



فهرست

• استئوپروز (osteoporosis)

تظاهرات بالینی

ریسک فاکتورها

داروهای ایجاد کننده استئوپروز

تشخیص

پیشگیری

درمان

Biphosphonates

missed dose (فراموشی مصرف)

Raloxifene

کلسی تونین

Teriparatide

دارو درمانی ۲

استئوپروز

دکتر محبی

جلسه ۱

محسن جمالی • محمد نیکو



بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

استئوپروز (osteoporosis)

Osteoporosis is a condition characterized by a decrease in the density of bone, its strength and resulting in fragile bone.

استئوپروز در مواقعی در دسته بیماری سالمندان، غدد، ماسکو اسکلتها و ... دسته بندی می شود ولی برخلاف تصور عموم، مختص زنان یائسه و سالمندان نیست و در جامعه رشد رو به افزایش دارد که یکی از دلایل آن افزایش بی تحرکی در جمعیت می باشد. اما به طور کل شایع ترین افراد استئوپروزی، زنان بعد از سن یائسه اند و دلیل آن تغییرات هورمونی است. کسانی که کورتیکواستروئید مصرف دارند و بعضی از بیماری های دیگر و داروها در بروز آن دخیل اند ولی در کل احتمالاً ما با یک بیمار سالمند مواجه ایم. **خطرات:** (۱) در خطر شکستگی ها قرار دارند ← برای درمان جلوی fracture را می گیریم و هدف اصلی ما در درمان این بیماری جلوگیری از همین فرکچرها است.

(این بیماری ممکن است هیچ تظاهراتی نداشته باشد ولی داروهایی داده می شود که هوشیاری آن ها کاهش می یابد و این دردسر ساز است.)

(۲) کوتاهی قد و مشکلات ظاهری

تظاهرات بالینی

تصور بیشتر مردم این است که درد استخوانی بیانگر استئوپروز است!!! ولی استئوپروز می تواند بدون تظاهرات بالینی باشد و هیچ علامتی نداشته باشد و اگر در این بیماری درد می باشد به خاطر شکستگی ها و حتی ریزش شکستگی ها است ولی در اصل استئوپروز بیماری **silent** است.

قد افراد استئوپروزی کوتاه می شود. به دلیل میکروفرکچرها (micro fracture)، ستون مهره ها کاهش ارتفاع می دهد. (قد کوتاه می شود) ← دچار دفرمیت می شوند تا جایی که لباس های قدیمی این افراد مناسب آن ها نیست. نکته خارج از بحث: توده های سرطانی (بد خیم و خوش خیم) در استخوان دارای درد اند. اما در سایر بافت ها توده های خوش خیم درد دارند ولی بدخیم ها درد ندارند.

- ❖ استخوان های اسفنجی در استئوپروز بیشتر درگیرند. (ستون مهره (spine) - hipe - سر ران (کمتر در معرض است) - مچ دست)
- ❖ ورزش هایی که وزن فرد روی استخوان است، از استئوپروز جلوگیری می کند. (اصطلاحاً ورزش های weight bearing)

ریسک فاکتورها

(۱) سن (۲) نژاد (race) (۳) سابقه خانوادگی (۴) در آدم های ریز (قد کوتاه) بیشتر است. (۵) وزن سبک (تراکم کمتر استخوان) (۶) منوپوز (یائسگی) زودرس

❖ در مورد سن افراد می توان گفت به مرور زمان دانسیته استخوانی بالا می رود تا به شاخصی به نام pick bone mass می رسد (حدود ۲۱-۲۳ سال). بعد از این سن تراکم ثابت است ولی دوباره رو به کاهش می رود.



بیماری هایی که دچار شدن به استئوپروز را مستعد می کند :

- ۱) ارتريت روماتويد (RA)
 - ۲) هايپرتيروئیدی
 - ۳) هايپرپاراتيروئیدسم (پاراتيروئید کلسیم خون را تنظیم می کند که مقدار زياد آن موجب آريتمی و مقدار کم آن فرد را دچار فلج می کند).
 - ۴) سندرم کوشینگ (افزایش کورتون)
 - ۵) GI (IBS, IBD) (جذب کلسیم و vitD کم می شود)
 - ۶) سرطان ها
 - ۷) COPD (تمرکز از بقیه فعالیت ها کاهش می یابد و بدن فقط برای به دست آوردن اکسیژن تلاش می کند)
 - ۸) ديابت
 - ۹) HIV
 - ۱۰) پیوند (transplantation) (داروهای پیوند نیز در ایجاد بیماری نقش دارد)
 - ۱۱) سيستیک فیبروزيز
 - ۱۲) بیماری های کبدی شديد
 - ۱۳) مشکلات هورمون های جنسی (ژنتیکی است و باعث مختل شدن رشد و بلوغ ديررس می شود)
 - ۱۴) آنمی (در اسلاید اشاره نشده)
- ❖ فردی که هورمون تیروئید به صورت اگزوزن دریافت می کند ، چون متابولیسم بدن را افزایش می دهد ، فعالیت استئوبلاست و به مقدار بیشتری استئوکلاست را زیاد می کند. به میزان کمی برداشت کلسیم از روی استخوان را بیشتر می کند و استئوپرز رخ می دهد.

داروهای ایجاد کننده استئوپروز

- ۱) کورتون ها (بدترین عامل)
- ۲) ضد تشنج (در بعضی مواقع همراه آن ها Ca-D تجویز می شود).
- ۳) هپارین (در مصرف long term یکی از ۳ عارضه مهم هپارین استئوپرز است).
- ۴) TPN (بالانس Ca^{2+} به هم می خورد)
- ۵) Thyroid suppl (لووتیروکسین)
- ۶) AL (برای جذب با Ca^{2+} رقابت می کند)
- ۷) MPA (مدروکسی پروژسترون استات) در اختلالات زنان استفاده می شود.
- ۸) لیتیم
- ۹) داروها ، ایمونو ساپروسنت (در پیوند استفاده می شود)
- ۱۰) لوپ دیورتیک ها (افزایش دفع Ca^{2+})
- ۱۱) داروهای شیمی درمانی (Chemotherapy) سوء جذب ایجاد می کند.
- ۱۲) آگونیست GnRH: اگر تجویز بر اساس روند معمولی بدن باشد ، باعث افزایش هورمون های جنسی می شود ولی اگر تجویز بر خلاف روند معمولی بدن باشد ، باعث کاهش هورمون های جنسی می شود که در سرطان پروستات و بلوغ زودرس از آن استفاده می کنند.



تشخیص

دانسیتومتری استخوان (اگر عدد دانستیه استخوانی فرد به میزان ۲.۵ از SD منحنی نرمال جمعیت بیشتر یا کمتر باشد، مشکلی ندارد) البته این میزان فقط برای سن بالای ۵۰ سال و ترجیحا برای post menopausal ها ارزش تشخیصی دارد.

توجه: برای سنجش تراکم استخوان از شاخصی به اسم T score در جمعیت استفاده می شود.

❖ اگر منحنی نرمال فردی -۲.۵ از T score پایینتر باشد، فرد استئوپروز ندارد. ولی زمانی که بیشتر از ۲.۵ با عدد SD که در آن جمعیت اندازه گیری شده تفاوت داشته باشد این شخص استئوپروز دارد.

استئوپنیا: در این وضعیت فرد استئوپروز ندارد ولی مستعد پوکی استخوان است. Osteopenia → $-1 < T \text{ score} < -2.5$

ارتباط مستقیمی بین T score با پوکی استخوان وجود دارد. با منفی تر شدن آن پوکی بیشتری دیده می شود و شکستگی های خیلی بدی اتفاق می افتد و برای مثال فرد با بلند شدن دچار خرد شدن استخوان می شود.

سوال: برای سنجش استخوان ها چه جاهایی را اندازه گیری می کنیم؟

❖ ستون مهره ها برای فالوآپ درمان بهترین ناحیه است (spine). زیرا تغییرات در آن واضح تر است.

❖ برای اندازه گیری، پایین ترین عدد T score را قبول می کنیم.

Cont.

- ❑ BMD that is 2.5 SD or more below mean BMD for young adult reference population, t score of -2.5 or less
- ❑ Osteopenia: $-1 < T \text{ score} < -2.5$
- ❑ As BMD decreases, fracture risk increases with no threshold.

DIAGNOSIS

- ❑ Assessment of microarchitecture requires bone biopsy, therefore BMD assessment is the gold standard to diagnose osteoporosis
- ❑ T-score
- ❑ Z-score
- ❑ WHO criteria can not be used in premenopausal women or men under age 50 because the relationship between BMD and fracture risk is not the same in younger women and men

ریسک فاکتور شکستگی

(۱) سن بالا (۲) شکستگی قبلی (۳) وزن کم بدن (وزن زیر ۵۸) (۴) سابقه خانوادگی از شکستگی hip (لگن) ← ریسک دو برابر (۵) سیگار (۶) الکل (مشکلات گوارشی و کاهش جذب گوارشی و ...) همچنین می تواند باعث سبکی سر و احتمال برخورد به موانع را زیاد کند.

PBM (pick bone mass) maximizing ← برای داشتن استخوان های با تراکم بالا:

(۱) vitD / Ca²⁺ = nutrition (کلسیم و ویتامین D مناسب در تغذیه)

(۲) physical activity فعالیت بدنی مناسب

(۳) smoking قطع کردن سیگار

(۴) Alcohol عدم مصرف الکل

(۵) تزریق هورمون برای بچه هایی که نقص هورمونی دارند. (البته فقط برای کسانی که نقص هورمونی دارند: sexual hormone deficiency)

(۶) درمان کمبود vitD برای دریافت کنندگان داروهای anticonvulsant (ضد تشنج)



کاهش عوامل کمبود تراکم استخوانی

۱. vitD (در افزایش Ca^{2+} و قوی تر شدن ماهیچه ها نقش دارد)
۲. Ca^{2+}
۳. ورزش: باید weight bearing و حداقل ۳۰ دقیقه در روز (بیشتر روزهای هفته)
۴. کاهش smoking

پیشگیری

برای پروفیلاکسی و پیشگیری از داروهای (۱) استروژن (۲) Biphosphanates: بهترین دارو برای درمان و پیشگیری (۳) Raloxifene استفاده می شود.

استروژن:

مطالعه WHI: مطالعه ای برای خانم های یائسه و برای درمان مشکلات بعد از یائسگی (قلبی، گرگرفتگی)

تجویز (۱) CE (استروژن کانژوگه) ← $0.625 \frac{mg}{d}$

MPA (مدروکسی پروژسترون استات) ← $2.5 \frac{mg}{d}$

عوارض:

EPT (دریافت استروژن و پروژسترون): سرطان تنفسی - VTE - stroke - CHD

EP (دریافت استروژن): VTE - stroke

الان این مطالعه فقط برای خانم های اندیکاسیون دار هست که دارای علائم گرگرفتگی خیلی شدید و غیر قابل تحمل هستند.

Biphosphonates: بهترین داروهای استئوپروز و کارایی بالایی دارند.

(۱) Potent antiresorptive: BMD/fracture

(۲) دوز پیشگیری کننده: Alendronate: $5 \frac{mg}{d}$ یا $35 \frac{mg}{wk}$

Residronate: $5 \frac{mg}{d}$ یا $35 \frac{mg}{wk}$

Ibandronate: $150 \frac{mg}{month}$

❖ دوز درمانی آلدرونیت 70 mg که مصرف هفتگی دارد.

❖ رزیدرونیت را می توان در دو روز پشت هم در ماه با دوز 75 mg مصرف کرد. همچنین در کنترل شکستگی بعضی از استخوان ها به پای

آلدرونیت نمی رسد.

Raloxifene: هم آگونیست و هم آنتاگونیست استروژن است. در استخوان آگونیست و در سینه آنتاگونیست است. پس نکته مثبت این

است برای بیماری استفاده می شود که در ریسک سرطان سینه است و چون آنتاگونیست استروژن است در سینه باعث کاهش ریسک

breast cancer می شود.

(۱) BMD و vertebral fracture (ستون مهره): کاهش عوارض

(۲) شکستگی های غیر ستون مهره را کنترل نکرده و اثر کمی دارد.

(۳) کاهش سرطان سینه (مهم)

(۴) اثری روی بیماری قلبی و اندوتلیوم ندارد.

(۵) ترومبوامبولیک را زیاد می کند.

(۶) حالت گرگرفتگی می دهد. (HOT FLASH) ← در این مورد متضاد استروژن است.



درمان

برای درمان مریض ابتدا باید آموزش داده شود تا سیر درمان موثر واقع شود.

درمان غیر فارماکولوژیکی

۱. $\frac{1500/800}{day} Ca^{2+} / vitD$ ← برای کسی که کمبود vitD ندارد. اگر نقص vitD دارد باید اول آن را درمان کنیم.
۲. رژیم غذایی الکل نداشته باشد - آب پرتقال و ... که جذب Ca^{2+} را بیشتر می کند ، داشته باشد. و همچنین محصولات مثل گوشت و سبزیجات تازه ، حبوبات ، لبنیات ، سبزیجات (کلم بروکلی) را به دلیل کلسیم بالایی که دارد ، استفاده کند.
۳. قطع سیگار
۴. ورزش

دارو درمانی

Biphosphonates

در درمان و پیشگیری استفاده می شود و استئوکلاست را کم کار می کند. (bone formation ایجاد نمی کند بلکه جلوی resorption استخوان را می گیرد).

Alendronate: هفته ای یکبار مصرف می شود.

نحوه مصرف: صبح ناشتا (زیرا به شدت تداخل دارویی دارد مخصوصا با کلسیم)، با آب فراوان ، تا یک ساعت بعد مریض چیزی نخورد و دراز نکشد زیرا ماندن دارو در مری باعث از بین بردن دیواره مری و ازوفاژیت شدید می شود.

❖ در مورد آلدرونیت فواید آن تا ۱۰ سال هم گزارش شده است.

توجه: فرد نباید تا یک ساعت بعد از مصرف آلدرونیت صبحانه بخورد.

❖ در همه انواع استئوپروز approve دارد. (استئوپروز آقایان ، ناشی از کورتون ، ...)

Ibandronate: مزیت Ibandronate در مصرف ماهی یکبار است که به صورت ماهیانه 150 mg و یا می توان به صورت IV

$\frac{3mg}{3month}$ (در ۳ ماه آن را استفاده کرد).

❖ این دارو قطعا ریسک شکستگی ستون مهره ها را کاهش ولی ریسک hip (لگن) را مطمئن نیستند که تغییر می دهد یا نه.

توجه: مطالعات بالینی Biphosphonate های دیگر نسبت به آلدرونیت ضعیف واقع شده است. مثلا دیده شده در ۱۲ ماه رزیدرونیت کمتر از آلدرونیت دانسیته استخوان را بالا ببرد اما کاهش ریسک فرکچر برابر داشته اند ولی همه آن ها FDA approve دارند.

Zolendronic acid: دارای دو برند تجاری معروف: (۱) Zometa (۲) Reclast

zometa (آمپول 4 mg): برای هایپرکلسمی بدخیم و کسانی که سرطان سینه و پروستات دارند.

Reclast (آمپول $5 \frac{mg}{year}$): برای شخصی که مشکلات گوارشی دارد و نمی تواند آلدرونیت را به صورت خوراکی تحمل کند. (در بیماری استئوپروز این فرم مد نظر ماست).

Zometa و Reclast حداقل باید ۱۵ دقیقه انفوزیون وریدی داشته باشند.

عوارض Zolendronic acid: (۱) flu-like syndrome (۲) hypocalcemia (۳) AF

❖ عارضه دارویی خانواده Biphosphonate: استئونکروز فک (استخوان فک بیمار سیاه می شود.) و بیشترین شیوع با

zolendronic acid دارد و برای پیشگیری مریض را ابتدا معاینه دندانپزشکی انجام می دهد و تمام اقدامات دندانپزشکی لازم برای

فرد را انجام می دهند و بعد دارو را شروع می کنند.



❖ به طور کلی بیس فسفونات :

- (۱) جذب گوارشی خیلی بدی دارند.
- (۲) برای افرادی که بیماری فعال GI دارند ، ممنوع است.
- (۳) در افرادی که کلیه سالم دارند ، قابل مصرف است. $Clcr < 30-35 \frac{ml}{min}$ باشد تا بتوانیم مصرف کنیم.
- (۴) باید دوز را کاملا به بیمار توضیح داد!

missed dose (فراموشی مصرف)

- (۱) اگر مصرف دارو روزانه است وقتی که فرد یادش افتاد ، دارو را مصرف کند ولی اگر مصرف دارو هفتگی است ، وقتی فرد یادش افتاد روز بعد مصرف کند مثل آلدرونیت و رزیدرونیت.
- (۲) اگر فردی ایبندرونیت را ماهانه مصرف می کرده است و یک دوز را فراموش کرده ، زمانی که یادش افتاد ، اگر کمتر از ۷ روز به زمان استفاده دوز بعدی مانده باشد دارو را استفاده نمی کند ولی اگر بیشتر از ۷ روز به زمان استفاده دوز بعدی مانده باشد دارو را استفاده می کند.

Raloxifene

برند تجاری : Evista

برای درمان و پیشگیری در خانم های postmenopausal که در خطر بیماری سرطان سینه هم هستند ، استفاده دارد زیرا خطر سرطان سینه را کم می کند. حسن این دارو این است که LDL را کاهش می دهد ولی ریسک ابتلا به سرطان رحم می دهد و باعث خشکی واژینال می شود و در کل تمایل به استفاده نداریم و همچنین VTE و DVT می دهد و این دارو potency کمتر از آلدرونیت دارد.

دوز مصرفی : قرص های ۶۰ میلی گرمی روزی یک عدد و تداخلی با غذا ندارد و اگر مریض نیاز داشته باشد برای درمان استئوپروز ← (اگر $Ca^{2+} / vitD$ $\frac{1500/800}{day}$ نمی خورد) باید supplement ویتامین D هم استفاده کند.

عوارض دارو :

frequency > ۱۰٪ ← سینوزیت ، Arthralgias ، Hot flash (گرگرفتگی)

frequency < ۱۰٪ ← آمبولی و درد قفسه سینه (خیلی خطرناک) ، تعریق بیش از حد ، میگرن مریض را تشدید می کند ، ادم محیطی

منع مصرف :

۱. افرادی که سابقه DVT یا PE دارد بهتر است Raloxifene ندهیم تا آخر عمر.
 ۲. بیماری قلبی و عروقی را تشدید می کند.
 ۳. افراد دارای اضافه وزن (ocp در خانم بالای ۳۵ سال سیگاری ممنوع است چون مستعد ترومبوز است)
 ۴. بیمار دارای سابقه سرطان رحم
 ۵. فردی که یک بی تحرکی زیاد دارد ← قطع دارو از ۷۲ ساعت قبل از بی تحرکی
- پس به طور کلی خط اول نبوده ولی FDA approve دارد.

❖ درمان ترکیبی : استفاده از استروژن و بیس فسفونات و یا بیس فسفونات و Raloxifene سود زیادی برای بیمار ندارد و توصیه نمی شود.

کلسی تونین

فرم سالمون (salomon) با potency بالاتر و آلرژی کمتر



❖ داروی کمکی برای مریضی که درد استخوان دارد. همچنین در بیماری پازه (کلسیم از استخوان کننده می شود) استفاده می شود. این دارو به عنوان درمان در خانم هایی که بیش از ۵ سال از یائسگی آنان گذشته است می تواند استفاده شود.

راه مصرف : SC / IM / Intranasal

اسپری بینی 200 IU. نحوه مصرف : یک روز در یک سمت بینی و یک روز در سمت دیگر.

داروی یخچالی است و باید در جای خشک و خنک نگهداری شود.

عارضه شکل اسپری این دارو : خوردگی تیغه بینی و همچنین سوراخ های بینی را دچار مشکل می کند.

تزریقی IM / SC : یک روز در میان ۱۰۰ واحد برای افرادی که مشکلی در بینی دارند ولی قبل از استفاده در دفعه اول باید تست شود چون ممکن است آلرژی دهد.

عارضه شکل تزریقی این دارو : باعث تهوع ، استفراغ و گر گرفتگی می شود.

❖ جمله همیشگی Ca: و vitD برای بیمار فراموش نشود.

vitD : مریض باید از نظر vitD بالای $30 \frac{ng}{ml}$ بیاید و پایین $20 \frac{ng}{ml}$ خطر دارد.

برای تجویز : 600 IU (برای سن ۷۰ - ۱)

$800 \frac{IU}{d}$ (برای سن بالای ۷۱) ← $2000 \frac{IU}{d}$ (older) Max

Teriparatide : قسمت اولیه پاراتورمون (PTH 1-34)

❖ **خیلی مهم** : Teriparatide جلوی bone resorption را می گیرد و حتی bone formation ایجاد می کند. که

formation در ماه های اولیه شروع و پیک اثر در ماه ۶ تا ۹ است و اثر جلوگیری از resorption بعد از ۶ ماه شروع می شود و

پیک اثر بعد از ۱۲ ماه است.

این دارو حداکثر ۲ سال تجویز می شود زیرا هم خطر کارسینوما دارد و هم بعد از ۱۸ ماه فایده ای ندارد.

تزریقی SC ← $0.6 \frac{cc}{day}$

مریض دارای اندیکاسیون باید از این دارو استفاده کند.

PTH ← افزایش spine و hipe و افزایش BMD دارد.

❖ PTH در قسمت lumbar (کمری) بهتر از بقیه قسمت ها دارای اثر است.

درمان ترکیبی : PTH حداقل ۳ ماه پس از قطع بیس فسفات استفاده شود و مصرف combination آن ممنوع است.

عوارض جانبی :

۱. Dizziness ۲. Rash ۳. Nausea ۴. Headache ۵. Leg cramps ۶. Arthralgia ۷. Rihinits

۸. Hyperkalemia

❖ در مطالعات حیوانی osteo sarcoma نشان داده است. به همین دلیل مدت مصرف را کم کردیم ← ماکسیمم ۲ سال است ،

استفاده آن برای کسی است که استئوپروز بسیار شدید دارد و شکست در درمان داشته است و داروهای دیگر را نمی تواند تحمل کند.

مانیتورینگ :

برای مانیتورینگ یک سال بعد از مصرف BMD را چک می کنیم و پاسخ به درمان آن این است که BMD ثابت مانده باشد یا بدتر نشده باشد.

