



# درمان پوکی استخوان در پائوسگی

ترجمه: دکتر محمود بهزاد

مبتلایان به پوکی استخوان در اروپا و ایالات متحده آمریکا و ژاپن را ۷۵ میلیون نفر برآورد کرده‌اند. این بیماری قابل پیشگیری و درمان است، با وجود این، بسیاری از مردم مبتلا به پوکی استخوان همچنان تشخیص داده نشده و درمان نشده زندگی می‌کنند. هدف این مقاله بررسی مدارکی است که نشان می‌دهند درمان پوکی استخوان در پائوسگی هم مؤثر است و هم بی‌خطر.

تعریف پوکی استخوان مفهومی عینی دارد و بنابراین به کار بستن آن در تک تک بیماران دشوار است. مثلاً یک «گردهم‌آیی علمی» پوکی استخوان را این‌طور تعریف کرده است: «یک بیماری سیستمی استخوان بندی است که خصوصیتش پایین بودن توده استخوان و رو به کاهش رفتن ساختار میکروسکوپی و نتیجه‌اش

افزایش تدریجی استخوان و آمادگی آن برای شکستن است». یک گروه پژوهشگر در سازمان بهداشت جهانی یا WHO، از دیدگاه عملی آن را «چگالی کانی»  $(T) \pm 2/5 SD$  پایینتر از میانگین مقدار حداکثر در افراد جوان» تعریف کرده است. این تعریف به عنوان ملاک مقدماتی برای آزمایشهای بالینی یا به عنوان وسیله‌ای برای بررسی همه‌گیری شناختی پوکی استخوان سودمند است ولی در عملیات بالینی محدودیت‌هایی دارد. زیرا یک عامل خطر را به عنوان ملاک تشخیصی مورد توجه قرار می‌دهد اما از اهمیت دیگر عوامل دست اندر کار استحکام استخوان غافل می‌ماند. خطر بیشتر شکستگی همراه تراز معینی از چگالی کانی را در زنان سالخورده در نظر نمی‌گیرد و روش خاصی برای اندازه‌گیری چگالی و جایگاه آن ارائه نمی‌دهد.

چگالی کانی استخوان را نیز می‌توان با مقدار میانگین افراد متعارف همسال و هم جنس مقایسه کرد.

### عاملهای خطر

تعدادی از عاملهای خطر پوکی استخوان شناخته شده‌اند (جدول ۱). اگر بعضی از عوامل خطر مانند عدم فعالیت بدنی و کم بودن مقدار کلسیم خوراک، زیادی ترشح اولیه غده‌های پاراتیروئید شناخته شوند، کاهش توده استخوان را می‌توان کندتر کرد یا حتی معکوس نمود. یک گزارش «بنیاد ملی پوکی استخوان» این طور نتیجه گرفته است که در شناسایی زنانی که در معرض شکستگی استخوان هستند بررسی عاملهای زیر سودمند می‌باشد: وزن کمتر از ۵۸

کیلوگرم بدن، کشیدن سیگار، خویشاوندان درجه یک که کمتر شکستگی ناشی از صدمه داشته‌اند و سابقه فرد در مورد شکستگی کمتر پس از صدمه دیدن. اینها عاملهای شایع خطر هستند و تحقیق در مورد آنها آسان است.

### ارزیابی تشخیصی

چگالی کانی استخوان زنانی را باید اندازه گرفت که بیشتر در معرض خطر پوکی استخوان می‌باشند (جدول ۱) و نیز باید در زنانی اندازه‌گیری شود که شکستگی‌های مربوط به پوکی استخوان داشته‌اند (شکستگی مچ، مهره پشت، بخش نزدیک به تنه استخوان ران، یا استخوان بازو پس از صدمه‌ای ضعیف یا نه چندان شدید) و زنانی که مبتلا به نارسایی استخوان سازی (Osteopenia) یا از شکل افتادگی ستون مهره‌ها هستند بدانسان که از رادیوگرافی معلوم می‌شود.

سودمندترین روشها در اندازه‌گیری چگالی استخوان در عملیات بالینی عبارت است از اندازه‌گیری درجه نفوذ اشعه X در یک بافت (Absorptiometry). با این روش، چگالی قسمت نزدیک به تنه استخوان و ران سودمندترین معیار پیشگویی شکستگی و چگالی مهره کمری سودمندترین معیار کنترل درمان است (تصویر ۱).

چگالی استخوان می‌تواند در تشخیص پوکی استخوان و تصمیم‌گیری درباره شروع درمان سودمند واقع گردد. وقتی «نمره T» کمتر از  $-2/5$  به خصوص با وجود عوامل مشروح بالا باشد، بیانگر لزوم درمان برای جلوگیری از شکستگی است. وقتی «نمره T» کمتر از  $-1$  و  $-5$  سال از

چند دارو باعث افزایش چگالی کانی استخوان می‌شوند که در مهره کمر به بهترین صورت بررسی می‌شود (تصویر ۱) ولی چگالی کانی استخوان مهره کمر را در همه زنان می‌توان اندازه گرفت، علت آن نبود سرویسهای اندازه‌گیری و شکستگی یا تغییرات انحطاطی مهره کمری است. در این زنان اندازه‌گیری «نشان‌گذاری» زیست شیمیایی برای تعیین وضع پاسخ به درمان سودمند است.

#### پاتوفیزیولوژی پوکی استخوان

چگالی کانی استخوان یک بیمار با توده استخوان او در بلوغ ارتباط دارد (حداکثر توده استخوانی). استخوان در سراسر زندگی ساخته می‌شود ولی نرخ آن در سالهای بعد از بلوغ افزایش می‌یابد. از این سالها به بعد نرخ تخریب بر نرخ تجدید ساختار فزونی می‌گیرد و به

یائسگی گذشته باشد یا یک «نمره Z» کمتر از ۱- در مهره کمری یا قسمت نزدیک به تنه استخوان ران، در هر سن و سالی، نمایانگر لزوم جلوگیری از کاهش بیشتر استخوان است. اگر چگالی کانی استخوان در هر کجای بدن از محدوده مرجع («نمره Z» کمتر از ۲-) باشد بیانگر آن است که کاهش استخوان شتاب یافته و بررسیهای بیشتر برای یافتن یک عامل مهم خطر لازم است (جدول ۱).

نشان گذارهای زیست شیمیایی بازده استخوان نمایانگر ساخته شدن یا تحلیل رفتن استخوان هستند (جدول ۲). این نشانگذارها تغییرات بزرگی را در درمان اولیه نشان می‌دهند. از آنجا که نشانگذارها روز به روز تغییر می‌کنند، باید بیش از درمان و بعد از آن، چند اندازه‌گیری انجام شود تا بتواند در بررسی پاسخ درمان سودمند گردد.

جدول ۱ - عوامل خطر پوکی استخوان در زنان یائسه

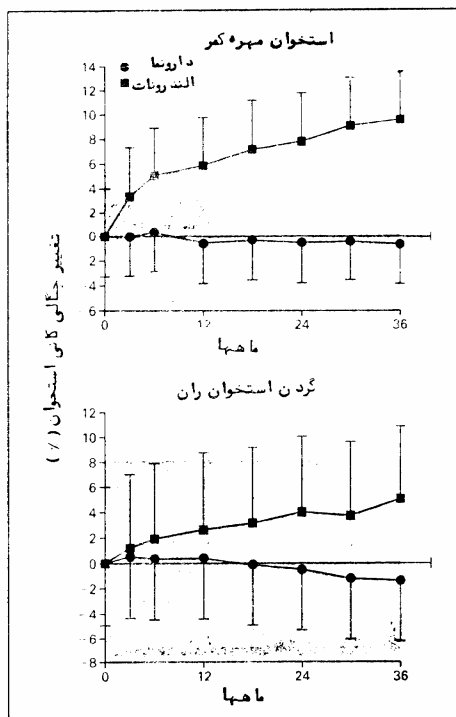
بیماریهای مربوط به غده‌های درون ریز	عوامل ژنتیکی
هیپوپاراتیروئیدیسم اولیه	خویشاوندان (دارای شکستگی کمتر بعد از صدمه)
تیروئوکسیکوز	عوامل محیطی
سندروم کوشینگ	سیگار کشیدن
بیماری ادریسون	مصرف الکل
بیماری خون شناختی	نداشتن فعالیت عضلانی
میلوم چندگانه	داشتن اندام لاغر
ماستوسیتوز سیستمی	خوراک کم کلسیم
لنفوم، لوسمی	کمی قرار گرفتن در معرض آفتاب
کم خونی خطرناک	وضع عادت ماهیانه
بیماریهای روماتیسم شناختی	یائسگی زودرس (زودتر از ۴۵ سال)
ارتريت روماتويد	قطع قبلی قاعدگی
انکپلوزیک اسپوندیلیت	دارودرمانی
بیماریهای معدی روده‌ای	گلوکوکورتیکوئیدها (مثل پردنیزولون)
سندرومهای بدی جذب (مثل بیماری گرومی)	ضد صرعها (مثل فنی توئین)
بیماری مزمن سیروز (بروز صفراوی اولیه)	درمان زیاده از حد جانشین
	ضد انتقادها (مثل هپارین)

تشکیل استخوان	تخریب استخوان
سرم آلكالين فسفاتاز (ايزوآنزيم استخوان)	دفع پيريدينيوم داراي ارتباط متقاطع با كولاجن (مثل دزوكسی پيريدولين) از ادرار
سرم پروپتيد - C و N از كولاجن نوع I	دفع تلوپپتيدهاي - C و N كولاجن، از ادرار
	دفع گالاكتوريل هيدروكسی ليزين از ادرار
	دفع هيدروكسی پرولين از ادرار
	اسيد فسفاتاز سرم مقاوم به تارترات

کوچک شدن استخوان یا پوکی استخوان می‌انجامد. تجدید ساختار استخوان در جایگاههای مجزایی از استخوان بندی و به صورتی منظم صورت می‌گیرد. تخریب استخوان همیشه تجدید ساختار استخوان را به دنبال دارد و این پدیده معروف است به «اتصال». توالی رویدادها در استخوان متراکم و اسفنجی همانند است. فرایند تخریب استخوان و به دنبال آن تجدید ساختار قالب آلی و سپس کانی شدن استخوان هشت ماه طول می‌کشد. اگر این دو پدیده برابر نباشند، تجدید ساختار نامتعادل می‌شود. این عدم تعادل وقتی بیشتر می‌شود که نرخ آغاز دوره‌های جدید تجدید ساختار افزایش یابد.

بیشتر داروهایی که برای درمان پوکی استخوان به کار می‌روند، از طریق کم کردن تخریب استخوان مؤثر می‌باشند و آنها را داروهای «ضدتخریب» می‌نامند.

اینها عبارتند از: استروژنها، بیس فسفوناتها و کلسی تونین. این نام گول زننده است. زیرا فرآیندهای تخریب استخوان و تجدید ساختار آن با هم روی می‌دهند (پدیده اتصال) و این داروها نرخ هر دو فرایند را کم می‌کنند. وقتی یک داروی ضدتخریب تجویز می‌شود، نرخ تخریب



تصویر ۱- چگالی کانی استخوان در مهره کمری و گردن استخوان ران در زنان یائسه‌ای که پوکی استخوانشان به مدت ۳ سال با آلدرونها درمان شده است.

در ظرف چند هفته ولی نرخ تجدید ساختار ظرف چند ماه کاهش می‌یابد این تفاوت زمان مربوط به

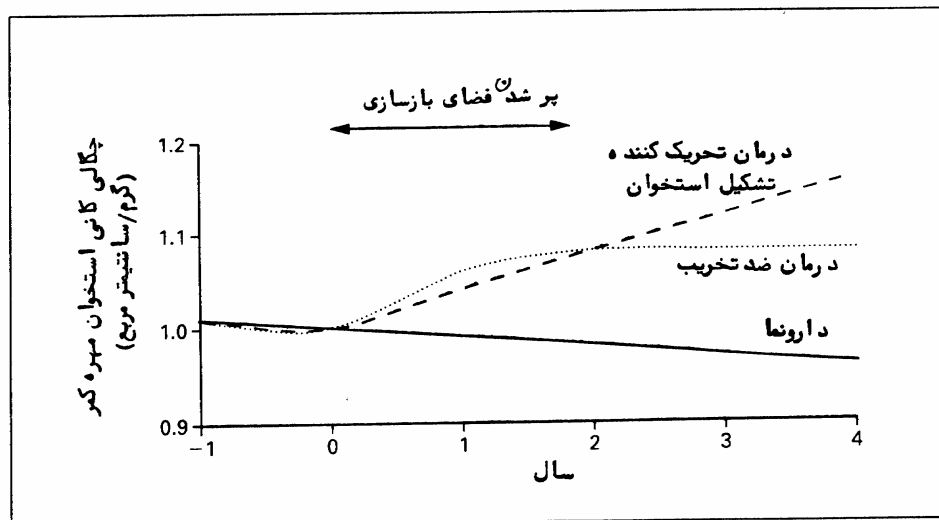
مدت زمان دوره تجدید استخوان است.

در تصویر ۱ آلندروانات (روزانه ۱۰ میلی‌گرم) باعث افزایش بیشتر چگالی کانی استخوان مهره کمری شده است تا گردن و استخوان ران. مقادیر ذکر شده میانگین  $\pm$  SD هستند. بخش سایه‌دار نمایانگر تغییراتی است که در نتیجه خطای اندازه‌گیری رخ می‌دهند (کمترین تغییرات ۵٪ برای مهره کمری و ۸٪ برای گردن استخوان ران می‌باشند). بعد از یک سال بیش از نیمی از زنانی که آلندروانات مصرف کرده بودند به درمان پاسخ دادند. از روی تغییر پخش غیر سایه‌دار بالا-پایه اندازه‌گیری مهره کمری به عکس بعد از ۳ سال، با اندازه‌گیری گردن استخوان ران کمتر از نیمی از زنان به درمان پاسخ دادند.

در هر زمان بعضی از استخوانها تخریب می‌شوند ولی هنوز تجدید نمی‌گردند، این فاصله را «فضای تجدید ساختار» می‌گویند این فضا، در پوکی استخوان زمان یائسگی افزایش می‌یابد.

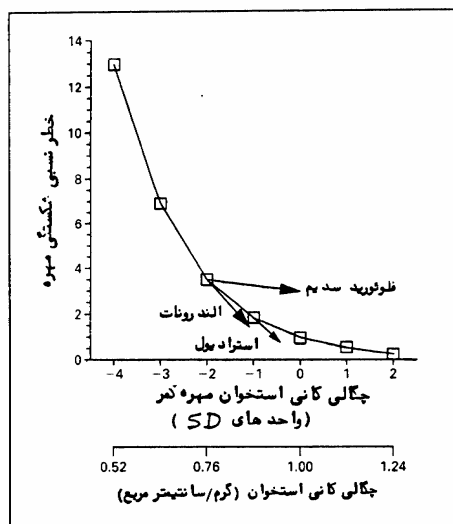
درمان ضد تخریب استخوان، نرخ آغاز شدن دوره‌های تجدید ساختار را کاهش می‌دهد و به کاهش تعداد جایگاههای تجدید و کاهش «فضای تجدید ساختار» می‌انجامد. پر شدن در «فضای تجدید ساختار» نیاز به افزایش چگالی کانی استخوان بین ۵ تا ۱۰ درصد دارد که در زنان یائسه مصرف‌کننده داروی ضد تخریب رخ می‌دهد.

بعضی از داروهای درمان پوکی استخوان بر تجدید ساختار استخوان می‌افزایند، مانند فلونئورید و هورمون پاراتیروئید به تناوب استخوان تازه ساخته شده یا حفره‌های حاصل از تخریب را پر می‌کند یا بر سطح قسمتی که تخریب نشده قرار می‌گیرد. داروهای محرک استخوان سازی سالیانه بر نرخ افزایش چگالی کانی استخوان می‌افزاید درست به همان روش که درمانهای ضد تخریب عمل می‌کنند ولی افزایش از دو سال بیشتر ادامه می‌یابد (تصویر ۲).



تصویر ۲- اثر درمان بر چگالی کانی استخوان مهره پشت در زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان

اندازه‌گیریهای چگالی کانی استخوان ارزیابی می‌شود. چنان‌که در بالا اشاره شد تجویز داروی ضدتخریب استخوان نتیجه‌اش ۵ تا ۱۰ درصد افزایش چگالی کانی استخوان مهره کمر به مدت دو سال در زنانی می‌شود که مبتلا به پوکی استخوان در یائسگی هستند. این تغییر همراه کاهش ۵۰٪ نرخ شکستگی است. در بررسیهای آینده نگر رابطه بین چگالی کانی استخوان و خطر شکستگی، این خطر به ازای هر کاهش 1SD در چگالی کانی استخوان تقریباً دو برابر می‌شود (تصویر ۲). سوده‌های درمان ضد تخریب که خطر را کاهش می‌دهد، بیشتر از آن است که از تغییر چگالی کانی استخوان انتظار می‌رود.



تصویر ۲- رابطه میان چگالی کانی استخوان مهره کمر و نرخ شکستگی مهره کمر

تجدید ساختار استخوان عامل دیگر تعیین کننده خطر شکستگی است. اگر تجدید ساختار افزایش یابد نرخ کاهش استخوان بیشتر می‌شود

هورمونها و داروها با مقادیر متفاوت بر ناحیه‌های مختلف اسکلت اثر می‌کنند. مثلاً کمبود استروژن و درمان با گلوکوکورتیکوئیدها، در درجه اول باعث کاهش استخوان اسفنجی می‌شود، حال آن‌که زیادی هورمون پاراتیروئید در درجه اول باعث کاهش استخوان متراکم می‌گردد. این تفاوتها می‌توانند ناشی از اثرات مختلف داروها بر استخوان اسفنجی و متراکم، بر استخوانهایی که وزن را تحمل می‌کنند و استخوانهایی که دچار استرس ناشی از وزن نمی‌شوند، یا استخوانهایی که حاوی مغز قرمز یا مغز زرد هستند، باشند.

در تصویر ۲ درمانی که استخوان سازی را تحریک می‌کند به مدتی بیش از ۲ سال باعث افزایش چگالی کانی استخوان می‌شود (خط چین). این افزایش همیشه به بیشتر شدن استحکام نمی‌انجامد. درمان ضد تخریب باعث افزایش چگالی کانی استخوان و به دنبال یک ناحیه بدون تغییر (نقطه چین) خواهد شد. با استروژن یا بیس فسفونات افزایش بیش از دو سال ادامه می‌یابد. شاید علت آن ادامه دوره کانی شدن ثانویه یا یک عدم تعادل مثبت باشد. تجویز داروها ممکن است با کاهش استخوان (خط پر) همراه باشد ولی در بسیاری آزمایشها کاهش قابل توجه آماری کاهش استخوان دیده نشده است. نبود کاهش استخوانی می‌تواند نتیجه درمان متضمن کلسیم مکمل و توصیه تغییر نحوه زندگی یا ناشی از نقص اندازه‌گیریهای چگالی کانی استخوان باشد.

## ارزیابی اثر دارو

پاسخ به یک دارو معمولاً به وسیله سلسله

و می‌تواند یک عامل خطر شکستگی مستقل از چگالی کانی استخوان باشد. شاید علت آن این باشد که تعداد زیادی جایگاه تجدید ساختار غیر فعال می‌شوند.

استحکام استخوان را می‌توان از روی عاملهای دیگر غیر از چگالی کانی و تجدید ساختار تعیین کرد. درمان با فلورید سدیم به افزایش چگالی کانی می‌انجامد ولی اثرش بر نرخ شکستگی‌ها کم است (تصویر ۳). فلورید جز بلورهای آپاتیت استخوان می‌شود و باعث تضعیف آن می‌گردد.

از آنجا که هدف درمان جلوگیری از شکستگی است، شکستگی کلید نهایی هر نوع آزمایش درمانی برای پوکی استخوان است. تشخیص شکستگی‌های غیر مهره‌های پشت مستقیماً انجام می‌گیرد. تشخیص شکستگی مهره دشوار است زیرا ممکن است همراه درد نباشند و دیگر تغییر شکلهای آن شکستگی به حساب آیند.

اکنون مدارک معتبری در دست می‌باشند مبنی بر این که تعدادی از داروها، از شکستگیهای استخوانی در زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان پیشگیری می‌کنند. این مدارک که اساس آنها آزمایشهای غیر انتخابی کنترل شده

و بررسیهای دسته بندی می و نمونه‌ای است در زیر مورد تجدید نظر قرار می‌گیرند.

در تصویر ۳ برای هر کاهشی از 1SD از چگالی کانی استخوان مهره، نرخ شکستگی مهره‌ای تقریباً دو برابر می‌شود. اثر فلورید سدیم بر چگالی کانی استخوان مهره کم، با همان چگالی سنجی افزایشی ۳۱٪ بود همراه ۱۷٪ کاهش شکستگی مهره، اثر استرادیول از راه پوست بر چگالی کانی مهره با چگالی سنجی دیگر (با عامل تصحیح) افزایشی معادل ۵٪ بود، همراه کاهش ۴۱٪ شکستگی مهره. آلدروونات درمانی با افزایش ۹٪ چگالی کانی استخوان و کاهش شکستگی مهره به میزان ۴۸٪ بود. فلونورید سدیم اثری کمتر بر شکستگی داشت تا آنچه از تغییر چگالی کانی استخوان انتظار می‌رفت و استروژن و آلدروونات از آنچه انتظار می‌رفت بیشتر اثر نشان داده‌اند.

#### درمانهای متداول

#### درمان با استروژن جانشین

اطلاعات مربوط به اثر درمان با استروژن جانشین بر نرخ شکستگی مهره پشت در زنان یائسه محدود است (جدول ۲). در یک بررسی یک

جدول ۳- سودها و زیانهای استروژن درمانی در زنان یائسه

سودها	زیانها
تخفیف سندرومهای یائسگی	بازگشت خون روی قاعدگی
پیشگیری از کاهش استخوان و شکستگی	خطر سرطان بافت مخاطی رحم
پیشگیری از بیماریهای ایسکمیک قلب	آسیب‌پذیر شدن پستان
پیشگیری از زوال عقل	خطر سرطان پستان
	میگرن
	خطر ترومبوز وریدی و آمبولی ریوی

ساله استروژن درمانی از راه پوست ۷۵ زن یائسه مبتلا به پوکی استخوان، خطر نسبی شکستگی مهره، در مقایسه با استفاده کنندگان از دارونما، ۰/۳۹ بوده است. نیز یک افزایش چگالی کانی استخوان در مهره‌های کمری ۵۱٪ افراد و کاهش در تجدید ساختار استخوان دیده شده است. ارزیابی به وسیله «نشانگذارهای» زیست شیمیایی و بررسی شکل بافت انجام گرفته است. در یک بررسی اولیه پیشگیری ۱۰۰ زن که هر دو تخمدانشان را برداشته بودند و به مدت ۶ تا ۲ سال با «مسترانول» یا دارونما درمان شده بودند، از استخوان زرد زیرین و استخوانهای کف دست در طول نخستین ۸ سال کاهش در گروهی که استروژن دریافت کرده بودند دیده‌نشده، ولی از آن پس کاهش استخوان به کندی انجام پذیرفت. پرتونگاریهای مهره در پایان بررسی نیز تغییر شکل قطعه‌ای کمتری در مهره‌های این گروه نشان داده است.

مدارک دیگر مبنی بر این که درمان با استروژن جانشین از شکستگی پیشگیری می‌کند از بررسیهای گروهی آینده‌نگر به دست آمده‌اند. مثلاً در بررسی شکستگیهای ناشی از پوکی استخوان خطر نسبی شکستگیهای غیر مهره‌ای در زنان یائسه‌ای که معمولاً استروژن درمانی می‌شدند ۰/۶۶ در مقایسه با زنانی بود که استروژن درمانی نکرده‌اند. اثر سودبخش درمان با استروژن جانشین در زمانی بیشتر بود که در ظرف ۵ سال اول یائسگی بدان اقدام می‌کردند و با افزایش سن یا همراه درمان با پروژستین بی‌اثر بود. استفاده همزمان از سیگار با استروژن درمانی می‌تواند از سود درمان استروژن جانشین کم کند یا نکند. این که کاهش

استخوان بعد از قطع درمان با استروژن جانشین تشدید می‌شود یا نه مورد بحث است.

دیگر سودها و عوارض جانبی استروژن در جدول ۲ آمده‌اند. در اینجا آنها مورد بحث قرار نمی‌گیرند جز آن که گفته شود همه آنها در تصمیم‌گیری انتخاب استروژن به عنوان درمان پوکی استخوان زنان یائسه، واجد اهمیت هستند.

### بیس فسفوناتها

بیس فسفوناتها هسمانندهای با ثبات پیروفسفاتها هستند. به مقدار کم از روده جذب می‌شوند (کمتر از ۱۰٪) و نباید با غذا مصرف شوند. در جایگاههای کانی شدن به استخوان یا در حفرات باز جذب به نشین می‌شوند یا از کلیه‌ها دفع می‌گردند. نحوه درست عمل آن معلوم نیست ولی اثر آشکار آنها بر «اوستئوکلاست‌ها» یا «پیشگامان آنها» است که نتیجه‌اش افزایش مرگ سلولی و بنابراین کاهش تخریب در استخوان است. بیس فسفونات درمانی به افزایش چگالی کانی استخوان و کاهش نرخ شکستگی منجر انجامد. چند ماده از این نشاننده برای ارزیابی پیشگیری از کاهش استخوان به کار رفته‌اند (کلودرونات، پامیدرونات، تریپارونات، ریزدرونات و ایباندرونات).

ایباندرونات با دوز زیاد به صورتی مداوم ممکن است کانی شدن را مختل نماید ولی درمان با دوز کم و به طور متناوب از آن پیشگیری می‌کنند. بنابراین، دارو را معمولاً با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت سه هفته و به دنبال آن ۵۰۰ میلی‌گرم کلیمیکس تکبیل روزانه به مدت ۱۱ هفته می‌دهند. این رژیم درمانی سبب افزایش



چگالی کانی به میزان ۴ تا ۸ درصد در مهره کمری و دو درصد در گردن استخوان ران در مدت سه سال و نیز یک کاهش نرخ شکستگی در مهره کمری شده است.

آلندروونات با دوز ۱۰ میلی‌گرم روزانه برای درمان پوکی استخوان زنان یائسه تجویز می‌گردد و باعث افزایش چگالی کانی ۸/۸٪ استخوان مهره کمر و ۵/۹٪ در گردن ران در سه سال می‌شود. این افزایش همراه کاهش نشانگذارهای زیست شیمیایی تجدید ساختار استخوان می‌گردد. حداکثر کاهش نشانگذار تخریب استخوان در ۲ ماه و حداکثر کاهش نشانگذار تشکیل استخوان ۶ ماه بوده است. تغییر نشانگذارهای تخریب استخوان در سه ماه ظاهراً پاسخ استخوان را بر حسب چگالی کانی در دو سال پیشگویی می‌کند. آلندروونات درمانی نیز موجب ۴۸٪ کاهش نسبت به زنانی می‌شود که شکستگی‌های تازه داشته‌اند و از کاهش طول قد پیشگیری می‌کند در یک بررسی پیشگیری دو ساله ۵ میلی‌گرم آلندروونات روزانه کمتر از درمان با استروژن جانشین بر چگالی کانی استخوان تأثیر داشته ولی با عوارض ناخواسته کمتر همراه بوده است.

از ۲۰۲۷ زن مبتلا به شکستگی مهره در «آزمایش مداخله شکستگی» به مدت دو سال که با ۵ میلی‌گرم آلندروونات روزانه درمان شده‌اند و در ۹ ماهه آخر دوز را بر ۱۰ میلی‌گرم در روز رسانیده‌اند، نرخ شکستگی جدید استخوان (از جمله آنها که از نظر بالینی معلوم بودند) در مقایسه با گروه دارونما، ۴۷٪ کاهش نشان داده است. کاهش‌های مشابهی در فراوانی شکستگی‌های کفل و مچ دست دیده می‌شود ولی

نه در دیگر شکستگیها.

آلندروونات با التهاب مری از جمله نوع فرسایشی آن، همراه بوده است. علامات مرضی التهاب مری معمولاً یک ماه پس از آغاز درمان شروع می‌شود. به منظور به حداقل رساندن خطر التهاب مری و افزایش جذب دارو، بیمار باید این دارو را ایستاده با یک لیوان آب، حداقل نیمساعت پیش از صبحانه بخورد. دیگر مسایل بخش بالایی دستگاه گوارش مثل ضعف عضلات اسفنکتر انتهایی مری (achalasia) و تنگی مری آلندروونات درمانی را مطلقاً منع می‌کنند، بازگشت محتوای معده به مری نیز با ممنوعیت آلندروونات درمانی همراه است.

تجدید ساختار استخوان در زمانی که به مدت ۶ ماه آلندروونات درمانی می‌کنند، ظرف ۶ تا ۹ ماه افزایش می‌یابد و سپس متوقف می‌شود. به عکس زمانی که به مدت ۶ سال پامیدروونات درمانی می‌کنند چگالی کانی استخوان در طول دو سال اول بعد از قطع درمان کاهش نمی‌یابد. مناسبترین مدت بیس فسفونات درمانی دانسته نیست.

### کلسیم و ویتامین D

زنان سالخورده نمی‌توانند بخوبی با غذای کم کلسیم سازگار شوند. زنانی که در عرضهای جغرافیایی زیاد بالا یا زیاد پایین زندگی می‌کنند یا از قرار گرفتن در معرض نور آفتاب اجتناب می‌ورزند، ممکن است دچار کمبود ویتامین D شوند. در ۳۲۷۰ زنی که در فرانسه به خانه سالمندان سپرده شده بودند و با کلسیم (۱۲۰۰ میلی‌گرم روزانه) و ویتامین D (۸۰۰ واحد بین‌المللی) روزانه به مدت ۳ سال درمان شده

بودند، خطر شکستگی کفل ۲۰٪ کمتر از زمانی بود که دارونما مصرف می‌کردند. این درمان نتیجه دیگری نیز داشت و آن این‌که باعث برعکس شدن هیپوپاراتیروئیدسم ثانوی و افزایش چگالی کانی کردن استخوان ران شد.

در تعمیم این بررسیها باید راه احتیاط در پیش گرفت. زیرا در یک بررسی دیگر ۲۵۷۸ زن سالخورده در هلند با ویتامین D (۴۰۰ واحد بین‌المللی در روز) یا دارونما به مدت ۲ سال و نیم درمان شدند (بدون دادن کلسیم مکمل). نرخ شکستگی کفل در دو گروه همانند بود. توضیح اجمالی تفاوت‌های بین این دو بررسی، عبارت بودند از:

- ۱- تفاوت زنان (زنان فرانسوی کلسیم کمتری در غذا دریافت می‌داشتند و کم‌بینه‌تر بودند و غلظت ۲۵-هیدروکسی ویتامین D سرم آنها کمتر بود)
- ۲- دوز ویتامین D
- ۳- تجویز کلسیم همراه ویتامین D، بنابراین امکان دارد که کلسیم و ویتامین D فقط در زنان خانه‌نشین مؤثر باشند.

در جدیدترین بررسی ۲۸۹ مرد و زن بیش از ۶۲ ساله که با کلسیم (۵۰۰ میلی‌گرم روزانه) و ویتامین D (۷۰۰ واحد بین‌المللی روزانه) در ایالات متحده به عمل آمده است، نرخ شکستگی غیر مهره‌ای کاهش نشان داده است. این کاهش مایهٔ تعجب بود زیرا افزایش چگالی کانی استخوان مهره کمر (۰/۹ درصد) و رانی (۱/۲ درصد) و در تمامی بدن (۱/۲ درصد) کم بوده است. تفاوت عمده این بررسی و بررسی هلند، عبارت بود از:

- ۱- پایین بودن خط پایه کلسیم غذایی
- ۲- بالاتر بودن غلظت ۲۵-هیدروکسی ویتامین D

سرم در بیمارهای ایالات متحده. در یک بررسی دیگر که ویتامین D را سالیانه از راه تزریق عضلانی می‌دادند نتیجه‌اش کاهش شکستگیهای غیر مهره‌ای بوده است.

کلسیم تنها ممکن است در پیشگیری از کاهش استخوان، تا حدودی مؤثر باشد، بخصوص در زنان سالخورده‌تر و کسانی که کلسیم غذایی آنها کم است. در یک بررسی چهار ساله به ۸۶ زن روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم یا دارونما دادند. نقصان ثابتی در کاهش چگالی کانی استخوان تمامی بدن گروه مصرف‌کننده کلسیم مشاهده کردند. در استخوان مهره کمر و نیز بخش نزدیک به تنه استخوان ران نیز چنین کاهشی دیده شد. بیشتر تفاوتها در سال اول تجویز کلسیم مکمل مشاهده گردید. در گروه مصرف‌کننده کلسیم، پس از مقایسه با گروه مصرف‌کننده دارونما، کاهش محدودی در نرخ شکستگیهای علامتی وجود داشت. در بررسی دیگر زنانی که پیش از ۶۰ سال داشتند و کمتر از ۱۰۰۰ میلی‌گرم کلسیم روزانه مصرف می‌کردند، کلسیم مکمل معادل ۱۲۰۰ میلی‌گرم روزانه کاهش استخوان ساعد را در دوره‌ای متجاوز ۴ سال مانع شده است. ۵۰٪ کاهش در نرخ شکستگی مهره‌ای در زنانی دیده شد که شکستگی مهره‌ای آنها در خط پایه بود.

کلسی تریول که متابولیت فعال ویتامین D است و آلفا کلسیدول ماده منسوب آن، بر جذب کلسیم می‌افزاید و می‌تواند اثر مستقیم بر سلول استخوانی داشته باشند. امکان دارد که شکستگی استخوان را کاهش دهند. در یک بررسی ۶۲۲ زن یائسه که مبتلا به شکستگی استخوان مهره بوده‌اند و به مدت ۳ سال با کلسی تریول یا کلسیم

درمان شده‌اند کلسی تریول بر نرخ شکستگی استخوان مهره بی‌اثر بود، حال آن‌که کلسیم آن را افزایش می‌داد. چگالی کانی استخوان اندازه‌گیری نشده است.

### کلسی تونین

پتیدی است دارای ۳۲ آمینواسید که به وسیله سلولهای C تیروئید ترشح و باعث کاهش تخریب استخوان می‌شود. اوستئوکلاستها گیرنده‌های کلسی تونین دارند و کلسی تونین به سرعت مانع فعالیت اوستئوکلاستها می‌شود. کلسی تونین را زیر جلد یا درون عضله، به مقدار حداکثر ۱۰۰ واحد بین‌المللی تزریق می‌کنند. کلسی تونین در زنان یائسه برای جلوگیری از کاهش استخوانهای متراکم کمتر از استخوانهای اسفنجی تأثیر دارد، گران است و باید تزریق شود و می‌تواند باعث تهوع، سرگیجه و گل انداختن چهره و اسهال شود. بعضی از بیماران در نتیجه استفاده دراز مدت نسبت به آن مقاوم می‌شوند. شاید علت آن ترشح پادتن‌های خنثی کننده باشد.

ابداع کاربرد کلسی تونین ماهی آزاد با ذره پاشی درون حفره بینی، این ماده را پذیراتر کرده است. دست کم ۲۰۰ واحد بین‌المللی در روز باید به کار رود تا بر چگالی کانی استخوان مؤثر باشد. کلسی تونین داخل بینی در اوایل یائسگی برای پیشگیری از کاهش استخوان مؤثر نیست ولی در زنان سالخورده‌تر از نرخ شکستگی استخوان مهره می‌کاهد ولی تعداد شکستگیها کم بوده است.

ذره پاش عوارض جانبی کم دارد (ناراحت شدن بینی، تهوع و گر گرفتن صورت) و مانند

کلسی تونین زیرجلدی اثر بیحس‌کنندگی دارد. شیاف کلسی تونین بسیار کم مؤثر است و بیماران آن را کمتر تحمل می‌کنند.

### فلورید

فلورید سدیم ساخته شدن استخوان را با مکانیسمی تحریک می‌کند که شناخته نیست. در یک بررسی ۲۰۲ زن مبتلا به پوکی استخوان که با فلورید سدیم درمان شدند، چگالی کانی استخوان کمر در تمامی چهارسال درمان هر سال ۸٪ افزایش یافت. کاهش استخوان در ساعد به صورت قابل ملاحظه‌ای زیاد و گویای آن بود که مواد کانی استخوان از استخوانهای متراکم به استخوانهای اسفنجی انتقال یافته است. «نشانگذارهای» زیست شناختی استخوان سازی در زنانی که با فلورید سدیم درمان شده‌اند زیاد می‌شوند ولی نشانگذارهای تخریب استخوان زیاد نمی‌شوند. افزایش چشمگیر چگالی کانی استخوان قاعداً باید با کاهش نرخ شکستگی همراه باشد (تصویر ۳). در بیشتر بررسیها اثر آن بر شکستگی کم بوده ولی در یکی از آنها کاهش قابل توجهی در نرخ شکستگی استخوان مهره (خطر نسبی = ۰/۳) بوده است. دوز فلورید سدیم کمتر از آن بود که در بررسیهای قبلی تجویز کرده بودند و به تناوب فلورید سدیم آهسته رهش می‌دادند. بررسی فلورید و پوکی استخوان مهره غیر انتخابی و کنترل شده با دارونما بود که در ۳۵۴ زن مبتلا به پوکی استخوان به مدت ۲ سال آزمایش با فلورید (۵۰ میلی‌گرم در روز) و منوفلور و فسفات دو دوز انجام گرفت. فلورید درمانی در مقایسه با دارونما اثر قابل توجهی بر چگالی کانی

استخوان‌های مهره کمر داشت (۱۰/۸٪ در برابر ۲/۴٪) ولی اثری بر نرخ شکستگی مهره نداشت. بنابراین، فلورید سدیم حتی به مقدار نسبتاً کم اثر مفید بر شکستگی ندارد.

فلورید سدیم باعث تحریک معده می‌شود ولی می‌توان آن را با همراه کردن کلسیم مکمل کاهش داد. نیز باعث شکستگی‌های استرسی می‌شود که معروفند به «سندرم درد پاها».

#### درمان شکستگی‌ها

##### رالوکسی فن

رالوکسی فن فعالیت توام آگونیستی استروژن و آنتاگونیستی آن را دارد و به تبدیل‌کننده انتخابی گیرنده استروژن معروف است. در یک بررسی دو ساله زنان یائسه‌ای که با رالوکسی فن درمان شده‌اند، نتیجه درمان کاهش تخریب استخوان و افزایش چگالی کانی استخوان مهره کمر بوده است (۲/۴٪)، کل بدن (۲٪). کلسترول LDL سرم را کم می‌کند ولی رشد بافت مخاط رحم را تحریک نمی‌نماید (تاموکسی فن اثر سودمند مشابهی بر چگالی کانی استخوان دارد اما می‌تواند سرطان بافت مخاطی رحم ایجاد کند). نتایج بررسی‌های چگالی کانی استخوان باید به وسیله بررسی‌های شکستگی تایید گردند ولی رالوکسی فن و دیگر مبدل‌های گیرنده استروژن که در شرف آماده شدن هستند (درولوکسی فن، ایدوکسی فن و لورملوکسی فن) می‌توانند جای درمان با استروژن جانشین را بگیرند.

##### هورمون پاراتیروئید

تزریق روزانه هورمون پاراتیروئید،

استخوانساز را تحریک می‌کند. هم هورمون دست نخورده را می‌توان تجویز کرد و هم هورمون صنایع را. دو سال درمان باعث افزایش چگالی کانی استخوان چهره شده ولی بر چگالی کانی گردن استخوان بی‌اثر بوده و نیز موجب افزایش نشانگذارهای زیست‌شناختی استخوانساز و تخریب آن شده است. اثر آن بر نرخ شکستگی هنوز معلوم نیست. ۳۴ زن مبتلا به پوکی استخوان که قبلاً با استروژن جانشین درمان می‌شدند، بعد از درمان با هورمون پاراتیروئید به مدت یک سال، افزایشی در چگالی کانی استخوان مهره (۱۳٪)، گردن استخوان ران (۳٪) و کل بدن (۸/۰٪) همراه کاهش حد واسط از شکل افتادن مهره‌ها داشته‌اند. داروهای محرک تولید هورمون پاراتیروئید درون‌زا یا داروهای مقلد آن نیز ممکن است مؤثر باشند.

##### درمان‌های دیگر

تعدادی از سیتوکین‌ها و عامل‌های رشد بر سلول‌های استخوانی به شدت مؤثر می‌باشند و بر دیگر اعضا نیز اثر دارند. مثلاً سیتوکین‌ها سیستم ایمنی را تعدیل می‌کنند. مسأله مهم این است که این گونه عوامل را در جهت رشد استخوان هدایت کنند. داروهای دیگری که برای درمان پوکی استخوان ساخته‌اند عبارتند از: همانند‌های ویتامین D، املاح استرونیوم و «اپیری فلون».

##### انتخاب درمان

زنانی که بیشتر با خطر شکستگی روبه‌رو هستند باید درمان شوند. در میان آنها زنانی

هستند که بدون صدمه دیدن یا با حداقل صدمه شکستگی داشته‌اند یا چگالی کانی استخوان آنها کم بوده؛ به خصوص اگر عوامل خطر نیز داشته‌اند.

زنان مبتلا به پوکی استخوان غالباً دچار شکستگی حاد مهره‌ها می‌شوند. درد مرحله حاد را می‌توان با داروهای مسکن و استفاده از «کرست تکیه گاه کم» از بین برد. اگر این درمان موثر واقع نشود باید دوره کوتاهی به استراحت در تخت خواب و کالسی تونین درمانی (به خاطر خصوصیت ضد درد آن) پرداخت.

تغییر نحوه زندگی روزمره مثل اجتناب از بلند کردن چیزهای سنگین و تشویق فعالیت‌های عضلانی مثل راه رفتن باید توصیه شود. با ورزش و اجتناب از خوردن مسکن می‌توان از افتادن پیشگیری کرد. در زنان سالخورده کم‌بنیه، استفاده از محافظ کفل می‌تواند از شکستگی کفل جلوگیری کند ولی بیماران از محافظ‌هایی که موجود است چندان استقبال نمی‌کنند. خوردن کلسیم را تا ۱۵۰۰ میلی‌گرم در روز، خواه در غذا و خواه به طور کلی باید افزایش داد. املاح محلول کلسیم مثل سیترات کلسیم بهتر از املاح غیر محلول مثل کربنات کلسیم که باید با غذا خورده شود، جذب می‌گردند. اگر کلسیم قبل از خوابیدن مصرف شود، اثرش در تخریب استخوان بیشتر است. مصرف نوشابه‌های الکلی و کشیدن سیگار باید ترک گردد.

انتخاب درمان مناسب برای هر زن امری مهم است. درمان با استروژن جانشین نخستین انتخاب است زیرا تجربه درازمدت و دیگر سودهای آن، غیر از درمان پوکی استخوان تاثیر آن را بخوبی نشان داده است. درمان باید به

مدت ۵ سال و ترجیحاً به مدتی بیشتر ادامه یابد، زیرا ممکن است سودهای آن پس از قطع درمان باقی نمانند. پذیرش درمان از طرف بیمار، در صورتی بهتر می‌شود که درباره خطرها و سودهای استروژن جانشین (جدول ۳) بحث شود و از فرآورده‌هایی استفاده گردد که باعث خون روی از رحم نمی‌شوند (استفاده مداوم از استروژن و پرژسترون با هم) و توجه به پاسخ درمان، یک بی‌فسفونات جانشین مؤثری است برای درمان با استروژن جانشین، به‌ویژه برای زنانی که استروژن درمانی در آنها با عوارض ناخواسته همراه است، اهمیت زمان تجویز باید کاملاً مورد توجه باشد و پاسخ به درمان ارزیابی گردد (تصویر ۱). مدرکی وجود ندارد که نشان دهد استروژن درمانی توأم با بی‌فسفونات درمانی یا هر یک به تنهایی مؤثر است یا نه.

ویتامین D درمانی، برای زنانی که در خانه به سر می‌برند (به مقدار ۸۰۰ واحد بین‌المللی خوراکی در روز) یا درون عضلانی (۲۵۰،۰۰۰ واحد در سال) لازم است.

هدف درمان باید واقع بینانه باشد. اثر این درمانها بر پوکی استخوان به نصف رساندن خطر شکستگی است. یک شکستگی جدید نباید بی‌اثر بودن درمان به حساب آید. بیمار را باید برای ادامه درمان تشویق نمود.

زیرنویس:

\* Standard deviation

منبع:

Eastell R. Treatment of Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1998; 338: 736-744.