بیماری مزمن شایع سیستم عضلانی اسکلتی است. تقریباً ۱۵ درصد از جمعیت هر جامعه از استئوآرتریت رنج می‌برند. خطر استئوآرتریت زانو در مردان و زنان میانسال تقریباً ۵۰درصد است (۲-۱). افزایش بروز استئوآرتریت با افزایش سن یکی از عوامل کاهش سلامت جسمانی است. علایم استئوآرتریت شامل درد و محدودیت حرکتی بوده که زمینه‌ساز تبدیل استئوآرتریت به یک عامل ناتوان‌کننده در جمعیت مسن می‌شود (۳). اکثر بیماران مبتلا به استئوآرتریت به صورت سرپایی درمان می‌شوند (۵-۴). در حال حاضر، اقدام‌های متداول در بیماران مبتلا به استئوآرتریت شامل اقدامات دارویی و غیر دارویی با رویکرد گام به گام است. در رویکرد درمان دارویی نخستین قدم معمولاً تجویز استامینوفن است.در صورت ناکافی‌بودن اثر ضد درد استامینوفن، در مرحله بعد می‌توان داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) تجویز کرد. در گام‌های بعدی می‌توان از ترامادول یا سایر مواد مخدر استفاده کرد. اگرچه اثربخشی درمان دارویی تسکین درد محدود بوده است و اکثر بیماران با وجود مصرف دارو درد را بیان می‌کنند (۱۰-۶). علاوه بر داروهای یاد شده، با توجه به عوارض جدی در بعضی موارد برای افراد سالمند منع مصرف دارند.

بنابراین نیاز به درمان با ضد درد مؤثرتر یا یک رویکرد درمانی جدید وجود دارد، زیرا هیچ درمانی برای تأخیر یا توقف فرآیند استئوآرتریت وجود ندارد. البته جراحی تعویض مفصل، یک استثنا است؛ اگرچه این مداخله با اثرگذاری محدود، هزینه‌بر بوده و همیشه به نتایج رضایت‌بخش برای بیماران منجر نمی‌شود (۳، ۱۱). درصورت شکست درمان‌های رایج فعلی، یک داروی مؤثر و نسبتاً ایمن می‌تواند کیفیت زندگی بیماران با درد مزمن را بهبود بخشیده و علاوه بر حفظ کیفیت زندگی به تاخیر بالقوه در نیاز به تعویض مفصل و جراحی‌های اصلاحی دیگر منجر شود. در حال حاضر، چندین کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده، اثربخشی دوزهای کم دولکستین را برای درمان درد استئوآرتریت در مقایسه با دارونما تأیید کرده‌اند (اثر بالینی دوز ۰/۴ تا ۰/۵ برای درد استئوآرتریت و دوز ۰/۶ برای معلولیت و ناتوانی) (۱۳-۱۲). آخرین دستورالعمل‌ها از انجمن بین‌المللی تحقیقات استئوآرتریت (OARSI) به استفاده از دولکستین برای کنترل درد غیر جراحی زانو توصیه کرده است (۸).

از سوی دیگر، گلوکوزامین رایج‌ترین درمان جایگزین برای استئوآرتریت بوده و اثر مشابهی با دارونما در کنترل درد در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی داشته است. درمقایسه با مطالعه‌های با بودجه‌های تجاری، مطالعه‌های مستقل اثر کمتری از این دارو را نشان داده است. در یک مطالعه مداخله‌ای روی بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو گلوکوزامین/کندرویتین نسبت به دارونما تأثیر معنی داری در کاهش درد نداشت (کاهش درد تا ۲۰ درصد) (۱۴). شواهد تأثیر احتمالی این دارو به صورت اصلاح ساختاری (مانند کاهش یا متوقف کردن پیشرفت از دست رفتن غضروف و سایر تغییرهای ساختاری در مفصل) هنوز تأیید نشده و یافته‌ها متناقض است (۱۶-۱۵).

با توجه به مطالب بالا و اهمیت شناخت و ارائه استراتژی‌های درمان جدید برای بهبود استئوآرتریت زانو، مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر دولکستین و گلوکوزامین بر کاهش درد و بهبود عملکرد در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو مراجعه‌کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان لقمان حکیم از بهمن ماه ۱۳۹۶ تا پایان مهرماه ۱۳۹۷ انجام شد.

روش کار

طراحی مطالعه و شرکت کنندگان:

این کارآزمایی بالینی کنترل‌شده تصادفی آینده نگر برای مقایسه اثر ضد درد دولکستین (گروه تجربی) و گلوکزآمین سولفات (گروه شاهد) برای بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو طراحی شد. این پژوهش موفق به دریافت کد اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی شده است (IR.SBMU.MSP.REC.1397.15).

از بهمن ماه ۱۳۹۶ تا پایان مهرماه ۱۳۹۷، بیماران مرد و زن با سن بیش از ۴۰ سال که با شکایت درد زانو ناشی از استئوآرتریت به درمانگاه روماتولوژی مراجعه کرده و استئوآرتریت حداقل در یک زانو با استفاده از تصاویر رادیوگرافی

تأیید شده بود در مطالعه شرکت کردند. تشخیص استئوآرتریت بر اساس وجود معیارهای زیر انجام شد:

۱) بدتر شدن درد با فعالیت و بهتر شدن آن با استراحت، ۲) سن بیش از ۴۵ سال، ۳) سفتی صبحگاهی کمتر از ۳۰ دقیقه، ۴) بزرگ شدن مفصل استخوانی در گرافی و ۵) محدودیت در دامنه حرکت (۱۷).

برای ورود به مطالعه رضایت آگاهانه مصوب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی از همه شرکت‌کنندگان دریافت شد.

معیار ورود به مطالعه درد و ناراحتی در بیشتر روزهای سه ماه گذشته در زانوی آسیب دیده بوده است. طراحی کارآزمایی در این مطالعه ساده و کاربردی بوده و شامل بیمارانی با طیف وسیعی از شدت درد و درجه‌های مختلفی از تظاهرات رادیولوژی در مفصل مبتلا بوده است. بیماری استئوآرتریت زانو بود. بیماران در صورت داشتن هر یک از معیارهای زیر از مطالعه خارج می‌شدند:

شاخص توده بدنی (BMI) بالاتر از ۴۰ کیلوگرم بر مترمربع، تشخیص آرتریت التهابی یا یک اختلال خود ایمنی، سابقه درمان‌های تهاجمی زانوی مورد نظر در سه ماه گذشته یا تعویض مفصل زانوی مورد نظر در هر زمان، تجزیه و تحلیل مایع مفصلی (مایع سینوویال) اولیه که نشان‌دهنده تشخیصی غیر از استئوآرتریت باشد، بیمار غیر سرپایی یا وابسته به عصا یا واکر؛ وجود اختلال های روانپزشکی از جمله اختلال افسردگی اساسی (شناسایی شده با استفاده از مصاحبه بین‌المللی عصب روانپزشکی)، مواجهه قبلی با دلوکستین؛ حاملگی یا شیردهی در زمان مطالعه (برای بیماران زن)، سابقه سوء مصرف یا وابستگی به مواد مخدر؛ وجود شرایط پزشکی جدی و خاص یا سابقه تشنج‌های مکرر، گلوکوم با زاویه باریک (محدود) کنترل نشده، دارای آسیب حاد کبد یا سیروز شدید، حساسیت تأیید شده به دلوکستین یا هر یک از مواد غیر فعال و واکنش‌های آلرژیک مکرر یا شدید به چندین دارو.

در مجموع ۶۰ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو در این مطالعه وارد شدند. در گروه گلوکزامین، گلوکزامین سولفات ۱۰۰۰ میلی‌گرمی به صورت کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی دو بار در روز به مدت شش هفته مصرف شد. در گروه دلوکستین، دلوکستین ۶۰ میلی‌گرم روزانه به مدت شش هفته مصرف شد. گفتنی است بیماران دو گروه از لحاظ سن، مدت تشخیص استئوآرتریت، شاخص توده بدنی، مدت درد و جنسیت یکسان هستند.

حجم نمونه:

حجم نمونه بر اساس میزان تغییر در درد بیمار (Back Pain) و بر اساس مقاله Ferreira GE و همکاران (۱۸) محاسبه شده است.

بر این اساس، حداقل حجم نمونه در هر گروه باید ۲۹ بیمار باشد.

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \times (S_{diff}^2)}{d^2}$$

α = خطای نوع اول = ۵٪

β-۱ = توان آزمون = ۹۰٪

n = حجم نمونه = ۲۹

Sdiff = انحراف معیار مقدار درد کاهش‌یافته = ۱/۱۷

d = تفاوت مشاهده شده (مقدار کاهش درد) که از لحاظ بالینی ارزشمند است = ۰/۷

داروی آزمایشی برای هر شماره تصادفی توسط سازنده بسته‌بندی و برچسب‌گذاری و در بخش داروخانه بیمارستان که مسئول توزیع دارو در هر ویزیت بعدی بود، نگهداری شد. بسته‌بندی و ظاهر گلوکزامین و دولوکستین یکسان بود. تخصیص بر اساس عددهای تصادفی از قبل تعیین شد و از بیماران، محقق داروساز و پرستار پژوهشگر که بیماران شرکت‌کننده را جذب و ارزیابی کردند، نوع داروی مصرفی توسط هر بیمار بعد از پایان دوره پیگیری مشخص شد.

به همه شرکت‌کنندگان اجازه داده شد که داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی موجود (NSAID) خود را ادامه دهند و از تغییر دوز یا دارو در طول مطالعه خودداری کنند. استفاده از NSAIDها در هر ارزیابی پیگیری ثبت شد. بیماران اجازه دسترسی به پاراستامول یا سایر مسکن‌های ساده اختصاصی یا تجویز شده داشتند و گزارش استفاده از داروها با استفاده از

دفترچه اختصاصی هر بیمار در هر بار پیگیری، ارزیابی و ثبت شد. پایبندی به داروی آزمایشی با استفاده از شمارش کپسول برگشتی در هر ویزیت پیگیری شد.

اندازه‌گیری پیامد و پیگیری بیماران (در طول مدت مطالعه):

بیماران پس از شش هفته ارزیابی شدند. برای ارزیابی فعالیت عملکردی از شاخص استئوآرتریت WOMAC استفاده شد (۹). شاخص عملکردی WOMAC طیفی از نمره‌های از ۰ تا ۶۸ را ایجاد می کند که صفر نشان‌دهنده نبود ناتوانی عملکردی و ۶۸ نشان‌دهنده دشواری شدید در انجام وظایف روزمره زندگی است. مقیاس‌های کوچکتر درد و سفتی WOMAC به ترتیب دارای نمره‌های ۲۰-۰ و ۸-۰ بودند که صفر نشان‌دهنده نبود درد یا سفتی است.

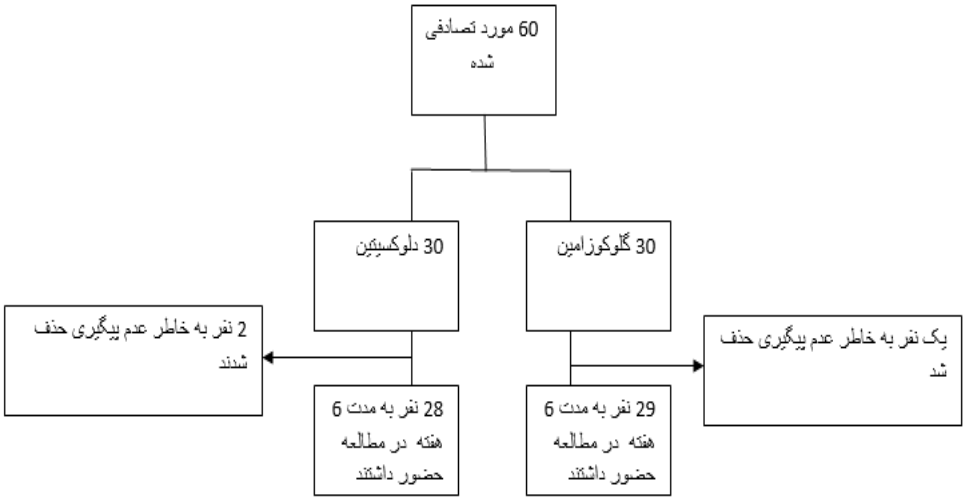
استفاده از ضد درد و پایبندی به داروهای آزمایشی در هر ارزیابی در طول مدت مطالعه (پیگیری) ثبت شد. عوارض جانبی، ترک بیمار و بیماری‌های مسری همراه مطابق با دستورالعمل‌ها ثبت شد. پرستار محقق در هر ویزیت همه اندازه‌گیری‌های مطالعه را بدون اگاهی از نوع داروی مصرفی به طور کامل انجام داد.

تحلیل آماری:

میانگین و انحراف معیار برای آمار توصیفی داده‌های کمی و فراوانی و درصد برای آمار توصیفی داده‌های کیفی گزارش شد. برای مقایسه متغیرهای کمی پیوسته بین دو گروه مورد مطالعه از آزمون t مستقل یا آزمون معادل غیر پارامتریک یو من ویتنی (بسته به آزمون کولموگروف اسمیرنوف مبتنی بر وضعیت توزیع داده‌ها) استفاده شد, و برای مقایسه مقادری قبل و بعد از آزمون تی زوجی استفاده شد. برای بررسی رابطه بین متغیرهای اسمی از آزمون کای اسکوار و یا آزمون دقیق فیشر (بسته به وضعیت توزیع داده‌ها) استفاده شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS 26 تجزیه و تحلیل شد. سطح معناداری ۵ درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۷۳ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو که واجد شرایط شرکت در مطالعه ما بودند، ۱۳ بیمار از مطالعه خارج شدند و ۶۰ بیمار در این مطالعه وارد شدند (دلوکستین = ۳۰، گلوکزامین سولفات = ۳۰). در ۶ هفته، دو بیمار در گروه دلوکستین و یک بیمار در گروه گلوکزامین سولفات از مطالعه حذف شدند (به دلیل عدم پیگیری) و ۲۸ بیمار در گروه دلوکستین و ۲۹ بیمار در گروه گلوکزامین سولفات مطالعه را تکمیل کردند (شکل ۱).



شکل ۱- نمودار گروه‌های مطالعه و نحوه تخصیص شرکت‌کنندگان

یافته‌های دموگرافیک در جدول ۱ نشان داد که میانگین سنی بیماران در گروه دلوکستین برابر با ۰/۳ ± ۶۵/۴۷ سال و در گروه گلوکوزامین برابر با ۰/۴ ± ۶۵/۵۵ سال بود (P-value = ۰/۳۸۴). در گروه دلوکسین تعداد ۱۷ (۶۰/۸

درصد) زن و تعداد ۱۱ (۳۹/۲ درصد) مرد داشتیم. در گروه مقابل این تعداد به ترتیب برابر با ۱۹ (۶۵/۵ درصد) زن و ۱۰ (۳۴/۵ درصد) مرد می‌باشد (P-value = ۰/۹۱). مشخصات دموگرافیک همان‌طور که نشان داده شده در دو گروه همسان بود (p > ۰/۰۵) جدول ۱ ویژگی‌های پایه بیماران در هر دو گروه را نشان می‌دهد.

میانگین مدت تشخیص استئوآرتریت در گروه دلوکسیتین برابر با ۰/۱۵ ± ۴/۸۰ و در گروه گلوکوزامین برابر با ۰/۱ ± ۴/۸۰ می‌باشد (P-value = ۰/۹۹۹). میانگین متغیر شاخص توده بدنی و مدت درد نیز بین دو گروه اختلاف معناداری نداشت (P-value BMI = ۰/۹۲۳)، (P-value Pain duration index = ۰/۵). که P-valueهای غیر معنادار نشان‌دهنده مشابه‌سازی دو گروه از لحاظ اطلاعات پایه‌ای می‌باشد.

جدول ۱- ویژگی‌های پایه دو گروه

متغیرها		دلوکسیتین N = ۲۸	گلوکوزامین سولفات N = ۲۹	P-value
سن		۶۵/۴۷ ± ۰/۳	۶۵/۵۵ ± ۰/۴	۰/۳۸۴*
مدت تشخیص استئوآرتریت		۴/۸۰ ± ۰/۱۵	۴/۸۰ ± ۰/۱	۰/۹۹۹*
شاخص توده بدنی		۲۹/۶۵ ± ۰/۴	۲۹/۶۶ ± ۰/۴	۰/۹۲۳*
مدت درد		۸ ± ۰/۶	۸ ± ۰/۷	۰/۹۹۹*
جنسیت	زن	۱۷ (۶۰/۸ درصد)	۱۹ (۶۵/۵ درصد)	۰/۹۱*
	مرد	۱۱ (۳۹/۲ درصد)	۱۰ (۳۴/۵ درصد)	

***P-value based on T-test**
****P-value based on fisher Exact test**

در جدول ۲ به بررسی مقادیر قبل و بعد از مداخله برای WOMAC (درد، سفتی، عملکرد و نمره‌های کل) در گروه‌های دلوکستین و گلوکزامین سولفات پرداخته شد و P-value مقایسه بین دو گروه در هر دو حالت قبل از مداخله و بعد از مداخله محاسبه شد. تفاوت آماری معناداری بین دو گروه قبل از مداخله یافت نشد (P-value > ۰/۵). اما پس از شش هفته، تمام نمره‌های ابعاد WOMAC در گروه دلوکستین در مقایسه با گروه گلوکزامین سولفات به طور معناداری پایین‌تر بود (P-value < ۰/۰۵).

جدول ۲- مقایسه نمرات WOMAC قبل و بعد از مداخله جداگانه بین دو گروه مطالعه

نمره ابعاد قبل از مداخله	دلوکسیتین	گلوکوزامین سولفات	P-value*
درد (۲۰-۰)	۸/۹ ± ۰/۹	۸/۷۵ ± ۰/۷	۰/۲۲
سفتی/سختی (۸-۰)	۳/۴۵ ± ۰/۷	۳/۳۵ ± ۰/۳	۰/۷۳
عملکرد (۶۸-۰)	۳۳/۲۵ ± ۰/۶	۳۲/۷ ± ۰/۴	۰/۲۰
کل	۴۵/۲۴ ± ۰/۵	۴۵/۳ ± ۰/۴	۰/۸۶
نمره ابعاد بعد از مداخله	دلوکسیتین	گلوکوزامین سولفات	
درد (۲۰-۰)	۵/۳۶ ± ۰/۱	۷/۴ ± ۰/۵	<۰/۰۰۱
سفتی/سختی (۸-۰)	۲/۰۸ ± ۰/۲	۲/۹۲ ± ۰/۸	۰/۰۰۶
عملکرد (۶۸-۰)	۲۷/۳۰ ± ۰/۶	۳۲/۷ ± ۰/۴	۰/۰۰۳
کل	۳۷/۳۸ ± ۰/۱	۴۰/۷۵ ± ۰/۲	۰/۰۰۳
مصرف روزانه NSAID (میلی‌گرم)	۳۱۸/۳۳ ± ۱۶	۸۱۰/۰ ± ۳۵	۰/۰۰۱

***P-value based on T-test or Mann Whitney**

در جدول ۳ به مقایسه همین مقادیر قبل و بعد از مداخله به تفکیک برای هر گروه پرداخته شد. همان‌طور که در جدول ۳ نشان داده شده است، پیشرفت نمره WOMAC در گروه دلوکستین در تمام ابعاد مشاهده شد (P-value < ۰/۰۵)، در حالی که در گروه گلوکزامین سولفات چنین تمایلی مشاهده نشد (P-value > ۰/۰۵). میانگین نمره درد، سفتی/ سختی و عملکرد به ترتیب در گروه دلوکسین قبل از مداخله برابر با ۰/۹ ± ۸/۹، ۰/۷ ± ۳/۴۵، ۰/۶ ± ۳۳/۲۵ بود که بعد از مداخله به طور معناداری به ترتیب به مقادیر ۰/۱ ± ۵/۳۶، ۰/۱ ± ۶/۳۶، ۰/۶ ± ۲۷/۳۰ کاهش یافت. مقادیر P-value برای درد کمتر از ۰/۰۰۱، برای سفتی/ سختی برابر با ۰/۰۰۶ و برای عملکرد برابر با ۰/۰۰۳ می‌باشد.

میانگین نمره کلی نیز در این گروه قبل از مداخله برابر با ۰/۵ ± ۴۵/۲۴ و بعد از مداخله برابر به ۰/۱ ± ۳۷/۳۸ کاهش یافت (P-value = ۰/۰۰۷).

همچنین مقدار میانگین مصرف روزانه NSAID در بین دو گروه اختلاف آماری معناداری داشت. این میانگین در گروه دلوکسیتین برابر با ۱۶ ± ۳۱۸/۳۳ و در گروه گلوکوزامین سولفات برابر با ۰/۳۵ ± ۸۱۰/۰ بود (P-value = ۰/۰۰۱).

جدول ۳- مقایسه نمره‌های WOMAC در گروه‌های دلوکستین و گلوکزامین سولفات جداگانه قبل و بعد از مداخله (۶ هفته)

	قبل	بعد	P-value*
دلوکسیتین	-	-	-
درد (۲۰-۰)	۰/۹ ± ۸/۹	۰/۱ ± ۵/۳۶	۰/۰۱۲
سفتی/سختی (۸-۰)	۰/۷ ± ۳/۴۵	۰/۲ ± ۲/۰۸	۰/۰۳۵
عملکرد (۶۸-۰)	۰/۶ ± ۳۳/۲۵	۰/۶ ± ۲۷/۳۰	۰/۰۰۱
کل	۰/۵ ± ۴۵/۲۴	۰/۱ ± ۳۷/۳۸	۰/۰۰۷
گلوکوزامین سولفات	-	-	-
درد (۲۰-۰)	۰/۷ ± ۸/۷۵	۰/۵ ± ۷/۴	۰/۰۵
سفتی/سختی (۸-۰)	۰/۳ ± ۳/۳۵	۰/۸ ± ۲/۹۲	۰/۲۶
عملکرد (۶۸-۰)	۰/۴ ± ۳۲/۷۰	۰/۴ ± ۳۲/۷۰	۰/۲۳
کل	۰/۴ ± ۴۵/۳۰	۰/۲ ± ۴۰/۷۵	۰/۰۶

***P-value based on paired T-test or**

در جدول ۴ به بررسی و مقایسه تغییر قبل و بعد از درمان در بین دو گروه پرداخته شد. همان‌طور که مشخص است شاخص‌های درد به طور معناداری در گروه دلوکسیتین به مقدار بیشتری کاهش یافته است.

جدول ۴- بررسی و مقایسه تغییر قبل و بعد از درمان در بین دو گروه

شاخص درد	تغییر قبل و بعد از مداخله در گروه دلوکسیتین	تغییر قبل و بعد از مداخله در گروه گلوکوزامین سولفات	P-value
درد (۲۰-۰)	-۰/۱۶۸ ± -۳/۵۴	-۰/۱۶۱ ± -۱/۳۵	<۰/۰۰۱
سفتی/سختی (۸-۰)	-۰/۱۳۵ ± -۱/۳۷	-۰/۱۶۱ ± -۰/۴۳	<۰/۰۰۲
عملکرد (۶۸-۰)	-۰/۱۵۹ ± -۵/۹۵	۰/۱۰۶ ± ۰	<۰/۰۰۳
کل	-۰/۰۹۵ ± -۷/۸۶	-۰/۰۸۳ ± -۴/۵۵	<۰/۰۰۴

***P-value based on T-test**

بحث

تحقیق ما نشان داده که داروی گلوکزامین بهتر از داروی دولوکستین بر درد مبتلایان اثر گذاشت. گلوکزامین رایج‌ترین مکمل برای بیماران مبتلا به استئوآرتریت است. در کارآزمایی‌های تصادفی و کنترل‌شده، دارونما و گلوکزامین اثر مشابه داشتند (۸). یک تحقیق مداخله‌ای روی آرتریت با گلوکزامین/ کندرویتین تأثیر ناچیز گلوکزامین را در مقایسه با دارونما بر کاهش درد زانو (تا ۲۰ درصد) نشان داد (۱۴).

Litwic و همکاران در بررسی اثر گلوکزامین بر علایم استئوآرتریت دریافتند که گلوکزامین هیچ اثر قابل توجهی بر علایم این بیماران از جمله درد، سفتی و حرکت در عرض ۲۴ هفته نداشت (۳). نتیجه مشابهی توسط Hughes و همکاران به دست آمد، آنها دریافتند که استفاده از گلوکزامین تفاوت قابل توجهی در کاهش علایم استئوآرتریت در مقایسه با دارونما ایجاد نمی‌کند (۱۹). Raynauld و همکاران این یافته را در یک مطالعه بلندمدت سه ساله تأیید کردند و اظهار داشتند که استفاده از گلوکزامین تأثیر قابل توجهی بر کنترل طولانی‌مدت درد در بیماران مبتلا به استئوآرتریت ندارد (۲۰). در مطالعه حال حاضر دیده شد که بر اساس شاخص WOMAC در گروه گلوکزامین سولفات، تنها در زیر گروه درد این شاخص در سطح مرزی (P = ۰/۰۵). تفاوت آماری معناداری قبل و بعد از مصرف دارو وجود داشت و در واقع این دارو قبل و بعد از مصرف نتوانست تفاوت معناداری در کاهش درد ایجاد کند که از این نظر مشابه مطالعه‌هایی است که به این نتیجه رسیدند که گلوکوزامین سولفات تأثیر چشمگیری بر کاهش درد بیماران مبتلا به استئوآرتریت ندارد.

درد استئوآرتریت تنها به دلیل درد ناشی از التهاب، تخریب و بازسازی بافت مفصلی در نظر گرفته می‌شد. اگرچه، اکنون تأیید شده است که در استئوآرتریت علاوه بر درد، حساسیت محیطی ناشی از عوامل التهابی موضعی و حساسیت درد مرکزی نیز مشاهده می‌شود (۲۱). درد شدید، مکرر یا طولانی‌مدت می‌تواند به افزایش تحریک‌پذیری مدارهای درد در سیستم عصبی مرکزی شود (۲۲). به طور معمول، مسیرهای بازدارنده نزولی ساقه مغز، درد را با ترشح نوراپی نفرین و سروتونین پردازش می‌کنند. این مسیرهای مهاری ممکن است در بیماران مبتلا به استئوآرتریت مختل شود (۲۲). نبود مسیرهای بازدارنده نزولی به حساسیت مرکزی بیشتر در استئوآرتریت کمک می‌کند. حساسیت درد مرکزی در بیشتر بیماران (۳۷-۳۰٪) با درد مزمن ناشی از استئوآرتریت مشاهده می‌شود (۲۴-۲۳)، به طوری که به داروهای ضد درد فعلی پاسخ ضعیفی می‌دهد و نیاز به درمان با داروهای با اثر مرکزی دارد. دلوکستین یک مهارکننده بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین است که به طور مستقیم با افزایش مسیرهای بازدارنده نزولی عمل می‌کند.

در مطالعه ای توسط Itoh و همکاران در سال ۲۰۲۱، دلوکستین به طور قابل توجهی در کاهش درد بیماران پس از چهار هفته مؤثر بود (۲۵). یکی دیگر از یافته‌های بالینی در سال ۲۰۲۱ نشان داد که دلوکستین همچنین می‌تواند به عنوان یک مسکن مؤثر پس از عمل جراحی تعویض زانو (TKR) استفاده شود (۲۶). به طور کلی، مطالعه‌های همزمان مانند مطالعه ما، اثربخشی و عملکرد دلوکستین را در استئوآرتریت زانو قابل قبول دانسته‌اند (۱۸، ۲۸-۱۷).

نتایج مطالعه حال حاضر نشان‌دهنده تأثیر دولوکستین به عنوان یک مهارکننده بازجذب سروتونین- نوراپی نفرین (SNRI) در درد استئوآرتریت زانو بود. Sullivan و همکاران در یک مطالعه ۱۰ هفته‌ای روی بیمارانی که به دنبال درد زانو ناشی از استئوآرتریت به طور چشمگیری کاهش فعالیت داشتند، نشان داد که استفاده از دولوکستین با دوز ۶۰ میلی‌گرم در روز می‌تواند عملکرد زانو در این بیماران را بهبود بخشد (۲۹). در مطالعه حال حاضر نیز دیده شد که استفاده از دلوکستین ۶۰ میلی‌گرم به صورت روزانه برای شش هفته به طور معناداری سبب کاهش معیارهای زیرگروه شاخص WOMAC از جمله درد و محدودیت حرکت شد، اما این بهبود در شاخص WOMAC در گروهی که از گلوکزامین سولفات = به صورت کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی دو بار در روز به مدت شش هفته استفاده می‌کردند، دیده نشد. از نظر تاثیر دلوکستین، مطالعه ما نتایج مشابهی با مطالعه Sullivan و همکاران همکاران داشت،

اما بر اساس مطالعه ما، دلوکستین حتی در دوره کمتر مصرف دارو (شش هفته در مقابل ۱۰ هفته) نیز بر بهبود عملکرد بیماران مبتلا به استئوآرتریت مؤثر است.

همچنین چندین کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده، اثربخشی دوزهای پایین دولوکستین را در درمان درد استئوآرتریت تأیید کرده‌اند (اثر بالینی ۰/۵-۰/۴ برای درد در (۳۱-۳۰) و ۰/۶ برای ناتوانی (۱۲) در مقایسه با دارونما). آخرین دستورالعمل‌های انجمن بین‌المللی تحقیقات استئوآرتریت (OARSI)، دلوکستین را برای مدیریت غیرجراحی استئوآرتریت زانو توصیه می‌کند (۸). نتایج مطالعه دیگری توسط Abou- Raya و همکاران اثر دلوکستین را بر درد در استئوآرتریت زانو در مدت ۱۶ هفته نشان داده است (۳۰). در مطالعه ما نیز مانند مطالعه‌های گفته شده، دلوکستین سبب بهبود معناداری در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو شد. از مزایای مطالعه ما نسبت به مطالعه‌های گفته شده این بود که بر اساس مطالعه ما، دوره کوتاه‌تر مصرف دلوکستین نیز تأثیر چشمگیر خود را بر کاهش درد و بهبود عملکرد در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو دارد.

علاوه بر کاهش درد زانو، استفاده از دلوکستین می‌تواند نیاز به NSAIDها را در بیماران مبتلا به استئوآرتریت کاهش دهد (۳۳، ۳۱). مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۱ بیان کرد که استفاده از دلوکستین به عنوان مسکن و مهارکننده بازجذب سروتونین می‌تواند در کاهش مشکلات بیماران مؤثر باشد، اما باید دوز دارو در نظر گرفته شود (۳۴). مطالعه دیگری در سال ۲۰۲۱ نشان داد که دلوکستین از نظر اقتصادی برای بیماران استئوآرتریت زانو نیز مقرون به صرفه است. آنها گزارش دادند که دلوکستین یک داروی مقرون به صرفه برای استئوآرتریت زانو و برای افرادی مناسب است که درد متوسط یا درد شدید دارند یا نمی‌خواهند تحت عمل جراحی مفصل زانو قرار گیرند (۳۵). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اثر ضد درد دلوکستین به مدت شش هفته معنادار بود و عوارض قابل توجهی مشاهده نشد و همچنین بیماران گروه دلوکستین، میزان مصرف NSAID کمتری داشتند

نتیجه‌گیری و پیشنهادات

با توجه به نتایج این تحقیق و مطالعه‌های مشابه می‌توان نتیجه گرفت که مصرف دلوکستین تأثیر بسزایی در تسکین علایم بیماران استئوآرتریت دارد و در مقایسه با گلوکزامین می‌تواند داروی مأثری برای تسکین درد بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو باشد. مصرف دلوکستین سبب بهبود در علایم درد، سفتی/ سختی و عملکرد مفصل زانو می شود و می‌توان از آن در کاهش درد و بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو استفاده کرد. پیشهاد می‌شود در آینده مطالعه‌های بیشتری برای ارزیابی اثربخشی طولانی‌مدت و به ویژه ایمنی دلوکستین در درمان استئوآرتریت انجام شود. همچنین، مطالعه‌های کارآزمایی بالینی با بازوهای درمانی متعدد برای یافتن دوز مطلوب مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل بخشی از پایان‌نامه شماره D2723 خانم پریسا دلکش برای دریافت درجه فوق تخصص در رشته روماتولوژی از دانشکده پزشکی دانشگاه شهید بهشتی بود.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بررسی و با کد اخلاق IR.SBMU.MSP.REC.1397.15 ثبت شده است.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

References

1. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, Al-Daghri NM, Herrero-Beaumont G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Seminars in arthritis and rheumatism. 2019;49(3):337-50.

2. Uchio Y, Enomoto H, Ishida M, Tsuji T, Ochiai T, Konno S. Safety and efficacy of duloxetine in Japanese patients with chronic knee pain due to osteoarthritis: an open-label, long-term, Phase III extension study. Journal of pain research. 2018;11:1391-403.

3. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. British medical bulletin. 2013;105:185-99.

4. Mitchell HL, Carr AJ, Scott DL. The management of knee pain in primary care: factors associated with consulting the GP and referrals to secondary care. Rheumatology (Oxford, England). 2006;45(6):771-6.

5. Uchio Y, Enomoto H, Alev L, Kato Y, Ishihara H, Tsuji T, Ochiai T, Konno S. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial of duloxetine in Japanese patients with knee pain due to osteoarthritis. Journal of pain research. 2018;11:809-21.

6. Abdel Shaheed C, Ferreira GE, Dmitritchenko A, McLachlan AJ, Day RO, Saragiotto B, Lin C, Langendyk V, Stanaway F, Latimer J, et al. The efficacy and safety of paracetamol for pain relief: an overview of systematic reviews. The Medical journal of Australia. 2021;214(7):324-31.

7. da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes AW, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(9):Cd003115.

8. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis and cartilage. 2008;16(2):137-62.

9. Conaghan PG, Porcheret M, Kingsbury SR, Gammon A, Soni A, Hurley M, Rayman MP, Barlow J, Hull RG, Cumming J, et al. Impact and therapy of osteoarthritis: the Arthritis Care OA Nation 2012 survey. Clinical rheumatology. 2015;34(9):1581-8.

10. Zhang Z, Huang C, Cao Y, Mu R, Zhang MC, Xing D, Fan D, Ding Y, Guo J, Hou Y, et al. 2021 revised algorithm for the management of knee osteoarthritis-the Chinese viewpoint. Aging clinical and experimental research. 2021.

11. Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R, Blom A, Dieppe P. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. BMJ Open. 2012;2(1):e000435.

12. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, Berenbaum F, Blanco FJ, Conaghan PG, Doménech G, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(1):37-44.

13. 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.

14. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, Bradley JD, Bingham CO, 3rd, Weisman MH, Jackson CG, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. The New England journal of medicine. 2006;354(8):795-808.

15. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Orthop Surg Res. 2018 Jul 06;13(1):170.

16. Williams C, Ampat G. Glucosamine Sulfate. [Updated 2022 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.

17. De Laroche R, Simon E, Suignard N, Williams T, Henry MP, Robin P, Abgral R, Bourhis D, Salaun PY, Dubrana F, Querellou S. Clinical interest of quantitative bone SPECT-CT in the preoperative assessment of knee osteoarthritis. Medicine (Baltimore). 2018 Aug;97(35):e11943

18. Ferreira GE, McLachlan AJ, Lin CC, Zadro JR, Abdel-Shaheed C, O'Keeffe M, Maher CG. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of back pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2021;372:m4825

19. Hughes R, Carr A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. Rheumatology (Oxford, England). 2002;41(3):279-84.

20. Raynauld JP, Pelletier JP, Abram F, Dodin P, Delorme P, Martel-Pelletier J. Long-Term Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on the Progression of Structural Changes in Knee Osteoarthritis: Six-Year Followup Data From the Osteoarthritis Initiative. Arthritis care & research. 2016;68(10):1560-6.

21. Schaible HG. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. Current rheumatology reports. 2012;14(6):549-56.

22. Mease PJ, Hanna S, Frakes EP, Altman RD. Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. J Rheumatol. 2011;38(8):1546-51

23. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, Gagliese L, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 2013;21(9):1236-42.

24. Lluch E, Torres R, Nijs J, Van Oosterwijck J. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review. European journal of pain (London, England). 2014;18(10):1367-75.

25. Itoh N, Tsuji T, Ishida M, Ochiai T, Konno S, Uchio Y. Efficacy of duloxetine for multisite pain in patients with knee pain due to osteoarthritis: An exploratory post hoc analysis of a Japanese phase 3 randomized study. Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association. 2021;26(1):141-8.

26. Wang S, Wang W, Shao L, Ling J. Efficacy and safety of duloxetine for postoperative pain after total knee arthroplasty in centrally sensitized patients: study protocol for a randomized controlled trial. BMC Musculoskelet Disord. 2021;22(1):316

27. Gao SH, Huo JB, Pan QM, Li XW, Chen HY, Huang JH. The short-term effect and safety of duloxetine in osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019;98(44):e17541

28. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. Jama. 2021;325(6):568-78.

29. Sullivan MD, Bentley S, Fan MY, Gardner G. A single-blind, placebo run-in study of duloxetine for activity-limiting osteoarthritis pain. J Pain. 2009;10(2):208-13.

30. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Helmii M. Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial. Age and ageing. 2012;41(5):646-52.

31. Chappell AS, Desaiah D, Liu-Seifert H, Zhang S, Skljarevski V, Belenkov Y, Brown JP. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. Pain practice : the official journal of World Institute of Pain. 2011;11(1):33-41.

32. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, Berenbaum F, Blanco FJ, Conaghan PG, Doménech G, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(1):37-44

33. Frakes EP, Risser RC, Ball TD, Hochberg MC, Wohlreich MM. Duloxetine added to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee pain due to osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin. 2011;27(12):2361-72.

34. van den Driest J, Schiphof D, Koffeman A, Koopmanschap M, Bindels P, Bierma-Zeinstra S. No added value of duloxetine for patients with chronic pain due to hip or knee osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 2021;29:S66-S7.

35. Sullivan JK, Huizinga J, Edwards RR, Hunter DJ, Neogi T, Yelin E, Katz JN, Losina E. Cost-effectiveness of duloxetine for knee OA subjects: the role of pain severity. Osteoarthritis and cartilage. 2021;29(1):28-38.