

اثر درمان‌های ترکیبی بر استئوپروز

دکتر سید علیرضا ابراهیم‌زاده*

دکتر مجید رحیمی حاجی‌آبادی*

استئوپروز شایع‌ترین بیماری استخوانی و عامل عمده افزایش مرگ و میر و ناتوانی در افراد مسن می‌باشد. درمان‌های دارویی و غیردارویی زیادی برای جلوگیری از تحلیل پیش رونده استخوان‌ها و درمان کاهش تراکم استخوانی با ممانعت از تحلیل استخوان و یا افزایش تولید استخوان در زنان یائسه و افراد مسن پیشنهاد شده است. درمان تک دارویی ترجیح داده می‌شود اما در بسیاری از مطالعات درمان ترکیبی پیشنهاد می‌شود. در این مطالعه نیز اثر درمان ترکیبی مورد بررسی قرار گرفته است. درمان ترکیبی با آلدرونا، کلسیم و ویتامین D همراه با ورزش منظم در ۶۶ بیمار مبتلا به عوارض استئوپروز تجویز شد. میزان (BMD) تراکم استخوانی و نیز T-score در قبل و بعد از درمان در تمامی بیماران سنجیده شد. بر اساس یافته‌های پژوهش، بعد از مدت ۱۴/۲۱±۴/۷ ماه درمان، BMD در ناحیه‌های لگن، ستون فقرات و ساعد به ترتیب $۱/۵۲±۴/۴۸$ و $۲/۵±۴/۶۸$ و $۲/۶±۴/۱۷$ درصد افزایش معنی‌دار نشان داد و در مورد T-score، این مقادیر به ترتیب $۰/۱۱۵±۰/۳۹$ و $۰/۱۴۹±۰/۳$ و $۱/۳۴±۰/۵$ افزایش معنی‌دار نشان داد. لذا این مطالعه مؤثر بودن درمان ترکیبی استئوپروز را تأیید می‌کند و در صورتی که شرایط اقتصادی و پزشکی بیمار اجازه دهد، می‌تواند بعنوان درمان بیماران به کار رود.

واژه‌های کلیدی: استئوپروز؛ آلدرونا؛ درمان ترکیبی.

*- متخصص ارتوپدی - عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

*- رزیدنت سال چهارم ارتوپدی

مقدمه

استئوپروز شایع‌ترین بیماری استخوانی و عامل خطر عمده و اساسی در بروز شکستگی‌هایی است که باعث افزایش مرگ و میر، ناتوانی و هزینه‌های درمانی می‌شود (۱). کاهش توده استخوانی، یافته تشخیصی در استئوپروز است که منجر به افزایش شکنندگی استخوان و افزایش خطر شکستگی می‌شود (۲، ۳، ۴). تقریباً ۳۰ درصد زنان بالای ۵۰ سال دچار کاهش توده استخوانی هستند که با افزایش سن بر این تعداد افزوده می‌گردد. وجود استئوپروز در این افراد سبب چهاربرابر شدن خطر شکستگی می‌گردد. بطور کلی می‌توان گفت که نیمی از زنان در سنین یائسگی دچار کاهش توده استخوانی می‌شوند (۳). مطالعات نشان داده است که کاهش تراکم استخوانی به میزان کمتر از یک از حد استاندارد خطر بروز شکستگی را به نسبت ۲/۶ در استخوان لگن و به نسبت ۲/۴ در ناحیه کمری ستون فقرات افزایش می‌دهد (۵، ۶).

درمان‌های دارویی و غیردارویی زیادی برای این بیماری پیشنهاد شده است. سه راه درمان غیردارویی عبارتند از: ورزش، رژیم غذایی و کاهش مصرف سیگار. کاندیداهای درمان دارویی، زنان یائسه‌ای هستند که مبتلا به استئوپنی و یا استئوپروز هستند. اغلب درمان‌های دارویی به صورت تک‌دارویی پیشنهاد می‌شود اما چنانچه در بیماران علی‌رغم درمان تک‌دارویی، کاهش تراکم استخوانی ادامه یابد و یا بیمار به استئوپروز بسیار شدیدی مبتلا باشد و یا به علت استئوپروز دچار شکستگی شده باشد، درمان چند دارویی لازم می‌شود. درمان‌های ترکیبی پیشنهادی عبارتند از استروژن همراه با کلسی‌تونین، استروژن همراه با آندروژن، استروژن همراه با اتیدرونات و یا آندروژن همراه با رالوکسیفن (۷، ۸) که هر یک عوارض و فواید جداگانه‌ای دارند.

در مطالعه حاضر، علاوه بر اینکه توصیه‌های لازم در مورد انجام ورزش‌های مناسب، داشتن رژیم غذایی پرکلسیم و کاهش مصرف سیگار داده شده است، از رژیم درمانی ترکیبی شامل کلسیم، آندرونات و ویتامین D3 استفاده شده است و اثر آن بر بهبود علائم بیماران، شدت استئوپروز و T-Score بیماران مورد بررسی قرار گرفته است.

روش پژوهش

مطالعه حاضر به روش توصیفی بر روی ۶۶ بیمار مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های ارتوپدی که به علت عوارض ناشی از استئوپروز دچار علائم شده بودند، انجام گرفت. این بیماران با علایمی همچون درد، ناتوانی و گاه شکستگی به درمانگاه مراجعه کرده بودند. سپس با توجه به شرح حال بیمار و با در نظر گرفتن احتمال وجود استئوپروز و بعد از رد سایر تشخیص‌های افتراقی و استئوپروز برای این بیماران، تراکم سنجی استخوان در سه ناحیه لگن، ستون فقرات و استخوان ساعد انجام گرفت و با تأیید استئوپروز در این بیماران و رد علل ثانویه استئوپروز درمان دارویی آغاز گردید.

علاوه بر این، به بیماران توصیه‌های دقیقی در مورد فعالیت‌های بدنی، رژیم غذایی و کاهش مصرف سیگار داده شد. اغلب این بیماران یک سال پس از شروع درمان، ویزیت مجدداً شدند و مجدداً تراکم سنجی استخوان برای آن‌ها انجام شد. اما در بیمارانی نیز که درمان را قبل از این ترک کردند، پس از ترک درمان مجدداً تراکم سنجی استخوانی انجام شد و نتایج در پرونده بیماران ثبت گردید.

در این مدت در مراجعاتی که بیماران جهت ویزیت‌های دوره‌ای به درمانگاه داشتند، در مورد ادامه درمان، انجام فعالیت‌های بدنی، رعایت رژیم غذایی و کاهش مصرف سیگار به بیماران توصیه‌های لازم داده شد. در این مطالعه که نمونه‌گیری آن به روش در دسترس و غیرتصادفی انجام شده بود، جنس بیماران اهمیتی نداشت و تنها بیمارانی که کمتر از ۱۸

سال سن داشتند و در گروه اطفال قرار می‌گرفتند، از مطالعه حذف گردیدند. در این مطالعه، مصرف همزمان داروها نیز مورد توجه قرار گرفت.

درمانی که این بیماران دریافت کردند، مطابق با استانداردهای معرفی شده (۱۲، ۱۱، ۱۰، ۹) و به صورت زیر بود:

۱- کلسیم به میزان ۱۵۰۰ mg روزانه

۲- ویتامین D به مقدار ۶۰۰ واحد بین‌المللی روزانه

۳- آلدروونات به میزان ۱۰ mg روزانه.

علاوه بر این، بیماران باید در هفته حداقل سه بار و هر بار به مدت ۳۰ دقیقه ورزش‌هایی انجام می‌دادند که باعث تحمل وزن می‌شود. برای مقایسه شاخص‌های BMD و T-score قبل و بعد از درمان از آزمون تی مزدوج استفاده گردید.

یافته‌ها

میانگین مدت زمان مطالعه برابر $14/21 \pm 4/7$ ماه با حداقل ۷ و حداکثر ۳۰ ماه محاسبه گردید. ۵ نفر از شرکت‌کنندگان (۷/۶ درصد) را مردان و ۶۱ نفر (۹۲/۴ درصد) را زنان تشکیل می‌دادند. از میان زنان شرکت‌کننده، تنها ۳ نفر (حدود ۵ درصد) یائسه نبودند و سایر زنان در دوران بعد از یائسگی به سر می‌بردند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان در این مطالعه برابر $59/07 \pm 8/3$ با حداقل ۴۳ و حداکثر ۷۹ سال بود.

۵۱ نفر از بیماران مورد بررسی (۷۷/۳ درصد) هیچ‌گونه دارویی مصرف نمی‌کردند. در سایر بیماران مواردی از مصرف داروهای ضد تشنج و استروئیدها گزارش شده بود.

در بیماران تحت بررسی قبل از شروع مطالعه و پس از اتمام دوره درمان BMD و T-score ثبت گردیده بود که در ۶۶ نفر از بیماران، این شاخص‌ها در لگن و ستون فقرات ثبت شده بود و در ۱۶ نفر، علاوه بر قسمت‌های لگن و ستون فقرات این شاخص‌ها از قسمت ساعد نیز ثبت گردیده بود. از مقایسه این شاخص‌ها قبل و پس از درمان با آزمون تی مزدوج، یافته‌های زیر به دست آمد:

در ناحیه لگن، میانگین درصد کاهش BMD قبل از درمان $26/45 \pm 1/0$ و پس از درمان $24/93 \pm 1/0/2$ بود که کاهش معنی‌داری را در میانگین درصد کاهش BMD نشان می‌دهد ($P=0/008$ و $T=4/75$). اختلاف این دو میانگین برابر $1/52 \pm 4/48$ محاسبه شده است.

در ناحیه ستون فقرات، این میانگین قبل از درمان $26/26 \pm 11/14$ و پس از درمان $23/7 \pm 10/47$ بود که این کاهش نیز از نظر آماری کاملاً معنی‌دار است ($T=4/34$ ، $P=0/008$) و این دو میانگین به مقدار $2/50 \pm 4/68$ با یکدیگر تفاوت دارند.

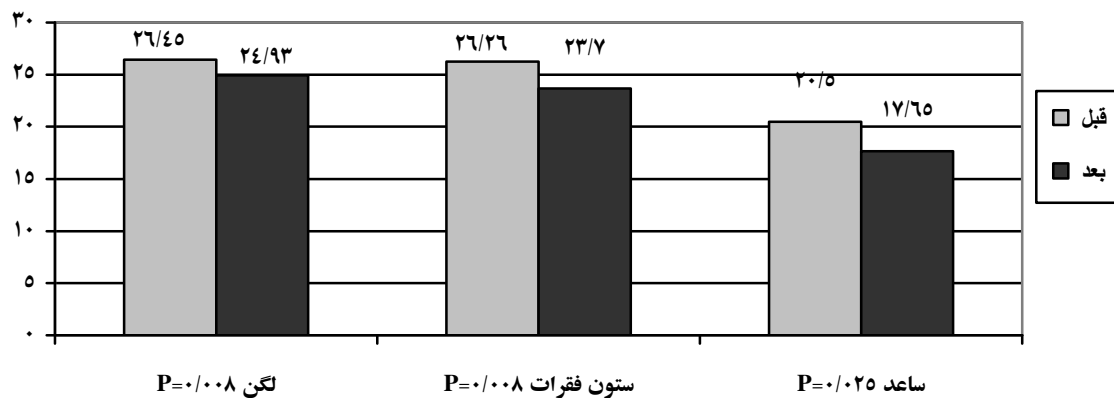
در ناحیه ساعد نیز میانگین درصد کاهش قبل از شروع درمان $20/50 \pm 7/3$ و پس از درمان $17/65 \pm 6/71$ بود که اختلافی برابر با $2/6 \pm 4/17$ با یکدیگر دارند و این کاهش میانگین BMD در ساعد نیز کاملاً معنی‌دار است ($P=0/025$ ، $T=2/48$).

T-score که برابر با اختلاف BMD در بیماران در مقایسه با BMD جمعیت نرمال است، قبل و پس از مطالعه با یکدیگر مقایسه گردید؛ میانگین T-score در ناحیه لگن قبل از درمان برابر با $-2/24 \pm 0/86$ و پس از درمان برابر با

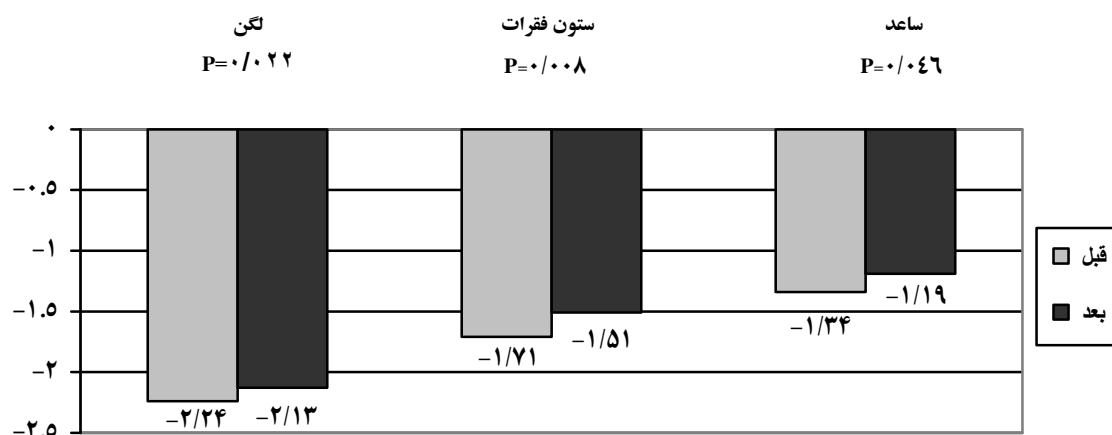
با اختلاف $0/115 \pm 0/39$ محاسبه گردید که از نظر آماری، این بهبود و افزایش T-score ناحیه لگن معنی‌دار است ($T = -2/35$ ، $P = 0/022$).

در ناحیه ستون فقرات، میانگین T-score قبل از مطالعه برابر $1/71 \pm 0/86$ و پس از آن برابر $1/51 \pm 0/85$ به دست آمد که اختلافی برابر با $0/149 \pm 0/3$ با یکدیگر داشتند و این افزایش T-score از نظر آماری معنی‌دار است ($P = 0/001$ ، $T = -3/87$).

در ناحیه ساعد، میانگین T-score قبل از درمان $1/34 \pm 0/5$ و پس از آن $1/19 \pm 0/45$ با اختلاف $0/159 \pm 0/28$ به دست آمد که این مقادیر نیز افزایش معنی‌دار T-score ناحیه ساعد را پس از درمان نشان می‌دهند ($T = -2/19$ ، $P = 0/046$). نتایج حاصل از مقایسه‌های فوق در نمودارهای ۱ و ۲ نشان داده شده است.



نمودار ۱: مقایسه نتایج BMD قبل و بعد از درمان



نمودار ۲: مقایسه نتایج T-Score قبل و بعد از درمان

پس از درمان در بررسی قسمت‌های مختلف در BMD مشخص گردید که تراکم استخوانی در ناحیه لگن در ۱۰ نفر از بیماران بهتر شده است؛ در ۶ نفر بدتر شده و در ۵۰ نفر تغییری نکرده است. تراکم استخوانی در ناحیه ستون فقرات در ۷ نفر از بیماران بهتر شده؛ در ۲ نفر از علایم بدتر شده و در ۵۷ نفر تغییری رخ نداده است. در بررسی ناحیه ساعد نیز مشخص گردید که ۳ نفر بهتر شده‌اند؛ موردی از بدتر شدن گزارش نگردید و در ۱۳ نفر نیز تغییری نداشته است.

بحث

استئوپروز بیماری شایع استخوانی است که با کاهش پیش رونده در تراکم استخوان سبب نازکی غیرطبیعی استخوان، ضعف و تسهیل شکستگی آن می‌شود (۱۱، ۱۰). دو علت عمده و اساسی که باعث استئوپروز هستند، افزایش سن و بروز یائسگی است (۲). با توجه به این که استئوپروز ناشی از افزایش سن از دهه‌های ۴ و ۵ آغاز می‌گردد (۳) و با توجه به میانگین سنی جمعیت تحت مطالعه، تمامی شرکت کنندگان در مطالعه در معرض خطر استئوپروز ناشی از افزایش سن قرار داشتند. از سوی دیگر، وجود یائسگی در حداقل ۹۰ درصد از بیماران تحت بررسی اثر پرننگ آن را در استئوپروز نشان می‌دهد که در بسیاری از مطالعات دیگر نیز بر آن تأکید شده است (۱۳).

در منابع مختلف، استروئیدها بعنوان یکی از علل استئوپروز در نظر گرفته شده‌اند (۱۰) اما در این مطالعه تعداد بیمارانی که استروئید مصرف می‌کردند، بسیار کم بود و در نتیجه از نظر آماری امکان بررسی ارتباط میان استئوپروز و مصرف استروئید فراهم نبود. در مطالعه حاضر از درمان ترکیبی و چند دارویی همراه با افزودن ویتامین D و کلسیم خوراکی به رژیم غذایی بیمار و توصیه به انجام ورزش و کاهش مصرف سیگار، استفاده گردید. در برخی از مطالعات در قدم اول درمان تک دارویی سفارش می‌شود و درمان چند دارویی را منحصراً زمانی مجاز می‌دانند که بیمار علی‌رغم درمان، کاهش پیش رونده استخوان داشته باشد؛ یا بیمار استئوپروز شدید داشته باشد و یا در اثر استئوپروز دچار شکستگی شده باشد (۷، ۸)؛ اما در بسیاری دیگر از مطالعات از اثر افزوده مصرف استروژن همراه با بیفوسفونات‌ها صحبت شده است (۱۵، ۱۴). علاوه بر این، برخی مطالعات نشان داده‌اند که کلسیم و یا کلسیتریول به تنهایی تأثیری در درمان استئوپروز ندارند (۱۶، ۸، ۶). در حالی که ترکیب درمانی کلسیم یا کلسیتریول همراه با استروژن^۱ HRT اثر بسیار مطلوبی در کاهش T-score و افزایش تراکم استخوانی پس از درمان داشته است (۱۷).

در مطالعه حاضر نیز که از درمان ترکیبی استفاده شده است، تراکم استخوانی در ناحیه لگن $2/5 \pm 4/48$ درصد و در ناحیه ساعد $2/6 \pm 4/17$ درصد افزایش یافته است که این افزایش درصد مطابق با نتایج کسب شده در مطالعات فوق‌الذکر است (۱۸، ۱۱، ۴). چنین به نظر می‌رسد که استفاده از درمان‌های ترکیبی اثر قابل توجه‌تری نسبت به درمان‌های تک دارویی در درمان استئوپروز داشته باشد و چنانچه شرایط بیمار و وضعیت اقتصادی اجازه دهد، درمان‌های ترکیبی به جای درمان‌های تک‌دارویی توصیه می‌گردد.

1. Hormone Replacement Therapies

Abstract

The Effect of Combination Therapy on Osteoporosis

Osteoporosis is most common osteoporosis causing increased disability and mortality in the elderly. Many medicinal and non-medicinal treatments have been suggested for the prevention of the progressive loss of the bones and treatment of the loss of bone mineral density by preventing bone wasting or enhancing bone generation in menopausal women and the elderly. Although single drug treatment is preferred, combination therapy is suggested in most studies. In the present study, combination therapy with alendronate, calcium and vitamin D together with regular exercise was prescribed for 66 patients with osteoporosis complication. Bone mineral density (BMD) and T-score were measured before and after therapy in all patients. After treatment for 14.21 ± 4.7 months, significant increases were observed in BMD by 1.52 ± 4.48 , 2.5 ± 4.68 and 2.6 ± 4.17 percent in pelvis, spine and forearm respectively. Significant increases were also observed in T-score of pelvis, spine and forearm by 0.115 ± 0.39 , 0.149 ± 0.3 and 1.34 ± 0.5 respectively. Therefore, the efficacy of combination therapy in the treatment of osteoporosis is verified and suggested to be applied if economic and medical conditions of the patient demand.

key words: *Osteoporosis ; Alendronate ; Combination Therapy.*

منابع

1. Ahlberg H.G. Bone loss and bone size after menopause. N Engl J Med 2003; Vol.349 , P.324.
2. Bell N.H. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. J Clin Endocrinol Metab 2002; Vol.87, P.2792.
3. Bischoff H.A, Stahelin. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trail. J Bone Miner Res 2003; Vol.18, P.343.
4. Greenspan Sl, Schneider. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities. A randomized, double- blind, placebo controlled trail. Ann Interna Med 2002; Vol.136, P.742.
5. Consensus Development conference. Concensus development conference: Diagnosis,prophylaxis and treatment of osteoporosis. American Journal of medicine 1993; Vol.94, P.646.
6. Cumming S.R, Karp F. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. Am J Med 2002; Vol.12, P.281.
7. Feskanich D, Willett. Walking and leisure-time activity and risk of ship fracture in postmenopausal women, JAMA 2002; Vol.288, P.2300.
8. Gallagher J.C, Fowler S.E, Detter J.R. Combination treatment with estrogen and calcitrol in the prevention of age-related bone loss. J clin endocrinol metab 2001; Vol.81, P.361.
9. Harris S.T, Eriksen E.F. Effects of combined residronate and hormone replacement therapies on Bone mineral density. Endocrinology and Metabolism 2001; Vol.86, P.1890.
10. Hiller N Rosen. Patient information: prevention and treatment of osteoporosis. [http://www. Up todate online.com](http://www.Up todate online.com).
- 11.Hiller N Rosen. Overview of the management of osteoporosis in women. [http://ww. Uptodate online.com](http://ww.Uptodate online.com).

12. Kanis J.A. The diagnosis of osteoporosis. *Journal of Bone Miner research* 1994; Vol.9, P.1137.
13. Marshall D, Johnell O. Meta-Analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; Vol.31, P.1254.
14. Ott S.m, Chesnut C.H. Calcitrol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Internal Medicine* 1989; Vol.110, P.267.
15. Riggs B.L, Melton L.J. Clinical heterodensity of involutinal osteoporosis: Implication for preventive therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; Vol.70, P. 1229.
16. Hochberg Mc. Changes in bone density and turn over explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresoptive agents. *J clin Endocrino Metab* 2002; Vol.87, P.1568.
17. Trivedi D.P. Effect of four monthly oral vitamin D3 (Cholecalciferol) Supplementation on fracture and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. *BMJ* 2003; Vol.326, P.469.
18. Neuner JM. Diagnosis and treatment of osteoporosis in patients with vertebral compression fracture. *J AM Geriatr Soc* 2003; Vol.51, P.483.