

داروهایی که باعث اختلال متابولیسم استخوان می شوند

و شیوع، درمان و پیشگیری

ترجمه: دکتر محمد عباسی نظری

گروه فارماکوتراپی دانشکده داروسازی تهران

طناز رضایی

دانشجوی داروسازی تهران

خلاصه

تعادل کلسیم بدن به اثرات متقابل جذب روده‌ای، دفع کلیوی و متابولیسم استخوانی آن بستگی دارد. کلسیم سرم برای حفظ عمل طبیعی سلول بسیار مهم است و با هورمون‌های کلسیوتروپیک اصلی (شامل هورمون‌های پارائتیروئید - ۲۵ و ۱ دی هیدروکسی ویتامین D - کلسی‌توئین) تنظیم می‌شود. داروهای خاصی می‌توانند با متابولیسم کلسیم در مراحل مختلف مداخله کنند و لذا اطلاع از مکانیسم عمل دارو برای فهم مستند بالینی حاصلمه مفید است. مثلاً کورتیکوستروئیدها در چند مرحله از متابولیسم کلسیم دخالت می‌کنند و در نتیجه ساخت و ساز استخوان را کاهش می‌دهند و باز جذب استخوانی را تشدید می‌کنند که این امر منجر به تسریع پوکی استخوان می‌گردد. داروهایی مثل آلوپتیم و ضد سرخ‌ها در میترالیزاسیون اختلال ایجاد می‌کنند و باعث نرمی استخوان می‌شوند. سایر داروها مانند فلوراید برای اثرات مفیدشان روی استخوان مصرف می‌شوند ولی در دوزهای بالا می‌تواند با ایجاد اشکال در میترالیزاسیون مضر باشند. این موارد در مقاله اخیر با تأکید روی تشخیص درمان مورد بحث قرار گرفته‌اند.

۱- کورتیکوستروئیدها

کاهش توده استخوانی یکی از مشکلات درمان با کورتیکوستروئیدها می‌باشد که به خوبی تشخیص داده می‌شود. وقتی دوزهای بالا مورد استفاده قرار می‌گیرند، کاهش توده استخوانی تسریع می‌گردد. به نظر می‌رسد که شکستگی مهره‌ها و دنده‌ها شایعتر باشند ولی اکنون معلوم شده که کورتیکوستروئیدها همان اندازه که روی استخوان‌های تراابکولار (مثل

مهره‌ها) اثر دارند روی استخوان‌های کورتیکال (مثل گردن فمور) هم مؤثرند. کورتیکوستروئیدها از چند راه روی استخوان تأثیر می‌گذارند: هم بازجذب استخوانی و هم ساخت و ساز استخوان تحت تأثیر قرار می‌گیرد. افزایش بازجذب استخوانی در خیلی قسمت‌ها به دلیل هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه ناشی از کاهش جذب کلسیم از روده و افزایش دفع ادراری کلسیم است. به نظر می‌رسد اثرات مهارتی

مسئله تقسیم کورتیکواستروئیدها روی استئوبلاست‌ها و ساخت استخوان هم مهم است. اینکه آیا دوزی از کورتیکواستروئیدی وجود دارد که باعث عدم کاهش توده استخوانی شود یا نه هنوز مورد مجادله‌های علمی است. برخی صاحب نظران به این نتیجه رسیده‌اند که دوزهای جانشینی فیزیولوژیک پردنیزون ۷/۵ میلی‌گرم (یا معادل آن) یا کمتر روزانه نسبتاً مطمئن است، گرچه سایرین این نظر را تأیید نکرده‌اند. به نظر می‌رسد درمان کورتیکواستروئیدی یک روز در میان فایده چندانی ندارد.

کاهش توده استخوانی یکی از مشکلات درمان با کورتیکواستروئیدها است که به خوبی تشخیص داده می‌شود.

درمان بیماری که به مدت طولانی به دوز کم کورتیکواستروئیدها نیاز دارند مثلاً پردنیزون ۱۰-۷ mg/d شامل انتخاب یکی از این دو راه است: ۱- کاهش مقدار مصرف که خطر کاهش کنترل بیماری را دارد ممکن است اثر مضری روی التهاب و فعالیت فیزیکی داشته باشد. ۲- ادامه درمان با وجود احتمال شکستگی آتی که خطرات آن نامعلوم است. روش معتبری برای پیش‌گویی این‌که چه بیماری در درمان با کورتیکواستروئیدها دچار کاهش توده استخوانی می‌شوند وجود ندارد. نشانگرهای بیوشیمیایی تغییر و تبدیل‌های استخوانی مانند استئوکلسین سرم و داکسی‌پیریدینون ادرار در اثر استروئید درمانی تغییر قابل ملاحظه‌ای

می‌کنند اما هنوز آنقدر حساس یا اختصاصی نشده‌اند که بتوان از آنها جهت پیشگویی صحیح کاهش توده استفاده کرد.

در بیمارانی که نمی‌توان استروئیدها را کنار گذاشت یا دوز را کاهش داد می‌توان کارهای دیگری انجام داد. در یک مطالعه کنترل شده بیس فسفونات پامیدرونیک اسید (pamidronate) در بیماران آسمی گرفتار پوکی استخوان محرز، اثرات مفیدی روی دانسیته استخوان ستون فقرات داشته است.

در یک مطالعه جدید اثرات مفید کلسیتریول ۰/۶mg/d در جلوگیری از کاهش توده استخوانی ستون فقرات در ناحیه کمر بیمارانی که دوز ابتدایی کورتیکواستروئید در آنها بطور متوسط ۱۲/۵mg/d بوده نشان داده شده است. به علاوه استفاده از سایر عوامل مثل استروژن، کلسی‌تونین و استروئیدهای آنابولیک هم امیدوارکننده بوده است.

اما این‌که این ترکیبات در چه موقعیتی بهتر عمل می‌کنند و اینکه آیا از شکستگی جلوگیری می‌کنند یا نه هنوز روشن نیست. Deflazacort و Cloprednol دو کورتیکواستروئیدی هستند که اثرات کمتری روی استخوان داشته‌اند.

از این رو عاقلانه به نظر می‌رسد که در بیمارانی که دوز کم کورتیکواستروئیدها را کمتر از ۱۲ ماه مصرف می‌کنند مطمئن‌تر بود و در کسانی که درمان طولانی مدت را آغاز می‌کنند، به‌جاست که کلسیم غذایی کافی تأمین گردد. در خانم‌های یائسه استروژن‌ها استفاده شوند و یا پیش‌گیری با ویتامین D و مشتقات آن یا بیس فسفونات‌ها جهت کاهش از دست دادن توده استخوانی بهره‌ای انجام شود.

۲- آلومینیم

بعد از دهه ۱۹۷۰ معلوم شد که بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی مزمن سندرمی با علائم دردهای استخوانی، شکستگی و میوپاتی پروگزیمال و انفالوپاتی نشان می‌دهند. آلومینیم به عنوان علت این مشکل شناخته شد. تصور می‌شد منبع آلومینیم از باند شونده‌های فسفاتی‌های آلومینیم‌دار مثل هیدروکسید آلومینیم و یا محلول‌های دیالیز باشد. از آن به بعد این مشکل در افرادی که نارسایی مزمن کلیوی داشته‌اند و دیالیز نمی‌شدند و کسانی که به مدت طولانی از راه وریدی تغذیه می‌شدند هم گزارش شد. تجمع آلومینیم از طریق دستگاه‌های

استئومالاسی در طول درمان طولانی مدت با باربیتورات‌ها و فنی‌توین هم در کودکان و هم بالغین گزارش شده است.

صنعتی هم گزارش شده ولی اهمیت بالینی این مشاهدات معلوم نیست. همچنین مشاهدات آزمایشی اخیر پختن غذا در ظروف آلومینیومی در دراز مدت را به شکستگی لگن در سالمندان مربوط می‌کنند. شیوع استئوپاتی ناشی از آلومینیم در بیماران دچار نارسایی کلیوی ۳۰ تا ۵۰ درصد در افراد دیالیزی و ۵ درصد در افراد غیر دیالیزی است. گرچه این ارقام در سالهای اخیر احتمالاً کمتر شده‌اند چون این مشکل زودتر تشخیص داده می‌شود. علائم این سندرم در کسانی که تحت تغذیه وریدی هستند نادر است. تشخیص بر اساس علائم بالینی است.

تعدادی از تست‌های پیشنهادی شامل سنجش سطح آلومینیم سرم یا ادرار، رادیوگرافی، تست تحریکی با دفروکسامین و بیوپسی استخوانی می‌باشند. آلومینیم سرم اغلب بالا است ولی می‌تواند طبیعی باشد. سنجش آلومینیم ادراری در بیمارانی که نارسایی کلیوی ندارند مفید است چون یکباره به ۱۰ میکروگرم در لیتر افزایش می‌یابد. ولی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی ارزش کمتری دارد. رادیوگرافی تغییرات استئودیستروفی کلیوی را نشان می‌دهد.

تست تحریکی دفروکسامین ۵۰ تا ۶۰ درصد حساسیت دارد لذا استفاده از آن محدودیت دارد. بیوپسی استخوان علیرغم مشکلات در این شرایط استاندارد طی‌محسوب می‌شود. تغییرات بافتی متغیر است و شامل استئومالاسی، استئودیستروفی، حالت مخلوط و به ندرت هیپوپاراتیرویدیسم است. آلومینیم به صورت پایداری هم در سطح استخوان افزایش می‌یابد. مطالعات اخیر نشان داده که آلومینیم در تمامی بیماران مبتلا به استئودیستروفی کلیوی وجود دارد.

درمان بر اساس آگاهی علائم صورت می‌گیرد. سطح آلومینیم محلول دیالیز باید زیر ۱۰ میکروگرم در لیتر حفظ شود و از مصرف باندشونده‌های فسفاتی اجتناب شود. مصرف دفروکسامین وریدی در حین دیالیز به بازگشت تغییرات استخوانی منجر می‌شود.

۳- هپارین

استئوپورز وابسته به هپارین در خانم‌های حامله خیلی گزارش شده، ولی در زنان و مردان سالمند هم دیده می‌شود. به نظر می‌رسد اثر آن

روی استخوان وابسته به دوز و طول مدت درمان است. بیماری استخوان علامتدار معمولاً با دوز بیشتر از ۱۰۰۰۰ واحد در روز و به مدت بیشتر از ۳ ماه اتفاق می‌افتد. میزان شیوع بستگی به اینکه کدام جنبه بیماری استخوانی مد نظر است. مکانیسم این اثرات هپارین مشخص نمی‌باشد.

در یک مطالعه همه بیمارانی که با هپارین به مدت سه ماه درمان شدند کاهش دانسیته استخوانی در گردن، ران و ستون مهره‌ها با نرخ متوسط ۱۲ تا ۲۰ برابر معمول نشان دادند. در مطالعه دیگری ۱۷ درصد افراد استئوپورز در X-Ray مشخص بود.

تشخیص بر اساس آگاهی از این عارضه است. در بیمارانی که با هپارین به مدت بیشتر از سه ماه تحت درمان هستند باید دانسیته استخوانی سنجیده شود. ۷۰ درصد بیماران ۶ تا ۱۲ ماه پس از قطع هپارین بهبود پرتوشناختی نشان دادند لذا به نظر می‌رسد کاهش توده استخوانی برگشت‌پذیر است. همچنین تصور می‌شود که استفاده از هپارین با وزن مولکولی کم میزان کاهش توده استخوانی را می‌کاهد. ویتامین D و مکمل‌های کلسیم تجویز می‌شوند ولی شواهد کمی در تأیید استفاده از آنها موجود است.

۴- داروهای ضد صرع

استئومالاسی در طول درمان طولانی مدت با باربیتوراتها و فنی‌توبین هم در کودکان و هم در بالغین گزارش شده است. شیوع آن از ۱۰ تا ۳۰ درصد متغیر است و احتمالاً با فعالیت فیزیکی، تابش نور خورشید، ویتامین D مکمل‌های غذایی

و وضع تغذیه تحت تأثیر قرار می‌گیرد. مکانیسم احتمالی آسیب استخوانی مربوط به داروهای ضد تشنج که مطرح شده عبارتند از: ۱- تداخل با متابولیسم ویتامین D از طریق کاهش تشکیل یا افزایش تخریب ۲۵ هیدروکسی D_۳ - ۲. کاهش جذب روده‌ای.

ممکن است تشخیص مشکل باشد چون تستهای معمول تشخیص به غیر از بیوپسی استخوان در تعداد کمی از بیماران غیر طبیعی است. مثلاً در یک مطالعه هایپوکلسمی در بیش از ۲۳ درصد بزرگسالان و ۳۰ درصد کودکانی که به مدت طولانی تحت درمان بودند گزارش شده و یا در مطالعه‌ای دیگر آلکالین فسفاتاز در ۴۲-۲۴ درصد بیماران افزایش نشان داده است. درمان با ویتامین D و مکمل‌های کلسیمی صورت می‌گیرد چون نشان داده شده تغییرات خونی و دانسیته استخوانی را طبیعی می‌کند.

۵- بیس فسفوناتها

این دسته دارویی در درمان بیماری پازه، هایپوکلسمی ناشی از بدخیمی و استئوپورز مورد استفاده قرار می‌گیرند. اتیدرونیک اسید اگر به صورت مداوم بیشتر ۶ تا ۱۲ ماه استفاده شود می‌تواند جلوی مینرالیزاسیون را بگیرد و منجر به درد و شکستگی استخوان شود. این اثر وابسته به دوز و برگشت‌پذیر است و با درمان متناوب با اتیدرونیک اسید که هر دوره سه ماهه به مدت دو هفته قطع شود یا با دوز کمتر از ۱۰ mg /Kg/d دیده نمی‌شود. به نظر نمی‌رسد که این مشکل بانسل بعدی بیس فسفوناتها مثل Tiludronic Acid, Pamidronic Acid, Alendronic Acid اتفاق افتد و حتی ممکن است اینها مینرالیزاسیون

استخوان را تحریک کنند.

مقایسه است. احتمال زیادی دارد که در کسانی که استئوپوروز زمینه‌ای خیلی شدید دارند اتفاق افتد.

۶- فلوراید

فلوراید ابتدا برای درمان استئوپوروز به کار گرفته شد. فلوراید با انواعی از مشکلات استخوانی در ارتباط است که شامل سندرم درد محیطی، اختلال در مینرالیزاسیون، فلوروزیس، شکستگی، تومورهای استخوانی و نکروز آسپتیک هستند. سندرم درد محیطی شایعترین مشکل مصرف فلوراید است. دوز ایجاد کننده آن $30-80 \text{ mg/d}$ گزارش شده ولی می‌تواند در دوز 20 mg/d هم رخ دهد. این سندرم انتهای اندامهای

درمان شامل بی حرکت کردن ناحیه تحت تأثیر قرار گرفته و قطع فلوراید است. علائم در عرض ۲ تا ۶ هفته رفع می‌شوند. اگر مشکل بیش از یک بار بروز کند قطع دایمی فلوراید الزامی است. اختلال در مینرالیزاسیون و استئومالاسی در بیش از ۸۰ درصد افراد که به مدت دو سال فلوراید دریافت کرده‌اند گزارش شده است. دوزاژ معمولاً بیشتر از 8 mg/d بوده است. در ابتدا فلوراید تمایز سلول‌های مزانشیال را به استئوبلاستها تحریک می‌کند و فعالیت استئوبلاست را افزایش می‌دهد ولی در طولانی مدت می‌تواند برای استئوبلاستها سمی باشد. بر طبق شواهد گفته می‌شود، خطر سمیت با مصرف مکمل‌های کلسیم یا با درمان دوره‌های کمتر می‌شود. فلوروزیس شامل استئواسکلروزیس، کلسیفیکاسیون لیگامان و تغییرات دندانها می‌باشد و وقوع آن با فلوراید درمانی بسیار نادر است. اما در مناطقی که فلوراید آب بیشتر از 10 PPM است، شایعتر است. وقوع آن در اثر تماسهای صنعتی و هم چنین با مصرف زیاد نوع خاصی از آب معدنی هم گزارش شده است. ۱۰ تا ۲۰ سال زمان لازم است تا چنین سندرمی بروز کند.

در مورد اثر فلوراید روی افزایش خطر شکستگی اختلاف نظر وجود دارد. مطالعات اپیدمیولوژیکی روی فلوراید آب از نظر نتیجه با هم تفاوت دارند و از یک اثر قابل توجه محافظتی تا یک اثر افزایش بارز خطر شکستگی را نشان می‌دهند. مطالعات کنترل شده در زمینه فلوراید

متوترکسات یک مهار کننده رقابتی اسیدفولیک است که بطور وسیع در اونکولوژی و روماتولوژی استفاده شده و استفاده از آن در افراد دچار بیماری‌های روماتولوژی در حال افزایش است.

تحتانی را درگیر می‌کند اما ممکن است اعضای فوقانی و اسکلت محوری هم درگیر شوند. شروع آن ناگهانی و با درد استخوانی است و در ابتدا افزایش متغیری در آلکالن فسفاتاز و تغییرات Ray-X دیده می‌شود. مکانیسم این درد ناشناخته است. بیشتر صاحب نظران بر این عقیده‌اند که مربوط به شکستگی‌های ناشی از استرس است. در حالی که سایرین معتقدند مربوط به افزایش رشد استخوان در ناحیه درد است. تنها مطالعه هیستومورفولوژیک نشان داد که تغییرات با شکستگی‌های التیام یافته قابل

درمانی نشان داده که فلوراید دانسیته استخوانی را با اثر روی فعالیت استئوبلاست‌ها بطور قابل توجهی بالا برده، روی افزایش خطر شکستگی بی‌اثر بوده یا کاهش نسبی در افزایش احتمالی شکستگی مهره‌ای و شکستگی زائده‌ای به وجود می‌آورد. البته در مورد استحکام این استخوانهای جدید تردید وجود دارد. برخی صاحب نظران احتمال زیاد داده‌اند که دوز فلوراید در این مطالعات خیلی زیاد بوده است. تجزیه و تحلیل مجدد داده‌های تحقیقات عمده نشان داد، در افرادی که سطح سرمی فلوراید کم است یک حالت محافظت در مقابل شکستگی‌ها وجود دارد. شواهدی هست که فلوراید با دوز بالا رت‌ها را مستعد ابتلای سارکومای استخوانی می‌کند. با این وجود علیرغم تعداد زیاد مطالعات، مدارک کمی در اثبات سرطان زایی آن در انسان وجود دارد. همچنین گزارشی در مورد ارتباط نکرور آسپتیک لگن با فلوراید درمانی وجود دارد ولی نادر بودن این مسأله باعث شده که ارتباط این دو بیشتر تصادفی تلقی شود.

۷- متوترکسات

متوترکسات یک مهار کننده رقابتی اسید فولیک است که بطور وسیع در انکولوژی و روماتولوژی استفاده می‌شود و استفاده از آن در افراد دچار بیماری‌های روماتولوژی در حال افزایش است. تشخیص استئوپاتی متوترکسات بر اساس شناخت علائم بالینی است. یک سندرم استخوانی در کودکان شامل انواعی از بدخیمی‌ها مانند لوسمی حاد، سارکومای استخوانی، نوروبلاستوما و لنفوما گزارش گردیده است. این سندرم شامل درد استخوان

(بالاخص در نواحی انتهایی پا) استئوپوروز و شکستگی با وجود رشد طبیعی می‌باشد. ممکن است کلسیم سرم طبیعی باشد و یا هیپوکلسیوری دیده شود. تغییرات X - Ray مشابه اسکوروبوت است، چنانکه این سندرم اسکوروبوت کاذب نامیده می‌شود. دانسیته استخوانی کاهش می‌یابد. شیوع آن از ۱۲ تا ۴۵ درصد متغیر است ولی درگیری بدون وجود علائم بالینی ممکن است بیشتر باشد. آغاز سندرم معمولاً ۶ تا ۱۵ ماه بعد از شروع مصرف متوترکسات و اغلب در دوزهای زیاد و مصرف طولانی مدت اتفاق می‌افتد. دو مورد از استئوپاتی متوترکسات هم در بزرگسالی که دوز کم متوترکسات را به خاطر آرتрит التهابی و پسوریازیس مصرف می‌کرده‌اند دیده شده است.

مکانیسم سمیت استخوانی متوترکسات ناشناخته است. معلوم شده است که متوترکسات استئوبلاست‌ها را بصورت *in vitro* مهار می‌کند و لذا در ساخت استخوان اختلال ایجاد می‌کند. مکانیسم مولکولی آن شامل ایجاد اختلال در سنتز پروتئین، اثر روی میزان ویتامین C و عمل آن احتمالاً ایجاد اختلال در خون‌رسانی به استخوان است که احتمالاً با اثرش روی سایتوکاین‌ها به عنوان واسطه انجام می‌گیرد. درمان خاصی برای این حالت به جز قطع متوترکسات نیست و علائم اغلب ظرف ۴ تا ۶ هفته بعد از قطع دارو رفع می‌شوند.

۸- سیکلوسپورین

سیکلوسپورین معمولاً بعد از پیوند قلب، کلیه و کبد مورد استفاده قرار می‌گیرد. با مصرف آن

می‌توان دوز کورتیکواستروئیدها را بعد از پیوند کاهش داد اما برعکس کورتیکواستروئیدها ساخت و ساز استخوان را تحریک می‌کند. این امر این اندیشه را القا می‌کند که سیکلوسپورین ممکن است اثرات محافظتی در مقابل کاهش توده استخوانی وابسته به کورتیکواستروئیدها داشته باشد. با این وجود سطوح بالای استئوکلسین در بیماران پیوندی تحت درمان با سیکلوسپورین می‌تواند نشانگر کاهش سریع دانسیته مواد معدنی استخوان بعد از پیوند باشد.

مشکلی در ارتباط با مطالعه سیکلوسپورین است اینکه اغلب با سایر عواملی که روی متابولیسم استخوان اثر می‌کنند استفاده می‌شود. گرچه مطالعات *in vivo* در رت‌های جوان نشان داده که سیکلوسپورین استئوپنی

(به ویژه در استخوانهای تراپکولار) ایجاد می‌کند که این امر مربوط به تشدید بازجذب بیش از ساخت استخوان است. این کاهش با افزایش استئوکلسین و ۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی D مرتبط است و وابسته به دوز و مدت مصرف سیکلوسپورین می‌باشد. لذا این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند برای اجتناب از بروز مشکلات کاهش دوز و کاهش طول مدت درمان مفید است. برخی مطالعات پیشنهاد می‌کنند سیکلوسپورین G (آنالوگ مولوکولی سیکلوسپورین A) ممکن است سمیت استخوانی کمتری داشته باشد.

جدول زیر خلاصه تدابیر درمانی جهت کاهش اختلالات متابولیسم استخوانی ناشی از داروهای مورد بحث را نشان می‌دهد:

تدابیر درمانی	دارو
آکامی از مسأله - استفاده از محلول دیالیزی با آلومینیم کمتر از ۱۰ میکروگرم در لیتر استفاده از دفروکسامین	آلومینیم
استفاده از مکمل‌های کلسیم و ویتامین D	ضدصرع‌ها
استفاده از دوز کم یا درمان دوره‌ای - استفاده از انواع جدید	بیس فسفوناتها
کاهش دوز - استفاده از کالسی تریول و بیس فسفوناتها - استفاده از مواد حافظ استخوان	کورتیکواستروئیدها
کاهش دوز مصرف - استفاده از سیکلوسپورین G	سیکلوسپورین
قطع مصرف	فلوراید
درمان کمتر از سه ماه - استفاده از انواع با وزن مولکولی کم - اثرات با قطع مصرف رفع می‌شود	هپارین
قطع مصرف (اثرات با قطع مصرف رفع می‌شوند).	متوترکسات

منبع:

Jones GN, Sambrook P. Drug - induced disorders of bone metabolism. Incidence, management and avoidance. Drug Safety. 1994; 19 : 480 - 489.