

پوکی استخوان ناشی از مصرف داروها

- استئوپروز ناشی از داروها شایع است و تاثیر قابل توجهی بر پیش‌آگهی بیماران مبتلا به بیماری‌های ناتوان‌کننده مزمن دارد.
- گلوکوکورتیکوئیدها عمده‌ترین داروهای ایجادکننده شکستگی‌های استئوپروتیک هستند؛
- استئوپروز همراه با شکستگی در زنان درمان شده با مهارکننده‌های آروماتاز برای سرطان سینه، مردان دریافت‌کننده درمان ضدآندروژن برای سرطان پروستات، زنان یائسه درمان شده با دوزهای بالای تیروکسین و مردان و زنان درمان شده با تiazولیدین‌دیون‌ها برای دیابت قندی نوع ۲ نیز مشاهده می‌شود....

- تخریب استخوان همراه با شکستگی در بیماران درمان شده با داروهای موثر بر سیستم ایمنی همچون مهارکننده‌های کلسینو، داروهای ضد رتروویروسی، مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین (SSRI)، داروهای ضد تشنج، دیورتیک‌های لوپ، هپارین، ضد انعقاد‌های خوراکی و مهارکننده‌های پمپ پروتون نیز ایجاد می‌شود.

- استئوپروز، بیماری اسکلتی است که با کاهش تراکم معدنی استخوان (BMD) و از بین رفتن استحکام ساختمانی و بیومکانیکی استخوان‌ها مشخص می‌شود که منجر به افزایش خطر شکستگی می‌گردد.
- هر بیماری، خطر ژنتیکی و اکتسابی استئوپروز خاص خود را دارد. از میان خطرات اکتسابی، مداخلات دارویی، عوامل مهمی برای تخریب استخوان مشاهده شده در استئوپروز هستند

- تيازوليدين ديون ها
- داروهاي ضد ترزوويسي
- مهاركننده هاي انتخابي برداشت سروتونين
- مهاركننده هاي پمپ پروتون
- داروهاي ضد تشنج
- گلوکوکورتیکوئیدها
- هپارين
- هورمون هاي تيروييدي
- ديورتیک هاي لوپ
- داروهاي سرکوب کننده تخمدان (مهارکننده آروماتاز)
- درمان هاي محرومیت از آندروژن

- استئوپروز ناشی از دارو شایع است و تاثیر قابل توجهی بر عوارض و مرگومیر بیماران مبتلا به بیماری‌های ناتوان‌کننده مزمن دارد که نیاز به مداخلات دارویی دارند. متأسفانه، آگاهی درباره انواع استئوپروز ثانویه محدود است

# درمان هورمونی گلوکوکورتیکوئیدها

- گلوکوکورتیکوئیدها در درمان بیماری‌های التهابی و خودایمن، نئوپلاسم‌ها و پس از پیوند اعضا استفاده می‌شوند.
- استنوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها، شایع‌ترین نوع استنوپروز ثانویه است. مکانیسم محوری اثر گلوکوکورتیکوئیدها، کاهش تشکیل استخوان، اختلال تمایز و عملکرد استئوبلاست‌ها است. طی مراحل اولیه مصرف گلوکوکورتیکوئیدها، جذب استخوان افزایش می‌یابد که تخریب استخوانی زودرس را توجیه می‌کند.
- گلوکوکورتیکوئیدها از تشکیل استخوان جلوگیری می‌کنند و اثرات غیرمستقیم افزون‌تری بر متابولیسم استخوانی دارند که افزایش خطر شکستگی را توجیه می‌کند. اختلالات زمینه‌ای که گلوکوکورتیکوئیدها برای آنها استفاده می‌شوند اغلب به دلیل التهاب مزمن، سوءتغذیه و کاهش فعالیت جسمی با تخریب استخوانی همراه هستند.

- استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها با کاهش چرخه استخوانی و شکستگی مشخص می‌شود که در ۳۰-۵۰ درصد از بیماران رخ می‌دهد.
- گلوکوکورتیکوئیدها عمدتاً بر استخوان‌های اسفنجی اثر می‌کنند که خطر شکستگی‌های مهره‌ای را افزایش می‌دهد و ممکن است بدون علامت باشد و به طور زود هنگام طی ماه‌های اول درمان با گلوکوکورتیکوئیدها رخ دهد.



- گزارش‌های منتشر شده نشان می‌دهند که دوز درمانی ایمنی در مورد گلوکوکورتیکوئیدها برای استخوان‌ها وجود ندارد. رژیم‌های روزانه پردنیزون، حتی با دوز  $2/5$  میلی‌گرم نیز با افزایش خطر شکستگی لگن و مهره‌ها همراه بوده‌اند. این خطر با دوزهای پردنیزون بالاتر از  $7/5$  میلی‌گرم در روز، ۵ برابر می‌شود. افزایش چشمگیر ۱۷ برابری در بروز شکستگی‌های مهره‌ای در کسانی دیده شد که پردنیزون را به طور مستمر با دوز بیشتر از ۱۰ میلی‌گرم در روز بیشتر از ۳ ماه استفاده کرده بودند.

- بیشترین افزایش در بروز شکستگی در زنان یائسه و مردان مسن دیده شد. خطر شکستگی‌های استئوپروتیک در بیمارانی هم که تحت درمان دوره‌ای کورتیکواستروئید با دوز بالاتر قرار می‌گیرند همچنان بالاست.

- قابل توجه است که خطر شکستگی پس از قطع کورتیکواستروئیدهای خوراکی کاهش می‌یابد؛ هرچند که زمان لازم برای کاهش این خطر متغیر به نظر می‌رسد. خطر استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی یا بودزونااید که یک استروئید موضعی استفاده شده در بیماری‌های التهابی روده است، اندک است؛ چرا که جذب آنها محدود است.

- در استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئید، شکستگی‌ها در تراکم استخوانی بالاتری اتفاق می‌افتند تا استئوپروز یائسگی، در نتیجه راهکارهای درمان استئوپروز یائسگی برای استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها قابل استفاده نیستند و بیماران باید با امتیاز T بین ۱/۵-۱ در تراکم‌سنجی استخوان درمان شوند. از آنجا که شکستگی‌های مهره‌ای ممکن است بدون علامت باشند، ارزیابی رادیولوژیک اغلب برای تشخیص آنها ضروری است.

- درمان بیماران مصرف‌کننده گلوکوکورتیکوئید (میزان معادل پردنیزون ۵ میلی‌گرم در روز) به مدت ۳-۶ ماه، منطقی به نظر می‌رسد.
- ویتامین D و کلسیم برای درمان تمامی بیماران درمان شده با گلوکوکورتیکوئیدها توصیه شده‌اند.
- بیس‌فسفونات‌ها را باید برای پیشگیری و درمان این بیماران مدنظر داشت، چرا که می‌توانند از تخریب اولیه توده استخوانی در این بیماری جلوگیری کنند. آلدروونات، ریسدرونات و زولدرونیک اسید نشان داده شده است که نسبت به ویتامین D و کلسیم اثرات بیشتری بر جلوگیری از افت تراکم معدنی استخوان و معکوس کردن روند آن دارند.

- در واقع، بیس فسفونات‌ها تراکم معدنی استخوان را ۲ برابر بیشتر از میزان مشاهده شده با درمان با ویتامین D بهبود می‌بخشند (یعنی ۴/۶ در برابر ۲).

# تیروکسین

- تیروکسین برای درمان هیپوتیروئیدی، گواتر و کارسینوم تیروئید در پی درمان تخریبی تیروئید تجویز می‌شود. بیماران مبتلا به کارسینوم تیروئید با دوزهای بالای تیروکسین درمان می‌شوند تا تیروئیدوپین (TSH) اندوژن سرکوب شود.
- در هیپوتیروئیدی، درمان جایگزینی تیروئید برای طبیعی کردن سطح هورمون تیروئید سرم به‌کار گرفته می‌شود. با وجود این، تقریباً ۲۵٪ از این بیماران بیش از حد درمان می‌شوند و دچار سرکوب سطح TSH سرم می‌گردند. تیروتوکسیکوز تحت‌بالینی موجب فیبریلاسیون دهلیزی، اختلال کارکرد قلب و تخریب استخوان در افراد سالمند و زنان یائسه می‌شود.

- هورمون‌های تیروئیدی جذب استخوان را به طور مستقیم و نیز به صورت غیرمستقیم از طریق افزایش تولید سیتوکاین‌های جذب‌کننده استخوان افزایش می‌دهند. به تازگی گزارش شده است که TSH جذب استخوان را به طور مستقیم مهار می‌کند که نشان می‌دهد سرکوب TSH به‌خودی‌خود ممکن است موجب تخریب استخوان شود

- تیر و توکسیکوز چرخه استخوانی را افزایش می‌دهد، تراکم معدنی استخوان را می‌کاهد و خطر شکستگی‌ها را زیاد می‌کند.
- تاثیر هیپر تیر ویدی تحت‌بالینی بر استخوان‌ها، وابسته به سن و جنس بیماران، مدت درمان با تیر وکسین و وجود عوامل مستعدکننده دیگر برای تخریب استخوان است.
- درمان سرکوب‌کننده تیر ویدی موجب تخریب استخوان در زنان یائسه و افزایش خطر شکستگی‌های مهره‌ای و لگن به میزان ۳-۴ برابر می‌شود.



- راهکار اختصاصی برای پیشگیری از تخریب استخوان در صورت نیاز به درمان سرکوبکننده تیروئید وجود ندارد. مکمل‌های کلسیم و ویتامین D باید مصرف شوند و بیماران در معرض افزایش خطر شکستگی باید با داروهای ضد جذب استخوانی درمان گردند. با وجود این، درمان طولانی‌مدت سرکوبکننده TSH با تیروکسین ممکن است اثرات مفید بیس‌فسفونات‌ها را بر تراکم معدنی استخوان کاهش دهد.

# مهارکننده‌های آروماتاز

- مهارکننده‌های آروماتاز در درمان اجووانت سرطان سینه گیرنده استروژن مثبت، موثرتر از تاموکسیفن هستند و بقای عاری از بیماری طولانی‌تری بدون خطر هیپرپلازی و سرطان آندومتر و حوادث عروقی مغز و ترومبوآمبولی وریدی را به همراه دارند. در حالی که تاموکسیفن ممکن است اثرات شبه‌استروژنی بر استخوان داشته باشد، اما مهارکننده‌های آروماتاز موجب تخریب استخوان می‌شوند.

- مهارکننده‌های آروماتاز از آروماتیزه شدن آندروژن‌ها و تبدیل آنها به استروژن‌ها در بافت‌های محیطی جلوگیری می‌کنند. کاهش قابل توجه غلظت استروژن در اثر سرکوب آروماتیزه شدن آندروژن موجب تخریب استخوانی می‌شود. آناسترازول<sup>(۱)</sup> و لئروزول<sup>(۲)</sup>، مهارکننده‌های غیراسترویدی آروماتاز هستند و اگزامستان<sup>(۳)</sup>، استرویدی شبیه به آندروستن دیون است که به آروماتاز متصل می‌شود و آن را به طور غیرقابل برگشت مهار می‌کند.

- در پی قطع مهارکننده‌های آروماتاز، تنها بهبود نسبی در تراکم معدنی استخوان رخ می‌دهد. تخریب استخوانی همراه با افزایش خطر شکستگی‌های ناشی از شکنندگی استخوان در زنان مصرف‌کننده آگزمستان نیز مشاهده شده است.

# داروهای سرکوب‌کننده تخمدان

- آگونیست‌های هورمون رهاکننده گنادوتروپین‌ها. آگونیست‌های هورمون رهاکننده گنادوتروپین‌ها، داروهایی با قدرت اتصال زیاد به گیرنده با نیمه‌عمر بالا هستند که موجب فعال شدن مداوم گیرنده‌های هورمون رهاکننده گنادوتروپین‌ها و در نتیجه آزاد شدن اولیه گنادوتروپین‌های هیپوفیز و در پی آن کاهش فعالیت گیرنده‌های این هورمون و سرکوب ترشح گنادوتروپین‌ها می‌شوند. متعاقباً تولید استروئیدهای جنسی تخمدان‌ها سرکوب می‌شود. آگونیست‌های هورمون رهاکننده گنادوتروپین‌ها در درمان آندومتریوز و سرطان سینه در زنان پیش از یائسگی موثر هستند.

- این داروها سطح استروژن را سرکوب می‌کنند و موجب تخریب استخوان می‌شوند. کاهش سالیانه تراکم معدنی استخوان به میزان ۶ درصد در بیماران مصرف‌کننده آگونیست‌های هورمون رهاکننده گنادوتروپین‌ها مشاهده شده و توده استخوانی پس از قطع آنها بهبود یافته است. آگونیست‌های هورمون رهاکننده گنادوتروپین‌ها ممکن است خطر شکستگی‌های ناشی از شکنندگی را در زنان دارای تراکم معدنی استخوان طبیعی افزایش ندهند.

- **مدروکسي پروژسترون استات.** مدروکسي پروژسترون استات از ترشح گنادوتروپين ها جلوگیری و تخمک‌گذاري و توليد استروژن ها را توسط تخمدان سرکوب مي‌کند. اين دارو در درمان آندومتريوز و به عنوان داروي ضدبارداري موثر است. مدروکسي پروژسترون استات موجب کاهش تراکم معدني استخوان مي‌شود و خطر شکستگی ها را افزايش مي‌دهد. قطع آن موجب حفظ تراکم معدني استخوان مي‌شود.

# تياز وليدين ديون ها

- تياز وليدين ديون ها دارو هاي حساس كننده به انسولين هستند كه براي درمان يا پيشگيري از ديابت قندي نوع ۲ استفاده مي شوند. تياز وليدين ديون ها ممكن است موجب عوارض جانبي در سيستم قلبي- عروقي، كبد و استخوان ها شوند
- تياز وليدين ديون ها بروز فاكتر رشد شبه انسوليني ۱ را كاهش مي دهند و اين ممكن است در كاهش تشكيل استخوان ها نقش داشته باشد. علاوه بر اين تياز وليدين ديون ها تمايز استئوكلاست ها و جذب استخوان را تحريك مي كنند



- درمان طولانی مدت با تیازولیدین دیون ها خطر شکستگی ها را در زنان یائسه و مردان تا ۴ برابر افزایش می دهد. این خطر با مدت درمان با تیازولیدین دیون ها ارتباط دارد و پس از ۱۸-۱۲ ماه قابل توجه است. تیازولیدین دیون ها را نباید در بیمارانی تجویز کرد که استئوپروز ثابت شده دارند یا در معرض خطر بالای شکستگی ها هستند.

# داروهای ضد تشنج و روانپزشکی

- داروهای خاصی با اثر روی دستگاه عصبی مرکزی ممکن است متابولیسم استخوانها را نیز تغییر دهند. این امر ارتباط بالینی معنی داری دارد چرا که بیماران مصرف کننده این داروها اغلب سالخورده و آسیب پذیر و مستعد افتادن و به تبع آن شکستگی هستند

# مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین

- مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین، داروهایی که برای درمان افسردگی به کار گرفته می‌شوند نیز می‌توانند موجب تخریب استخوانی شوند. گیرنده‌ها و ناقل‌های فعال سروتونین در استئوبلاست‌ها و استئوسیت‌ها وجود دارند و سروتونین می‌تواند بر متابولیسم استخوان اثر بگذارد.

- زنان یائسه‌ای که مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین را مصرف می‌کنند دچار تخریب استخون و افزایش دو برابری خطر شکستگی‌های غیرمهره‌ای می‌شوند. راهکار اختصاصی برای پیشگیری از تخریب استخوان که در مصرف‌کنندگان مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین مشاهده می‌شود وجود ندارد، اما غربالگری زنان مصرف‌کننده این داروها از نظر استئوپروز و درمان مناسب آن باید مدنظر باشد

# داروهای ضد تشنج

- داروهای ضد تشنج در صرع، بیماری‌های روانی و درمان مزمن درد به کار می‌روند. داروهای ضد تشنج ممکن است موجب تخریب استخوان شوند اما مکانیسم آن مشخص نیست. تسریع متابولیسم ویتامین D ایجاد می‌شود اما داروهای ضد تشنج ممکن است اثر مهار کننده مستقیم بر تمایز استئوبلاست‌ها نیز داشته باشند و والپروات و کاربامازپین اثرات ضد آندروژنی دارند.

- سطح پایین ۲۵- هیدروکسی ویتامین D سرم، چرخه بالای استخوان و هیپرپاراتیرویدیسم ثانویه ممکن است در بیماران مصرف‌کننده داروهای ضدتشنج ایجاد شوند که تراکم معدنی استخوان را کاهش و خطر شکستگی را به میزان دو برابر افزایش می‌دهند. تخریب استخوانی با مدت درمان ارتباط دارد.
- اغلب شکستگی‌ها، غیرمهره‌ای هستند و بیشتر در افراد جوانتر ایجاد می‌شوند که نشان می‌دهد صرع به‌خودی‌خود می‌تواند موجب افزایش خطر استئوپروز و شکستگی شود.



- راهکارهای تشخیصی و درمانی اثبات شده‌ای وجود ندارند. مکمل‌های کلسیم و ویتامین D توصیه می‌شوند. از آنجا که داروهای ضدتشنج، متابولیسم ویتامین D را تسریع می‌کنند، دوزهای لازم برای تصحیح کمبود ویتامین D ممکن است بیشتر از دوزهای لازم در جمعیت عمومی باشد.

# مهارکننده‌های پمپ پروتون

- مهارکننده‌های پمپ پروتون به طور رایج در درمان بیماری‌های گوارشی فوقانی استفاده می‌شوند. در خارج از بدن مهار پمپ‌های پروتون در غشای استئوکلاست‌ها ممکن است جذب استخوان‌ها را کاهش دهد. با وجود این، مهارکننده‌های پمپ پروتون در داخل بدن جذب گوارشی کلسیم را کاهش و جذب استخوانی را افزایش می‌دهند.



- مهارکننده‌های پمپ پروتون تراکم معدنی استخوان را در مهره‌های کمر و لگن کاهش و خطر شکستگی‌های مهره‌ای و غیرمهره‌ای ناشی از شکنندگی را بسته به دوز دارو و مدت درمان افزایش می‌دهند. خطر شکستگی یک‌سال پس از قطع مهارکننده‌های پمپ پروتون روند معکوس پیدا می‌کند. بلوکرهای گیرنده هیستامین ۲ موجب تخریب استخوان نمی‌شوند