

## استئوپروز پس از یائسگی (Postmenopausal Osteoporosis)

گرچه استئوپروز تعاریف متعددی دارد اما براساس تعریف سازمان بهداشت جهانی این بیماری با کاهش توده استخوانی و آسیب در ساختمان میکروسکوپی بافت استخوانی همراه است که منجر به افزایش شکنندگی استخوان و در نتیجه افزایش خطر شکستگی می‌گردد. تعاریف دیگری برای کمک به پزشکان جهت تشخیص این بیماری نیز وجود دارد.

وقوع استئوپروز با سن افزایش می‌یابد و محل‌های شایع شکستگی ناشی از آن عبارتند از: مهره‌ها، قسمت تحتانی زند زبرین (Distal radius) و لگن.

از نظر ساختمانی استخوانها به دو دسته تقسیم می‌شوند که عبارتند از: کورتیکال (Cortical) و تراپیکولار (Trabecular). ۸۰٪ استخوان بزرگسالان کورتیکال و ۲۰٪ آن تراپیکولار است. استخوان کورتیکال فشرده بوده و لایه بیرونی اسکلت را تشکیل می‌دهد در حالیکه استخوان تراپیکولار متخلخل است و ساختمانهای زیرین اسکلت را تشکیل می‌دهد. نسبت استخوان کورتیکال به تراپیکولار در قسمتهای مختلف اسکلت متفاوت است. بعنوان مثال در استخوانهای بلند بجز انتهای آنها، استخوان کورتیکال و در انتهای استخوان تراپیکولار غالب است.

تعادل بین فعالیت استئوبلاستها و استئوکلاستها منجر به فرآیند شکل‌گیری مجدد استخوانها می‌شود. استئوکلاستها استخوان را بازجذب می‌کنند در حالیکه استئوبلاستها در تشکیل مجدد سطوح استخوانی و پرکردن حفره‌های استخوان نقش دارند. توده استخوانی در طول دهه سوم زندگی به حداکثر خود می‌رسد. بعد از سن ۴۰-۳۵ سالگی استخوان کورتیکال بتدریج ۰/۳-۰/۵٪ در سال در زن و مرد کاهش می‌یابد بدنبال یائسگی این میزان به ۳-۲٪ در سال افزایش یافته و به از دست‌رفتن استخوان وابسته به سن افزوده میشود. از دست رفتن استخوان در طی ۱۰-۸ سال بتدریج کاهش می‌یابد تا به مقادیر قبل از یائسگی می‌رسد. بطور کلی از دست‌رفتن استخوان پس از یائسگی طبیعی یا برداشتن تخمدان تسریع می‌شود.

از دست رفتن وابسته به سن استخوان تراپیکولار در زنان حتی یک دهه نسبت به استخوان کورتیکال زودتر شروع می‌شود. بنابراین کاهش استخوان تراپیکولار همراه با کاهش پس از یائسگی استخوان کورتیکال می‌تواند به افزایش شکستگیهای مهره‌ای و قسمت تحتانی زند زبرین منجر شود که بلافاصله پس از یائسگی شایع است. زنان در طول زندگی خود ممکن است ۵۰٪ استخوان تراپیکولار و ۳۰٪ استخوان کورتیکال را از دست بدهند در حالیکه مردان ممکن است به ترتیب ۳۰٪ و ۲۰٪ استخوانهای تراپیکولار و کورتیکال را از دست بدهند. بعلاوه زنان ممکن است بیشتر در معرض استئوپروز باشند بخاطر اینکه توده استخوانی آنها در طول زندگیشان ۳۰٪ کمتر از مردان همسن آنها است.

### طبقه‌بندی استئوپروز:

استئوپروز به انواع I، II، III طبقه‌بندی می‌شود.

نوع I یا استئوپروز پس از یائسگی: با افزایش از دست‌رفتن استخوان تراپیکولار در نتیجه افزایش بازجذب استخوان همراه است. این بیماری در طول ۶-۳ سال اول بعد از یائسگی اتفاق می‌افتد اما ممکن است تا ۲۰ سال بعد از یائسگی نیز ادامه یابد و با شکستگی مهره‌ها، قسمت تحتانی زند زبرین، لگن و حتی از دست‌دادن دندان در نتیجه استئوپروز استخوان فک بروز می‌کند، حتی ممکن است در زنانی که تحت جراحی تخمدان قرار گرفته‌اند زودتر بروز نماید.

نوع II یا استئوپروز پیری: در زنان و مردان ۷۵ ساله و مسن‌تر با نسبت زن به مرد ۲ به ۱ اتفاق می‌افتد. میزان از دست‌دادن استخوان کورتیکال و تراپیکولار متناسب است و بیماران بیشترین خطر را برای شکستگی مهره‌ها و لگن دارند.

نوع III یا استئوپروز ثانویه: در نتیجه مصرف داروهای مختلف یا بیماریهای خاص (جدول شماره ۱) اتفاق می‌افتد. این نوع استئوپروز در هر سنی می‌تواند رخ دهد و شیوع آن در زنان و مردان یکسان است.

شکل گیری مجدد استخوان، فرآیند مداومی است که در کانونهای اسکلتی مجزا به نام واحدهای شکل گیری مجدد استخوان اتفاق می افتد این فرآیند با بازجذب استخوان توسط استئوکلاستها شروع می شود. استئوکلاستها حفره های موجود روی سطح استخوان تراکولار را عمیق کرده یا روی استخوان کورتیکال حفره ایجاد می کنند. سپس استئوبلاستها بتدریج این حفره ها را پر می کنند. در استئوپروز نوع I کاهش غلظت استروژن سرم که بعد از یائسگی اتفاق می افتد از دست رفتن استخوان را تسهیل می کند. در این بیماران استئوکلاستها حفره های بازجذب عمیق تر از حالت معمول ایجاد می کنند که کاملاً توسط استئوبلاستها پر نمی شود که به این حالت، از دست رفتن استخوان با ترن آور بالا (High turn over bone loss) گفته می شود.

در بیماران پیر با استئوپروز نوع II استئوبلاستها نمی توانند حفره های استخوانی معمولی ایجاد شده توسط استئوکلاستها را پر کنند که به این حالت، از دست رفتن استخوان با ترن آور پائین (Low turn over bone loss) گفته می شود. از دست رفتن استخوان با ترن آور بالا که اغلب در زنان یائسه دیده می شود در مقایسه با از دست رفتن استخوان با ترن آور پائین که در افراد پیر دیده می شود مخرب تر است. بعلاوه استئوپروز نوع I باعث کاهش قابل ملاحظه استخوان تراکولار می شود. ریسک فاکتورهای مربوط به استئوپروز پس از یائسگی در جدول شماره ۱ آورده شده اند.

جدول شماره ۱- ریسک فاکتورهای مربوط به استئوپروز پس از یائسگی

<p>↑Age                      Female gender                      Caucasian or Asian (سفیدپوست یا آسیائی)                      Family history                      Small stature (قد کوتاه)                      Low weight                      Early menopause or oophorectomy                      Sedentary lifestyle (زندگی کم تحرک)                      ↓Mobility                      Low calcium intake                      Excessive alcohol problems                      Cigarette smoking</p>	<p>Predisposing medical problems(e.g., chronic liver disease, chronic renal failure, hyperthyroidism, primary hyperparathyroidism, cushing's syndrome, GI resection, or malabsorption)                      Drugs(e.g., corticosteroids, longterm anticonvulsant therapy[e.g., phenytoin or phenobarbital], excessive use of aluminum- containing antacids, long-term high-dose heparin, furosemide, excessive levothyroxine therapy)</p>
---	---

### ریسک فاکتورهای استئوپروز پس از یائسگی

جنسیت، نژاد، وراثت و ساختار بدن: زنان سفیدپوست و آسیائی عموماً در خطر بیشتری برای استئوپروز هستند بخصوص افرادی که ساختار بدنی کوچکی دارند و افرادی که نسبت به قدشان وزن کمی دارند. اهمیت وراثت به عنوان یک عامل خطرزا برای استئوپروز مطالعه شده است و پیشنهاد شده که حدود ۷۵٪ تأثیر ژنتیک در شانس یک شخص برای ابتلا به استئوپروز ناشی از الل خاصی در ژن مسئول کدگذاری رسپتور ۲۵ و ۱-دی هیدروکسی ویتامین D است. این مطالعات پیشنهاد می کنند که وراثت ممکن است در استئوپروز نقش مهمی داشته باشد.

تحرک: عدم تحرک به علت استراحت طولانی مدت در رختخواب (خصوصاً در افراد مسن) با کاهش توده استخوانی همراه می باشد. در مقابل ورزشهای weight-bearing (تحمیل کننده وزن) مانند قدم زدن، دویدن و وزنه برداری از کاهش بیشتر توده استخوانی جلوگیری کرده و به بازگرداندن استخوان از دست رفته کمک می کند. ورزش در طول عمر خصوصاً همراه با مصرف مقادیر مناسب کلسیم و استروژن به نگهداری توده استخوانی کمک کرده و ممکن است در کاهش از دست رفتن استخوان در زنان یائسه مؤثر باشد.

مصرف کلسیم: کلسیم همراه با ویتامین D برای قدرت بخشیدن به استخوانها و افزایش توده استخوانی و کاهش میزان شکستگی لازم است. زنان و دختران به جذب کافی کلسیم به منظور ایجاد و کمک به نگهداری توده استخوانی ایده آل نیاز دارند. به عنوان مثال زنان جوان به ۱۰۰۰mg/day و زنان بالای ۵۰ سال حداقل به ۱۲۰۰mg/day عنصر کلسیم نیاز دارند که باید در دوزهای منقسم مصرف شود. کلسیم غذا خوب جذب می شود (در جدول شماره ۲ محتوای کلسیم مواد غذایی مختلف آورده شده است) اما اگر میزان کلسیم رژیم غذایی پائین است می توان از مکملها استفاده نمود.

جدول شماره ۲ - محتوای کلسیم مواد غذایی مختلف

Food	Serving size	Calcium(mg)
<b>Dairy Products</b>		
Milk, dry nonfat (شیر خشک بدون چربی)	1 cup	350-450
Yogurt, low fat (ماست کم چربی)	1 cup	345
Milk, skim (سرشیر)	1 cup	300
Milk, whole (شیر کامل)	1 cup	250-350
Cheese, cheddar	1 oz	211
Cheese, cottage (پنیر رستایی)	1 cup	211
Cheese, american (پنیر آمریکایی)	1 oz	195
Cheese, swiss (پنیر سوئیس)	1 oz	270
Ice cream or ice milk (بستی)	½ cup	50-150
<b>Fish</b>		
Sardines, in oil (ساردین در روغن)	8 med	354
Salmon, canned(pink) (کنسرو ماهی آزاد)	3 oz	167
<b>Vegetables</b>		
Spinach, fresh cooked (اسفناج تازه پخته)	½ cup	245
Broccoli, cooked (بروکلی پخته)	1 cup	100
Collards, turnip greens	½ cup	175
Soy beans, cooked (سویا پخته)	1 cup	131
Tofu	1 oz	75
Kale (کلم پیچ)	½ cup	50-150

سیگار و نوشیدن الکل: زنان سیگاری خصوصاً لاغر در معرض خطر بیشتری برای شکستگی در مقایسه با غیرسیگاری‌ها هستند. بعلاوه غلظت استروژن سرم در زنان سیگاری قبل از یائسگی کمتر است و این زنان زودتر از غیرسیگاری‌ها یائسه می‌شوند همچنین در زنان سیگاری یائسه که استروژن مصرف می‌کنند غلظت سرمی استروژن کم‌تر از حد انتظار است. مصرف بیش از اندازه الکل توسط زنان و مردان ممکن است آنها را مستعد استئوپروز نماید اما روشن نیست که مصرف الکل در حد متوسط هم روی توده استخوان مؤثر باشد. مکانیسم عمل آن ممکن است به صورت اثر مستقیم الکل روی استئوبلاستها یا اختلال در جذب کلسیم و ویتامین D توسط الکل و نتیجتاً کاهش تشکیل استخوان باشد. بعلاوه الکل‌ها بیشتر در معرض افتادن و سقوط هستند.

دیگر عوامل خطرزا: مصرف بیش از اندازه کافئین با افزایش دفع کلسیم خطر استئوپروز را افزایش می‌دهد. اما اثر کافئین روی استخوان با مصرف یک لیوان یا بیشتر از شیر در روز خنثی می‌شود.

داروها و بیماریها: داروها و بیماریهای مختلف منجر به استئوپروز نوع III می‌شوند. بعلاوه زنانی که تحت جراحی تخمدان قبل از یائسگی قرار گرفته‌اند در معرض خطر بیشتری برای استئوپروز هستند. (جدول شماره ۱)

### پیشگیری قبل از یائسگی:

مصرف ویتامین D: ویتامین D با افزایش جذب گوارشی کلسیم، کاهش بازجذب کلیوی کلسیم، کاهش غلظت هورمون پاراتورمون و اثرات مستقیم روی استخوان به تنظیم کلسیم می‌پردازد. میزان مورد نیاز ویتامین D بزرگسالان ۶۰۰-۲۰۰ IU/day می‌باشد (۲۰۰ IU/day برای زنان ۵۰-۱۹ ساله که حامله نیستند). منابع ویتامین D عبارتند از: شیر، جگر، ماهی چرب و قرار گرفتن در معرض آفتاب. البته مصرف بیش از اندازه ویتامین D نه تنها به پیشگیری از استئوپروز کمکی نمی‌کند بلکه منجر به مسمومیت هم می‌شود.

ورزش: انجام منظم ورزشهای Weight-bearing مانند آهسته دویدن، قدم زدن، تند دویدن، دوچرخه سواری، تنیس یا وزنه برداری متناسب با سن، در سراسر عمر در نگهداری توده استخوانی مهم است. البته زنان جوان باید آگاه باشند که ورزش شدید ممکن است منجر به آمنوره شود که این آمنوره موجب می‌شود که مینرالیزاسیون استخوان کاهش یافته و در معرض خطر بیشتری برای شکستگی قرار گیرند.

مصرف کلسیم: ایده آل آن است که کلسیم از منابع غذایی بدست آید. فرآورده‌های لبنی منبع عمده کلسیم رژیم غذایی هستند. گرچه منابع غیرلبنی ممکن است حاوی کلسیم کمتری باشند اما با گنجاندن آنها در رژیم غذایی بخصوص وقتی نمی‌توان از فرآورده‌های لبنی مصرف نمود می‌توان محتوای کلسیم غذایی را افزایش داد. ماهی آزاد، سویا و سبزیجات با برگهای سبز تیره نیز منبع کلسیم هستند. اگر مقادیر مورد نیاز روزانه کلسیم با رژیم غذایی حاصل نشد می‌توان از مکمل کلسیم استفاده نمود.

مکملهای کلسیم: کربنات کلسیم ارزان بوده و بالاترین درصد کلسیم (۴۰٪) را دارا است که این موضوع موجب می‌شود که برای برآوردن نیاز روزانه کلسیم قرصهای کمتری مصرف شود. مصرف کلسیم باید در دوزهای منقسم (۵۰۰-۶۰۰ mg/dose) باشد تا جذب آن افزایش یابد. بعلاوه کلسیم باید با مایعات، بین و یا بعد از غذاهایی مصرف شود که فیبر کمی دارند تا جذب آن افزایش یابد. بخاطر کاهش جذب داروهایی مانند تتراسیکلین، آهن، کینولونها و آنتولول این داروها نباید همزمان با کلسیم مصرف شوند. عوارض جانبی کلسیم عبارتند از: یبوست، تحریک گوارشی و نفخ شکم. دوزهای بالاتر از دوزهای توصیه شده می‌تواند به هیپرکلسمی، هیپرکلسیوری و احتمالاً سنگهای ادراری منجر شود. در صورت وجود سابقه سنگهای ادراری باید حین درمان با کلسیم بیمار را تحت نظر داشت. (انواع مکملهای کلسیم در جدول شماره ۳ آورده شده‌اند)

جدول شماره ۳ - درصد کلسیم نمکهای مختلف

Salt	%calcium
Calcium carbonate	40
Tricalcium phosphate( calcium phosphate, tribasic)	39
Calcium chloride	27
Dibasic calcium phosphate dihydrate	23
Calcium citrate	21
Calcium lactate	13
Calcium gluconate	9

فرآورده‌های کلسیم موجود در بازار داروئی ایران

نام ژنریک	شکل داروئی	واحد	قیمت هر عدد(ریال)	مرکز توزیع
کلسیم - دی	F.C Tab Tab	Vitamin D3 ۲۰۰IU .Carbonate Calcium ۵۰۰mg Vitamin D3 ۱۲۵IU .Carbonate Calcium ۵۰۰mg	ایرانی ۸۰، خارجی ۳۰۰ خارجی ۲۶۰	کلیه داروخانه‌ها
کلسیم	Eff.Tab	Calcium Lactate Gluconate ۲/۹۴ g Calcium Carbonate ۰/۳g (Eq.to ۵۰۰ mg ca/Eff. Tab)	۵۲۷	"
	Syrup	Calcium Glucono Galacto Gluconate ۱/۴۳۷g/۵ml Calcium Galacto Gluconate ۰/۲۹۵g/۵ml (Eq.to ۱۱۰mg ca /۵ml)	۴۰۰۰	"
	Inj Tab	Calcium Gluconate ۱/۱۰/۱۰ml Calcium Carbonate ۵۰۰mg (فرم خارجی با نام تجاری Oscalium می‌باشد)	۸۲۵	"
			ایرانی ۷۰، خارجی ۸۵	"

فرآورده‌های ویتامین D موجود در بازار داروئی ایران

نام ژنریک	نام تجاری	شکل داروئی	واحد	قیمت هر عدد(ریال)	مرکز توزیع
کوله کلسیفرول (Cholecalciferol)	Vitamin D3	Pearl Inj( 1 ml )	۰۰۰.۵۰IU ۶۰۰,۰۰۰IU/ml	ایرانی ۹۰، خارجی ۱۲۰ ریال ۷۴۰	کلیه داروخانه‌ها
دی هیدروتاکسیترول (Dihydrotachysterol)	AT-10	Cap. Oral Solution	۰/۵ mg ۰/۲۵ mg/ml	- ۱۳۵۶۰	داروخانه هلال احمر و چمران
کلسی تریول (Calcitriol)	Rocaltrol	Cap.	۰/۲۵ mcg	۴۴۳	کلیه داروخانه‌ها

### پیشگیری بعد از یائسگی

ورزش: برنامه ورزشی aerobic and weight-bearing ( تحمل کننده وزن و هوازی ) باید متناسب با سن و شرایط فیزیکی انجام شود چون ورزش، بخصوص ورزش weight-bearing همراه با مصرف متناسب ویتامین D و کلسیم برای نگهداری استخوانهای سالم مهم است. ورزش weight-bearing عملکرد عضلانی و چالاکتی را بهبود می بخشد در حالیکه ورزش aerobic به بهبود سلامت قلبی- عروقی کمک می کند.

مصرف ویتامین D: میزان ویتامین D توصیه شده برای زنان جوان کمتر از ۵۰ سال ۲۰۰ IU/day، زنان ۷۰-۵۱ ساله ۴۰۰ IU/day و بیشتر از ۷۰ سال ۶۰۰ IU/day است. این میزان با رژیم غذایی حاوی مقادیر مناسب ویتامین D یا مصرف روزانه مولتی ویتامین های حاوی ویتامین D یا مکملهای ویتامین D می تواند حاصل شود. افراد مسن که به مدت محدود در معرض اشعه خورشید قرار می گیرند و نیز بیماران با بیماری کبدی یا کلیوی ممکن است به مکمل یا متابولیت مناسب ویتامین D نیاز داشته باشند.

مصرف کلسیم: میزان کلسیم توصیه شده برای زنان یائسه ای که با استروژن یا هورمون درمان نمی شوند ۱۵۰۰mg/day عنصر کلسیم است و برای افرادی که با هورمون یا استروژن درمان می شوند ۱۰۰۰mg/day عنصر کلسیم می باشد. گرچه کلسیم اثر ضد بازجذب استخوان دارد اما در زنان یائسه به تنهایی جایگزین هورمون یا استروژن درمانی در پیشگیری از استئوپروز نیست. اما مکمل کلسیم در به تأخیر انداختن کاهش دانسیته معدنی استخوان در زنان یائسه مؤثر بوده و استفاده از آن خطر شکستگی لگن را تا ۲۵ الی ۷۰٪ کاهش می دهد.

هورمون درمانی ( HRT ) \* : انجمن ملی استئوپروز اعلام نموده است که وزن کم (کمتر از ۵۸ کیلوگرم)، وجود یا سابقه شکستگی با ضربه خفیف و سیگاری بودن عوامل خطرزای شکستگیهای مرتبط با استئوپروز هستند. در ذیل به بحث مفصل پیرامون هورمون درمانی می پردازیم :

اثرات استروژن روی توده استخوان: ۱۵-۱۰٪ توده استخوانی یک زن وابسته به استروژن است بنابراین استروژن در پیشگیری و درمان استئوپروز زنان یائسه مؤثر است و توسط FDA در هر دو مورد پذیرفته شده است. نتایج مطالعات روی شکستگیهای ناشی از پوکی استخوان نشان داده که در زنان مسن تر از ۶۵ سال مصرف کننده استروژن شکستگیهای میچ و دیگر شکستگیهای غیر از ستون فقرات کاهش یافته در حالیکه در زنان مسن تر از ۷۵ سال وقوع شکستگیهای لگن کاهش می یابد. خطر نسبی برای شکستگیهای غیر از ستون فقرات در زنان یائسه ای که استروژن مصرف می کنند در مقایسه با افرادی که استروژن مصرف نمی کنند ۰/۶۶ بوده و توده استخوانی مهره ها در زنان با استئوپروز واضح که استروژن یا هورمون درمانی می شوند افزایش می یابد بنابراین میزان شکستگیهای کاهش می یابد. اثر اولیه استروژن روی استخوان به فعالیت ضد بازجذب استخوان آن مرتبط است که بدینوسیله از دست رفتن استخوان را کم می کند و میزان شکستگی را کاهش می دهد.

گرچه کاملاً مشخص نشده اما تداخل بین استروژن و رسپتورهایش ممکن است استئوبلاستها و ترشح مواد مختلف از قبیل فاکتور رشد شبه انسولین I ( Insulin - like growth factor ) و Transforming Growth Factor B ( TGF B ) را تحریک کند بعلاوه ممکن است منجر به مهار IL-I و IL-6 و آزاد شدن فاکتور نکروز کننده تومور شود. البته ممکن است که هر دو نوع رسپتورهای استروژن روی تراکم معدنی استخوان یا BMD ( Bone mineral density ) اثرات مفیدی داشته باشند. همچنین استروژن ممکن است روی جذب کلسیم و رسپتورهای ویتامین D در استئوبلاستها نیز تأثیر بگذارد.

طول مدت درمان: اگر درمان با استروژن هرچه زودتر پس از یائسگی شروع شود بیشترین فایده آن روی دانسیته استخوان ایجاد می شود به عنوان مثال اگر زنی ERT/HRT\*\* را تا بعد از سن ۶۰ سالگی شروع نکند ممکن است به مدت ۹ سال تحت درمان قرار

\* Hormone Replacement Therapy  
\*\* Estrogen Replacement Therapy

گیرد تا به BMD مشابه مصرف کنندگان فعلی ERT/HRT که درمان را از زمان یائسگی شروع کرده‌اند دست یابد. بعلاوه در مطالعات انجام شده ۷ سال ERT/HRT در زنان با سن کمتر از ۷۵ سال لازم بوده تا BMD بیشتر از افرادی شود که تحت ERT/HRT نیستند. در حالیکه زنان با سن بیشتر از ۷۵ سال که استروژن گرفته بودند به همان نتایج مثبت دست نیافتند.

مشخص نیست که مدت زمان ایده‌آل ERT/HRT برای پیشگیری از استئوپروز برای زنان یائسه چه مدت است اما مشخص است که پس از قطع استروژن روند از دست رفتن استخوان باز می‌گردد. دانسیته استخوان تا ۳۰٪ بین سنین ۵۰ و ۸۰ سالگی در زنانی که استفاده از استروژن را در یائسگی شروع نمی‌کنند کاهش می‌یابد. این کاهش بعد از یائسگی، با سرعت ۲٪ در سال به مدت تقریباً ۵ سال و حدود ۱٪ در سال از آن به بعد اتفاق می‌افتد. اگر یک زن ERT/HRT را شروع کند اما بعد از آن قطع کند کاهش دانسیته استخوان به مقداری برمی‌گردد که کاهش دانسیته بعد از یائسگی بدون ERT/HRT را منعکس می‌کند. بنابراین استفاده از ERT/HRT در سرتاسر عمر پیشنهاد می‌شود خصوصاً در بیمارانی که شدیداً در معرض استئوپروز هستند. در بیمارانی که نمی‌خواهند در طول عمر خود از استروژن مصرف کنند روش دیگری ممکن است استفاده شود بدین صورت که ابتدا بمنظور رفع علائم یائسگی ERT/HRT داده می‌شود و پس از گذشت مدتی برای کاهش از دست رفتن استخوان و پیشگیری از شکستگیها (مثل شکستگی‌های لگن که در افراد مسن‌تر از ۷۵ سال شایع‌تر است) دوباره از سر گرفته می‌شود.

**انتخاب فرآورده استروژن:** انتخاب بهترین فرآورده استروژن برای پیشگیری یا درمان استئوپروز مشکل است بخاطر اینکه مطالعات کمی به مقایسه بین فرآورده‌های مختلف پرداخته‌اند. در یک مطالعه درمان با CEE (Conjugated Equine Estrogen) یا استروژن کنژوگه و استریول اثرات قابل مقایسه‌ای روی BMD داشتند. اثر استروژنهای خوراکی و ترانس درمانی ظاهراً روی BMD تفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارد.

**دوز استروژن:** CEE (پرمارین) فرآورده استروژنی است که برای پیشگیری از استئوپروز بیشترین استفاده را در آمریکا داشته است. CEE ۰/۶۲۵ یا ۱/۲۵ میلی‌گرم یا دوزهای معادل فرآورده‌های استروژنی دیگر برای پیشگیری از استئوپروز مؤثر هستند اما بخاطر اینکه دوز روزانه استروژن باید تا جائیکه ممکن است پائین باشد تا خطرات احتمالی ناشی از مصرف آن را کاهش دهد و نیز به اندازه‌ای هم باشد که ماکزیمم فایده را داشته باشد دوز ۰/۶۲۵mg/day ارجح است (به جدول شماره ۴ برای انواع فرآورده‌های استروژنی و دوزها آنها مراجعه شود). در صورت لزوم می‌توان دوز را تغییر داد البته پروژستین نیز به استروژن اضافه می‌شود تا از آندومتر رحم محافظت شود. اگر HRT بطور مداوم صورت گیرد پس از ۶ ماه در ۶۵-۶۰٪ زنان ایجاد آمنوره می‌کند. روش جایگزین این است که استروژن بصورت دوره‌ای ۲۵ روز در ماه داده شده و پروژسترون نیز حداقل ۱۲ روز از هر دوره استروژن با آن تجویز گردد.

در حال حاضر تجویز CEE با دوز ۰/۳ mg/day در پیشگیری از استئوپروز توصیه نمی‌شود. با این وجود از دست رفتن استخوان در زنان یائسه فقط با تجویز ۰/۳ میلی‌گرم CEE و ۱۵۰۰mg کلسیم پیشگیری شده است. زنان یائسه‌ای که استروژن استری شده ۰/۳mg/day بدون یک پروژستین مصرف کرده‌اند افزایش بیشتری در BMD ستون فقرات کمری و لگن علاوه بر BMD کل بدن نسبت به گروه پلاسبو داشته‌اند. این تغییرات وابسته به استروژن در BMD بدون افزایش در هیپرپلازی آندومتر اتفاق افتاده است.

جدول شماره ۴- درمان جایگزینی با هورمون (HRT)

Drug(brand name)	Minimum daily dosage to prevent bone loss
<b>Estrogens</b>	
Conjugated equine estrogens <sup>a</sup> (Premarin)	0.625 mg
Synthetic conjugated estrogens <sup>b</sup> (Cerestin)	0.625 mg
Estropipate <sup>a</sup> (piperazine estrone sulfate)(Ogen)	0.625 mg
Ethinyl estradiol <sup>b</sup> (Estinyl)	0.2 mg
Micronized estradiol <sup>a</sup> (Estrace)	0.5 mg
Estradiol transdermal system <sup>a</sup> (various brand name products)	0.05 mg/24-hr patch Applied weekly or twice weekly
Esterified estrogen <sup>a</sup> (Estratab, Menest)	0.3 mg
<b>Progestins</b>	
Medroxyprogesterone acetate <sup>b</sup> (various generic and brand name products)	2.5 mg for continuous regimens or 5 or 10mg for sequential regimens
Norethindrone/ norethindrone acetate <sup>b</sup> (various brand name products)	2.5-5 mg for continuous and sequential regimens
Progesterones <sup>b</sup> (Prometrium)	100-300 mg for continuous and sequential regimens
<b>Estrogen and progestin combinations</b>	
Prempro	0.625 mg conjugated equine estrogens and 5 mg MPA or 0.625 mg estrogens and 2.5 mg MPA
Premphase	0.625 mg conjugated equine estrogens for 14days and 0.625 mg conjugated equine estrogens and 5 mg MPA for 14days
Combipatch	0.05 mg estradiol with either 0.14 or 0.25 mg norethindrone
Femhrt	1mg norethindrone and 5 µg ethinyl estradiol

a: Approved by the FDA for prevention and treatment of osteoporosis

b: Not Approved by the FDA for prevention and treatment of osteoporosis

موارد منع مصرف ERT: حاملگی، ترومبوفلیت یا سابقه اختلال ترومبوآمبولیک در حاملگی یا مصرف هورمونها، سابقه سرطان پستان، سرطان آندومتر یا خونریزی غیرطبیعی دستگاه تناسلی با علت نامعلوم. بعضی از مطالعات پیشنهاد می کنند که ERT ممکن است خطر ترومبوز وریدی را افزایش ندهد و استفاده از ERT در زنان با سابقه سرطان پستان یا دیگر سرطانهای وابسته به هورمون، در حال حاضر مشکوک است. بنابراین درمانهای جایگزین در موارد سابقه این نوع سرطانها تا دستیابی به اطلاعات دقیقتر توصیه می شوند. موارد منع مصرف نسبی استفاده از ERT در یائسگی شامل افزایش فشارخون، دیابت شیرین، واریس شدید، افسردگی و بیماری کبدی یا کلیوی است.

**خطرات مربوط به ERT:** گرچه این مسئله مطرح است که ERT ممکن است خطر سرطان پستان را افزایش دهد اما بنظر می رسد که بیشترین خطر در زن یائسه دارای رحم، آدنوکارسینوما آندومتر است که این مسئله با اضافه کردن پروژستین به استروژن (یعنی HRT) پیشگیری می شود. بعلاوه افزایش شیوع اختلالات ترومبوآمبولیک، سنگ کیسه صفرا و اختلال در تحمل به گلوکز در زنان یائسه تحت درمان با استروژن گزارش شده است. به نظر نمی رسد که استفاده از استروژن در زنان یائسه فشارخون را افزایش دهد بلکه ظاهراً در مقابل اختلالات قلبی- عروقی محافظت کننده است. بعضی از خطرات مربوط به استروژن موجود در قرصهای ضدبارداری، با مصرف استروژن موجود در HRT در زنان مسن تر دیده نمی شود شاید اختلاف نوع استروژن بکار رفته در این دو مورد مسئول این تفاوتها باشد.

- آدنوکارسینوما آندومتر: رسپتورهای استروژنی آندومتر به تحریک ناشی از استروژن آگزوزن، با رشد و هیپرپلازی آندومتر جواب می دهند. تقریباً ۱۲٪ زنان دارای رحم که از ERT بدون پروژستین استفاده می کنند هیپرپلازی آندومتر و ۱۶-۲۵٪ زنان با هیپرپلازی آندومتر، آدنوکارسینوما آندومتر را تجربه خواهند کرد.

وقوع سرطان آندومتر در زنان دارای رحم که استروژن بدون پروژستین می گیرند بنظر می رسد که وابسته به دوز و مدت درمان باشد. استفاده از پروژستین همزمان با استروژن برای حداقل ۱۴-۱۲ روز در هر ماه خطر هیپرپلازی آندومتر و سرطان متعاقب آنرا کاهش

خواهد داد. بطور تیپیک مدروکسی پروژسترون استات (MPA) ۲/۵ یا ۵ میلی گرم در روز به ERT مداوم اضافه می شود در حالیکه دوزهای ۵ یا ۱۰ میلی گرم MPA ۱۲ تا ۱۴ روز در ماه با رژیم ERT دوره ای استفاده می شود.

- سرطان پستان: مطالعات دقیقاً نشان نداده اند که استروژن درمانی شیوع سرطان پستان را افزایش می دهد و اطلاعات موجود نشان نمی دهد که خطر سرطان پستان توسط اختلاف در دوز استروژن یا رژیم های درمانی، تحت تأثیر قرار گیرد. استفاده از پروژستین با ERT بنظر نمی رسد که روی سرطان پستان تأثیر داشته باشد. زنانی که از ERT یا HRT استفاده می کنند باید بطور منظم سینه هایشان را معاینه کرده و تحت نظر پزشک باشند.

- بیماری ترومبوآمبولیک: مطالعات، افزایش خطر آمبولی ریوی (دوبرابر افرادی که تحت ERT یا HRT نیستند) و ترومبوآمبولی وریدهای عمقی را در مصرف کنندگان ERT یا HRT نشان داده اند، بنظر نمی رسد که این خطر در مصرف کنندگان قبلی ERT یا HRT وجود داشته باشد. زنانی که بیشتر در معرض خطر بیماری ترومبوآمبولی هستند باید از مصرف استروژن خودداری کرده یا در مورد خطرات مربوط به استفاده از ERT یا HRT با پزشک مشورت نمایند.

- دیگر خطرات: سنگ کیسه صفرا در زنان یائسه مصرف کننده استروژن گزارش شده است. زنان مبتلا به هیپرتانسیون یا دیابت می توانند از ERT یا HRT استفاده کنند اما باید دقیقاً تحت نظر باشند. برای زنانی که در معرض خطر ترومبولیت، آمبولی ریوی یا سنگ کیسه صفرا هستند استفاده از استروژن ترانس درمال ممکن است از استروژن خوراکی مفیدتر باشد که این مسئله به علت عدم اثر عبور اول کبدی است. تحریک پوستی ممکن است در تعدادی از زنان مصرف کننده فرآورده استروژن ترانس درمال یک مشکل باشد که این مشکل با تعویض محل و تغییر نوع تجارتي پیچ ها کاهش می یابد.

فوائد: ERT و HRT روی علائم وازوموتور، آتروفی دستگاه ادراری-تناسلی و بیماری قلبی-عروقی اثرات مثبت دارد. بعلاوه تعدادی از مطالعات ارتباط مثبت بین استفاده از استروژن و کاهش زوال عقل و خطر بیماری آلزایمر را نشان می دهند. بعلاوه زنانی که از ERT یا HRT استفاده کردند کمتر از دست دادن دندان و نیاز به دندان مصنوعی را تجربه کردند.

عوارض جانبی: تهوع، استفراغ، سرگیجه، افزایش وزن، حساس و بزرگ شدن پستان.

بیماران باید در مورد برگشت احتمالی خونریزی رحمی موقع شروع استفاده از ERT یا HRT آگاه باشند که این دلیل اصلی قطع استفاده از HRT یا ERT است، در صورتیکه تنها از استروژن استفاده شود خونریزی رحمی وابسته به دوز ایجاد می شود. وقوع این عارضه در زنان تحت درمان با  $CEE 0.625 mg/day$ ، ۴-۱٪ بوده است. اضافه کردن یک پروژستین به صورت دوره ای وقوع خونریزی رحمی را افزایش می دهد، الگوی خونریزی را نرمال می کند و خونریزی غیرمنتظره را کاهش می دهد. تجویز مداوم هردو هورمون وقوع خونریزی را کاهش می دهد اما خونریزی غیرمنتظره ممکن است تا ۶ ماه الی یکسال ادامه یابد تا آتروفی آندومتر ایجاد شود.

جدول شماره ۵- انواع فرآورده های استروژنی موجود در بازار دارویی ایران

نام ژنریک	نام تجارتي	اشکال دارویی	واحد	قیمت (ریال)	مرکز توزیع
استروژن کنژوگه (Conjugated Estrogen)	Premarin	Tab	۰/۶۲۵ mg	۳۵۰	کلیه داروخانه ها
		Tab	۱/۲۵ mg	۶۷۰	"
		Vag. Cream Vial	۰/۶۲۵ mg/g ۲۵ mg	متنوع ۲۶۰۰۰	داروخانه هلال احمر
پیچ استرادیول (Estradiol Patch)	Estraderm	Patch	۲۵ mcg/ ۲۴hr ۵۰ mcg/ ۲۴hr ۱۰۰ mcg/ ۲۴hr	۶۶۲۵ ۸۳۳۸ ۱۰۳۳۸	مرکز تک نسخه ای نور
استرادیول والرات (Estradiol Valerate)	Estrace	Scored. Tab Scored. Tab Inj (۱ ml)	۱mg ۲mg ۱۰ mg/ml	۲۶ ۲۷ ۵۷۰	کلیه داروخانه ها
اتینیل استرادیول (Ethinyl Estradiol)	Estinyl	Scored. Tab Scored. Tab	۰/۰۵ ۰/۵	۱۲ ۲۶	کلیه داروخانه ها
فسفسترون (Tetrasodium Fosfestrol)	Honvan	Tab. Inj	۱۲۰mg ۳۰۰mg/۵ml	۹۰۰ ۱۹۸۹	داروخانه چمران



نام ژنریک	نام تجارتي	اشکال داروئی	واحد	مرکز توزیع
رالوکسیفن (Raloxifene)	Evista	Tab	۶۰ mg	مراکز تک نسخه‌ای نور و شفا یاب

از این دسته داروئی رالوکسیفن (Evista) ممکن است انتخاب درمانی جایگزین هورمون درمانی باشد. این داروها فعالیت آگونیست و یا آنتاگونیست استروژنی در بافتهای مختلف حاوی رسپتور استروژن دارند. همچنین این ترکیبات از نظر ساختمانی متنوع هستند. برای مثال آنالوگهای بنزوتیوفن مانند رالوکسیفن اثرات آگونیستی روی استخوان و الگوی چربی سرم و اثرات آنتاگونیستی روی بافت آندومتر و پستان دارند. آنالوگهای تری فنیل اتیلن شامل تاموکسیفن اثرات آگونیستی روی استخوان، الگوی چربی سرم و بافت آندومتر دارند درحالیکه اثر آنتاگونیستی روی بافت پستان دارند.

رالوکسیفن با دوز ۶۰ mg/day تنها SERM است که در حال حاضر توسط FDA برای پیشگیری از استئوپروز یائسگی پذیرفته شده است. تعدادی از داروهای دسته SERM در دست تحقیق مانند Droloxifene فعالیت آگونیست-آنتاگونیست روی رسپتور استروژن (مانند رالوکسیفن) دارند. سایر داروها از این دسته برای موارد دیگر مصرف می‌شوند مانند تاموکسیفن که بعنوان درمان کمکی سرطان پستان با یا بدون درگیری غدد لنفاوی در زنان، سرطان متاستاتیک پستان در زنان و مردان و پیشگیری از سرطان پستان در زنان با ریسک بالا، کلومیفن (Clomid) در نارسائی تخمک‌گذاری و (Fareston) Toremifene که در درمان سرطان متاستاتیک پستان در زنان یائسه استفاده می‌شوند. فعالیت آگونیستی رالوکسیفن روی بافت استخوان از طریق کاهش بازجذب و ترن‌آور استخوان و بنابراین افزایش BMD انجام می‌شود. این اثرات ظاهراً از طریق تأثیر آگونیستی روی رسپتورهای استروژن در استخوان همچنین بوسیله TGF-β3 و مهار سیتوکیناز IL-6 انجام میشود. رالوکسیفن ممکن است در پیشگیری از استئوپروز در زنان یائسه‌ای در نظر گرفته شود که قادر یا مایل به استفاده از ERT یا HRT نبوده یا در معرض سرطان پستان هستند. علاوه بر اثرات آنتاگونیستی آن روی پستان این دارو در رحم نیز اثر آنتاگونیستی دارد بنابراین خونریزی واژینال و هیپرپلازی آندومتر ایجاد نمیشود. بعلاوه وقوع درد پستان، نفخ و درد شکمی در زنان دارای رحم مصرف‌کننده این دارو نسبت به زنان تحت درمان با HRT مداوم کمتر بوده است.

دوز و فارماکوکینتیک: دوز آن ۶۰ mg/day بدون توجه به غذا است. تقریباً ۶۰٪ آن بعد از خوردن جذب می‌شود که تحت کنژوگاسیون گلوکوکرونیید وسیع قرار گرفته که باعث زیست دست‌یابی مطلق ۲٪ آن می‌شود. مقداری از رالوکسیفن گردش خون که به صورت گلوکوکرونیید درآمده دوباره به داروی اصلی تبدیل می‌شود. رالوکسیفن و شکل منوگلوکوکرونیید آن باند پروتئینی بالائی داشته و دفع آن عمدتاً از طریق مدفوع صورت می‌گیرد. کمتر از ۰/۲٪ به شکل تغییرنیافته و کمتر از ۶٪ به صورت گلوکوکرونیید در ادرار دفع می‌شود. بنظر می‌رسد که سن و جنس در فارماکوکینتیک دارو اثری ندارد. متوسط نیمه عمر آن ۲۷/۷ ساعت بعد از یک دوز منفرد و ۳۲/۵ ساعت بعد از دوزهای متعدد است.

عوارض جانبی: افزایش خطر بیماری ترومبوآمبولی وریدی و گرگرفتگی. در طول ۴ ماه اول درمان احتمال وقایع ترومبوآمبولیک وجود دارد. برای کاهش خطر ترومبوز ناشی از عدم حرکت (مانند ترومبوز مربوط به جراحی) رالوکسیفن را باید حداقل ۷۲ ساعت قبل از بی‌حرکتی قطع نمود.

#### موارد منع مصرف:

- حاملگی یا امکان حاملگی.
- سابقه یا وجود ترومبوآمبولی وریدی.
- حساسیت به رالوکسیفن یا هر جزء فرآورده.

بیماران با نارسائی عملکرد کبدی ممکن است به تنظیم دوز نیاز داشته باشند ولی اطلاعات بیشتری برای مشخص کردن دوز مورد نیاز لازم است.

**تداخلات دارویی:** در صورت تجویز همزمان کلسیرامین با آن جذب رالوکسیفن ممکن است تا ۶۰٪ کاهش یابد. بخاطر اثر آن روی چرخه انتروپاتیک، بیمارانی که بطور همزمان وارفارین نیز مصرف می‌کنند باید دقیقاً پایش گردند که این امر ممکن است در مورد داروهای دیگر با باند پروتئینی بالا نیز صحت داشته باشد. بیس فسفوناتها: که به تفصیل در شماره بعد به این دسته دارویی می‌پردازیم.

### درمان استئوپروز یائسگی:

**کلسیم:** کلسیم و استروژنها هر دو بعنوان عوامل ضد بازجذب استخوان طبقه‌بندی می‌شوند و دیمینرالیزاسیون توده استخوانی را کم می‌کنند. مکملهای کلسیم می‌توانند روند کاهش توده استخوانی خصوصاً از دست رفتن استخوان کورتیکال که با استئوپروز نوع II اتفاق می‌افتد را آهسته کرده یا مانع شوند. مصرف کلسیم باید حداقل  $1200\text{mg/day}$  باشد. جذب کلسیم ممکن است در افراد مسن بخاطر ترشح کمتر اسید معدی، کاهش غلظت‌های سرمی  $125$  و  $10$  دی‌هیدروکسی ویتامین D3 و کاهش غلظت‌های سرمی استروژن آندوزن کاهش یابد. برای رفع این مشکل باید کلسیم را در دوزهای منقسم با غذا مصرف نمود یا از فرآورده‌های محلولتر کلسیم مانند کلسیم سترات استفاده کرد.

**استروژنها:** غالباً استفاده طولانی مدت از استروژن نه فقط برای پیشگیری بلکه برای درمان استئوپروز پیشنهاد می‌شود. بعضی از محققین از استفاده از ERT یا HRT برای زنان با استئوپروز نوع I حمایت می‌کنند حتی اگر بیشتر از ۱۰ سال از یائسگی آنها گذشته باشد. آنها معتقدند که جایگزین کردن استروژن ممکن است از دست رفتن استخوان را در زنان با استئوپروز نوع II کاهش ندهد بخاطر اینکه آنها قبلاً مقادیر عمده‌ای استخوان را از دست داده‌اند. امروزه، بسیاری از متخصصین زنان استفاده طولانی مدت از استروژن را توصیه می‌کنند بخاطر اینکه اثرات مفید روی استخوان بسرعت پس از قطع درمان با استروژن کاهش می‌یابد. بعلاوه جایگزین نمودن استروژن ممکن است بیماری قلبی-عروقی را در زنان یائسه کاهش دهد. مصرف ویتامین D: قبلاً ذکر شد.

**ورزش و پیشگیری از افتادن:** ورزشهای Weight-bearing متناسب با سن و شرایط فیزیکی باید انجام شوند. ورزش به نگهداری توده استخوانی و چالاکتی کمک می‌کند. پیشگیری از افتادن که اغلب منجر به شکستگی می‌شود همچنین جزئی از درمان است.

**تیاژیدها:** تیاژیدها احتباس کلسیم را افزایش می‌دهند. اینکه آیا این اثر فایده طولانی مدت روی توازن کلسیم دارد مشکوک است. نتایج یک متآنالیز از ۱۱ مطالعه خطر نسبی  $0/82$  را برای شکستگی لگن و  $0/88$  را برای همه شکستگیهای مربوط به استئوپروز در بیماران مصرف کننده تیاژیدها نشان داد. در بسیاری از این مطالعات بیماران ۶۵ ساله یا مسن تر بودند و بنظر می‌رسد که استفاده طولانی تر از تیاژیدها اثر بیشتری روی پیشگیری از شکستگی دارد.

**بیس فسفوناتها:** در صورتیکه دیگر مزایای ERT (مثل اثرات تناسلی-ادراری و قلبی-عروقی) مدنظر نباشند یک بیس فسفونات مثل آلدرونات (Alendronate) یا ریزدرونات (Risedronate) میتواند بعنوان جایگزین ERT استفاده شود.

آلدرونات برای درمان استئوپروز یائسگی در دوزهای  $10\text{mg/day}$  یا  $70\text{mg}$  یکبار در هفته و ریزدرونات با دوز  $5\text{mg/day}$  پذیرفته شده‌اند. البته روی استفاده از ریزدرونات با دوز  $30\text{mg}$  در هفته برای درمان نیز مطالعاتی انجام شده است. (در شماره آتی این نشریه بطور مفصل به بیس فسفوناتها پرداخته خواهد شد).

نام ژنریک	نام تجارتي	اشكال داروئي	واحد	قيمت (ريال)	محل توزيع
سالمون کلسی تونین (Salmon calcitonin)	Miacalcic	Inj (1 ml) Intranasal Spray	۵۰IU/ml ۲۰۰IU/dose	۶۵۸۰ ۷۸۲۰۰	داروخانه هلال احمر

کلسی تونین پپتیدی است که از ۳۲ اسید آمینه تشکیل شده است و مستقیماً روی استئوکلاستها برای کاهش بازجذب استخوان عمدتاً از مهره‌ها و فمور عمل می‌کند. بنظر می‌رسد که روی استخوان تراکولار در ستون فقرات کمري مؤثرترین باشد اما ممکن است بازجذب و دفع کلسیم را تغییر دهد. بعلاوه ممکن است اثرات ضد دردی در بیماران با شکستگیهای حاد داشته باشد. کلسی تونین گرفته‌شده از بسیاری گونه‌های حیوانی در انسان مؤثر می‌باشد ولی بیشتر کلسی تونین سالمون (ماهی آزاد) مورد استفاده قرار گرفته است. این فرم کلسی تونین در انسان بخاطر تمایل زیادش به گیرنده‌های کلسی تونین و سرعت پاکسازی آهسته آن توانائی زیادی دارد (۴۰ برابر کلسی تونین انسانی). تنها کلسی تونین دیگری که بصورت بالینی از آن استفاده شده کلسی تونین انسانی است که هم قدرت و هم خاصیت آنتی‌ژنیک کمتری نسبت به فرم سالمون دارد.

کلسی تونین برای درمان استئوپروز یائسگی به شکل تزریقی یا اسپری داخل بینی پذیرفته شده است. البته تأثیر آن در این مورد از بیس فسفوناتها کمتر است. همچنین در کاهش استئوپروز ناشی از کورتیکواستروئید مؤثر است. کلسی تونین ممکن است BMD ناحیه ستون فقرات کمري (یعنی استخوان تراکولار) را ۳-۱٪ افزایش دهد اما استفاده‌اش اثر کمی روی استخوان کورتیکال دارد. کلسی تونین در تعدادی از بیماران بخاطر اثر ضد درد آن روی درد استخوانی استفاده می‌شود. فراهمی زیستی فرم داخل بینی کلسی تونین سالمون فقط ۲۵٪ فرم عضلانی آن است. از این جهت اثرات بیولوژیک ۵۰ واحد عضلانی برابر ۲۰۰ واحد از فرم داخل بینی آن است. تفاوت‌های دیگر بین این دو شکل داروئی عبارتند از:

- جذب دوز داخل بینی نسبت به تزریقی تأخیری است.
  - فرم داخل بینی ممکن است اثر ضد درد مؤثرتری نسبت به فرم تزریقی ایجاد کند.
  - عوارض شایع با فرم تزریقی مانند تهوع، استفراغ و برافروختگی با فرم داخل بینی کمتر است.
- بنابراین راحتی و کمتر بودن عوارض جانبی با فرم داخل بینی باعث شده که این روش در بیمارانی که قادر به تحمل تجویز داخل بینی هستند ارجح باشد. مسئله‌ای که راجع به کلسی تونین مطرح است شیوع عوارض جانبی، قیمت، ایجاد آنتی‌بادی و مقاومت به آن در استفاده طولانی‌مدت است لذا تعدادی از متخصصین به استفاده طولانی مدت کلسی تونین در استئوپروز تمایل ندارند اما مطالعات چندی نشان داده‌اند که کلسی تونین داخل بینی تأثیر خود را در پیشگیری از کاهش پس از یائسگی توده استخوانی تا ۵ سال درمان مداوم حفظ می‌کند.

دوز داخل بینی کلسی تونین ۲۰۰ IU/day بطور متناوب در هر یک از سوراخهای بینی و دوز زیرجلدی یا داخل عضلانی آن ۱۰۰ IU/day است. بیماری که از کلسی تونین استفاده می‌کند باید کلسیم و ویتامین D کافی مصرف کند. اثرات جانبی مربوط به کلسی تونین داخل بینی شامل علائم بینی مثل رینیت و خون دماغ می‌باشد. عوارض دیگر شامل درد مفصل، سردرد و درد پشت است. وقتی کلسی تونین به صورت تزریقی تجویز می‌شود عوارضی مانند برافروختگی، تهوع و استفراغ علاوه بر تحریک موضعی در محل تزریق (وقوع ۱۰٪) ممکن است اتفاق بیفتد. برافروختگی به شکل تیپیک روی دستها و صورت ظاهر شده و تقریباً ۵-۲٪ بیماران را در بر می‌گیرد. درحالیکه تهوع و یا استفراغ در حدود ۱۰٪ موارد اتفاق می‌افتد و غالباً در شروع درمان روی داده و به مرور زمان فروکش می‌کنند.

ارزیابی: کلسی تونین توسط FDA برای درمان استئوپروز پذیرفته شده است چرا که دانسیته استخوان ستون فقرات را افزایش داده و ممکن است خطر شکستگی مهره‌ای را کاهش دهد. این دارو بخصوص وقتی کمر درد مشکل‌آفرین است جایگاه مصرف دارد. البته

کلسی‌تونین بعنوان خط اول درمان استفاده نمی‌شود. تنها وقتی درد، مشکل عمده باشد تجویز شده و با فروکش کردن درد، داروهای دیگر مانند استروژن یا بیس‌فسفونات را جایگزین آن می‌نمایند.

تعدیل‌کننده‌های انتخابی رسپتور استروژن: SERM یا رالوکسیفن را FDA برای درمان استئوپروز یائسگی پذیرفته است.

درمانهای در دست تحقیق:

### فلوراید (Fluoride)

نام ژنریک	اشکال دارویی	واحد	قیمت هر عدد (ریال)	مرکز توزیع
سدیم فلوراید	Scored.tab Film Coated.tab Mouth-wash	۱mg ۲۰mg ٪۰/۲	۱۰ ۶۰ ۱۵۰۰	کلیه داروخانه‌ها

موارد مصرف: پیشگیری از پوسیدگیهای دندان: فسفات فلوراید خنثی و اسیدی هر دو به شکل مؤثر پوسیدگی دندان را کنترل می‌کنند و در نواحی که میزان فلوراید آب پائین است ( $< 0.7 \text{ ppm}$ ) باید استفاده شوند. فلوراید همچنین پوسیدگی شایع دندان که غالباً متعاقب خشکی دهان ناشی از رادیوتراپی تومورهای سر و گردن ایجاد می‌شود را کنترل می‌کند.

در جوامع بدون آب فلورینه انجمن دندانپزشکی آمریکا توصیه می‌کند که مصرف مکملهای فلوراید تا سن ۱۳ سالگی ادامه یابد در حالیکه آکادمی اطفال آمریکا آن را تا سن ۱۶ سالگی توصیه می‌کند.

موارد مصرف خارج از برچسب: سدیم فلوراید ممکن است در درمان استئوپروز مؤثر باشد. فلوراید عاملی است که استئوبلاستها را تحریک و تشکیل استخوان را افزایش می‌دهد بنابراین استخوان حاصل به بازجذب مقاومتر است اما قدرت آن به اندازه استخوان نرمال نیست. به نظر می‌رسد که فلوراید بیشتر توده استخوان تراکولار را نسبت به کورتیکال تحت تأثیر قرار دهد. تجویز مکملهای کلسیم همراه با فلوراید ممکن است به پیشگیری از اختلالات مینرالیزاسیون که موقع استفاده از فلوراید، بدون کلسیم کافی اتفاق می‌افتد کمک کند. امروزه استفاده از دوزهای بالای سدیم فلوراید (۷۵-۱۰۰mg) با فرآورده‌های آهسته رهش با دوز ۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز جایگزین شده است.

فارماکوکینتیک: حدود ۹۰٪ فلوراید خوراکی در معده جذب می‌شود. جذب وابسته به حلالیت است. سدیم فلوراید تقریباً بطور کامل جذب می‌شود. یونهای آهن، کلسیم یا منیزیم ممکن است جذب آنرا به تعویق بیندازند. بدنال مصرف دوز خوراکی، فلوراید در استخوان و دندان رسوب می‌کند. راه عمده دفع آن از طریق کلیه می‌باشد. بعلاوه از طریق غدد عرق، دستگاه گوارش و در شیر نیز دفع می‌شود.

عوارض جانبی: عوارض جانبی مانند تحریک گوارشی و درد عضلانی-اسکلتی که ممکن است با فلوراید دیده شود با استفاده از فرآورده‌های آهسته رهش با دوزهای مذکور کاهش می‌یابد. بیماران کلیوی ممکن است به تنظیم دوز نیاز داشته باشند. افرادی که از فلوراید استفاده می‌کنند باید رژیم غذایی حاوی کلسیم کافی یا مکمل کلسیم داشته باشند. زمان تجویز کلسیم و فلوراید با اهمیت است چون جذب فلوراید با مصرف همزمان کلسیم، آنتی‌اسیدها یا فرآورده‌های لبنی کاهش می‌یابد.

در حال حاضر FDA هیچکدام از فرآورده‌های فلوراید را جهت پیشگیری یا درمان پوکی استخوان تأیید نکرده است. لذا استفاده از فلوراید خارج از تحقیقات بالینی توصیه نمی‌شود. این دارو جهت درمان شکستگیهای مهره‌ای در بیماران که قادر به تحمل استروژن، بیس‌فسفونات و یا کلسی‌تونین نیستند در نظر گرفته می‌شود.

**Tibolone**: این هورمون سنتتیک فعالیت آندروژنیک، استروژنیک و پروژستوژنیک دارد که ممکن است مانع از دست‌رفتن استخوان کورتیکال و تراکولار شود. همچنین روی سطوح چربی مؤثر است اما اثر آن روی HDL و LDL آهسته‌تر از ERT ظاهر می‌شود. بعلاوه Tibolone تری‌گلیسیریدها، لیپوپروتئین (a) و کلسترول توتال را کاهش می‌دهد.

فیتواستروژنها: تأثیر این ترکیبات روی استخوان معلوم نشده است.

دیگر درمانها: هورمون پاراتیروئید، استروئیدهای آنابولیک و فاکتورهای رشد جهت اثراشان روی افزایش تشکیل استخوان مطالعه شده‌اند. نمکهای استرونیسیوم و مکملهای غذایی مانند مس، منیزیم و روی به شکل تحقیقی مطالعه شده‌اند. استفاده منظم از آسپرین و دیگر NSAIDs، BMD را در ستون فقرات و لگن افزایش داده است. البته اطلاعات کامل در این مورد هنوز بدست نیامده است.

### References:

- 1- Koda-kimble MA, Young LY. Applied Therapeutics: The Clinical Use Of Drugs. Philadelphia, Lippincott- Williams & Wilkins. 2001
- 2- Up To Date 2000.
- 3- Drug Facts & Comparisons. St. Louis, Facts & Comparisons. 2001

اطلاعیه شماره ۲۰

تاریخ ۱۳۸۱/۱/۱۸

### ریسپریدون (Risperidone) و عوارض اکستراپیرامیدال

ریسپریدون یک داروی ضدجنون می‌باشد که از نظر شیمیائی به سایر فرآورده‌های این دسته دارویی شباهتی ندارد. مکانیسم دقیق اثرات ضدجنون ریسپریدون کاملاً مشخص نیست ولی به نظر می‌رسد که مانند کلوزاپین پیچیده‌تر از سایر داروهای ضدجنون است و ممکن است دارای اثرات آنتاگونیستی گیرنده‌های مرکزی سروتونرژیک (5HT<sub>2</sub>) و دوپامین (D<sub>2</sub>) باشد. اگرچه به نظر می‌رسد که این دارو در دوزهای مؤثر درمانی عوارض اکستراپیرامیدال کمتری نسبت به سایر داروهای ضدجنون ایجاد می‌نماید ولی وقوع عوارض اکستراپیرامیدال با مصرف این دارو امکان پذیر است. عوارض اکستراپیرامیدال حداقل در یک مطالعه کارآزمایی بالینی با شیوع ۰.۵٪ گزارش شده است. این عوارض شامل ترمور، دیستونی، هایپوکییزی، Oculogyric crisis، اتاکسی، abnormal gait، انقباضات غیرارادی عضلات، هیپورفلکسی، آکاتزی و سایر اختلالات اکستراپیرامیدال می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهند که شدت عوارض اکستراپیرامیدال ناشی از این دارو با افزایش مقدار مصرف به خصوص به بیش از 8mg/day افزایش می‌یابد. تجویز مقادیر مصرفی روزانه بیش از 6mg در دو دوز منقسم، در بهبودی علائم سایکوز تأثیر چندانی ندارد ولی موجب افزایش برخی عوارض ناشی از این دارو از جمله عوارض اکستراپیرامیدال می‌گردد. بمنظور بررسی میزان شیوع این عارضه در جمعیت کشور ما، از کلیه همکاران محترم درخواست می‌گردد در صورت مشاهده هرگونه عارضه ناشی از مصرف داروی ریسپریدون، فرم مخصوص گزارش عوارض داروها را تکمیل نموده، به آدرس تهران - صندوق پستی ۹۴۸-۱۴۱۸۵ ارسال نمائید و یا با شماره تلفن ۰۲۱-۶۴۰۴۲۲۳ تماس حاصل فرمائید.

مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها

دفتر تحقیق و توسعه - معاونت غذا و دارو

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

تاریخ: ۱۳۸۱/۳/۱

اطلاعیه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

## آسیب عصب سیاتیک ناشی از تزریق آمپول ولتارن (دیکلوفناک سدیم)

به اطلاع همکاران محترم می‌رساند که گزارش‌هایی مبنی بر وقوع آسیب عصب سیاتیک متعاقب تزریق عضلانی آمپول ولتارن (دیکلوفناک سدیم) به مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها گزارش شده است. این گزارشها مشتمل بر تعداد ۱۱ مورد اختلال حرکتی پا ناشی از تزریق عضلانی این آمپول می‌باشد که در چهار مورد از موارد گزارش شده مدارک موجود نشان دهنده آسیب عصب سیاتیک بصورت افتادگی مچ پا می‌باشد.

لازم به ذکر است پیش از این نیز گزارش‌های مشابهی متعاقب مصرف فرآورده ساخت داخل به مرکز ثبت و بررسی عوارض داروها گزارش شده بود که به دنبال دریافت گزارش‌های مذکور و با توجه به عدم گزارش چنین عارضه‌ای در سایر کشورها، جهت تأمین امنیت دارویی در کشور، وزارت بهداشت نسبت به قطع موقت تولید داخلی این آمپول و صدور مجوز جهت واردات نوع خارجی با نام تجاری ولتارن (ساخت شرکت نوارتیس سوئیس) اقدام نمود.

با توجه به گزارش‌های دریافتی متعاقب مصرف نوع خارجی این آمپول، در حال حاضر آنچه واضح است آن است که آمپول دیکلوفناک سدیم اعم از تولید داخل یا خارج از کشور می‌تواند در جمعیت ایرانی چنین عارضه‌ای را ایجاد نماید، اگرچه علت واقعی آن همچنان نامعلوم است.

لذا از همکاران محترم درخواست می‌گردد هنگام تجویز این آمپول به نکات زیر توجه نمایند:

۱- مصرف آمپول دیکلوفناک سدیم (ولتارن) فقط به بیماران بستری در بیمارستان اختصاص یابد.

۲- تزریق آمپول دیکلوفناک سدیم (ولتارن) در کودکان زیر ۱۵ سال ممنوع است.

۳- این آمپول باید بصورت عمیق در ریع فوقانی خارجی عضله گلوئتال تزریق گردد تا از ایجاد آسیب احتمالی به عصب یا بافت جلوگیری گردد.

۴- از تزریق این آمپول در مواقع غیرضروری نظیر درمان تب، سرماخوردگی، دردهای خفیف و سایر موارد که از موارد مصرف ذکر شده در بروشور دارو نمی‌باشد جداً خودداری گردد.

۵- در موارد دردهای شدید که تزریق عضلانی دو آمپول در فاصله چند ساعت لازم است در هر یک از عضلات گلوئتال راست و چپ فقط یک آمپول تزریق گردد.

۶- آمپول دیکلوفناک سدیم (ولتارن) نباید بیش از دو روز مصرف گردد. در صورت نیاز به مصرف فرآورده تسکین‌دهنده درد بیش از دو روز، می‌توان از قرص یا شیاف دیکلوفناک سدیم و یا سایر داروهای ضد درد استفاده نمود.

۷- افتادگی مچ پا بعنوان یکی از عوارض دارو به بروشور دارو اضافه می‌شود.

از کلیه همکاران خواهشمند است در صورت مشاهده هرگونه عارضه، فرم مخصوص ثبت و بررسی عوارض داروها را تکمیل نموده، به آدرس تهران- صندوق پستی ۹۴۸-۱۴۱۸۵ ارسال نمایید. جهت اطلاع بیشتر می‌توانید با شماره تلفن ۰۲۱-۶۴۰۵۵۶۹ تماس حاصل فرمائید.

معاونت غذا و دارو - وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی یزد

سلام علیکم

احتراماً مقتضی است با توجه به گزارش‌های واصله در مورد عوارض ناشی از مصرف آمپول دیکلوفناک تولید داخل و مشابه وارداتی با نام ولتارن همچنین لزوم استفاده از فرآورده مذکور طبق صلاحدید پزشک معالج و تحت شرایط خاص صرفاً جهت بیماران بستری در بیمارستان از توزیع آن در سطح داروخانه‌های کشور و مصارف غیربیمارستانی خودداری بعمل آورند.

دکتر عباس کبریانی‌زاده

## استئوپروز پس از یائسگی

مدیر کل نظارت بر امور دارو و موادمخدر

سئوالات برگزیده:

- ۱- کدامیک از جملات زیر صحیح است؟ الف) شیوع استئوپروز نوع I و II در مردان و زنان مشابه اما شیوع استئوپروز نوع III در زنان بیشتر است. ب) شیوع استئوپروز نوع I و III در مردان و زنان مشابه اما شیوع استئوپروز نوع II در زنان بیشتر است. ج) شیوع استئوپروز نوع III در مردان و زنان مشابه اما شیوع استئوپروز نوع I و II در زنان بیشتر است. د) شیوع استئوپروز نوع III در مردان و زنان مشابه اما شیوع استئوپروز نوع I و II در مردان بیشتر است.
- ۲- کدامیک جزء ریسک فاکتورهای استئوپروز پس از یائسگی نمی‌باشد؟ الف) زندگی کم تحرک ب) سابقه خانوادگی ج) نارسائی مزمن کلیوی د) هیپوتیروئیدسم
- ۳- میزان ویتامین D توصیه شده برای زنان سنین مختلف عبارت است از: الف) کمتر از ۵۰ سال  $۲۰۰\text{IU/day}$ ، ۵۱-۷۰ ساله  $۶۰۰\text{IU/day}$ ، بیشتر از ۷۰ سال  $۴۰۰\text{IU/day}$ . ب) کمتر از ۵۰ سال  $۴۰۰\text{IU/day}$ ، ۵۱-۷۰ ساله  $۶۰۰\text{IU/day}$ ، بیشتر از ۷۰ سال  $۲۰۰\text{IU/day}$ . ج) کمتر از ۵۰ سال  $۶۰۰\text{IU/day}$ ، ۵۱-۷۰ ساله  $۴۰۰\text{IU/day}$ ، بیشتر از ۷۰ سال  $۲۰۰\text{IU/day}$ . د) کمتر از ۵۰ سال  $۲۰۰\text{IU/day}$ ، ۵۱-۷۰ ساله  $۴۰۰\text{IU/day}$ ، بیشتر از ۷۰ سال  $۶۰۰\text{IU/day}$ .
- ۴- میزان کلسیم توصیه شده برای زنان یائسه چه میزان است؟ الف) زنان یائسه تحت درمان با هورمون  $۱۰۰۰\text{mg/day}$  و زنانی که تحت درمان با هورمون نیستند  $۱۵۰۰\text{mg/day}$  است. ب) زنان یائسه تحت درمان با هورمون  $۵۰۰\text{mg/day}$  و زنانی که تحت درمان با هورمون نیستند  $۱۰۰۰\text{mg/day}$  است. ج) زنان یائسه تحت درمان با هورمون  $۱۵۰۰\text{mg/day}$  و زنانی که تحت درمان با هورمون نیستند  $۱۰۰۰\text{mg/day}$  است. د) زنان یائسه تحت درمان با هورمون  $۱۰۰۰\text{mg/day}$  و زنانی که تحت درمان با هورمون نیستند  $۵۰۰\text{mg/day}$  است.
- ۵- دوز ایده‌آل استروژن کنژوگه برای پیشگیری از استئوپروز و طول مدت درمان چه میزان است؟ الف)  $۰/۶۲۵\text{mg/day}$  از زمان یائسگی تا پایان عمر. ب)  $۰/۶۲۵\text{mg/day}$  از قبل از یائسگی تا پایان عمر. ج)  $۱/۲۵\text{mg/day}$  از قبل از یائسگی تا پایان عمر. د)  $۱/۲۵\text{mg/day}$  از زمان یائسگی تا پایان عمر.
- ۶- اصلی‌ترین دلیل قطع مصرف ERT/HRT کدامیک است؟ الف) تهوع و استفراغ ب) سرگیجه ج) هیپرتانسیون د) برگشت خونریزی رحمی
- ۷- کدامیک در مورد رالوکسیفن صحیح است؟ الف) روی استخوان و الگوی چربی سرم اثر آگونیستی و روی بافت آندومتر و پستان اثر آنتاگونیستی دارد. ب) روی استخوان و الگوی چربی سرم اثر آنتاگونیستی و روی بافت آندومتر و پستان اثر آگونیستی دارد. ج) روی بافت آندومتر و استخوان اثر آنتاگونیستی و روی الگوی چربی سرم و پستان اثر آگونیستی دارد. د) روی پستان و استخوان اثر آنتاگونیستی و روی بافت آندومتر و الگوی چربی سرم اثر آگونیستی دارد.
- ۸- از بین داروهای ذیل کدامیک خط اول درمان استئوپروز پس از یائسگی است؟ الف) بیس فسفوناتها ب) کلسی‌تونین ج) استروژن د) رالوکسیفن
- ۹- کدامیک از موارد ذیل از مشکلات تجویز کلسی‌تونین نمی‌باشد؟ الف) شیوع عوارض جانبی ب) قیمت ج) ایجاد آنتی‌بادی و مقاومت به آن د) اثر ضد درد روی دردهای استخوانی
- ۱۰- کدامیک از موارد ذیل صحیح است؟ الف) FDA فلوراید را جهت پیشگیری یا درمان پوکی استخوان تأیید نکرده است. ب) فلوراید در درمان شکستگیهای مهره‌ای بیمارانی که قادر به تحمل استروژن، بیس فسفونات و یا کلسی‌تونین نیستند در نظر گرفته می‌شود. ج) الف و ب د) فلوراید توده استخوانی تراپیکال را به یک نسبت تحت تأثیر قرار می‌دهد