



## پوکی استخوان

دکتر مانیادافر<sup>1</sup>، دکتر هادی همیشه کار<sup>2</sup>، دکتر طاهر انتظاری<sup>1</sup>

1. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

2. دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

7 تا 10 سال یک بار، استخوان‌های بدن از نو ساخته می‌شوند. این تجدید استخوان‌ها سبب می‌گردد تا شکستگی‌های ظریفی که به صورت طبیعی ایجاد شده (microfracture)، ترمیم شوند و همچنین استخوان‌های بدن خود را برای تحمل وزن آماده کنند و همین روند دسترسی بدن را به منابع مواد معدنی فراهم می‌کند. پوکی استخوان به دو صورت اتفاق می‌افتد: گاهی سرعت خورده شدن استخوان نسبت به ساخته شدن آن افزایش پیدا می‌کند (high turn over) و در نتیجه دانسیته استخوانی کاهش می‌یابد. این حالت در یائسگی که سطح استروژن به‌طور ناگهانی کاهش می‌یابد، اتفاق می‌افتد. نوع دیگر به‌دلیل کاهش ساخته شدن استخوان است که این نوع، ناشی از افزایش سن بوده و حتی در مردان نیز اتفاق می‌افتد (low turn over).

بیماری پوکی استخوان (استئوپورز) از بیماری‌های عضلانی اسکلتی است که دو مشخصه اصلی آن کاهش تراکم استخوان و کاهش اتصالات ریزی است که در ساختمان استخوان وجود دارد و منجر به کاهش استحکام استخوان‌ها می‌شود. در نهایت با کاهش دانسیته استخوانی و تغییر در اتصالات کوچک، استخوان استحکام خود را از دست داده و مستعد شکستگی می‌شود. استئوپورز بیماری بدون علامتی است اما آن‌چه که در مورد این بیماری حایز اهمیت است، شکستگی‌های ناشی از آن می‌باشد که در نهایت سبب کوتاهی قد و درد می‌شود. این شکستگی‌ها در مناطق خاصی مانند لگن، مچ دست و ستون مهره‌ها اتفاق می‌افتد. استخوان‌ها بافت‌هایی کاملاً زنده هستند و مرتباً خورده شده و دوباره ساخته می‌شوند، به‌طوری که گفته می‌شود هر

در کشورهای پیشرفته‌ای مانند آمریکا، 55 درصد جمعیت بالای 50 سال دچار پوکی استخوان هستند و یا دانسیته استخوانی آن‌ها کاهش یافته است. در مطالعه‌ای که در سال 79 در ایران انجام گرفته نتایج نسبتاً مشابهی دیده شد که نشان‌دهنده شیوع بالای این بیماری در ایران است و اکثر افراد در سالمندی با آن مواجه می‌شوند. بنابراین، پیشگیری از آن بسیار مهم است.

به صورت طبیعی و فیزیولوژیک، دانسیته استخوانی در سنین کودکی و نوجوانی افزایش می‌یابد، تا دهه سوم زندگی به ماکزیمم خود می‌رسد و پس از آن با سرعت خیلی کمی کاهش پیدا می‌کند اما در سنین 65 سالگی و نیز سال‌های ابتدایی یائسگی سرعت آن افزایش پیدا می‌کند. پوکی استخوان اگرچه در مردان هم رخ

می‌دهد اما خطر آن کمتر است، زیرا اولاً مردان به دانسیته استخوانی بالاتری نسبت به زنان دست پیدا می‌کنند، ثانیاً افت ناگهانی استروژن که در زمان یائسگی در زنان اتفاق می‌افتد، در مردان وجود ندارد. بنابراین، کاهش دانسیته استخوانی در مردان فقط به دلیل افزایش سن است. استروژن مانع خورده شدن استخوان‌ها می‌شود و در مردان نیز، هورمون اصلی تعیین‌کننده دانسیته استخوانی استروژن است که از تبدیل تستوسترون به استروژن توسط آنزیم آروماتاز ایجاد می‌گردد. برخی علل ثانویه کاهش دانسیته استخوان و پوکی استخوان در جدول (1) آمده است.

کورتیکواستروئیدها از جمله داروهایی هستند که می‌توانند سبب پوکی استخوان شوند. مکانیسم آن افزایش خورده شدن استخوان‌ها با واسطه کاهش

جدول 1 - علل ثانویه کاهش دانسیته استخوان و پوکی استخوان

بیماری‌های منجر به پوکی استخوان ثانویه	داروهای مسبب کاهش دانسیته استخوانی
■ هیپرتیروییدیسم	■ گلوکوکورتیکوئیدها
■ کوشینگ	■ مدرهای لوپ
■ آرتريت روماتويد	■ هپارين (بیش از 6 ماه)
■ ايدز	■ پروژسترون (مصرف طولانی اشکال آهسته رهش به‌عنوان کنتراستپتو نباید بیش از 2 سال باشد).
■ سرطان‌ها	■ داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی
■ بیماری‌های کبدی شدید	■ داروهای ضد تشنج مانند فنی‌توئین و فنوباریتال (با تاثیر بر متابولیسم ویتامین D)
■ کمبود هورمون‌های جنسی	■ لیتیم
■ بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD)	■ آگونیست‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین
■ سیستیک فیبروزیس	■ هورمون‌های تیروئیدی (در شرایطی که سبب هیپرتیروییدی شوند).
■ پیوند	
■ دیابت	
■ بیماری‌های گوارشی منجر به سوء جذب	

جذب کلسیم از دستگاه گوارش و افزایش دفع آن از کلیه‌ها و کاهش تولید هورمون‌های جنسی (آندروژن‌ها و استروژن)، ذکر شده است. در صورت مصرف گلوکوکورتیکوئید به میزانی بالاتر از 5 میلی‌گرم پردنیزولون یا معادل آن در روز برای مدت بیش از سه ماه، برای جلوگیری از پوکی استخوان باید دارو آغاز گردد. داروی پروفیلاکتیک انتخابی از دسته بیس فسفونات‌ها و از بین آن‌ها انتخاب اول آندرونیت است و حتماً در کنار آن مکمل کلسیم و ویتامین D نیز باید مصرف شوند.

کمبود ویتامین D یکی از عوامل مهم در پوکی استخوان محسوب می‌شود. نقش ویتامین D پیشگیری از پوکی استخوان از طریق افزایش جذب کلسیم است. علاوه بر آن، فیبرهای عضلانی که در حفظ تعادل بدن نقش دارند، دارای گیرنده ویتامین D بوده و بنابراین، از این طریق ویتامین D سبب افزایش قدرت عضلانی نیز می‌گردد. نقش مهم عضلات در جلوگیری از شکستگی‌های ناشی از

پوکی استخوان، حفظ تعادل بدن است. تقسیم‌بندی انواع استخوان‌ها در بدن در نمودار (1) نشان داده شده است. داروها در جلوگیری از شکستگی‌های این دو نوع استخوان، به یک صورت عمل نمی‌کنند و تاثیر متفاوتی دارند.

همان‌گونه که ذکر شد استحکام استخوان با دو عامل دانسیته استخوانی و اتصالات ریزبافت استخوانی مشخص می‌شود. از آنجایی که امکان اندازه‌گیری اتصالات استخوانی وجود ندارد، تنها روشی که می‌توان براساس آن استحکام استخوان را اندازه گرفت سنجش دانسیته استخوانی با روش (Dual-energy X-ray absorptiometry) DXA می‌باشد. برای سنجش دانسیته استخوانی از دو عامل T-score و Z-score استفاده می‌شود. T-score دانسیته استخوانی فرد را با میانگین دانسیته استخوانی جمعیت جوان مقایسه می‌کند در حالی که Z-score دانسیته استخوانی فرد را با افراد هم سن مقایسه می‌کند.

جذب کلسیم از دستگاه گوارش و افزایش دفع آن از کلیه‌ها و کاهش تولید هورمون‌های جنسی (آندروژن‌ها و استروژن)، ذکر شده است. در صورت مصرف گلوکوکورتیکوئید به میزانی بالاتر از 5 میلی‌گرم پردنیزولون یا معادل آن در روز برای مدت بیش از سه ماه، برای جلوگیری از پوکی استخوان باید دارو آغاز گردد. داروی پروفیلاکتیک انتخابی از دسته بیس فسفونات‌ها و از بین آن‌ها انتخاب اول آندرونیت است و حتماً در کنار آن مکمل کلسیم و ویتامین D نیز باید مصرف شوند.

کمبود ویتامین D یکی از عوامل مهم در پوکی استخوان محسوب می‌شود. نقش ویتامین D پیشگیری از پوکی استخوان از طریق افزایش جذب کلسیم است. علاوه بر آن، فیبرهای عضلانی که در حفظ تعادل بدن نقش دارند، دارای گیرنده ویتامین D بوده و بنابراین، از این طریق ویتامین D سبب افزایش قدرت عضلانی نیز می‌گردد. نقش مهم عضلات در جلوگیری از شکستگی‌های ناشی از



محدود استئوپوروز باشد، فرد استئوپورتیک در نظر گرفته می‌شود. جهت پیگیری درمان، ملاک ارزیابی دانسیته ستون مهره‌ها است، زیرا ستون مهره‌ها سریع‌تر به درمان پاسخ می‌دهند. منظور از شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان (Fragility Fracture) شکستگی‌های ناشی از ضربه‌های ناچیز و جزئی است مثلاً ممکن است فرد با یک سرفه دچار شکستگی استخوان شود و یا هنگام رانندگی با حرکت ماشین در یک دست‌انداز و یا هنگام خواب با تغییر حالت و جابه‌جا شدن دچار شکستگی دنده شود. بنابراین، اگر سالمندی در تصادف با ماشین دچار شکستگی شود، این مورد جزء شکستگی ناشی از پوکی استخوان در نظر گرفته نمی‌شود.

شایع‌ترین شکستگی ناشی از پوکی استخوان شکستگی ستون مهره‌ها است که در دو سوم موارد بدون علامت می‌باشد و معمولاً به صورت تصادفی و از طریق پرتونگاری قفسه سینه خود را نشان می‌دهد. در یک سوم موارد تظاهر آن به شکل کم‌درد است اما آنچه که بیشتر حایز اهمیت و نگران‌کننده است شکستگی لگن است، زیرا مرگ‌ومیر بالایی به دنبال دارد. مشخصه دیگر پوکی استخوان، کوتاهی قد است. همچنین به‌خاطر شکستگی‌های متعددی که در ستون مهره‌ها پیش می‌آید، فرد دچار قوز می‌شود.

### ■ عوامل خطر دخیل در تعیین خطر شکستگی

- برخی از این عوامل در جدول (2) آمده است.  
عوامل تعیین‌کننده کاهش دانسیته استخوانی:
- 1 - افزایش فعالیت استئوکلاست‌ها
  - 2 - کاهش فعالیت استئوبلاست‌ها

در مواردی که در فرد جوانی دانسیته استخوانی کاهش پیدا کرده باشد، مثلاً برای ارزیابی فردی که در سنین پایین دچار کوشینگ شده است و یا به دلیل هیپوگنادیسم، دانسیته استخوانی کاهش یافته از Z-score به‌عنوان معیار استفاده می‌شود اما به‌طور کلی حد سن پایین در نظر گرفته شده 50 سال است، یعنی در سن زیر 50 سال از Z-score و در افراد بالای 50 سال از T-score استفاده می‌شود. براساس T-score تقسیم‌بندی دانسیته استخوان به شکل زیر است: (T-score به‌طور کلی عددی منفی است)

اگر  $-1 < T\text{-score} < -2/5$  ← استئوپنی (دانسیته کاهش یافته استخوان)

اگر  $T\text{-score} > -2/5$  ← پوکی استخوان  
زمانی که کاهش دانسیته استخوانی با روش DXA مشخص می‌شود، به‌طور کلی نشان‌دهنده افزایش خطر شکستگی است اما دانسیته هر منطقه بیشترین رابطه را با شکستگی در همان منطقه دارد. معمولاً دانسیته ستون مهره‌ها و لگن به‌طور هم‌زمان اندازه‌گیری می‌شود، چون مناطق اصلی شکستگی‌های ناشی از پوکی استخوان هستند اما در صورتی که فقط یک انتخاب وجود داشته باشد، برای تشخیص، ارزیابی لگن انتخاب می‌شود چون شکستگی آن مهم‌تر است.

معمولاً در اندازه‌گیری دانسیته ستون مهره‌ها و لگن، دانسیته این دو منطقه با هم برابر نیست اما برای طبقه‌بندی فرد در دسته استئوپنی یا پوکی استخوان، کمترین دانسیته به‌عنوان معیار در نظر گرفته می‌شود. مثلاً اگر دانسیته لگن در محدوده استئوپنی و دانسیته ستون مهره‌ها در

## جدول 2 - عوامل خطر دخیل در تعیین خطر شکستگی

پایین بودن دانسیته استخوانی
افزایش سن: نقش در کاهش دانسیته استخوانی و نیز عامل مستقلی در افزایش خطر شکستگی
سابقه شکستگی: افزایش احتمال شکستگی در افراد با سابقه Fragility Fracture
مصرف گلوکوکورتیکوئیدها برای مدت طولانی
جثه کوچک و وزن کمتر از 50 کیلوگرم
سابقه خانوادگی شکستگی لگن: 2 برابر افزایش خطر شکستگی در بستگان درجه اول افراد با سابقه شکستگی
مصرف سیگار
مصرف مقادیر بالای الکل: بالاتر بودن خطر شکستگی در مصرف بیش از 28 گرم الکل خالص در روز

درمان آغاز می‌شود. اگر در این نرم‌افزار، خطر 10 سال آینده شکستگی‌های اصلی شامل مجموع لگن، ستون مهره‌ها، شانه و مچ دست به 20 درصد برسد یا لگن به تنهایی به 2 درصد برسد، بیمار اندیکاسیون درمان دارد.

توصیه می‌شود هر دستگاهی که اولین بار دانسیته استخوانی با آن اندازه‌گیری شده است، در دفعات بعدی جهت پایش درمان، نیز مجدداً مورد استفاده قرار گیرد. همان‌گونه که اشاره گردید بهترین محل برای تشخیص پوکی استخوان لگن و بهترین محل برای بررسی پاسخ به درمان ستون مهره‌ها است. اندازه‌گیری دانسیته استخوانی در زنان بالای 65 سال و مردان بالای 70 سال توصیه می‌شود.

بعد از مشخص شدن دانسیته استخوانی، فرد باید تا حد امکان عوامل خطر شکستگی استخوان مانند مصرف سیگار و الکل را حذف کند و همچنین انجام

3 - ماکزیمم دانسیته استخوانی (Peak Bone Mass): یعنی مقدار حداکثر دانسیته استخوان‌ها که فرد در دهه سوم زندگی به آن می‌رسد. هرچه دانسیته استخوانی ماکزیمم بالاتر باشد، خطر پوکی استخوان در سالمندی کمتر خواهد بود. این میزان 60 تا 70 درصد توسط عوامل ژنتیکی و نژاد تعیین می‌شود و 30 تا 40 درصد آن بسته به نحوه زندگی در کودکی و جوانی مثل نحوه تغذیه و ورزش و عدم مصرف سیگار و مشروبات الکلی است.

در سال 2008، سازمان بهداشت جهانی (WHO) نرم‌افزاری را تحت عنوان Frax طراحی کرده که در آن براساس اطلاعاتی که درباره عوامل خطر شکستگی در مورد بیمار وارد می‌شود، خطر شکستگی در ده سال آینده تخمین زده می‌شود. این برنامه برای افرادی که در محدوده استئوپنی هستند کاربرد دارد چون در افرادی که در محدوده پوکی استخوان هستند، بدون توجه به خطر شکستگی

مصرف کلسیم و ویتامین D پروفایل چربی را نیز بهبود می‌بخشند و باعث افزایش HDL و کاهش LDL می‌شوند.

### ■ دارو درمانی پوکی استخوان

در درمان این بیماری تلاش بر این است که یا خورده شدن استخوان (Resorption) کاهش یابد و یا ساخت استخوان‌های جدید (Formation) افزایش داده شود.

### ■ بیس فسفونیت‌ها

داروهای بسیار مفیدی در پوکی استخوان هستند و خط اول درمان محسوب می‌شوند، اما متاسفانه جذب گوارشی بسیار پایینی دارند و کمتر از یک درصد این داروها در بدن جذب می‌شوند، بنابراین لازم است که به بیمار توصیه شود که دارو به صورت ناشتا مصرف گردد، زیرا بعد از غذا جذب کمتر می‌شود. زمان صحیح مصرف دارو نیم ساعت قبل از صبحانه برای آلندرونیت و رزیدرونیت و یک ساعت قبل از صبحانه برای ایباندرونیت ذکر شده است. یکی از عوارض این داروها، ازوفازیت است، این داروها به مخاط مری چسبیده و سبب التهاب مری می‌شوند. بنابراین، باید آن‌ها با حداقل 240 سی‌سی آب (یک لیوان پر) میل شود. همچنین نباید از آب میوه یا نوشیدنی‌های دیگر برای مصرف دارو استفاده شود. در ضمن، به بیمار توصیه می‌شود که حداقل تا نیم ساعت پس از مصرف دارو دراز نکشد (یک ساعت در مورد ایباندرونیت)، زیرا با رفلاکس و بازگشت محتویات معده که حاوی دارو می‌باشد ممکن است ازوفازیت رخ دهد.

ورزش‌های Weight bearing مانند پیاده‌روی تند و مصرف مکمل‌های کلسیم و ویتامین D نیز توصیه می‌شود. در زنان پس از یائسگی برای جلوگیری از شکستگی 1200 میلی‌گرم کلسیم و 800 گرم واحد ویتامین D در روز مورد نیاز است تا اثرات مثبت جلوگیری از شکستگی دیده شود. هرچند به طور دقیق میزان نیاز روزانه زنان پیش از یائسگی و مردان دچار پوکی استخوان مشخص نشده، مصرف روزانه 1000 میلی‌گرم کلسیم و 400 تا 600 واحد ویتامین D در روز توصیه می‌گردد. میزان کلسیم دریافتی بیش از 2 گرم در روز توصیه نمی‌شود.

در مورد پوکی استخوان، پیشگیری بسیار مهم است، زیرا دارو درمانی اگرچه دانسیته استخوانی را افزایش می‌دهد اما هرگز کیفیت استخوان به حالت اولیه برنخواهد گشت.

باید توجه داشت که منظور از ورزش در پیشگیری از شکستگی استخوان، ورزش‌های سبکی است که استمرار داشته باشد، بنابراین ورزش سنگین در زنانی که هنوز یائسه نشده‌اند، گاهی اوقات عامل خطری برای شکستگی نیز محسوب می‌شود. برخی منابع غذایی حاوی کلسیم و مقدار کلسیم آن‌ها در جدول (3) آمده است. از بین تنقلات، فندق بیشترین میزان کلسیم را دارد. اگزالات جذب کلسیم را مختل می‌کند، بنابراین سبزی‌هایی مانند اسفناج اگرچه کلسیم بالایی دارند اما به دلیل داشتن اگزالات میزان کلسیم جذب شده از آن‌ها کم است. همچنین اگر این سبزی‌ها همراه ماست مصرف شوند، مانع از جذب کلسیم آن می‌شوند. از میان لبنیات، ماست و پنیر، کلسیم بیشتری نسبت به شیر دارند.

جدول 3 - برخی منابع غذایی حاوی کلسیم

ماده غذایی	مقدار	میلی گرم کلسیم	ماده غذایی	میلی گرم کلسیم به ازای 100 گرم	ماده غذایی	میلی گرم کلسیم به ازای 100 گرم
شیر پرچرب	1 لیوان	291	ماهی کنسرو شده بدون روغن	437	ماهی کنسرو شده با روغن	354
شیر بی چربی	1 لیوان	303	زیتون سیاه	77	نخودفرنگی سبز خام	62
شیر کم چرب	1 لیوان	298	تخنه آفتاب گردان	120	بادام بو داده با نمک	235
ماست کم چرب	1 لیوان	415	کشک	430	پسته	140
پنیر بلغار	30 گرم	124	برگ مو	936	فندق	209

دوز درمانی است. هیچ تفاوتی بین استفاده روزانه و هفتگی این دارو وجود ندارد. حتی ممکن است دوزهای هفتگی با افزایش میزان رضایت بیمار سبب بهبود نتایج درمان شود. در صورتی که حتی با رعایت نکات گفته شده فوق بیمار دچار ازوفازیت شود، می توان آندرونیت را با رزیدرونیت جایگزین کرد. این دارو، دوز پیشگیرانه و درمان یکسانی دارد و به صورت 5 میلی گرم در روز و یا 35 میلی گرم در هفته یا 150 میلی گرم تک دوز ماهیانه مصرف می شود. ایباندرونیت قرص های 2/5 میلی گرمی برای مصرف روزانه و 150 میلی گرمی جهت مصرف ماهیانه دارد و مزیتی نسبت به آندرونیت ندارد. شکل تزریقی آن هم موجود است و در مواردی که بیمار حتی با تعویض نوع بیس فسفونیت دچار عوارض گوارشی می شود و یا عدم پاسخ به درمان دیده می شود می توان از شکل تزریقی آن

در این دسته دارویی آندرونیت از داروهای انتخاب اول محسوب می شود. زیرا باعث افزایش T-score در لگن و مهره های کمر شده، همچنین نسبت به سایر داروها سابقه استفاده بیشتری در مورد آن وجود دارد و ایمن است. آندرونیت را به مدت 10 سال نیز می توان استفاده کرد اما گفته می شود که مصرف آن به مدت 5 سال ارجح است زیرا اثرات مفید آن در بدن باقی می ماند و از سوی دیگر، ممکن است عارضه رسوب آندرونیت به شکل کریستال در استخوان با آن دیده شود که سبب دردهای عضلانی - اسکلتی می شود. فقط در افرادی که هم زمان T-score پایین و شکستگی دارند مصرف آن به مدت 10 سال توصیه می شود. آندرونیت را به صورت روزانه 10 میلی گرم و نیز به صورت هفتگی 70 میلی گرم می تواند تجویز کرد. باید توجه داشت که دوز پیشگیری آن نصف

هر سه ماه یک بار استفاده کرد.

زولندرونیک اسید با نام تجاری Zometa به شکل تزریقی وجود دارد. این دارو در درمان هیپرکلسمی ناشی از سرطان نیز کاربرد دارد. زولندرونیک اسید در بین بیس فسفونیت‌های تزریقی انتخاب اول است و تزریق آن به شکل سالیانه است. تزریق آن باید حتماً در مراکز درمانی انجام گرفته و انفوزیون 15 حداقل دقیقه به طول انجام زیرا انفوزیون در زمان کمتر، خطر فیبریلاسیون دهلیزی را افزایش می‌دهد. فیبریلاسیون دهلیزی، به میزان زیادی تا 30 روز بعد از تزریق نیز اتفاق می‌افتد و با سایر بیس فسفونیت‌های تزریقی نیز دیده می‌شود. این عارضه را به هیپوکلسمی ناشی از بیس فسفونیت‌ها نسبت می‌دهند. زولندرونیک اسید تا 3 سال قابل استفاده است اما اگر T-score پایین بوده و یا فرد دارای شکستگی باشد به مدت 5 سال هم می‌توان از آن استفاده کرد. عارضه جانبی دیگری که با اشکال تزریقی بیس فسفونیت‌ها به خصوص زولندرونیک اسید دیده می‌شود، سندروم شبه آنفلوانزا است که در آن فرد طی 24 تا 72 ساعت بعد از تزریق دچار تب، میالژی و آرترالژی می‌شود. این عارضه را می‌توان با تجویز استامینوفن و ایبوپروفن به مدت 2-3 روز کاهش داد. در مورد بیماران دچار مشکلات گوارشی در برخی منابع ذکر شده است درمان با بیس فسفونیت‌ها در کسانی که بیماری فعال دستگاه گوارش فوقانی رنج می‌برند نباید آغاز شود ولی در جایی دیگر اشاره شده که در صورتی که بیمار از فوآزیتی دارد که منجر به سندروم بارت شده، توصیه به عدم استفاده از شکل خوراکی بیس فسفونیت‌ها می‌گردد. روی هم رفته

می‌توان نتیجه‌گیری کرد که در صورتی که بیمار سابقه زخم معده و یا رفلاکس دارد، می‌توان بیس فسفونیت خوراکی را برای بیمار شروع کرد. مصرف بیس فسفونات‌ها طی 10 روز باعث هیپوکلسمی می‌شوند. که این عارضه عمدتاً در بیماران هیپوتیروئید و بیماری‌هایی که میزان مصرف کلسیم و ویتامین D پایینی دارند، اتفاق می‌افتد. این عارضه هم با اشکال تزریقی و هم خوراکی بیس فسفونیت‌ها رخ می‌دهد. بنابراین، بسیار مهم است که با شروع مصرف بیس فسفونیت‌ها، بیمار مکمل‌های کلسیم و ویتامین D مصرف کند. به دلیل تجمع دارو به شکل کریستال در استخوان بیس فسفونیت‌ها ممکن است باعث دردهای عضلانی - اسکلتی هم شوند. در صورتی که درد مربوط به دارو باشد، معمولاً دارو قطع می‌شود. عوارض چشمی ناشی از بیس فسفونیت‌ها شامل تاری دید، التهاب داخل حفره چشم و کونژنکتیویت است که ممکن است به صورت بسیار نادر مشاهده شود. یکی دیگر از عوارض بیس فسفونیت‌ها که خصوصاً با اشکال تزریقی دیده شده، استونکروز فک است که بسیار نادر بوده اما توصیه می‌شود که ایمپلنت‌گذاری در بیمارانی که به مدت 3 سال یا بیشتر تحت درمان بیس فسفونیت هستند، بعد از سه ماه تعطیلی دارویی انجام گیرد و تا بهبودی کامل، دارو مجدداً شروع نشود. در بیماران دچار نارسایی کلیه که کلیرانس کراتینین پایین‌تر از 30-35 داشته باشند بیس فسفونیت‌ها منع مصرف دارند. بیس فسفونیت‌ها را با استروژن و یا رالوکسیفن نمی‌توان تجویز کرد، زیرا نه تنها اثر بهتری دیده نمی‌شود بلکه عوارض بیشتری



مشاهده می‌گردد.

داروهایی که به‌عنوان انتخاب‌های دیگر درمان استئوپورز پس از بیس فسفونیت‌ها مطرح هستند عبارتند از:

**1 - رالوکسیفن:** این دارو به صورت قرص‌های 60 میلی‌گرمی در بازار موجود است و جهت پیشگیری و درمان پوکی استخوان استفاده می‌شود. از مزایای آن می‌توان به افزایش دانسیته استخوانی، کاهش خطر شکستگی ستون مهره‌ها، کاهش خطر سرطان سینه، عدم تحریک و هایپرپلازی اندومتر، عدم خطر خونریزی رحمی، کاهش سطح LDL و بهبود پروفایل چربی اشاره کرد. از معایب آن می‌توان به اثر کمتر آن نسبت به استروژن و بیس فسفونیت‌ها اشاره کرد. از سوی دیگر، این دارو بر روی دانسیته استخوان لگن خیلی تاثیرگذار نیست. این دارو می‌تواند باعث گرگرفتگی شود و با اثرات استروژنی، خطر ترومبوز وریدهای عمقی را افزایش دهد.

**2 - تاموکسیفن:** بیشتر جهت پیشگیری سرطان سینه استفاده شده و معمولاً جهت درمان پوکی استخوان به کار نمی‌رود ولی زنانی که تاموکسیفن را جهت درمان سرطان سینه دریافت کرده‌اند، احتمالاً از اثرات حفاظتی آن بر روی استخوان سود می‌برند.

**3 - استروژن و پروژسترون:** استروژن دارای اثرات آگونیستی روی استخوان بوده و باعث افزایش توده استخوانی می‌شود. طی مطالعه‌ای تحت عنوان Women's Health Initiative (WHI) مشخص شد که استروژن و پروژسترون به دلیل افزایش خطر سرطان سینه، ترمبوز وریدهای عمقی، بیماری‌های

کرونی و سکت‌های قلبی، در درمان پوکی استخوان نباید مورد استفاده قرار گیرند اما در مواردی که زنان یائسه از علائم این دوران شکایت داشته باشند، می‌توان به صورت کوتاه‌مدت مثلاً 1 سال از هورمون درمانی استفاده کرد.

**4 - دنوزوماب:** دارویی جدید است که با آمدن به بازار، باب جدیدی را در درمان پوکی استخوان باز کرد. نوعی آنتی‌بادی مونوکلونال علیه RANKL می‌باشد. RANKL نوعی از TNF است که باعث فعال شدن استئوکلاست‌ها و در نهایت، افزایش باز جذب و تخریب استخوانی می‌شود. از مزایای آن این است که به صورت آمپول‌های 60 میلی‌گرمی است و سالی دو بار تزریق می‌شود. نسبت به بیس فسفونیت‌ها اثربخشی بالاتری دارد و باعث افزایش توده استخوانی و کاهش خطر شکستگی ستون مهره‌ها و لگن می‌شود. بنابراین، در مواقعی که بیمار نتواند بیس فسفونیت مصرف کند، مثلاً کلیرنس کراتینین زیر 30 داشته باشد، می‌توان از دنوزوماب استفاده کرد، زیرا استفاده از این دارو در بیماران کلیوی نیاز به تنظیم دوز ندارد. از عوارض آن می‌توان به حساسیت‌های محل تزریق و هیپوکلسمی اشاره کرد. افراد با کلیرانس کراتینین زیر 30 بیشتر مستعد هیپوکلسمی هستند. بنابراین، دریافت مکمل کلسیم در این بیماران توصیه می‌شود. در بیماران دیالیزی دریافت‌کننده دارو 10 روز پس از دریافت دارو، سطح کلسیم باید اندازه‌گیری گردد. در مطالعات انجام گرفته دارو تا 3 سال نیز مورد استفاده قرار گرفته است.

**5 - استرانسیوم رانات:** این دارو در اروپا وجود دارد و در آمریکا به دلیل عدم تایید توسط سازمان

**6- کلسی تونین:** پپتیدی است که از سلول‌های پارافولیکولی تیروئید ترشح می‌شود و از فعالیت استئوکلاست‌ها جلوگیری می‌کند. کلسی تونینی که از ماهی سالمون گرفته می‌شود، نسبت به نوع انسانی 40 برابر پوتنسی بالاتری دارد اما سبب واکنش‌های حساسیتی می‌شود. به شکل اسپری بینی و آمپول‌های عضلانی و زیرجلدی وجود دارد. فراهمی زیستی اسپری بینی یک چهارم شکل

غذا و داروی آمریکا (FDA) استفاده نمی‌شود. اثرات خفیفی روی توده مغز استخوان دارد. باعث کاهش خطر شکستگی لگن و ستون مهره‌ها می‌شود. دارای عوارضی چون اسهال و ترومبوز وریدهای عمقی است. در مطالعات واکنش‌های شدید پوستی شامل سندرم اسیتونوس - جانسون و نکرولیز توکسیک اپیدرم (Toxic Epiderma necrolysis) نیز با آن دیده شده است.

**جدول 4 - مکمل‌ها و داروهای دیگری که در درمان پوکی‌استخوان استفاده شده‌اند.**

کلسیتریول (روکاترول)	شکل فعال ویتامین D کاربرد در بیماران نارسایی کلیوی که نمی‌توانند ویتامین D را به شکل فعال تبدیل کنند نتایج مطالعات در مورد استفاده از این دارو متناقض بوده است.
فلوراید	استفاده از آن ممکن است افزایش کمی در دانسیته استخوانی به دنبال داشته باشد. در مطالعات کاهش خطر شکستگی با مصرف آن دیده نشده است. مینرالیزه شدن استخوان را مهار می‌کند و در استئوپورز استفاده از آن توصیه نمی‌گردد.
ویتامین K	با هیدروکسیله کردن استئوکلسین در استخوان‌سازی نقش دارد. این اثر فقط در مطالعاتی که در ژاپن انجام شده است دیده شده است.
تیبولون	استروئیدی سنتتیک با اثرات اندروژنی، پروژسترونی و استروژنی به دلیل خطر ترومبوآمبولی و سکته در آمریکا استفاده نمی‌شود (استفاده بیشتر در اروپا).
فولات و ویتامین B12	شواهد اثرات آن‌ها در پیشگیری و درمان بسیار محدود است. جهت درمان و یا پیشگیری معمول توصیه نمی‌شوند.
فاکتورهای رشد	باعث افزایش کلاژن استخوان می‌شوند. به دلیل عوارض زیاد، مصرف آن‌ها توصیه نمی‌گردد.
آندروژن‌ها	ایجاد عوارض مردانگی در زنان و عدم وجود مطالعات کافی در مورد مصرف آن به جز در افرادی که دچار کم کاری هیپوفیز هستند، توصیه نمی‌شود.
ایزوفلاون‌ها	نوعی استروژن گیاهی که در سویا یافت می‌شود. به دلیل عدم وجود داده‌های کافی توصیه به مصرف آن‌ها وجود ندارد.

قابل استفاده است. طول دوره مصرف آن 18 ماه تا 2 سال است. شکل دارویی آن به صورت قلم‌های 28 دوزی است که هر دوز حاوی 20 میکروگرم دارو می‌باشد و به صورت زیرجلدی تزریق می‌شود. این دارو باعث افزایش دانسیته استخوانی می‌شود و خطر شکستگی را در لگن و ستون مهره‌ها کاهش می‌دهد. استفاده از بیس فسفونیت‌ها همراه با این دارو به دلیل تضعیف اثرات آن توصیه نمی‌شود. این دارو هزینه بالایی دارد. از عوارض آن می‌توان به هیپرکلسمی، هیپرکلسمی اوری، افت فشارخون سردرد، کرامپ‌های عضلانی سنگ‌های کلیوی و افزایش اسیداوریک اشاره کرد. با توجه به عوارض گفته شده در بیماران دچار هیپرکلسمی، نارسایی کلیه شدید، بیماری‌های متابولیک استخوان به جز استئوپورز اولیه (شامل هیپرپاراتیروئیدی و پازه) متاستازهای استخوانی یا سابقه بدخیمی‌های استخوانی و بارداری و شیردهی و در کودکان منع مصرف دارد.

مکمل‌ها و داروهای دیگری که در درمان پوکی استخوان استفاده شده‌اند، در جدول (4) آمده است.

تزریق عضلانی است. کلسی‌تونین باعث افزایش دانسیته استخوانی شده و خطر شکستگی ستون مهره‌ها را کاهش می‌دهد اما بر روی شکستگی لگن اثرات متناقضی نشان داده است. این دارو دارای اثرات ضددردی هم هست که این اثر با استفاده از اسپری بینی بیشتر مشاهده می‌گردد. بنابراین، اگر همراه پوکی استخوان بیمار دچار درد باشد از کلسی‌تونین می‌توان استفاده کرد و حتی در استئوپورز شدید، همراه با بیس فسفونیت‌ها می‌توان آن را برای بیمار تجویز کرد. از سوی دیگر، نسبت به آن مقاومت ایجاد می‌شود و بعد از مدتی بیمار به آن پاسخ نمی‌دهد. عوارض آن شامل تهوع استفراغ و گرگرفتگی است که با اسپری بینی کمتر دیده می‌شود.

**7- تری‌پاراتاید:** این دارو تنها دارویی است که باعث افزایش ساخت استخوان می‌شود. آنالوگ هورمون پاراتیروئید بوده و اثر آن در 9-6 ماه ابتدای مصرف به اوج خود می‌رسد. این دارو در مردان و زنانی که به سایر داروها پاسخ مناسبی نداده‌اند در استئوپورز شدید و T-score زیر  $-2/5$  و نیز در مواردی که خطر بالای شکستگی وجود داشته باشد

#### منابع

1. Rottman RA. Osteoporosis. In: Applied therapeutics, The clinical use of drugs. Koda-kimble MA (Ed). New York: lippincott; 2009; 102/1: 102-120.
2. UpToDate 19.3, Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women.
3. UpToDate 19.3, Bisphosphonates in the management of osteoporosis in postmenopausal women.
4. UpToDate 19.3, Epidemiology and etiology of premenopausal osteoporosis.