



دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دانشکده پزشکی - بخش فارماکولوژی

کلسیم

و

داروهای موثر بر استخوان

(آخرین بازنگری: اسفند ۱۳۹۲)

تهیه و تدوین:

دکتر حسین میرخانی

استاد فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

www.h-mirkhani.ir
mirkhanh@sums.ac.ir

به نام هستی بخش

قطره دانش که بخشیدی ز پیش
متصل کردان به دریاهای خویش

پس از تجربه قبلی در خصوص تهیه راهنمای مطالعه برای فارماکولوژی آنتی بیوتیک ها، تصمیم بر این شد که این امر در خصوص داروهای کاهنده چربی و داروهای موثر بر متابولیسم کلیم و استخوان نیز صورت گیرد. به مانند تجربه قبلی، متن ابتدا به صورت شفاهی ضبط و سپس برای پیاده سازی و تایپ در اختیار دانشجویان پزشکی ورودی بهمن ۱۳۸۶ قرار گرفت و در نهایت توسط اینجانب بازبینی و تدوین شد. دانشجویانی که در پیاده سازی و تایپ این متن همکاری صمیمانه داشتند به قرار زیر بودند:

خانم ها: الهه معاری، مساحنی، فیروزه جعفری
و آقایان: علیرضا حقیقی، سید شمس حسینی بن سجان

ضمن تشکر از همکاری، علاقمندی، پشتکار و احساس مسؤلیت این دانشجویان، امید آنکه حاصل این مشارکت در دک بهتر دانشجویان از مباحث فارماکولوژی موثر باشد.

حسین میرخانی

اسفند ۱۳۸۹

فهرست

| | |
|----|---|
| ۴ | مقدمه و اهداف کلی |
| ۵ | استئوپوروز و شکل گیری مجدد استخوان |
| ۷ | داروهای موثر بر استئوپوروز و دیگر اختلالات استخوانی |
| ۷ | کلسیم |
| ۸ | موارد مصرف کلسیم |
| ۹ | نمک ها و اشکال دارویی کلسیم |
| ۹ | عوارض جانبی کلسیم |
| ۱۰ | ویتامین D |
| ۱۲ | اشکال دارویی ویتامین D |
| ۱۳ | موارد مصرف ویتامین D |
| ۱۳ | عوارض جانبی ویتامین D |
| ۱۳ | بیس فسفونات ها |
| ۱۴ | موارد مصرف بیس فسفونات ها |
| ۱۵ | عوارض جانبی بیس فسفونات ها |
| ۱۵ | تنظیم کننده های انتخابی گیرنده های استروژن |
| ۱۶ | موارد مصرف رالوکسیفن |
| ۱۶ | عوارض جانبی رالوکسیفن |
| ۱۷ | کلسی تونین |
| ۱۷ | پاراتورمون و تری پاراتاید |
| ۱۸ | استرانسیوم رانولات و دنوسوماب |
| ۲۰ | بررسی میزان یادگیری |
| ۲۲ | خودآزمایی |

کلسیم و داروهای موثر بر استخوان

مقدمه و اهداف کلی

با توجه به نقش مهم و حیاتی کلسیم در عملکرد و بقای اعضای مختلف بدن، ساز و کار های بسیار دقیقی برای حفظ تعادل این کاتیون دو ظرفیتی در مایعات خارج سلولی وجود دارد. تغییرات پاتولوژیک در این ساز و کار ها می تواند عوارض مهمی را موجب شود. از طرف دیگر این کاتیون نقش محوری در حفظ سلامت و استحکام استخوان دارد و به هم خوردن هوموستاز آن در بسیاری از موارد در نهایت می تواند موجب بیماری های مهمی نظیر پوکی استخوان شود. در این فصل با داروهایی آشنا خواهید شد که با مکانیسم های مختلف می توانند در درمان اختلالات منجر به هم خوردن هوموستاز کلسیم و سلامت استخوان مفید واقع شوند.

پس از مطالعه این فصل دانشجو باید بتواند :

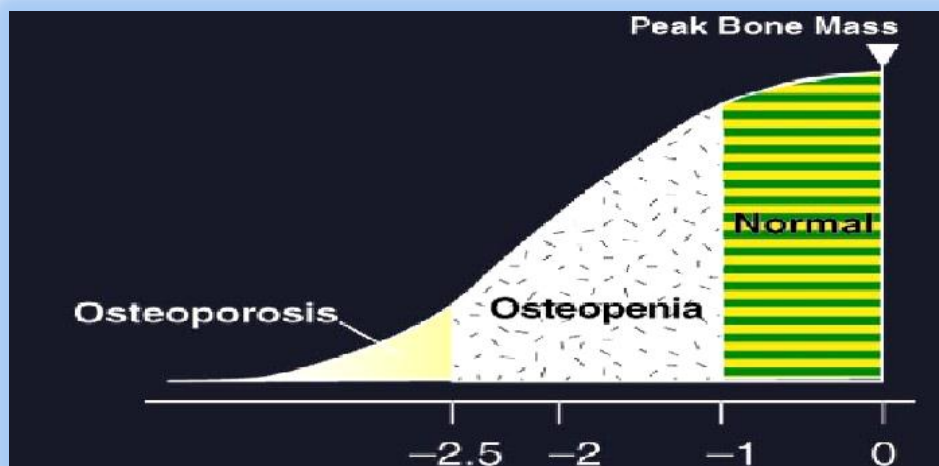
- استئوپوروز و علت به وجود آمدن آن را توضیح دهد.
- دستجات مختلف دارویی مورد استفاده در درمان پوکی استخوان و دیگر بیماری های استخوان را نام ببرد.
- موارد مصرف و عوارض جانبی کلسیم را شرح دهد.
- نمک ها و اشکال مختلف کلسیم را که در دسترس است نام ببرد و تفاوت های آنها با یکدیگر را توضیح دهد.
- اشکال موجود از ویتامین D و آنالوگ های آن را نام ببرد و موارد مصرف و عوارض جانبی آنها را شرح دهد.
- مکانیسم عمل بیس فسفونات ها را بیان کند و موارد مصرف، عوارض جانبی و نحوه پایش و مقابله با آنها و نکات مهم قابل توصیه به بیمار را شرح دهد.
- تشابهات و تفاوت های تنظیم کننده های انتخابی گیرنده های استروژن نظیر رالوکسیفن با استروژن ها را بیان کند و جایگاه رالوکسیفن در درمان پوکی استخوان را توضیح دهد.
- عوارض جانبی رالوکسیفن و نحوه پایش و مقابله با آنها و نکات مهم قابل توصیه به بیمار را بیان کند.
- موارد مصرف و عوارض جانبی کلسی تونین را بیان کند.
- نقش و مکانیسم پاراتورمون در هوموستاز کلسیم را توضیح دهد.
- موارد مصرف تری پاراتاید (آنالوگ پاراتورمون) را توضیح دهد.
- جایگاه و موارد مصرف استرانسیسم رانولات و دنوسوماب را در کنترل پوکی استخوان شرح دهد.

استئوپوروز و شکل گیری مجدد استخوان

در این فصل داروهایی مورد بحث قرار می گیرند که بر متابولیسم استخوان و مینرالیزاسیون و شکل گیری مجدد آن اثر می گذارند.

امید به زندگی در تمام جوامع رو به افزایش است. به همین دلیل بیماری های ناشی از کهولت رو به رشد هستند. استئوپوروز (پوکی استخوان) یکی از مهمترین این بیماری ها است. در این فصل تاکید اصلی بر داروهای موثر بر این بیماری است و دیگر موارد مصرف این داروها به اختصار بیان می شود.

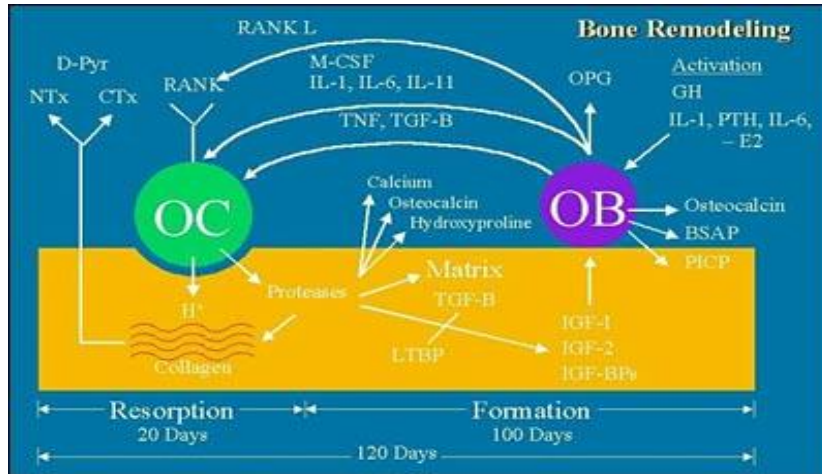
استئوپوروز یک بیماری مزمن و پیشرونده است که با کاهش "چگالی مواد معدنی استخوان" (bone mineral density; BMD) همراه است. هر گاه میزان BMD از $2/5$ برابر انحراف استاندارد از میانگین جمعیت زنان جوان کمتر باشد ($T \text{ score} < -2.5$)، بیمار دچار استئوپوروز است. هرگاه این مقدار بین 1 تا $2/5$ برابر انحراف استاندارد میانگین جمعیت زنان جوان باشد ($-1 > T \text{ score} > -2.5$)، بیمار را دچار استئوپنیه یا کمبود استخوان می دانند (شکل ۱). در استئوپوروز، ریز ساختار استخوان ها تخریب شده و استخوان مستعد شکستگی است.



شکل ۱- توزیع نرمال "چگالی مواد معدنی استخوان" و محدوده کمبود استخوان و پوکی استخوان

علت وقوع استئوپوروز تغییر در سرعت و کارایی روندی است که "شکل گیری مجدد استخوان" (bone remodelling) نام دارد. استخوان ها از نظر متابولیک فعال و به طور مداوم در حال نوسازی و شکل گیری مجدد هستند. در این فرایند ابتدا استئوکلاست ها به واسطه پیامی که از استئوبلاست ها دریافت می کنند، تکثیر و تمایز می یابند و به حفر چاهک می پردازند. به نظر می آید که میانجی های محرک آزاد شده از استئوبلاست ها متعددند اما یکی از مهمترین آنها RANK-L (receptor activator of nuclear factor kappa B-ligand) نام دارد (شکل ۲). این لیگاند بر گیرنده ای که بر روی استئوکلاست ها قرار دارد و RANK نام دارد می نشیند و این سلول ها را تحریک می کند. در حین حفر چاهک، میانجی هایی که در ماتریکس استخوان مدفون بودند آزاد شده و منجر به فراخوانده شدن استئوبلاست ها و فعالیت آنها می شوند. مهمترین میانجی آزاد شده IGF-1 (insulin-like growth factor-1) است (شکل ۲). استئوبلاست ها با ترشح پروتئین های مختلف (کلاژن، استئوکلسین، IGF-1 و ...) چاهک را پر کرده و در نهایت ناحیه

حفری شده مینرالیزه و سخت می شود. این چرخه در تمام طول زندگی در حال تکرار است. به طور معمول فرآیند تحلیل استخوان حدود ۲۰ روز و فرآیند بازسازی آن حدود ۴ تا ۵ ماه طول می کشد. در یک فرد بالغ و در شرایط طبیعی (مقادیر طبیعی از هورمون های جنسی، پاراتورمون و ویتامین D) به طور متوسط ۱۰٪ استخوان ها در هر زمان درگیر فرآیند بازسازی هستند.



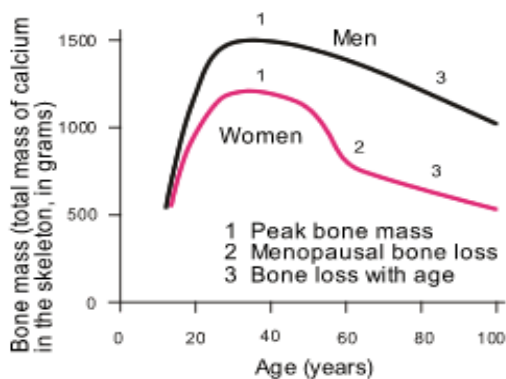
شکل ۲- شکل گیری مجدد استخوان و میانجی های دخیل در آن

نکته مهم در مورد شکل گیری مجدد این است که پس از سنین میانسالی، کارایی استئوبلاست ها برای ترمیم نواحی تحلیل رفته و رو به کاهش می گذارد. به این ترتیب در هر چرخه شکل گیری مجدد، میزان تحلیل بیش از میزان ترمیم می شود و در نهایت چگالی استخوان ها کاهش یافته و استخوان پوک می شود.

هر قدر حداکثر توده استخوانی فرد که در زمان بلوغ کسب می شود بیشتر باشد و سرعت تحلیل استخوان در دوران میانسالی به بعد کمتر باشد، احتمال وقوع استئوپوروز کمتر است.

حداکثر توده استخوانی که در زمان بلوغ کسب می شود تابع ژنتیک، رژیم غذایی (خصوصاً کلسیم و ویتامین D) و فعالیت فیزیکی است. اگر چه عامل اول قابل تغییر نیست اما در خصوص دو عامل دیگر می توان به شکل فعال و موثر عمل کرد.

همچنان که در شکل ۳ مشاهده می شود، در هنگام بلوغ، حداکثر توده استخوانی در مردان بیش از زنان است. علت این امر را اثر آنابولیک آندروژن ها می دانند. پس از این دوره، برای حدود ۲۰ سال BMD تقریباً ثابت می ماند. پس از آن روند کاهش BMD آغاز می شود. این روند در هنگام منوپوز به دلیل کاهش شدید استروژن ها (که بر روی استئوکلاست ها و شروع پدیده شکل گیری مجدد اثر مهاری دارند) به طور ناگهانی و برای مدت حدود ۱۰ سال به شدت تشدید می شود.



شکل ۳- توده استخوان و تغییرات آن در طول عمر در زنان و مردان

پس از این دوره، روند کاهش توده استخوانی در زنان، شیبی مساوی با مردان دارد. به دلیل کمتر بودن حداکثر توده استخوانی در زنان و افزایش شدید تحلیل استخوان پس از منوپوز، پوکی استخوان و عوارض ناشی از آن در زنان خیلی شایع تر از مردان است.

گرچه افزایش سن مهمترین عامل در ایجاد پوکی استخوان است اما گاه عوامل دیگر می توانند مولد و یا مشدد این عارضه باشند. اختلالات هورمونی (نظیر کوشینگ و پرکاری تیروئید)، بعضی از بیماری های روماتولوژیک (مثل آرتریت روماتوئید)، بعضی از سرطان ها، بعضی از داروها (مثل گلوکوکورتیکوئیدها)، سوء جذب، مصرف مزمن الکل، کشیدن سیگار و بستری بودن به مدت طولانی از جمله این عواملند. در درمان پوکی استخوان، علاوه بر استفاده از داروهایی که در ادامه مطلب مورد بحث قرار می گیرند، باید این علل ثانویه نیز مد نظر باشند و در صورت وجود آنها، در حد امکان باید به درمان آنها نیز پرداخت.

داروهای موثر بر استئوپوروز و دیگر اختلالات استخوانی

داروها و گروه های دارویی که در ادامه بحث به آنها پرداخته می شوند عبارتند از:

- ۱- کلسیم
- ۲- ویتامین D
- ۳- بیس فسفونات ها (bisphosphonates)
- ۴- تنظیم کننده های انتخابی گیرنده های استروژن (selective estrogen receptor modulators or SERMs)
- ۵- کلسی تونین
- ۶- پاراتورمون (PTH) و تری پاراتاید (teriparatide)

کلسیم و ویتامین D مواد معدنی لازم برای مینرالیزاسیون استخوان را فراهم می کنند. بیس فسفونات ها، تنظیم کننده های انتخابی گیرنده های استروژن و کلسی تونین داروهای "ضد تحلیل" (antiresorptive) هستند. این داروها فعالیت استئوکلاست ها و شکل گیری مجدد استخوان را کم می کنند و منجر به کاهش وقوع پدیده ای می شوند که کاهش تراکم استخوان را در پی دارد. این دارو ها قادر به جبران توده استخوانی که پیش از مصرف دارو از دست رفته است نیستند و فقط روند تحلیل استخوان در آینده را آهسته می کنند. بنابراین تشخیص سریع استئوپوروز و استفاده از این داروها قبل از پیشرفت بیماری اهمیت زیادی دارد.

تری پاراتاید یک داروی آنابولیک است. آنابولیک ها فعالیت استئوبلاست ها و قابلیت آنها در نوسازی استخوان را افزایش می دهند. این داروها بر خلاف دسته قبل، می توانند حداقل بخشی از توده استخوانی از دست رفته را جبران کنند.

کلسیم

در جدول ۱ نیاز گروه های سنی مختلف به کلسیم آورده شده است.

| Adequate Calcium Intake (mg) | |
|------------------------------|------|
| Infant | |
| Birth to 6 months | 210 |
| 6 months-1 year | 270 |
| Children | |
| 1-3 years | 500 |
| 4-8 years | 800 |
| 9-13 years | 1300 |
| Adolescents | |
| 14-18 years | 1300 |
| Adults | |
| 19-50 years | 1000 |
| 51-70 years | 1200 |
| ≥71 years | 1200 |

جدول ۱- نیاز روزانه به کلسیم در گروه های سنی مختلف

لبنیات مهمترین منبع کلسیم هستند. در هر ۲۰۰ میلی لیتر ماست، شیر و دوغ به ترتیب حدود ۴۰۰، ۳۰۰ و ۱۵۰ میلی گرم کلسیم وجود دارد. در ۳۰ گرم پنیر (تقریباً به اندازه یک قوطی کبریت) نیز حدود ۱۵۰ تا ۱۸۰ میلی گرم کلسیم وجود دارد. در صورتی که میزان نیاز فرد به کلسیم بیش از مقداری باشد که از طریق رژیم غذایی دریافت می کند، بایستی کلسیم را به شکل دارو برای فرد تجویز کرد.

بر اساس مطالعاتی که در سال ۲۰۱۱ منتشر شده است، مصرف بیش از حد کلسیم موجب عوارض قلبی عروقی می شود. بر این اساس در حال حاضر مصرف ۱۲۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم از کلسیم در شبانه روز، بیشینه مقدار توصیه شده از این ماده است. نکته جالب اینکه به نظر می رسد این عوارض در مصرف شکل دارویی کلسیم روی می دهند و کلسیمی که از طریق رژیم غذایی مصرف می شود ایمن تر است. از این رو باید بر مصرف بیشتر فرآورده های لبنی (ترجیحاً کم چرب) به بیماران تاکید کرد.

کلسیم از روده کوچک و با انتقال فعال و انتشار تسهیل یافته جذب می شود. ویتامین D جذب کلسیم را تسهیل می کند.

موارد مصرف کلسیم

کلسیم هم در پیشگیری و هم در درمان پوکی استخوان به کار می رود. بر لزوم مصرف کلسیم به میزان کافی خصوصاً در سنین رشد و بلوغ به منظور افزایش حداکثر توده استخوان و پیشگیری از استئوپوروز قبلاً اشاره شد. مصرف کافی کلسیم از میانسالی به بعد نیز الزامی است اما ثابت شده است که در این سنین مصرف کلسیم به تنهایی از استئوپوروز پیشگیری نمی کند اما تامین کلسیم مورد نیاز برای عملکرد مطلوب دیگر داروهای موثر بر استئوپوروز الزامی است.

کلسیم (همراه با ویتامین D) در هیپوکالسمی ناشی از فقدان پاراتورمون به کار می رود.

کلسیم به عنوان متصل کننده فسفات در بیماری که نارسایی مزمن کلیه دارند به کار می روند. در این بیماران فسفات دفع نمی شود و بیمار دچار هیپر فسفاتی می شود. فسفات با اتصال به کلسیم خون، به صورت فسفات کلسیم در نسوج رسوب می کند. افت کلسیم در پلاسما، هیپرپاراتیرویدیسم ثانویه و پوکی استخوان را به دنبال دارد. قرص های کلسیم، فسفات را در دستگاه گوارش به دام می اندازند، جذب آن را کاهش می دهد و از شدت هیپر فسفاتی می کاهند.

در افراد دچار هیپرکالمی، کلسیم به صورت تزریقی (کلسیم گلوکونات) برای افزایش قدرت انقباض قلب مورد استفاده قرار می گیرد.

نمک ها و اشکال دارویی کلسیم

پرمصرف ترین نمک خوراکی کلسیم که در فهرست دارویی ایران نیز وجود دارد، کربنات کلسیم است. قرص های کلسیم کربنات ۵۰۰ میلی گرمی هستند اما ۴۰٪ یا ۲۰۰ میلی گرم آن را کلسیم تشکیل می دهد (۳۰۰ میلی گرم باقیمانده، وزن کربنات است). در تعیین دوز مناسب از کلسیم، فقط باید به کلسیم موجود در فرآورده توجه کرد.

کلسیم کربنات (۵۰۰ میلی گرم) را با ویتامین D (۲۰۰ واحد) نیز مخلوط کرده اند. این فرآورده که کلسیم-دی نام دارد، برای کسانی مناسب است که علاوه بر کلسیم به ویتامین D نیز نیاز دارند.

کلسیم کربنات با مقادیر مختلف در پودر ها و قرص های جوشان نیز وجود دارد. پزشک در تجویز این اشکال باید از میزان کلسیم موجود در آنها که ممکن است به ۵۰۰ میلی گرم نیز برسد آگاهی داشته باشد.

قرص های کربنات کلسیم برای حل شدن نیاز به محیط اسیدی دارند از این رو توصیه می شود که فرآورده همراه با غذا خورده شود. این کار عوارض گوارشی دارو را نیز کم می کند. به دلیل فوق، مصرف قرص های کلسیم کربنات برای کسانی که دچار آکلریدریا هستند و یا از داروهای کاهنده اسید معده استفاده می کنند (خصوصاً اومپرازول) مناسب نیست.

سیترات کلسیم، شکل دیگری از کلسیم است که به صورت فرآورده وارداتی با وزن ۵۰۰ میلی گرم در بازار موجود است. این نمک برای حل شدن نیازی به اسید معده ندارد اما فقط ۲۱٪ وزن آن را کلسیم تشکیل می دهد از این رو در مقایسه با کربنات کلسیم باید تعداد بیشتری از آن را مصرف کرد.

نمک تزریقی کلسیم، کلسیم گلوکونات است که به شکل آمپول های ۱۰ میلی لیتری و با غلظت ۱۰٪ در ایران وجود دارد. در هر آمپول کلسیم گلوکونات، ۹۰ میلی گرم کلسیم وجود دارد. این فرآورده را فقط باید به صورت داخل وریدی تزریق کرد. تزریق داخل نسجی و یا نشست آن به نسوج، نکروز بافت را در پی خواهد داشت.

عوارض جانبی کلسیم

دل آشوبه و تحریک معده بیشترین عارضه ای است که بیماران از آن شکایت می کنند. مصرف دارو همراه با غذا، از شدت این عارضه می کاهد. یبوست از دیگر عوارض دارو است.

مصرف دوزهای بالا از کلسیم ندرتاً ممکن است موجب هیپرکلسمی شود زیرا جذب گوارشی دارو به واسطه حامل هایی که اشباع پذیرند صورت می گیرد. اما این خطر در مواقعی که فرد دچار هیپر ویتامینوز D است و یا به دلیل بیماری های زمینه ای از جمله بدخیمی ها مستعد هیپرکلسمی است و یا کلسیم به صورت تزریقی استفاده می شود وجود دارد. برای درمان هیپرکلسمی حاد، ضمن هیدراته کردن بیمار با استفاده از سرم های تزریقی، از تزریق فوروسماید (مدر لوپ، با نام تجاری لازیکس) استفاده می شود.

کلسیم می تواند جذب بعضی از داروها را کم کند. آهن، لووتیروکسین، تتراسیکلین ها، فلورو کینون ها و بیس فسفونات ها (که از خانواده های مهم موثر بر پوکی استخوان هستند) از این جمله اند. فاصله گذاری در مصرف کلسیم و این داروها، از این تداخل جلوگیری می کند.

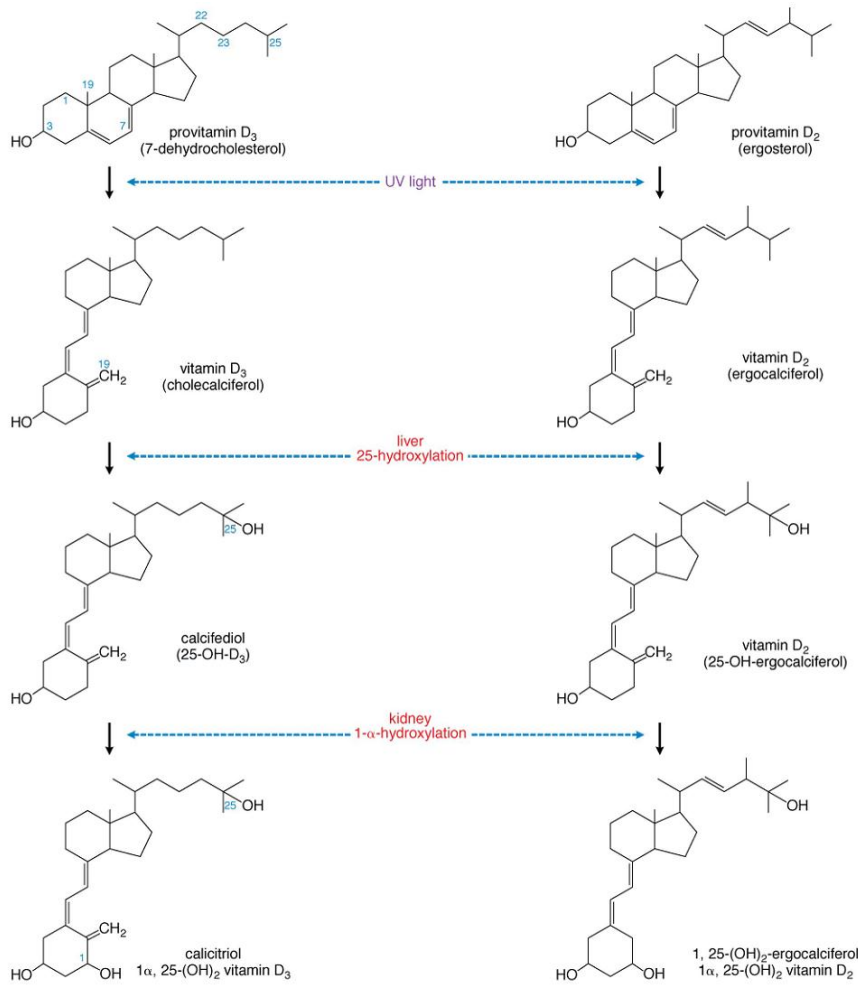
همچنان که قبلاً ذکر شد به نظر می رسد که مصرف طولانی مدت دوزهای بالا از کلسیم، احتمال وقوع بیماری های قلبی عروقی را افزایش می دهد بنابراین این دقت نظر در تعیین دوز مناسب و تاکید به بیمار مبنی بر احتراز از مصرف خودسرانه دارو ضروری به نظر می رسد.

ویتامین D

ویتامین D هم از طریق رژیم غذایی به بدن انسان می رسد و هم در پوست با تابش اشعه ماوراء بنفش نور خورشید ساخته می شود. شکلی از ویتامین D که در بدن انسان ساخته می شود و در اکثر فرآورده های خوراکی (نظیر لبنیات) و دارویی وجود دارد، ویتامین D3 و یا کوله کلسیفرول است. ویتامین D2 یا ارگو کلسی فرول در تعدادی از گیاهان و بعضی از مکمل های موجود در بازار دارویی وجود دارد و از نظر قدرت می توان آن را معادل کوله کلسیفرول در نظر گرفت. ویتامین D3 فعال نیست و ابتدا در کبد ۲۵- هیدروکسیله می شود. ترکیب حاصله ۲۵-هیدروکسی ویتامین D3 و یا کلسیفریدول (کلسی دیول) نام دارد و اندازه گیری آن مطمئن ترین راه برای ارزیابی فرد از نظر کمبود ویتامین D است. در مرحله بعد، ۲۵-هیدروکسی ویتامین D3 در کلیه توسط آنزیم ۱-هیدروکسیلاز، ۱-هیدروکسیله می شود و ۱(۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D3 یا کلسی تریول تولید می گردد (شکل ۴). روند فعال شدن ارگوکلسیفرول در بدن مشابه کوله کلسیفرول است (شکل ۴).

ویتامین D برای جذب خوراکی نیاز به صفرا دارد و جذب خوراکی آن در بیماران دچار کولستاز و یا بیماری های گوارشی که سوء جذب را در پی دارند مختل می شود. توانایی کبد برای هیدروکسیله کردن ویتامین D بسیار بالاست به گونه ای که فعال شدن این ویتامین حتی در نارسایی کبد نیز متوقف نمی شود و فقط در مراحل نهایی بیماری های کبد ممکن است کاهش یابد. بالعکس توانایی کلیه برای هیدروکسیله کردن ۲۵-هیدروکسی ویتامین D پایین است و بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه ناگزیر از مصرف شکل فعال ویتامین (کلسی تریول) هستند.

میزان نیاز افراد به ویتامین D و میزان موجود از آن در فرآورده های غذایی و همچنین میزان حاصله پس از قرار گیری در برابر نور آفتاب در جداول ۲ و ۳ آورده شده است. میزان طبیعی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D3 در سرم، ۳۰-۷۵ نانوگرم در میلی لیتر است (هر چند که اخیراً بر اساس یک مطالعه بزرگ اپیدمیولوژیک، ایمنی مقادیر بالاتر از ۳۶ نانوگرم در میلی لیتر مورد تردید قرار گرفته است). مقادیر ۲۹-۲۰ نانوگرم در میلی لیتر را کمبود، مقادیر ۱۹-۱۰ نانوگرم در میلی لیتر را فقر و مقادیر کمتر از ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر را فقر شدید ویتامین D می نامند.



شکل ۴- ساخت و فعال شدن ویتامین D₃ (کوله کلسی فرول) و D₂ (ارگوکلسی فرول)

| Life stage | Recommended dietary allowance per day |
|-----------------------|---------------------------------------|
| 0-6 months | 400 IU |
| 6-12 months | 400 IU |
| 1-3 years | 600 IU |
| 4-8 years | 600 IU |
| 9-70 years | 600 IU |
| Pregnant or lactating | 600 IU |
| > 70 years | 800 IU |

جدول ۲- نیاز روزانه به ویتامین D در گروه های سنی مختلف

مطالعاتی که در ایران انجام شده نشان داده مانند اکثر مردم شهرنشین جهان کسر بزرگی (به طور متوسط ۷۵٪) از شهروندان ایرانی (خصوصاً زنان) دچار کمبود و یا فقر این ویتامین هستند. تعدادی از مطالعات جدید نشان داده اند که مقادیر توصیه شده از ویتامین D که در جدول ۲ آمده است، قابلیت رساندن ۲۵-هیدروکسی ویتامین D₃ موجود در خون به غلظت طبیعی را ندارد از این رو مقدار مصرف روزانه ۸۰۰ تا ۱۲۰۰ واحد (و در بعضی از منابع تا ۲۰۰۰ واحد) از این ویتامین را

توصیه کرده اند. در صورتی که میزان نیاز فرد به ویتامین D بیش از مقداری باشد که از طریق رژیم غذایی و نور خورشید حاصل می شود، بایستی این ویتامین را به شکل مکمل برای فرد تجویز کرد.

Sunlight: exposure of 5% of skin (20 min for whites; 60-120 min for blacks) produces 435 IU

Tuna fish 250 IU/100 g

Egg 25 IU/yolk

Milk 100 IU/250 ml

جدول ۲- میزان ویتامین D حاصل از نور خورشید و مواد غذایی

مهمترین عمل ویتامین D₃، افزایش جذب کلسیم و فسفات از روده است. به این ترتیب مواد معدنی لازم برای مینرالیزه کردن استخوان ها فراهم می شود. علاوه بر این، ذخایر لازم برای تامین کلسیم محلول در خون نیز فراهم می شود. به این ترتیب ترشح پاراتورمون به عنوان یک عامل تحلیل برنده استخوان کاهش می یابد. پاراتورمون مسئول حفظ کلسیم محلول در خون است و در صورت کاهش این مقدار، هم از طریق اثر بر کلیه بازجذب کلسیم را فزونی می بخشد و هم از طریق اثر بر استخوان و افزایش مناطق تحت شکل گیری مجدد، کلسیم قابل برداشت از استخوان را افزایش می دهد. باید در نظر داشت که مقادیر بالا از ویتامین D از طریق تحریک استئوکلاست ها شکل گیری مجدد استخوان و میزان تحلیل استخوان را افزایش می دهد.

ویتامین D علاوه بر اثر بر استخوان در تمایز سلولی نیز نقش دارد. به همین دلیل آنالوگ های آن در درمان بیماری سورپازیس (psoriasis) به کار می روند. تعدادی از مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده اند که بین فقر ویتامین D و ظهور بعضی از بدخیمی ها ارتباط مستقیم وجود دارد و این امر را به دلیل اثرات تمایز دهنده ویتامین D می دانند. به دلیل اثرات فوق الذکر، عده ای معتقدند بهتر است ویتامین D را به جای ویتامین (که یک نام گذاری غلط است) یک هورمون بدانیم. کمبود ویتامین D همچنین با ظهور دیابت، آترواسکلروز، بیماری های خود ایمنی و مولتیپل اسکلروزیس همراه بوده است. با این حال اینکه آیا با تجویز ویتامین D می توان از شیوع این بیماری ها کاست سوالی است که هنوز پاسخ قاطعی برای آن وجود ندارد و پژوهش ها در این زمینه به شدت ادامه دارد.

اشکال دارویی ویتامین D

ویتامین D در مقادیر ۴۰۰-۲۰۰ واحد به صورت همراه ویتامین ها و کلسیم در بسیاری از فرآورده های موجود در بازار وجود دارد.

کپسول های ویتامین D₃ حاوی ۵۰۰۰۰ واحد از ویتامین هستند و برای پیشگیری ماهی یک بار مصرف می شوند. آمپول های ویتامین D₃ با مقدار ۳۰۰۰۰۰ واحد تولید می شوند و برای پیشگیری هر ۶ ماه یک بار تزریق می شوند. کلسی تریول در ایران به صورت کپسول های ۰/۲۵ میکروگرمی موجود است و برای بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه تجویز می شود.

کلسی پوتریول (calcipotriol) آنالوگی از ویتامین D است که به صورت پماد برای درمان سوریاژیس به کار می رود.

موارد مصرف ویتامین D

ویتامین D برای پیشگیری و درمان پوکی استخوان به کار می رود. مطالعات نشان داده است که مصرف آن همراه با کلسیم در سنین میانسالی به بعد اثر کوچکی بر BMD دارد اما به مانند کلسیم، وجود میزان کافی از آن برای تاثیر مثبت دیگر داروهای موثر بر پوکی استخوان الزامی است. علی رغم این اثر کوچک بر حفظ BMD، مطالعات نشان داده است که ویتامین D در سلامت عضلات و حفظ بازتاب (رفلکس) های بدنی نقش مهمی دارد بنابر این نقش مهمی در جلوگیری از سقوط و شکستگی های ناشی از آن که خصوصاً در افراد دچار پوکی استخوان می تواند بسیار مشکل ساز باشد دارد.

در بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه، از کلسی تریول استفاده می شود.

ویتامین D در ریکتز و در افراد دچار کمبود پاراتورمون (همراه با کلسیم) به کار می رود.

در حالی که بسیاری از بیماران به اثر مفید ویتامین D بر استئوآرتروز (آرتروز) اعتقاد دارند و بسیاری از پزشکان این دارو را به این منظور تجویز می کنند، در یک کارآزمایی بالینی که نتایج آن اخیراً چاپ شده است این دارو اثر مفیدی بر درد زانو و روند کاهش حجم غضروف در بیماران مبتلا به استئوآرتروز زانو نداشته است.^۱

کلسی پوتریول در درمان سوریاژیس خفیف تا متوسط به صورت موضعی به کار می رود.

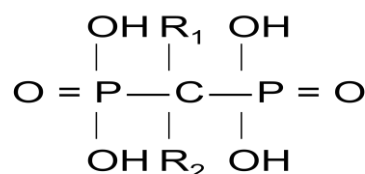
عوارض جانبی ویتامین D

مهمترین عارضه ای که در مصرف ویتامین D می تواند روی دهد تخطی از دوز مجاز و هیپرویتامینوز و هیپر کلسمی ناشی از آن است. علائم هیپرکلسمی عبارتند از: یبوست، افسردگی، ضعف و خستگی، پلی اوری، دِهیدراتاسیون و تشنگی و نفروکلسینوز.

همچنان که قبلاً ذکر شد هیپرویتامینوز D نه تنها اثر مفیدی بر استخوان ندارد بلکه با تشدید شکل گیری مجدد استخوان، روند تحلیل استخوان را تسریع می کند.

بیس فسفونات ها

ساختمان بیس فسفونات ها شباهت زیادی به پیروفسفات دارد (شکل ۵). در ملکول پیروفسفات در بین ۲ اتم فسفر، اتم اکسیژن وجود دارد اما در بیس فسفوناتها اتم کربن قرار دارد. به نظر می آید این تشابه ساختمانی در عملکرد بیس فسفونات ها نقش بازی می کند.



شکل ۵- ساختار شیمیایی بیس فسفونات ها

آلندرونیت (alendronate) پر مصرف ترین بیس فسفونات خوراکی است. این دارو به شکل قرصهای ۱۰ و ۷۰ میلی گرمی وجود دارد. قرصهای ۱۰ میلی گرمی روزی یک بار و قرصهای ۷۰ میلی گرمی هفته ای یک بار مصرف می شوند. نشان داده شده قرص های ۷۰ میلی گرمی در هر بار مصرف، عوارض گوارشی بیشتری از قرص های ۱۰ میلی گرمی ایجاد نمی کنند. در عین حال با مصرف دارو به صورت هفته ای یک بار، بیمار راحت تر و دفعات تحریک گوارشی نیز کاهش می یابد. در بین بیس فسفونات های تزریقی، در ایران زولدرونیک اسید (zoledronic acid) در دسترس است. این دارو بسیار گران قیمت است. زولدرونیک اسید برای کنترل پوکی استخوان، سالی یکبار و برای کنترل هیپرکلسمی ناشی از سرطان، ماهی یک بار به صورت انفوزیون داخل وریدی مصرف می شود.

بیس فسفونات ها پس از ورود به خون در ماتریکس استخوان نشست پیدا می کنند و برای مدت طولانی در آنجا باقی می مانند. در استخوان، این داروها توسط استئوکلاستها برداشت می شوند. برداشت دارو توسط استئوکلاست ها هم از تولید پروتئین های مخرب که برای عمل تحلیل برنده استخوان استئوکلاست ها الزامی است جلوگیری می کند و هم در نهایت منجر به آپوپتوز در استئوکلاست ها می شود. نشان داده شده است که پس از مصرف بیس فسفونات ها به مدت ۵ سال و به دنبال قطع مصرف، اثر مہاری آنها بر استئوکلاست ها تا ۴ الی ۵ سال بعد هم کماکان قابل مشاهده است.

فراهمی زیستی بیس فسفونات ها بسیار پایین و در حد ۱-۳٪ است و این مقدار در مصرف همراه با غذا، کلسیم، آهن، قهوه، نوشابه های کربناتی و آب پرتقال کاهش بیشتری خواهد داشت. به همین دلیل بیس فسفوناتها را باید فقط با مقدار کافی آب و شکم خالی مصرف کرد و تا نیم ساعت بعد نباید چیزی خورد.

در حال حاضر، بیس فسفونات ها قوی ترین داروهای ضد تحلیل استخوان هستند. مطالعات متعدد نشان داده که بیس فسفونات ها شکستگی سر فمور و شکستگی های مہره ای و غیر مہره ای را کاهش می دهند.

موارد مصرف بیس فسفونات ها

مہمترین موارد مصرف این داروها، درمان پوکی استخوان، بیماری پاژت (Paget's disease) و هیپرکلسمی منتج از بدخیمی ها است. بیس فسفونات ها، بہترین داروها برای پیشگیری از پوکی استخوان ناشی از مصرف گلوکوکورتیکوئید ها به حساب می آیند.

در مورد مدت استفاده از بیس فسفونات ها اتفاق نظر وجود ندارد. بر اساس توصیه اخیر (۳۱ می ۲۰۱۲) "مجله پزشکی نیو انگلند" (به سوال ۱۶ در انتهای این متن مراجعه کنید)، در افراد دارای خطر پایین (میانسال، T score نه چندان پایین، عدم سابقه شکستگی، رعایت رژیم غذایی و فعالیت بدنی، عدم استعمال دخانیات و الکل) مصرف ۳ تا ۵ سال از بیس فسفونات ها کفایت می کند و پس از آن بیمار را باید از نظر وضعیت استخوان به طور ادواری بررسی کرد. در مورد افراد مسن با T score خیلی کم به نظر می آید فواید ادامه مصرف دارو بر مضرات آن می چربد.

عوارض جانبی بیس فسفونات ها

بیس فسفونات ها مخاط را به شدت تحریک می کنند و مهم ترین عارضه ی آنها در مصرف خوراکی، تحریک شدید مری و معده است^۱. در مری دارو می تواند موجب اروزیون و ازوفاژیت شود. در معده منجر به درد اپی گاستر و دل آشوبه می شود. برای کاهش تحریک مری، تاکید می شود که بیس فسفونات ها با مقدار کافی آب خورده شوند و بیمار برای حداقل نیم ساعت در حالت قائم باقی بماند. استفاده از اشکالی که هفته ای یکبار استفاده می شوند، تحمل دارو را آسانتر می کند. در صورتی که عوارض گوارشی دارو قابل تحمل نباشند، یا باید از بیس فسفونات های تزریقی استفاده کرد (که بسیار گران قیمت هستند) و یا از مصرف بیس فسفونات ها چشم پوشی و از دیگر دستجات دارویی استفاده کرد. مصرف بیس فسفونات ها در بیمارانی که زخم فعال معده دارند و بیماران دچار اختلال انقباض مری (آسالازی) و یا تنگی مری ممنوع است. بیس فسفونات ها در موارد نادر ایجاد میالژی و آرترالژی کرده اند که گهگاه بسیار شدید بوده است. بیس فسفونات های تزریقی در موارد نادر موجب استئونکروز آرواره ها شده اند^۲.

تنظیم کننده های انتخابی گیرنده های استروژن

تا پیش از سال ۲۰۰۲، استروژن ها داروی خط اول برای کنترل پوکی استخوان در زنان محسوب می شدند (مگر اینکه به دلیلی خاص منع مصرف داشتند). همچنان که قبلاً ذکر شد در هنگام یائسگی به دلیل کاهش استروژن ها، تحلیل استخوان ها در زنان به شدت شتاب می گیرد. بنابراین منطقی به نظر می رسد که مصرف استروژن ها جلوی این روند را بگیرد. استروژن ها با اثر بر استئوکلاست ها، آنها را مهار می کنند. علاوه بر این، مصرف استروژن ها بعضی از عوارض یائسگی نظیر گرگرفتگی، اختلالات خواب و خشکی واژن را هم تخفیف می دهد. در سال ۲۰۰۲، نتایج اولیه یک مطالعه "هم گروهی" (cohort) که بیش از ۱۶۰۰۰ زن را مورد بررسی قرار داده بود منتشر شد. نتایج این مطالعه نشان داد که علی رغم اثر مثبت استروژن ها در کاهش شکستگی ها، مصرف این ترکیبات احتمال سرطان پستان، ترومبوز ورید های عمقی و سر درد های میگرنی را افزایش می دهد و به نظر می رسد که مضرات آن بیش از فواید آن باشد. با انتشار این مقاله، مصرف استروژن ها در درمان پوکی استخوان کنار گذاشته شد. لازم به ذکر است که عوارض فوق ۲ تا ۳ سال پس از مصرف استروژن ها نسبت به گروه کنترل افزایش معنی دار پیدا کرد. به همین دلیل در حال حاضر مصرف استروژن ها برای مدت ۱ سال در ابتدای یائسگی و برای کاهش عوارض منتج از آن را مجاز می دانند. اخیراً در یک مطالعه بزرگ نشان داده شد که دوز های پایین از استروژن ها اثر سویی بر سیستم قلب و عروق ندارند و ممکن است در آینده نزدیک مجدداً مصرف استروژن ها با این دوز ها برای پیشگیری از پوکی استخوان مد نظر قرار گیرد.

کنار گذاشته شدن استروژن ها راه را بر مصرف بیش از پیش بیس فسفونات ها و ترکیباتی که تنظیم کننده های انتخابی گیرنده های استروژن (SERMs) نام داشتند گشود. SERM ها ترکیباتی هستند که بر روی بعضی از گیرنده های استروژن اثر آگونیستی و بر روی بعضی از گیرنده ها اثر آنتاگونیستی دارند. مهم ترین این ترکیبات که در حال حاضر در درمان پوکی استخوان به کار می رود رالوکسیفن (raloxifene) است.

^۱ <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMmicm054413>
^۲ <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMpcp0800341>

تنظیم گیرنده های استروژن توسط رالوکسیفن آثار مفید و مضرى دارد. به عبارت دیگر بعضی از فواید آن به علت تقلید اثر استروژن و بعضی از فواید آن به دلیل مهار اثر استروژن است. همچنین بعضی از مضرات آن نیز به دلیل تقلید اثر استروژن و بعضی از مضرات آن نیز به علت مهار اثر استروژن ها است.

رالوکسیفن علاوه بر اثر مثبت بر پوکی استخوان، میزان کلسترول را کم می کند و احتمال عوارض قلبی عروقی را کاهش می دهد. این آثار به دلیل تحریک گیرنده استروژن روی می دهند. رالوکسیفن احتمال سرطان پستان را کم می کند و این اثر مفید را به دلیل مهار گیرنده استروژن اعمال می کند. در مورد اثر دارو بر سرطان اندومتر، نتایج مطالعات متفاوت بوده است. در بعضی، کاهش سرطان دیده شده و در بعضی دارو اثری نداشته است اما در هر صورت رالوکسیفن این سرطان را افزایش نمی دهد. این در حالی است که استروژن ها در صورتی که به تنهایی و بدون پروژسترون استفاده شوند، بروز سرطان اندومتر را افزایش می دهند.

رالوکسیفن احتمال بروز ترومبوز ورید های عمقی و ترومبوآمبولی ها را افزایش می دهد. خطر این عوارض که به دلیل تقلید اثر استروژن ها روی می دهند در افراد بی حرکت و کم حرکت و همچنین افراد سیگاری بیشتر است. رالوکسیفن باعث گر گرفتگی نیز می شود که این عارضه به دلیل مهار اثر استروژن مشاهده می شود.

موارد مصرف رالوکسیفن

تنها مورد مصرف مصوب رالوکسیفن، کنترل پوکی استخوان است. SERM های دیگر، از جمله تاموکسیفن در شیمی درمانی سرطان پستان کاربرد دارند.

بر خلاف بیس فسفونات ها که در مطالعات طولانی مدت، اثر مفید در کاهش شکستگی سر فمور و شکستگی های مهره ای و غیر مهره ای نشان داده اند، اثر رالوکسیفن علی رغم اثر مثبتی که بر BMD در تمام نقاط نشان داده، فقط در کاهش شکستگی مهره ها به اثبات رسیده و در این نواحی نیز نتایج حاصل، پایین تر از بیس فسفونات ها بوده است. با این همه اثر پیشگیرانه دارو بر سرطان پستان، آن را به عنوان یک گزینه خوب برای زنان، خصوصاً آنها که سابقه خانوادگی قوی برای این بیماری دارند، مطرح ساخته است. همچنین رالوکسیفن دارویی مناسب برای کنترل پوکی استخوان در بیماران است که نمی توان برای آنها از بیس فسفونات ها استفاده کرد.

در سالیان اخیر در چند تحقیق اثر مصرف همزمان آلدرونیت و رالوکسیفن مورد بررسی قرار گرفته است. در تعدادی از این تحقیقات اثر ترکیب دو دارو بر BMD بیش از داروی تنها بوده است اما اثر درمان ترکیبی بر میزان شکستگی هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است.

عوارض جانبی رالوکسیفن

گر گرفتگی، تهوع و ترومبوز ورید های عمقی از عوارض رالوکسیفن هستند.

گر گرفتگی ناشی از دارو ظرف چند هفته کاهش می یابد.

مصرف رالوکسیفن در بیماران دارای سابقه ترومبوآمبولی ممنوع است. علاوه بر این باید به بیمار توصیه کرد که به طور منظم پیاده روی کند، از کشیدن سیگار خودداری کند و ۷۲ ساعت پیش از هر رویدادی که می تواند احتمال ترومبوز های وریدی را افزایش دهد (مثلاً جراحی های بزرگ) به مصرف دارو خاتمه دهد.

کلسی تونین

کلسی تونین با تحریک گیرنده خود بر روی استئوکلاست ها، اثر مهاری به جا می گذارد. علاوه بر این کلسی تونین با اثر بر نخاع، کاهنده درد است. اثر اخیر خیلی سریع ظاهر می شود.

کلسی تونین در پوکی استخوان به کار می رود. در مطالعات بالینی اثر دارو فقط در کاهش شکستگی های مهره ای به اثبات رسیده و کارایی آن از این نظر پایین تر از بیس فسفونات ها و رالوکسیفن بوده است. اثر ضد درد دارو خصوصاً در بیمارانی که به دلیل پوکی استخوان و فشردگی مهره ها دچار کمر درد شدید هستند، از ویژگی های دارو به حساب می آید هر چند که بعضی از منابع معتقدند که داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) در صورتی که با دوز کافی مصرف شوند همینقدر اثر دارند. اخیراً در اروپا مصرف کلسی تونین برای درمان پوکی استخوان ممنوع شد زیرا مطالعات نشان از افزایش جزئی ولی معنی دار بروز سرطان به دنبال مصرف طولانی مدت آن داشت.

از کلسی تونین در درمان بیماری پاژت و هیپرکلسمی نیز استفاده می شود هر چند که در این موارد نیز کارایی و سرعت اثر آن پایین تر از بیس فسفونات ها است.

کلسی تونین به صورت قطره بینی و آمپول موجود است و هر دو شکل قیمت نسبتاً بالایی دارند.

قطره های بینی بسیار بهتر تحمل می شوند و مهمترین عارضه ناشی از آنها گرفتگی بینی است. برای پیشگیری از این عارضه توصیه می شود که کلسی تونین به شکل متناوب هر روز در یک حفره بینی چکانده شود.

آمپول کلسی تونین به صورت زیر جلدی تزریق می شود و در بسیاری از بیماران تهوع و استفراغ، گرگرفتگی صورت، گزگز و بیحسی انگشتان و طعم بد دهان را ایجاد می کند.

پاراتورمون و تری پاراتاید

پاراتورمون هورمونی است که با افزایش باز جذب کلسیم از کلیه و تحریک شکل گیری مجدد استخوان (به دلیل اثر بر استئوکلاست ها)، کلسیم خون را کنترل می کند. گیرنده پاراتورمون بر روی استئوبلاست ها قرار دارد و استئو کلاست ها ظاهراً به شکل غیر مستقیم و از طریق سیگنال های ارسالی از استئوبلاست ها تحریک می شوند. در هیپرپاراتیروئیدیسم، به دلیل بالا بودن مداوم غلظت هورمون، استخوان ها دچار تحلیل و پوکی می شوند. با این حال یک سری از تحقیقات نشان داد چنانچه این هورمون برای مدت کوتاهی در خون افزایش یابد، فعالیت استئوبلاست ها یی را که سرگرم ترمیم واحد های تحلیل رفته هستند به شکل قابل توجه افزایش می دهد و بر استخوان اثر آنابولیک دارد.

در تحقیقات بالینی نیز نشان داده شد که تزریق پاراتورمون یکبار در روز، بر استخوان اثر آنابولیک دارد. نیمه عمر پاراتورمون ۲ تا ۵ دقیقه است و این آثار مفید، حاصل حضور کوتاه مدت مقادیر فوق فیزیولوژیکی از این هورمون بوده است. بعداً نشان داده شد که برای ظهور اثر آنابولیک، ۳۴ اسید آمینه اول کفایت می کند (پاراتورمون ۸۴ اسید آمینه دارد) و فرآورده ای را با استفاده از تکنیک نو ترکیبی DNA ساختند که آن را با اختصار (1-34) PTH نشان دادند و به آن نام تری پاراتاید دادند.

تری پاراتاید روزی یک بار به زیر جلد تزریق می شود. دارو گران قیمت است و فقط در استئوپوروز شدید ($T \text{ score} < -3$) به کار می رود. در اینگونه بیماران فعالیت های معمول روزانه هم ممکن است منجر به شکستگی استخوان شود. ثابت شده که دارو شکستگی های مهره ای و غیر مهره ای را کاهش می دهد.

مهمترین عارضه جانبی تری پاراتاید هیپرکلسمی است. به همین دلیل مصرف آن در افراد مستعد هیپرکلسمی ممنوع است. تهوع و کرامپ عضلات پا از دیگر عوارضی است که در مصرف دارو مشاهده شده است. در بعضی از مطالعات آزمایشگاهی نشان داده شده که دارو در رت (موش سفید صحرائی) موجب استئوسارکوما شده است. به همین دلیل در حال حاضر مصرف این دارو برای حداکثر ۲ سال توصیه می شود.

مصرف همزمان تری پاراتاید با آندرونیت نتایج نا امید کننده ای داشته است به گونه ای که اثر ترکیب دارویی از هر یک از داروها کمتر بوده است اما مصرف آندرونیت پس از پایان مصرف تری پاراتاید نتایج بسیار خوبی داشته است.

استرانسیوم رانولات و دنوسوماب

استرانسیوم رانولات (strontium ranelate) دارویی است که با افزایش تکثیر، تمایز، فعالیت و بقاء استئوبلاست ها بر استخوان اثر آنابولیک دارد. در عین حال به نظر می آید دارو بر استئوکلاست ها نیز اثر مهاری به جا می گذارد. استرانسیوم رانولات توسط سازمان دارو-غذا آمریکا (FDA) مورد تصویب قرار نگرفته است ولی در بعضی از کشور های اروپایی مجوز مصرف دارد و در ایران نیز گهگاه توسط پزشکان برای درمان پوکی استخوان مورد استفاده قرار می گیرد. اخیراً در بعضی از کارآزمایی های بالینی نشان داده شد که استرانسیوم رانولات خطر انفارکتوس میوکارد را افزایش می دهد. از این رو کارخانه سازنده دارو در اطلاعیه ای که در سال ۲۰۱۳ منتشر کرد مصرف دارو را در افراد دچار بیماری های ایسکمیک قلبی و مغزی، اختلالات عروق محیطی و فشار خون کنترل نشده ممنوع اعلام کرد و در افراد فاقد این عوارض فقط در مواردی توصیه کرد که فرد پوکی استخوان شدید دارد و در معرض خطر زیاد شکستگی استخوان است. استرانسیوم رانولات، به صورت گرانول تولید میشود. داروی موجود در پاکت (ساشه) در هنگام مصرف باید به حداقل ۳۰ میلی لیتر آب افزوده و نوشیده شود. دارو روزی یک بار مصرف می شود و مصرف آن باید با شکم خالی و ترجیحاً در هنگام خواب صورت گیرد.

دنوسوماب (denosumab)، یک آنتی بادی مونوکلونال است که به RANK-L متصل می شود و از فعال شدن استئوکلاست ها جلوگیری می کند. برای کنترل پوکی استخوان، دارو هر ۶ ماه یک بار به میزان ۶۰ میلی گرم به زیر جلد تزریق می شود. تزریق زیر جلدی و ماهانه ۱۲۰ میلی گرم از دارو در کنترل تحلیل استخوان و هیپرکلسمی ناشی از متاستاز سلول های سرطانی به استخوان کاربرد دارد. دنوسوماب بسیار گران قیمت است (حدود ۳۵ میلیون ریال به ازاء هر آمپول).

در یک جمع بندی کلی، تمام گروه های سنی بایستی کلسیم و ویتامین D را بر اساس مقادیر توصیه شده دریافت کنند. مصرف این دو ماده در افراد دچار و یا در معرض استئوپوروز لازم است اما کافی نیست. بیس فسفونات ها، رالوکسیفن و کلسی تونین داروهایی هستند که برای کنترل پوکی استخوان مورد استفاده هستند. تری پاراتاید دارویی آنابولیک است که در پوکی شدید استخوان مورد استفاده قرار می گیرد.

در کنار داروهای فوق، چندین داروی دیگر در مراحل مختلف تحقیقات بالینی تحت بررسی هستند. چنانچه ایمنی این داروها و اثر مفید آنها در افزایش BMD و کاهش شکستگی به اثبات برسد انتظار می رود که در آینده نزدیک تعداد داروهای موجود برای کنترل پوکی استخوان افزایش پیدا کند.

نکته پایانی و مهم اینکه اثر یک دارو در حفظ و یا افزایش BMD الزاماً به معنی اثر مثبت آن بر کاهش شکستگی نیست. به عنوان مثال فلوئور با تحریک استئوبلاست ها اثر آنابولیک دارد و BMD را به شکل قابل توجهی افزایش می دهد اما احتمال شکستگی را نیز افزایش می دهد (حد اقل با دوز هایی که در مطالعات یک دهه پیش مورد استفاده قرار گرفت). علت این تناقض را در این می دانند که شکنندگی استخوان علاوه بر میزان تراکم مواد معدنی موجود در آن، در گرو ساختار ۳ بعدی و شبکه ای آن نیز هست و بعضی از ترکیبات این ساختار را به هم می زنند به گونه ای که استخوان علی رغم چگال تر بودن، مقاومت کمتری در برابر نیروهای خارجی وارده بر آن دارد.

کلسیم و داروهای موثر بر استخوان

بررسی میزان یادگیری

در صورتی که مطلب مربوط به هر مورد را آموخته اید، در مقابل آن علامت بزنید. در غیر این صورت مجدداً قسمت مربوطه را مطالعه نمایید.

- علت شیوع رو به تزاید استئوپوروز
- تعریف استئوپوروز
- علت ایجاد استئوپوروز
- پدیده شکل گیری مجدد استخوان و سلول ها و میانجی های شیمیایی دخیل در آن
- روند تغییر میزان توده استخوان در طول عمر در زنان و مردان و عوامل موثر بر حداکثر توده استخوانی و سرعت تحلیل استخوان در سنین میانسالی به بعد
- عوامل ثانویه (غیر از سن) که می توانند موجب استئوپوروز بشوند
- دستجات مختلف دارویی مؤثر بر هوموستاز کلسیم و سلامت استخوان که در حال حاضر مصرف بالینی دارند
- نام داروهایی که مواد معدنی لازم برای مینرالیزاسیون را فراهم میکنند، داروهایی که اثر ضد "تحلیل استخوان" دارند و داروهایی که آنابولیک هستند
- میزان نیاز روزانه افراد به کلسیم
- میزان مقادیر موجود از کلسیم در فرآورده های غذایی
- موارد مصرف کلسیم
- نمک ها و اشکال دارویی موجود از کلسیم و تشابهات و تمایزات آنها، مقایسه کاربرد بالینی این نمک ها و اشکال دارویی
- عوارض جانبی کلسیم و راه های مقابله با آنها
- ویتامین D ، نحوه ساخت و فعال شدن آن
- میزان نیاز روزانه افراد به ویتامین D و مقادیر قابل حصول از این ویتامین از طریق اشعه آفتاب و مواد غذایی
- مکانیسم اثر ویتامین D در برقراری هوموستاز کلسیم
- اثرات غیر استخوانی ویتامین D
- اشکال موجود از ویتامین D و آنالوگ های آن

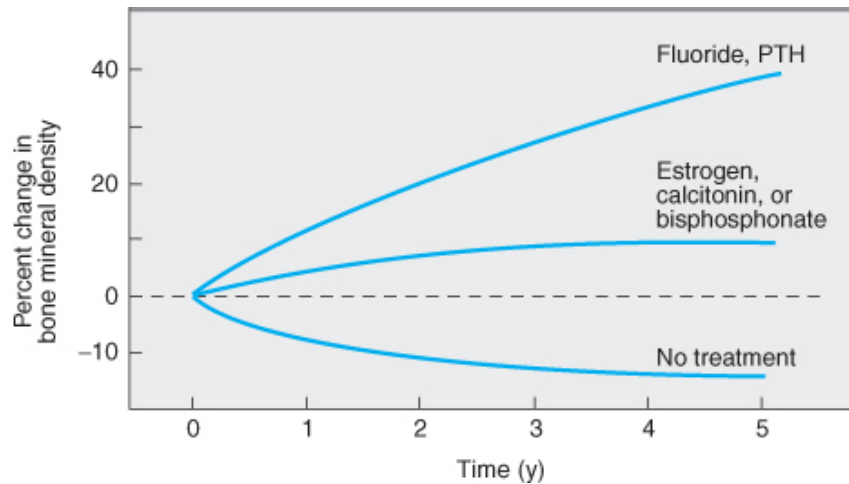
- موارد مصرف اشکال مختلف ویتامین D و آنالوگ های آن
- عوارض جانبی ویتامین D
- ساختار شیمیایی بیس فسفونات ها و نقش آن در عملکرد دارو
- بیس فسفونات های موجود در ایران و نحوه مصرف آنها
- مکانیسم عمل بیس فسفونات ها
- موارد مصرف بیس فسفونات ها و اثر این دارو ها بر شکستگی ها
- موارد منع مصرف بیس فسفونات ها؛ عوارض جانبی بیس فسفونات ها، نحوه مقابله با آنها و نکات مهم قابل توصیه به بیمار
- اثر استروژن ها بر پدیده شکل گیری مجدد استخوان ها
- فواید و مضرات استفاده از استروژن ها در کنترل پوکی استخوان
- مکانیسم عمل تنظیم کننده های انتخابی گیرنده های استروژن
- تشابهات و تفاوت های تنظیم کننده های انتخابی گیرنده های استروژن نظیر رالوکسیفن با استروژن ها
- موارد مصرف رالوکسیفن و اثر این دارو بر شکستگی ها
- مقایسه نقاط قوت و نقاط ضعف رالوکسیفن در کنترل استئوپوروز در مقایسه با بیس فسفونات ها
- مکانیسم عمل کلسی تونین
- موارد مصرف کلسی تونین
- اشکال دارویی کلسی تونین
- عوارض جانبی کلسی تونین در ارتباط با اشکال دارویی آن
- مقایسه نقاط قوت و نقاط ضعف کلسی تونین در کنترل استئوپوروز در مقایسه با بیس فسفونات ها و رالوکسیفن
- نقش پاراتورمون در هوموستاز کلسیم و شکل گیری مجدد استخوان
- شرایطی که موجب می شوند پاراتورمون بر روی استخوان اثر کاتابولیک و یا آنابولیک داشته باشد
- تری پاراتاید و تشابه و تفاوت آن با پاراتورمون
- موارد مصرف تری پاراتاید و اثر آن بر شکستگی ها
- عوارض جانبی تری پاراتاید
- اثرات مفید استرانسیوم رانولات بر استخوان و نگرانی های موجود در مورد ایمنی آن
- مکانیسم اثر دنوسوماب و موارد مصرف آن
- چرا افزایش چگالی مواد معدنی استخوان، الزاماً کاهش شکستگی ها را به دنبال ندارد (با ذکر مثال)

کلسیم و داروهای موثر بر استخوان

خودآزمایی

- ۱- چرا داروهای نظیر کلسیم، ویتامین D، تری پاراتاید، آلدرونیت، کلسی تونین و رالوکسیفن در درمان پوکی استخوان موثرند؟
- ۲- چرا بیس فسفونات ها و کلسی تونین بر بیماری پاژت (Paget's disease) موثرند؟ (برای آگاهی بهتر از پاتوژنز این بیماری به کتب بالینی مراجعه نمایید).
- ۳- آیا داروهای ضد تحلیل استخوان می توانند برای جلوگیری از کرم خوردگی دندان به کار بروند؟
- ۴- به مصرف کنندگان آلدرونیت توصیه می شود دارو را با شکم خالی مصرف کنند. چرا؟ همچنین به آنها توصیه می شود دارو را با یک لیوان آب و در حالت نشسته مصرف کنند و پس از مصرف برای نیم ساعت دراز نکشند. چرا؟
- ۵- با آنکه پاراتورمون نقش مهمی در تحلیل استخوان و آزادی کلسیم از آن بازی می کند اما آنالوگ های آن در درمان پوکی استخوان شدید کاربرد دارند. چگونه این تناقض را توجیه می کنید؟
- ۶- علی رغم کاربرد تری پاراتاید در درمان پوکی استخوان، مصرف این دارو در بیماری پاژت ممنوع است. چرا؟
- ۷- افراد دچار نارسایی مزمن کلیه دچار تجمع فسفات و هیپرفسفاتمی هستند. این عارضه منجر به هیپر پاراتیرویدیسم ثانویه و تخریب بافت استخوان می شود. برای کمک به این بیماران چه راه حل هایی را پیشنهاد می کنید؟
- ۸- در افرادی که تیروئیدکتومی تام می شوند، سلول های مولد کلسی تونین نیز برداشته می شوند. آیا این افراد از حیث هوموستاز کلسیم و سلامت استخوان نیاز به مراقبت خاصی دارند؟
- ۹- یک جراح به دلیل عدم دقت در حین جراحی غده تیروئید، غده پاراتیروئید را نیز خارج کرده است. آیا بیمار از حیث هوموستاز کلسیم و سلامت استخوان نیاز به مراقبت خاصی دارد؟
- ۱۰- به بیمارانی که رالوکسیفن مصرف می کنند، باید توصیه کرد که به طور منظم پیاده روی کنند. چرا؟
- ۱۱- در حالی که مصرف رالوکسیفن چگالی استخوان را هم در مهره ها و هم نواحی غیر مهره ای افزایش می دهد، اما فقط شکستگی های مهره ای کاهش می یابد. چه توجیهی برای این تناقض دارید؟
- ۱۲- در صفحه ۱۵ آمده که مصرف استروژن برای کنترل استئوپوروز پس از انتشار نتایج یک مطالعه "هم گروهی" (cohort) متوقف شد. مطالعات هم گروهی چه هستند و چگونه طراحی می شوند؟ اگر بخواهید اثر یک داروی جدید را که انتظار می رود بر چگالی استخوان و شکستگی ناشی از استئوپوروز اثر مثبت داشته باشد بررسی کنید، چگونه یک مطالعه هم گروهی را طراحی می کنید؟
- ۱۳- در کنترل پوکی استخوان، اثر مصرف همزمان تری پاراتاید و آلدرونیت از اثر مصرف تنهای هر یک از دو دارو، پایین تر بوده است. با توجه به مکانیسم اثر این دو دارو، چه توجیهی برای این یافته می توان ارائه داد؟

۱۴- با آنکه داروهای ضد تحلیل استخوان (antiresorptive) از تحلیل بیشتر استخوان جلوگیری میکنند و اثری بر بازگشت توده از دست رفته ندارند اما در شکل زیر نشان داده شده که با مصرف این داروها نیز BMD مقداری افزایش می یابد. این مسئله را چگونه توجیه می کنید؟



۱۵- در صفحه ۱۲ آمده است: "کمبود ویتامین D همچنین با ظهور دیابت، آترواسکلروز، بیماری های خود ایمنی و مولتیپل اسکلروزیس همراه بوده است. با این حال اینکه آیا با تجویز ویتامین D می توان از شیوع این بیماری ها کاست سوالی است که هنوز پاسخی به آن داده نشده است." به نظر شما وقتی کمبود این ویتامین با این بیماری ها همراه بوده است، آیا شک فوق معقول است و ممکن است پیشگیری از فقر ویتامین D اثری بر میزان بروز این بیماری ها به جا نگذارد؟ توضیح دهید.

۱۶- در صفحه ۱۴، از مجله پزشکی بسیار معتبری تحت عنوان "مجله پزشکی نیوانگلند" (New England Journal of Medicine) نام برده شده است. این مجله از سال ۱۸۱۲ میلادی چاپ می شود و در سال ۲۰۱۲ دویستمین سالگرد انتشار آن جشن گرفته شد. با مراجعه به سایت این مجله، مطلبی را که به آن ارجاع داده شده بیابید و مطالعه کنید (چاپ شده در ۳۱ می ۲۰۱۲). قسمت های مختلف این مجله را بررسی کنید.