

بررسی تاثیر رژیم دو دارویی گلوکزآمین و کلروکین در مقایسه با رژیم تک دارویی گلوکزآمین در درمان استئوآرتریت زانو

دکتر مارینا جستان مرنی¹، دکتر فرهاد پورفرزی²، دکتر یاشار محرم زاد³

¹ استادیار روماتولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، ایران

² نویسنده مسئول: استادیار پزشکی اجتماعی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، ایران E-mail: f.pourfarzi@arums.ac.ir

³ پزشک عمومی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، ایران

چکیده

هدف: مقایسه تاثیر بالینی رژیم درمانی دو دارویی گلوکزآمین و کلروکین با رژیم تک دارویی گلوکزآمین در درمان بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو.

روش کار: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده، 30 بیمار (گروه مداخله) با داروهای گلوکزآمین و کلروکین و 25 بیمار (گروه کنترل) تنها با داروی گلوکزآمین به مدت 12 هفته تحت درمان قرار گرفتند. از شاخص WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) جهت ارزیابی تاثیر درد بر عملکرد بیماران استفاده شد.

یافته ها: میانگین امتیاز شاخص WOMAC در گروه مداخله در بدو ورود (3/51)، هفته ششم (1/96) و هفته دوازدهم (1/84) بود. میانگین امتیاز شاخص WOMAC در گروه کنترل در بدو ورود (3/15)، هفته ششم (2/36) و در هفته دوازدهم (2/35) بود. در هفته دوازدهم میانگین امتیاز شاخص WOMAC در گروه مداخله بطور معناداری کمتر از گروه کنترل بود (P=0/02). در بیماران مونث زیر 65 سال با BMI مساوی یا کمتر از 30 تفاوت معناداری در مداخله میانگین شاخص WOMAC در هفته دوازدهم بین دو گروه وجود داشت (P<0/05).

نتیجه گیری: رژیم دو دارویی گلوکزآمین همراه با کلروکین پس از 12 هفته تأثیر بهتری نسبت به رژیم تک دارویی گلوکزآمین در کاهش درد و بهبود عملکرد مفصلی بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو بویژه در زنان با BMI کمتر از 30 و سن کمتر از 65 سال داشت.

کلمات کلیدی: استئوآرتریت، زانو، گلوکزآمین، کلروکین، درد، کارآزمایی بالینی

دریافت: 88/5/18 پذیرش:

مقدمه

استئوآرتریت یا بیماری دژنراتیو مفاصل شایع ترین بیماری مفصلی در انسان است. در میان افراد مسن استئوآرتریت زانو شایع ترین عامل ناتوانی جسمی در کشور های پیشرفته است. تخمین زده می شود که حدود 100 هزار نفر در کشور آمریکا به دلیل استئوآرتریت هیپ یا زانو قادر به راه رفتن نیستند

[1].

گرچه ویژگی اصلی پاتولوژیک استئوآرتریت تخریب پیشرونده غضروف مفصلی می باشد، اما این بیماری تنها محدود به غضروف نمی باشد بلکه مفصل سینوویال و تمام بافت های مرتبط همچون سینوویوم، استخوان ساب کندرال را درگیر می کند. درد اصلی ترین شکایت بالینی تمامی بیماران می باشد که در ابتدای شروع بیماری با استراحت برطرف می گردد، اما بتدریج با پیشرفت بیماری درد مقاوم تر می شود. گرچه هیچ درمان قطعی برای استئوآرتریت

استئوآرتروز زانو که در طی شش ماه از بهمن 1386 الی تیر 1387 به درمانگاه روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل مراجعه کرده بودند بصورت متوالی (consecutive) انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از وجود درد مزمن زانو ناشی از استئوآرتروز، وجود کریپیتاسیون در معاینه زانو، مکنترله استئوفیت و یا اسکروز ساب کندرال و کاهش اندازه فضای مفصلی به نفع استئوآرتروز در رادیوگرافی های انجام شده از مفصل زانو، سطوح طبیعی سرمی CRP (پروتئین واکنش گر C) و ESR (سرعت سدیمانتاسیون اریتروسیت).

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: مصرف خوراکی داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID)، سابقه تروما به مفصل گرفتار، وجود سایر بیماریهای روماتولوژیک، دیابت، فشار خون بالای کنترل نشده، تزریق داخل عضلانی یا وریدی کورتیکواستروئید سیستمیک در فاصله زمانی کمتر از سه ماه قبل از ورود به مطالعه، تعویض مفصل زانو، تزریق کورتیکواستروئید داخل مفصلی تا شش ماه قبل از شروع مطالعه، تزریق هیالورونیک اسید و یا مصرف کورتون خوراکی در مدت کمتر از دو هفته قبل از شروع طرح و مصرف داروهای متوترکسات، ضد مالاریا، سولفاسالازین و یا سرکوب کننده سیستم ایمنی در مدت زمان کمتر از سه ماه تا شروع مطالعه.

تعداد 55 بیمار واجد شرایط به روش تصادفی سازی ساده با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. گروه مداخله شامل 30 بیمار بود که تحت درمان با داروهای خوراکی گلوکزامین (روزانه 750 میلی گرم) و کلروکین (یک روز در میان 150 میلی گرم) قرار گرفتند. گروه کنترل نیز شامل 25 بیمار بود که تنها داروی گلوکزامین (روزانه 750 میلی گرم) برای آنها تجویز شد.

وجود ندارد اما هدف اصلی درمان کاهش درد است. درمان های فارماکولوژیک از اصلی ترین روش های مداخله استفاده هستند که در مواردی که درمان های غیر دارویی قادر به کنترل درد نباشند، استفاده می شوند [2].

یکی از گروههای دارویی که بیش از صد سال است که در درمان بیماری های روماتولوژیک کاربرد دارد داروهای ضد مالاریا شامل کلروکین، هیدروکسی کلروکین و کوئیناکرین است [3].

در طی چهار دهه گذشته اطلاعات گسترده ای در مداخله ویزگی های بالینی این گروه دارویی (از جمله تاثیر درمانی، ایمنی دارو و بیماریهایی که داروها در آنها قابل استفاده هستند) به دست آمده است. داروهای کلروکین و هیدروکسی کلروکین در حالات خفیف بیماریهای روماتولوژیک و معمولاً به صورت ترکیب دو دارویی همراه با دارویی دیگر استفاده می شوند [4-7].

از دیگر داروهایی که امروزه به عنوان یک مکمل غذایی در بیماران مبتلا به استئوآرتروز بسیار مورد توجه قرار گرفته است گلوکزامین سولفات می باشند. این ماده از اجزای تشکیل دهنده غضروف مفصلی می باشد و کندرو سیت ها را تحریک به ترشح گلیکوزآمینوگلیکان و پروتئوگلیکان می کند [8].

در این مطالعه تصمیم گرفته شد تا تاثیر بالینی رژیم درمانی دو دارویی گلوکزامین همراه با کلروکین در کاهش درد و بهبود عملکرد بیماران مبتلا به استئوآرتروز زانو را با رژیم تک دارویی گلوکزامین مقایسه کنیم.

روش کار

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده طراحی گردید. جهت 55 بیمار مبتلا به

میانگین (\pm انحراف معیار) سن بیماران $57/3 (\pm 8/6)$ سال (حداقل 45 و حداکثر 83 سال) بود. میانگین (\pm انحراف معیار) وزن بیماران $74/7 (\pm 10/6)$ کیلوگرم (حداقل 52 و حداکثر 115 کیلوگرم) بود. درد شایع ترین شکایت بالینی بود که در تمامی بیماران وجود داشت و تورم مفصل تنها در 29 بیمار ($52/7\%$) بیماران ملاحظه شد.

36 نفر BMI زیر 30 و 19 نفر BMI بالاتر از 30 داشتند. در جدول 1 مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران به تفکیک دو گروه مداخله مطالعه نشان داده شده است. همانطور که ملاحظه می شود بغیر از عامل جنسیت هیچ اختلاف آماری معناداری بین دو گروه از لحاظ سایر متغیرهای نشان داده شده در بدو ورود به مطالعه وجود نداشته است.

جدول 1. مقایسه متغیرهای دموگرافیک و بالینی دو گروه مداخله مطالعه

P value	گروه کنترل (کلوزآمین) (25 نفر)	گروه مداخله (کلوزآمین و کلروکین) (30 نفر)	
0/001			جنس
	10 (40%)	1 (3/33%)	مرد
	15 (60%)	29 (96/67%)	زن
0/3			سن
	9 (36%)	9 (30%)	45-55
	10 (40%)	16 (53/33%)	55-65
	6 (24%)	5 (16/67%)	> 65
0/13			شاخص توده بدن
	19 (76%)	17 (56/6%)	≤ 30
	6 (24%)	13 (43/4%)	> 30
-	25 (100%)	25 (100%)	درد
0/23	11 (44%)	18 (60%)	تورم
0/62	10 (40%)	14 (46/6%)	درگیری زانوی راست
0/17	22 (88%)	22 (73/3%)	درگیری زانوی چپ

تورم مفاصل در $94/4\%$ افراد گروه مداخله در انتهای مطالعه کاهش یافت. این در حالی است که این میزان در بیماران گروه کنترل $81/8\%$ بود.

میانگین امتیاز شاخص WOMAC در گروه مداخله در بدو ورود $(3/51)$ ، هفته ششم $(1/96)$ و هفته دوازدهم $(1/84)$ بود. در جدول 2 مقایسه میانگین

مدت زمان کلی این مطالعه 12 هفته بود که بیماران در ابتدا، شش هفته بعد از شروع مطالعه و سپس در نهایت در انتهای هفته دوازدهم ویزیت شدند. علاوه بر معاینه بالینی بیماران و جمع آوری اطلاعات دموگرافیک (جنس، سن و شاخص توده بدن Body Mass Index; BMI) و شکایات بالینی بیماران، از شاخص WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) نیز جهت ارزیابی تاثیر درد بر عملکرد بیماران استفاده شد. این شاخص که در سال 1982 معرفی گردید درد، ناتوانی جسمی و خشکی مفصل را طی 25 سؤال در بیماران با استئوآرتریت هیپ یا زانو بررسی می کند [9].

روایی و اعتبار این شاخص در بیماران با استئوآرتریت زانو نشان داده شده است [10].

هر سؤال حاوی پنج گزینه است که بر اساس مقیاس Likert از یک (حداقل) تا پنج (حداکثر) توسط بیمار نمره دهی می شود. نمرات بالاتر نشان دهنده درد بیشتر و عملکرد فعالیتی ضعیف تر و نمرات کمتر نشان دهنده درد کمتر و عملکرد بهتر در انجام فعالیتهای روزمره می باشد.

پس از جمع آوری اطلاعات و ورود آنها به رایانه تجزیه و تحلیل آنها با استفاده از سیستم نرم افزار آماری SPSS 15.0 انجام شد. از شاخصهای توصیفی (فراوانی، درصد، میانگین و انحراف معیار) برای توصیف داده ها و از آزمون مربع کای برای متغیرهای کیفی و آزمونهای من ویننی، تی زوجی و فریدمن جهت تحلیل نتایج شاخص WOMAC و مقایسه آنها در مقاطع زمانی مختلف استفاده شد.

یافته ها

در مجموع 55 بیمار در این مطالعه وارد شدند که 44 نفر (80%) زن و 11 نفر (29%) مرد بودند.

این در حالی است که در هفته دوازدهم میانگین امتیاز شاخص WOMAC در گروه مداخله (1/84) بطور معناداری کمتر از گروه کنترل (2/35) بود (P=0/02).

جدول 4. مقایسه میانگین امتیازهای شاخص WOMAC در سه مقطع زمانی بین دو گروه مداخله (گلوکز آمین و کلروکین) و کنترل (گلوکز آمین تنها)

P value	گروه کنترل	گروه مداخله	
0/17	3/15	3/51	شروع مطالعه
0/1	2/36	1/96	هفته ششم
0/02	2/35	1/84	هفته دوازدهم

در تجزیه و تحلیل میزان پاسخ به درمان بیماران با توجه به متغیر سن در بیماران بالای 65 سال تفاوت آماری معناداری بین دو گروه مداخله و کنترل در هفته های ششم و دوازدهم ملاحظه نشد ($P > 0/05$). این در حالی است که در بیماران زیر 65 سال تفاوت معناداری در مداخله میزان پاسخ به درمان بین دو گروه در هفته دوازدهم وجود داشت (P=0/02).

تفاوت آماری معناداری در هفته دوازدهم در بیماران مونث دو گروه مداخله مطالعه (P=0/02) ملاحظه شد. این در حالی است که چنین اختلافی بین بیماران مذکر دو گروه مداخله مطالعه در هیچ کدام از مقاطع زمانی ملاحظه نشد (P=0/9).

همچنین مشخص گردید که در بیماران با BMI مساوی یا کمتر از 30 تفاوت آماری معناداری بین دو گروه مداخله و کنترل از نظر میزان پاسخ به درمان در هفته دوازدهم وجود داشته است (P=0/01).

این در حالی است که تفاوت های مشاهده شده در بیماران با BMI بالاتر از 30 بین دو گروه در هیچ کدام از مقاطع زمانی هفته ششم (P=0/7) و دوازدهم (P=0/8) معنادار نبود.

بحث

امتیازهای شاخص WOMAC در سه مقطع زمانی معاینه بیماران گروه مداخله نشان داده شده است. همانطور که ملاحظه می شود تفاوت معناداری میان میانگین پاسخ به درمان در بدو شروع مطالعه و هفته های ششم و دوازدهم وجود دارد. اما میزان پاسخ به درمان در هفته ششم و هفته دوازدهم پس از شروع درمان تفاوت معناداری را نشان نداد.

جدول 2. مقایسه میانگین امتیازهای شاخص WOMAC در سه مقطع زمانی در گروه مداخله (گلوکز آمین و کلروکین)

P value	T	تفاوت میانگین	
0/001	15/8	1/55	شروع درمان و هفته ششم
0/001	18/02	1/66	شروع درمان و هفته دوازدهم
0/117	1/6	0/114	هفته ششم با هفته دوازدهم

میانگین امتیاز شاخص WOMAC در گروه کنترل در بدو ورود (3/15)، هفته ششم (2/36) و در هفته دوازدهم (2/35) بود.

به طور مشابه تغییرات میانگین پاسخ به درمان در بیماران گروه کنترل نیز بین فواصل شروع درمان تا هفته های ششم و دوازدهم پس از شروع درمان معنادار بود (جدول 3).

جدول 3. مقایسه میانگین امتیازهای شاخص WOMAC در سه مقطع زمانی در گروه کنترل (گلوکز آمین تنها)

P value	T	تفاوت میانگین	
0/001	8/1	0/793	شروع درمان و هفته ششم
0/001	13/5	0/8	شروع درمان و هفته دوازدهم
0/898	0/12	0/006	هفته ششم با هفته دوازدهم

در جدول 4 مقایسه میانگین شاخص WOMAC در دو گروه مداخله مطالعه در فواصل زمانی یکسان نشان داده شده است. میانگین امتیاز WOMAC در بدو شروع مطالعه در گروه های مداخله و کنترل به ترتیب 3/51 و 3/15 بود (P=0/17).

نشان داد. این موضوع در مداخله داروهای ضد مالاریا نیز قبلاً نشان داده شده که این عوامل برای تاثیر خود به 3 الی 6 ماه زمان نیاز دارند [12]. مطالعات قبلی در مداخله ترکیب داروهای ضد مالاریا و سایر داروها نتایج قابل قبولی را نشان داده اند. به عنوان مثال ترکیب کلروکین و متوتروکسات بهتر از متوتروکسات و دارونما در تحقیقی بر روی 88 بیمار با آرتریت روماتوئید بوده است [17].

به دلیل آنکه مکانیزم اثر داروهای ضد مالاریا با سایر داروهای مداخله استفاده در بیماریهای روماتوئید تفاوت دارد از این گروه دارویی به عنوان گزینه مناسبی برای درمانهای ترکیبی نام برده می شود [4]. مطالعه ای در مداخله تاثیر ترکیب دو دارویی ضد مالاریا و گلوکزآمین در بررسی متون انجام شده یافت نشد.

گلوکزآمین نسبت به داروهای ضد مالاریا در سالهای اخیر بطور گسترده ای در استئوآرتریت مطالعه شده است. در چندین کارآزمایی بالینی هر دو شکل گلوکزآمین تزریقی (با دوز 400 میلی گرم روزانه داخل عضلانی) و خوراکی (با دوز 1500 میلی گرم روزانه) به مدت 3 الی 6 ماه در کاهش درد استئوآرتریت زانو نسبت به گروه کنترل موثرتر بوده اند [18].

از یافته های قابل توجه این مطالعه تأثیر بهتر رژیم دو دارویی گلوکزآمین همراه با کلروکین در بیماران زن با BMI کمتر از 30 و کمتر از 60 سال سن بعد از 12 هفته درمان بود.

طبق بررسی های انجام شده مطالعه مشابه در متون داخلی و یا خارجی یافت نشد که این موضوع مقایسه دقیق یافته های به دست آمده را با سایر مقالات با مشکل مواجه می کند. لازم به ذکر است که از محدودیت های این مطالعه می توان به حجم نمونه کم و دوره های پی گیری تقریباً کوتاه مدت بیماران اشاره کرد. مطالعاتی با حجم نمونه بالاتر، دوره های پی گیری طولانی تر و مقایسه داروهای مختلف ضد

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که هر دو رژیم درمانی دو دارویی گلوکزآمین و کلروکین و رژیم تک دارویی گلوکزآمین اثرات مفیدی در کاهش درد و بهبود عملکرد بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو دارند.

این اثرات درمانی در هر دو گروه بویژه در شش هفته ابتدایی بسیار بیشتر مشاهده شد. اثرات درمانی کلروکین در استئوآرتریت زانو بخوبی گلوکزآمین مطالعه نشده است. Bryant و همکاران [11] تاثیر هیدروکسی کلروکین را در استئوآرتریت erosive که به داروهای NSAID مقاوم بودند بررسی کردند. شش بیمار بدون هیچ عارضه جانبی در طول حد اقل 7 هفته و حد اکثر 7 ماه درمان شدند. تاثیر درمانی داروهای ضد مالاریا کمتر در استئوآرتریت مطالعه شده است. اما تاثیر درمانی و پذیرش قابل قبول در بیماری های همچون آرتریت روماتوئید [12-14] و ضایعات پوستی لوپوس اریتماتوز سیستمیک و دیسکوئید [15] نشان داده شده است.

کریم زاده و همکاران [16] نشان دادند که کلروکین خوراکی در مقایسه با تزریق داخل مفصلی کورتیکواستروئید در استئوآرتریت زانو اثرات درمانی طولانی تری ایجاد می کند. مدت زمان پی گیری بیماران نیز در آن مطالعه مشابه با مطالعه حال حاضر 12 هفته بود و اثرات مفید کلروکین همچون کاهش درد، بهبود وضعیت عمومی و بهبود شاخص عملکرد Lequesne's functional index بطور معناداری تا 12 هفته ادامه داشته است. این نتایج با نتایج مطالعه حال حاضر نیز مطابقت دارد. هر دو گروه مداخله مطالعه کاهش در شاخص WOMAC و بهبود عملکرد را نشان دادند که این کاهش در فاصله زمانی شش هفته اول بیشتر از شش هفته دوم بود. گرچه هر دو گروه مداخله و کنترل کاهش معنا داری نشان دادند اما پس از 12 هفته گروهی که غیر از گلوکزآمین، کلروکین نیز دریافت کرده بود کاهش درد و بهبود وضعیت عملکردی بهتری را

استئوآرتریت زانو و کاهش درد آنها نشان دادند. این کاهش درد و بهبود عملکرد پس از 12 هفته در گروهی که کلروکین دریافت کرده بود بیشتر بود و می توان از ترکیب گلوکزآمین همراه با کلروکین در مدت 12 هفته برای درمان بیماران با استئوآرتریت زانو استفاده کرد.

مالاریا کلروکین و هیدروکسی کلروکین می تواند در درمان بیماران استئوآرتریت زانو کمک کننده باشد.

نتیجه گیری

هر دو رژیم درمانی دو دارویی گلوکزآمین همراه با کلروکین و رژیم تک دارویی گلوکزآمین در مدت 12 هفته تاثیر معنا داری در درمان بیماران مبتلا به

References

- 1- Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 1987 Aug;30(8):914-8.
- 2- Brandt K. Osteoarthritis. In: Kasper DL, Harrison TR, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 16th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2005: p. 2036-40.
- 3- Payne J. A post-graduate lecture on lupus erythematosus. *Clin J.* 1894; 24: 223.
- 4- Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *Br J Rheumatol.* 1997 Jul;36(7):799-805.
- 5- Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1996 Oct;23(10):1715-8.
- 6- Lanham JG, Hughes GR. Antimalarial therapy in SLE. *Clin Rheum Dis.* 1982 Apr;8(1):279-98.
- 7- Tett S, Cutler D, Day R. Antimalarials in rheumatic diseases. *Baillieres Clin Rheumatol*1990 Dec;4(3):467-89.
- 8- Sandy JD, Gamett D, Thompson V, Verscharen C. Chondrocyte-mediated catabolism of aggrecan: aggrecanase-dependent cleavage induced by interleukin-1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine. *Biochem J.* 1998 Oct 1; 335 (Pt1): 59-66.
- 9- 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 Dec;15(12):1833-40.
- 10- Baron G, Tubach F, Ravaud P, Logeart I, Dougados M. Validation of a short form of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index function subscale in hip and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*2007 May 15;57(4):633-8.
- 11- Bryant LR, des Rosier KF, Carpenter MT. Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol*1995 Aug;22(8):1527-31.
- 12- Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Shadforth MF. Should disease-modifying agents be used in mild rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol*1991 Dec;30(6):451-4.
- 13- Clark P, Casas E, Tugwell P, Medina C, Gheno C, Tenorio G, et al. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*1993 Dec 1;119(11):1067-71.
- 14- The HERA Study Group. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis. *Am J Med*1995 Feb;98(2):156-68.
- 15- The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*1991 Jan 17;324(3):150-4.

- 16- کریم زاده هادی، سید بنکدار زهرا ، درد کشان فرشته ، عدیلی پور هایده ، اشرفی فرزانه. مقایسه اثرات درمانی کلروکین خوراکی با تزریق داخل مفصلی کورتیکواستروئید در بیماران مبتلا به استئوآرتریت اولیه زانو. مجله پژوهش در علوم پزشکی، سال 1381 دوره هفتم، شماره 1، صفحات 57-60.
- 17- Ferraz MB, Pinheiro GR, Helfenstein M, Albuquerque E, Rezende C, Roimicher L, et al. Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis. A multicenter randomized placebo-controlled trial. Scand J Rheumatol 1994;23(5):231-6.
- 18- ناظم خلیل الله، بوذری پور بوئینی بهشاد ، توکلی عبدالرضا. روش درمانی جدید استئوآرتریت (مقاله مروری). فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی لرستان. پاییز 83، شماره 22، صفحات 12-3.