



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اراک
دانشکده پزشکی

معاونت تحقیقات و اطلاع رسانی پزشکی

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی

عنوان طرح پژوهشی :

بررسی تاثیر رالوکسیفن بر سطح سرمی هورمون پاراتیروئید در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مرحله 3 تا 5

شماره طرح: 703

مجریان طرح :

دکتر فرشید حق وردی

دکتر سپیده مرتجی خیابانی

دکتر محمد رفیعی

دکتر تهمینه فریدآرا

سال تحصیلی 91-92

صلاة الاضلاع

تقدیم و تشکر

شکر و سپاس ایزد منان را که توفیق انجام این طرح را عطا فرمود تا در جوار همکاریان عزیز و صمیمی که ما را در انجام این پژوهش یاری دادند، نتایج ارزشمندی را بدست آوریم.

و با تشکر از :

معاونت، مدیریت و همکاریان محترم حوزه پژوهشی و اعضاء محترم شورای پژوهشی دانشکده پزشکی و دانشگاه علوم پزشکی اراک

1- اختصارات

| | |
|--|---|
| CKD-MBD-chronic Kidney disease- Mineral and bone disorder..... | اختلالات مواد معدنی و استخوان بیماری مزمن کلیوی |
| CKD: chronic kidney disease | بیماری مزمن کلیوی..... |
| PTH: parathyroid hormone | هورمون پاراتیروئید |
| KDIGO: Kidney Disease Improving Global Out comes | بهبود کلی نتایج بیماری کلیوی..... |
| ESRD: End Stage Renal Disease | بیماری کلیوی مرحله آخر |
| ROD: Renal Osteodystrophy | استئودیستروفی کلیوی..... |
| DXA: Dual Engy X-ray Absortiometyery | تراکم سنجی استخوان با انرژی دوگانه اشعه ایکس |
| BMD: Bone mineral Density | تراکم معدنی استخوان |
| GFR: Glomerular Filtration Rate | فیلتراسیون گلومرول..... |
| PMO: Post Menopausal Osteoporosis..... | پوکی استخوان به دنبال یائسگی..... |
| 1, 25 (OH) ₂ D | 1 و 25 دی هیدروکسی ویتامین D |
| Ca: Calcium | کلسیم |
| ph: phosohorus | فسفر |
| ALP: Alkaline phosphatase | لیپید با تراکم بالا |
| HDL: High density lipid | لیپید با تراکم بالا |

چکیده فارسی

عنوان: بررسی در مطالعه بررسی تأثیر رالوکسیفن بر سطح سرمی هورمون پاراتیروئید در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مرحله 3 تا 5

استاد راهنما: دکتر فرشید حق وردی، فوق تخصص بیماریهای کلیه و فشارخون

نگارش و پژوهش: دکتر تهمینه فرید آرا، دستیار داخلی

مقدمه: کمبود استروژن در دوران کلیماتریک باعث افزایش بازگردش استخوانی، افزایش نسبت جذب استخوان و استئوپنی میشود. همچنین در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی (CKD) افزایش بازگردش استخوانی دیده شده است. لذا در زنان بعد از یائسگی که تحت همودیالیز بوده و یا مبتلا به CKD هستند ممکن است در معرض خطر استئوپروزیز در کنار اختلالات متابولیسم معدنی استخوان باشند.

روش کار: از میان زنان یائسه با نارسایی مزمن کلیه و بیماران تحت همودیالیز مرکز دیالیز دانشگاهی اراک و مراجعه کنندگان به درمانگاه نفرولوژی این مرکز که واجد شرایط شرکت در مطالعه بودند 60 نفر به صورت سرشماری انتخاب شدند. بیماران با توزیع یکسان از نظر سن، سطح سرمی هورمون پاراتیروئید (iPTH) و مرحله CKD به گروه دارو (رالوکسیفن 60 میلیگرم روزانه، 30 نفر) و پلاسبو (روزانه یک قرص، 30 نفر) تقسیم شدند. به صورت پایه بیماران تحت انجام آزمایشات کلسیم، فسفر، iPTH، دانسیتومتری استخوان با X-ray ناحیه لومبار و گردن فمور (DXA) و آلکالن فسفاتاز (ALP) قرار گرفتند و مجدداً 8 ماه بعد کلیه موارد فوق تکرار گردید.

نتایج: iPTH در هر دو گروه کاهش واضح نشان داد که با یکدیگر تفاوت بارز نداشتند (p = 0/37) و همچنین سطح فسفر، 1/8 درصد کاهش در هر دو گروه را نشان داد. در گروه کنترل بعد از پایان مطالعه کاهش واضح 1/9 درصد در هر دو ناحیه لومبار و گردن فمور داشته و در مقابل در گروه مصرف کننده رالوکسیفن افزایش 2 درصدی همزمان در BMD ناحیه لومبار و گردن فمور دیده شد که با توجه به مقایسه میانگین دادهها در هر دو ناحیه به صورت مستقل این تغییرات در ناحیه لومبار واضحتر بود (p = 0/01).

نتیجه گیری: نشان داده شده است که رالوکسیفن بدون عوارض جانبی بر تراکم معدنی استخوان تأثیر مثبت دارد. اما در مطالعه ما این دارو بر درمان هیپرپاراتیروئیدسم ثانویه تأثیری نداشت. لذا مطالعات با طول مدت بیشتر جهت بررسی تأثیرات مثبت این دارو در بیماران CKD و یا تحت دیالیز میبایست انجام گردد.

واژگان: رالوکسیفن، نارسایی مزمن کلیه، هیپرپاراتیروئید ثانویه، استئوپروزیز

فهرست مطالب

| صفحه | عنوان |
|------|---|
| 1 | فصل اول : مقدمه |
| 2 | 1-1- بیان مسأله و اهمیت پژوهش |
| 3 | 2-1- کلیات |
| 3 | 2-2-1- تعریف و مرحله بندی |
| 3 | 2-2-1- اپیدمیولوژی و اتیولوژی |
| 4 | 3-2-1- پاتوفیزیولوژی اختلالات استخوان در بیماران مبتلا به CKD |
| 4 | 4-2-1- از دست رفتن استقامت استخوانی در بیماران CKD |
| 5 | 5-2-1- بررسی سلامت استخوان در بیماران CKD |
| 5 | 1-5-2-1- بیوپسی از استخوان ایلیاک |
| 5 | 2-5-2-1- رادیوگرافی استخوان |
| 5 | 3-5-2-1- DXA |
| 5 | 4-5-2-1- مارکرهای باز جذب استخوانی |
| 6 | 5-5-2-1- روشهای دیگر |
| 6 | 6-2-1- پیشگیری و درمان |
| 7 | 2-2-1- رالوکسیفن |
| 7 | 3-1- اهداف |
| 7 | 1-3-1- هدف اصلی |
| 7 | 2-3-1- اهداف ویژه |
| 8 | 3-3-1- اهداف فرعی |
| 8 | 4-3-1- اهداف کاربردی طرح |
| 8 | 4-1- سوالات و فرضیات |

| | |
|----|--------------------------------------|
| 8 | 1-4-1- سوالات |
| 8 | 2-4-1- فرضیه |
| 9 | 5-1- تعریف واژه‌ها |
| 10 | فصل دوم: بررسی متون |
| 11 | 1-2- مروری بر متون انجام شده |
| 13 | فصل سوم: مواد و روش کار |
| 14 | 1-3- نوع مطالعه و جامعه مورد آزمون |
| 14 | 2-3- حجم نمونه و روش نمونه‌گیری |
| 14 | 3-3- روش و تکنیک کار |
| 15 | 4-3- معیارهای ورود و خروج |
| 15 | 1-4-3- معیارهای ورود به مطالعه |
| 15 | 2-4-3- معیارهای خروج از مطالعه |
| 16 | 5-3- روش آماری تجزیه و تحلیل داده‌ها |
| 17 | 6-3- تعریف متغیرها |
| 17 | 7-3- ملاحظات اخلاقی |
| 18 | فصل چهارم : یافته‌ها ی پژوهش |
| 19 | 1-4- نتایج |
| 23 | 2-4- جداول و نمودارها |
| 28 | فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری |
| 29 | 1-5- بحث و نتیجه گیری |
| 33 | 2-5- نتیجه گیری و پیشنهادات |
| 34 | 3-5- مشکلات و محدودیتها |

شکل 4-1- شمای کلی طرح بررسی تأثیر رالوکسیفن بر سطح سرمی هورمون پاراتیروئید در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مرحله 3 تا 5

22

جدول 4-1 - مقایسه میانگین سنی دو گروه مورد بررسی در مطالعه بررسی تأثیر رالوکسیفن بر سطح سرمی هورمون پاراتیروئید در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مرحله 3 تا 5

23

جدول 4-2 - مقایسه مقادیر ALP، ph، Ca، iPTH به طور مستقل در دو گروه رالوکسیفن و پلاسبو در مطالعه بررسی تأثیر رالوکسیفن بر سطح سرمی پاراتیروئید در زمان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مرحله 3 تا 5

24

جدول 4-3 - مقایسه مقادیر T-score و BMD لومبار و گردن فمور به طور مستقل در دو گروه پلاسبو و رالوکسیفن در مطالعه بررسی تأثیر رالوکسیفن بر سطح سرمی هورمون پاراتیروئید در زمان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مرحله 3 تا 5

25

جدول 4-4 - مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرها قبل و بعد از مصرف پلاسبو در بیماران در مطالعه بررسی تأثیر رالوکسیفن بر سطح سرمی هورمون پاراتیروئید در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مرحله 3 تا 5

26

جدول 4-5 - مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرها قبل و بعد از مصرف رالوکسیفن در بیماران در مطالعه بررسی تأثیر رالوکسیفن بر سطح سرمی هورمون پاراتیروئید در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مرحله 3 تا 5

27

فصل اول

مقدمه

1-1- بیان مسأله و اهمیت پژوهش

استئوپروز بیماری شایعی است که با کاهش توده استخوانی و شکنندگی آن مشخص میشود. نارسایی مزمن کلیوی به علل مختلفی شانس استئوپروز را افزایش میدهد و چنانچه این بیماری همزمان با افزایش سن و جنس زن باشد این ریسک بیشتر خواهد شد. همچنین نارسایی مزمن کلیوی به علت اختلالات متابولیک باعث از دست رفتن بافت استخوانی میگردد که این علل میتواند مشتمل بر اسیدوز متابولیک مزمن، هیپوگنادیسم، هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه و اختلالات متابولیسم ویتامین D باشد (1)

بیماریهای استخوانی مرتبط با CKD (CKD-MBD) در زمینه اختلالات کلسیم، فسفر، PTH، کلسیفیکاسیون بافت نرم و اختلالات عروقی میباشد که به طور مستقل پیشگویی کننده شکستگی استخوان، بیماریهای قلبی-عروقی و مرگ است (2)

در بیماران تحت همودیالیز مزمن و یا تحت درمان با دیالیز صفاتی، مرور مطالعات قبلی نشان داده است که اختلالات استخوانی زیر با شیوع نسبتاً بالایی دیده میشوند: اوستئیت فیروزا (18 تا 34 درصد)، ضایعات مختلط (5 تا 32 درصد)، استخوان آدینامیک (19 تا 50 درصد)، استئومالسی (5 تا 10 درصد) و بیماریهای خفیف استخوانی (3 تا 20 درصد) (3).

هیچگاه استئوپروزی که بدنال یائسگی در بیماران همودیالیزی ایجاد میشود نسبت به اختلالات متابولیک استخوانی دیگر در این بیماران جدی قلمداد نشده و جهت شروع درمان در بیماران ESRD برنامه‌های مطرح نگردیده است. (4)

لذا درمانهای معمول استئوپروز افراد سالم در این دسته بیماران مورد بحث میباشد زیرا این دسته بیماران از اکثر مطالعات حذف گردیده‌اند.

رالوکسیفن به عنوان یک آگونیست-آنتاگونیست انتخابی استروژن است که به عنوان یک گزینه درمانی مورد توافق در بیماران مبتلا به استئوپروز قابل تجویز میباشد. در مطالعاتی که انجام گردید نشان داده شده است در بیماران مبتلا به CKD مراحل 1 تا 3 که استئوپروتیک می باشند این دارو باعث کاهش شکستگیهای مهرهای شده است (5) ولی به دلیل مشکلات شدید متابولیسم استخوانی در مراحل بالاتر CKD کماکان درمان استئوپروز در این دسته بیماران هدف مشخصی نداشته و مورد بررسی چندانی قرار نگرفته است (6).

لذا با توجه به عدم وجود مطالعات دقیق و گسترده در زمینه استئوپروز در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی، و همچنین نبود مطالعات با ابعاد گسترده در زمینه بررسی تأثیر داروی رالوکسیفن بر متابولیسم استخوانی این دسته بیماران، لازم است که تأثیرات تجویز این دارو بر تغییرات متابولیسم استخوانی بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی بررسی گردد.

1-2-1 کلیات

1-2-1-1 تعریف و مرحله بندی

بیماری مزمن کلیوی طیفی از فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک مختلف را در بر میگیرد که با کارکرد کلیوی غیرطبیعی و افت پیشرونده در میزان فیلتراسیون گلومرولی همراهند. عبارت مایوس کننده ESRD، مرحله های از CKD را معرفی میکند که تجمع سموم، مایعات و الکترولیت هایی که به صورت طبیعی توسط کلیه دفع میگردند، به سندرم اورمی ختم میگردد (7).

برای مرحله بندی CKD لازم است که GFR تخمین زده شود. طبقه بندی پذیرفته شده های از طرف بنیاد ملی بیماریهای کلیوی (KDOQI) عنوان گردیده است که در زیر ذکر گردیده است (7)

GFR mL/min per 1.73 m²

| مرحله | GFR |
|-------|-------|
| 1 | ≥ 90 |
| 2 | 60-89 |
| 3 | 30-59 |
| 4 | 15-29 |
| 5 | <15 |

1-2-2-1 اپیدمیولوژی و اتیولوژی

طی مطالعه کوهورت 10 ساله که توسط توحیدی و همکارانش انجام گردیده، نشان دادند که میزان بروز سالانه CKD، 285/3 و 132/6 در ده هزار نفر به ترتیب در زنان و مردان ایرانی است و سالانه بیش از 2 درصد جمعیت ایرانیان دچار CKD میشوند (8).

همچنین طی بررسی جمعیتی در ایالات متحده نشان داده شده است که 6 درصد جمعیت، دچار نارسایی مزمن کلیوی مرحله 1 و 2 هستند و زیر مجموعهای ناشناخته از این گروه به سوی مراحل بالاتر CKD پیشرفت خواهد کرد. تخمین زده میشود که 4/5 درصد دیگر از جمعیت آمریکا، مراحل 3 و 4 CKD را دارند. (9)

5 گروه از شایعترین علل CKD که روی هم رفته 90 درصد موارد این بیماری در دنیاست و شامل بیمارهای گلومرولی ناشی از دیابت، گلومرولونفریت، نروپاتی هیپرتانسیون، بیماری اتوزوم غالب کلیه پلی کیستیک و سایر موارد نروپاتی لولهای - بینابینی و کیستیک می باشد (9).

1-2-3-1 پاتوفیزیولوژی اختلالات استخوان در بیماران مبتلا به CKD

چندین اختلال متابولیک و هورمونی بعد از کاهش خفیفی در GFR پدید می آید که شامل هیپرفسفاتیسمی، هیپوکلسمی، افزایش PTH و کاهش ساخت کلستریول توسط کلیهها (25 , 1 D₃ (OH)₂)، اسیدوز متابولیک مزمن، هیپوگنادیسم زودرس و تغییرات در فاکتورهای رشد است. افزایش در سطح سرمی PTH و کاهش کلستریول سرمی، اولین اختلالات معدنی متابولیک در CKD است و در این حین تغییرات سرمی کلسیم و فسفات در مراحل بعدی CKD تظاهر مییابند. (10)

افزایش PTH در 12 درصد بیماران با GFR بالای 80 mL/min دیده میشود و با این وجود تا GFR برابر 40 سطح سرمی کلسیم نرمال باقی میماند و به طور طبیعی در تمام بیماران ESRD اختلالات فسفر و کلسیم دیده میشود که با عنوان CKD-MBD بیان میشود (11).

1-2-4- از دست رفتن استقامت استخوانی در بیماران CKD

شرایط نرمال استخوانی در بیماران CKD از 3 طریق مختل میشود. اول اختلال ترمیم استخوان (اوستئیت فیروزا، بیماری آدینامیک استخوان و اوستئودیستروفی مختلط)، دوم اختلال معدنی شدن ماتریکس استخوان (استئومالسی) و سوم از دست رفت بافت استخوانی (12). استئوپروز با عنوان بیماری سیستمیک استخوانی با کاهش توده استخوانی و تخریب ساختاری بافت استخوانی و به دنبال آن افزایش شکنندگی استخوان تعریف میشود. (13) بسیاری از بیماران CKD توده استخوانی پایین دارند و این نشاندهنده شیوع بالای استئوپروز در این جمعیت میباشد. (14)

به صورت تیپیک زمانی استئوپروز در CKD نمایان میگردد که باز گردش استخوانی بالا - باشد و این حالت در استئیت فیروزا و هیپوپاراتیروئیدیسم و تمام حالات دیگر که جذب استخوانی بر ساخت آن پیشی میگیرد مانند کمبود هورمونهای جنسی ایجاد میگردد (15). هیچگاه در بیماران ESRD مبتلا به CKD - MBD کرایتریای تشخیصی استئوپروز تعریف نشده است. با این وجود با پیشرفت CKD تشخیص استئوپروز میتواند پیشنهاد خوبی جهت توجیه شکنندگیهای استخوانی زمانی که سایر فرمهای ROD رد شدهاند، باشد(15).

1-2-5- بررسی سلامت استخوان در بیماران CKD

ساختار استخوانی بدن دو فرم متفاوت از هم دارد: استخوان کورتیکال و تراپیکولار بیش از 80 درصد ساختار استخوانی بدن شامل استخوان کورتیکال و بقیه ساختار آن تراپیکولار است(14).

1-5-2-1- بیوپسی از استخوان ایلیاک

آنالیز هیستوفتومتریکی از طریق بیوسپی ترانس ایلپاک، بعد از نشاندار کردن دوگانه تتراسیکلین تنها متد مطمئن جهت تشخیص ROD است که در حال حاضر این متد بدون بیوسپی با روش سه بعدی از طریق انجام CT اسکن جایگزین گردیده است(17).

1-2-5-2-1- رادیوگرافی استخوان

روش مناسبی جهت بررسی اختلالات استخوانی در بیماران CKD نمیباشد و تنها شکستگیها را بخوبی تشخیص میدهد.

1-3-5-2-1 DXA

این روش تکنیکی است که از طریق آن افراد در معرض شکستگی استخوان در جمعیت عمومی را شناسایی میکند ولی ارزش آن در بیماری CKD پیشرفته و ESRD به دلیل کلسیفیکاسیون عروقی مورد بحث است (20-18) در ضمن BMD در این جمعیت به طور معمول کاهش نشان داده ولی میانگین این کاهش در دو گروه با و بدون شکستگی استخوان تفاوتی نمیکند (20 و 19).

با این وجود این تکنیک تصویربرداری دو بعدی در اکثر مطالعات استئوپروز در بیماران CKD و جهت مانیتورینگ درمان به کار برده شده است و بر این اساس بیماران با t-score کمتر از -2 در صورت رد ROD و درمان آن به عنوان استئوپروز در این مطالعات تحت درمان و بررسی قرار گرفته - اند(22 و 21 و 5).

1-4-5-2-1 مارکرهای باز جذب استخوانی

- حین بازجذب استخوانی، تعدادی از پروتئینها در خون آزاد میشوند که از طریق اندازه گیری آن مارکرها در سرم و ادرار میتوان فعالیت استئوبلاستیک و یا استئوکلاستیک استخوان را بررسی کنیم. بعضی این مارکرها توسط کلیه از خون زوده میشوند و لذا با کاهش عملکرد کلیه میزان این مارکرها ممکن است افزایش نشان دهد. آلکالن فسفاتاز اختصاصی استخوان (b-ALP) و اسید فسفاتاز مقاوم به اسید تحت تأثیر فیتراسیون گلومرولی قرار نمیگیرند و روشهای مناسب در بررسی متابولیسم استخوانی در بیماران ESRD و CKD هستند (23). b-ALP طی بررسیهای انجام شده در بیماران اورمیک میتواند اختصاصیترین و حساسترین مارکر جهت بررسی ترمیم استخوانی در این جمعیت باشد (24).

زمانی که GFR بیماران زیر $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ است، KDOQI پیشنهاد میکند سطح PTH و b-ALP جهت بررسی اختلالات استخوانی چک شود (3).

1-5-5-2-1 روشهای دیگر

روشهای تصویربرداری نوین از طریق CT اسکن و یا MRI میتواند میزان تراکم استخوانی در استخوانهای تراکولار و کورتیکال را به صورت مجزا سنجیده که این در DXA امکانپذیر نمی باشد ولی جهت اثبات کارآیی این ابزارها مطالعات وسیعتری موردنیاز است.

1-2-6- پیشگیری و درمان

استراتژیهای درمانی جهت جلوگیری از شکستگیهای استخوانی در CKD شامل کاهش میزان سقوط، نرمال کردن سطح سرمی (OH)D 25 و در نظر داشتن درمانهای دارویی تصویب شده جهت PMO است. سقوط به علت میوپاتی، نوروپاتی و کاهش فشار وضعیتی در مردان و زنان مبتلا به CKD باعث افزایش ریسک شکستگیها میشود (26 و 25). هیپوپاراتیروئیدسم ثانویه شدید در CKD مرحله 5 همراه با افزایش شانس شکستگیها بوده (28 و 27) و علیرغم نقصان مطالعات بالینی در این زمینه به نظر میرسد کنترل سرمی PTH از طریق جایگزینی مناسب $1,25(OH)_2D$ و $25(OH)D$ ، استفاده از داروهای کلسی میمیتیک و پاراتیروئیدکتومی میبایست در برنامه درمانی زنان و مردان مبتلا به CKD قرار گیرد و KDIGO راهنمای مناسبی در درمان این بیماران ارائه داده است (3).

بیس فسفوناتهای خوراکی شایعترین داروهای مورد استفاده در زنان مبتلا به استئوپروز بعد از یائسگی میباشد. با این وجود سازمان غذا و داروی امریکا این دسته داروها را برای مصرف در CKD مراحل 4 و 5 توصیه نمیکند (3 و 29) اما در زمینه مصرف داروی دنوزوماب سطح مشخصی از GFR جهت تنظیم دوز دارو تعریف نشده است زیرا این داروی ضد باز جذب استخوان از طریق کلیهها پاک نمیشود (30 و 31).

داروهای مثل رالوکسیفن (در مطالعات Multiple outcome of Raloxifene Evaluation یا MORE) (5)، تری پاراتید (مطالعات Fraction intervention Trial یا FIT) (32) و دنوزوماب (30) در مطالعات مختلف در بیماران مراحل بالای نارسایی کلیه مورد بررسی قرار گرفتند ولی هیچکدام به طور قطع تأثیر این داروها را در درمان استئوپروز در این بیماران را ثابت نمیکند.

میبایست نگرش کلینیکی در درمان بیماران مبتلا به CKD استئوپروتیک در نظر باشد و در این دیدگاه نمیبایست در بیماران مبتلا به شکستگی فقط بر اساس BMD و یا بیوپسی ترانس ایلپاک تصمیمگیری کرد. اما اگر بیوپسی ترانس ایلپاک افزایش بازجذب استخوانی را نشان داد میتوان بیس فسفوناتها را با نصف دوز معمول در بیماران CKD مراحل پایین برای حداکثر 3 سال تجویز کرد، اما این نتایج کاملاً ثابت شده نیستند و نیاز به مطالعات گستردهتر در این زمینه است (33).

1-2-2- رالوکسیفن

رالوکسیفن به عنوان یک آگونسیت، آنتاگونسیت اختصاصی استروژن (SERM) میباشد که بر بافت استخوانی به عنوان یک آگونسیت استروژن عمل کرده و کمتر عارضه ساز بوده است (34). این دارو در درمان و پیشگیری استئوپروز در زنان یائسه تأیید گردیده است (35). رالوکسیفن دارویی است که بر پروفایل لیپید تأثیرات مطلوبی داشته و باعث کاهش ریسک کانسریستان شده و ریسک کانسر اندومتر را افزایش نمیدهد، ولی از عوارض این دارو افزایش وقوع حوادث ترومبوآمبولیک، گرگرفتگی، علایم شبه آنفولانزا، ادم محیطی و گرفتگی عضلات پا میباشد که هیچیک از این عوارض در مطالعات گذشته در بیماران CKD و ESRD نشده است (21).

لذا این دارو با توجه به عوارض جانبی محدود میتواند گزینه مناسبی در بیماران CKD باشد. دوز معمول این دارو از 60 تا 120 میلیگرم روزانه بوده و دفع کلیوی ندارد (36).

1-3-1- اهداف

1-3-1-1- هدف اصلی

اثر رالوکسیفن بر سطح سرمی iPTH در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مراحل 3 تا 5 تعیین میگردد.

1-3-1-2- اهداف ویژه

- اثر رالوکسیفن بر سطح سرمی iPTH در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مراحل 3 تا 5 تعیین میگردد.

- اثر پلاسبو بر سطح سرمی iPTH در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مراحل 3 تا 5 تعیین میگردد.

- اثر رالوکسیفن با پلاسبو بر سطح سرمی iPTH در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مراحل 3 تا 5 مقایسه میگردد.

1-3-1-3- اهداف فرعی

- اثر رالوکسیفن بر تغییرات تراکم معدنی استخوان بعد از درمان، در زنان یائسه استئوپروتیک، با نارسایی مزمن کلیوی مراحل 3 تا 5 تعیین میگردد.

- اثر پلاسبو بر تغییرات تراکم معدنی استخوان بعد از درمان، در زنان یائسه استئوپروتیک، با نارسایی مزمن کلیوی مراحل 3 تا 5 تعیین میگردد.

- اثر رالوکسیفن با پلاسبو بر تغییرات تراکم معدنی استخوان بعد از درمان، در زنان یائسه استئوپروتیک، با نارسایی مزمن کلیوی مراحل 3 تا 5 مقایسه میگردد.

1-3-4- اهداف کاربردی طرح

با درمان با رالوکسیفن بخشی از اختلالات استخوانی بیماران یائسه استئوپروتیک، مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی مراحل بالا را میتوان بهبود بخشید.

1-4-4- سوالات و فرضیات

1-4-1- سوالات

- اثر رالوکسیفن بر سطح سرمی iPTH در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مراحل 3 تا 5 چگونه است؟
- اثر پلاسبو بر سطح سرمی iPTH در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مراحل 3 تا 5 چگونه است؟
- اثر رالوکسیفن در مقایسه با پلاسبو بر سطح سرمی iPTH در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مراحل 3 تا 5 چگونه است؟
- اثر رالوکسیفن بر تغییرات تراکم معدنی استخوان در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مراحل 3 تا 5 چگونه است؟
- اثر رالوکسیفن در مقایسه با پلاسبو بر تغییرات تراکم معدنی استخوان در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی مراحل 3 تا 5 چگونه است؟

1-4-2- فرضیه

- اثر رالوکسیفن بر سطح سرمی iPTH در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی در مقایسه گروه دارو با پلاسبو تفاوتی ندارد.
- اثر رالوکسیفن بر تراکم معدنی استخوان در زنان یائسه استئوپروتیک با نارسایی مزمن کلیوی در مقایسه گروه دارو با پلاسبو تفاوتی ندارد.

1-5- تعریف واژهها

Z-score: نتایج DXA افراد را با جمعیتی که از لحاظ سنی با آنها جور شدهاند و از لحاظ نژاد و جنس همگن هستند، مقایسه مینماید.

T-score: نتایج DXA افراد را با مقدار میانگین برای بزرگسالان جوان که از لحاظ نژاد و جنس همگن هستند، مقایسه مینماید.

Intact-PTH (iPTH): میزان سطح سرمی پاراتورمون به روش ایمنولوژیک که با واحد Pg/mL تعیین میگردد.

کلسیم (Ca): میزان کلسیم سرم که بر حسب mg/dL تعیین میگردد.

فسفر (ph): میزان فسفر سرم که بر حسب mg/dL تعیین میگردد.

آلکالن فسفاتاز (ALP): آلکالن فسفاتاز سرمی که بر حسب واحد (IU) تعیین میگردد.

کراتینین (Cr): میزان کراتینین سرم بر حسب mg/dL تعیین میگردد.

کلیرانس کلیوی کراتینین بر اساس معاد کوکرافت گالت در زنان:

$$\text{mL/min/1.73 m}^2 = \frac{\text{وزن (kg)} \times 0.85}{\text{Cr (mg/dL)} \times 72} \times (140 - \text{سن})$$

فصل دوم

بررسی متون

1-2- مروری بر متون انجام شده

در طی مرور متون که در مطالعات انجام شده است در جمعیت ایرانی مطالعاتی یافت نشد که در زمینه استئوپروز زنان یائسه مبتلا به CKD و یا تحت همودیالیز انجام شده باشد و با

این وجود مطالعات محدودی در زمینه اختلالات کلسیم و فسفر این بیماران در ایران مشاهده گردید که در ذیل عنوان شده است.

در مطالعه‌ای که روی 21 نفر بیمار همودیالیزی جهت بررسی تاثیر ویتامین C روی سطح PTH در بیماران با سطح سرمی PTH کمتر از 550 pg/ml اما بالاتر از 200 pg/ml انجام شد. با تجویز هفتگی ویتامین C 200 mg، 3 بار در هفته برای 3 ماه نشان داده شد که 15 نفر از 21 بیمار کاهش PTH را طی ماههای یک و دو درمان داشتند و در ماه سوم کمی افزایش نشان دادند که باز کمتر از میزان پایه در ابتدای مطالعه بود (37).

در مطالعه‌ای که در سال 2008 توسط کرامت و همکارانش روی 363 زن ایرانی و 354 زن هندی انجام داد، نشان داده شد که تفاوتی بین ریسک فاکتورهای بروز استئوپروز بین زنان ایرانی و هندی وجود ندارد و شایعترین ریسک فاکتورها شامل سطح پایین سواد، طول مدت منوپوز بالای 5 سال، سن منارک بعد از 14 سالگی، سن منوپوز کمتر از 45 سالگی، زایمان بالای 3 فرزند و بیماریهای استخوان و مفاصل میباشد (38).

در مطالعه دیگری که در ایران روی 706 زن 50 تا 70 ساله در گیلان انجام شد نشان داده شد افزایش سطح سواد در جمعیت زنان یائسه باعث کاهش میزان استئوپروز در این افراد میگردد (39).

در مطالعه عدالت نژاد و همکارانش در 2012 تأثیر داروی نیاسین بر سطح فسفر 37 بیمار همودیالیزی مورد بررسی قرار گرفت که نشان داد این دارو میتواند باعث کاهش هیپرفسفاتمی و افزایش HDL پلازما در بیماران گردد (40). در مطالعاتی که روی تأثیرات استروژن و هیپواستروژنیسم بر استخوان انجام گردیده، نشان داده شده است که عدم وجود استروژن باعث افزایش جذب استئوکلاستیک استخوان شده و مصرف استروژن باعث افزایش تأثیر PTH به علت افزایش ساخت mRNA پاراتیروئید در غده پاراتیروئید گشته و عملکرد آن بر استخوان را نیز میانجیگری میکند و از سوی دیگر از اثر تحریکی پاراتیروئید بر استئوکلاستها جلوگیری می کند (41-44).

در مطالعه Eddy و همکارانش روی 50 زن یائسه استئوپروتیک تحت همودیالیز مزمن در سال 2003 که تحت درمان با رالوکسیفن قرار گرفتند، بعد از یک سال در هر دو گروه دارو و پلاسیبو سطح PTH افزایش یافته و میزان BMD ستون فقرات به طور واضح در گروه رالوکسیفن افزایش یافت (21).

در مطالعه‌ای که از سال 1997-1994 روی 7705 زن یائسه استئوپروتیک مبتلا به CKD انجام گرفت، رالوکسیفن تجویز گردید و نشان داده شده که در گروه دارو به طور سالانه یک درصد افزایش در میزان BMD ناحیه گردن فمور دیده شد و این در حالی بود که در گروه پلاسیبو این

میزان در حال کاهش بوده است و همچنین در طول مطالعه افزایش PTH در هر دو گروه دارو و پلاسیبو دیده شد (5).

در مطالعاتی در ژاپن در سال 2010 تأثیر رالوکسیفن بر سطح مارکرهای بازجذب استخوانی و BMD در 47 زن تحت همودیالیز مزمن انجام گردید. بیماران با تغییرات وسیع PTH طی 4 ماه قبل از شروع دارو از مطالعه حذف شدند و کاهش واضح مارکرهای بازجذب استخوانی و افزایش BMD در گروه مورد مطالعه مشاهده گردید (46) و در مطالعاتی مشابه که روی 60 زن یائسه استئوپروتیک تحت همودیالیز مزمن مبتلا به دیابت تیپ دو انجام گردید نشان داده شده که رالوکسیفن میتواند باعث کاهش باز جذب توده استخوانی در این گروه بیماران و افزایش BMD گردد (47).

در مطالعه دیگری در سال 2011 در ژاپن تأثیر رالوکسیفن بر 17 زن یائسه استئوپروتیک تحت همودیالیز مزمن به مدت یک سال انجام شد و نهایتاً نشان دادند این دارو باعث افزایش PTH، کاهش کلسیم و بهبود BMD در ستون فقرات شده بود (22).

در مطالعاتی دیگر جهت بررسی تأثیر رالوکسیفن که روی 47 زن همودیالیزی استئوپروتیک بر بهبود از دست رفتن بافت استخوانی در افرادی با PTH پایینتر از 250 pg/ml انجام گردید نتایج آن نشاندهنده افزایش BMD در بیماران تحت درمان با رالوکسیفن بود (48).

در مطالعاتی روی 7705 زن مبتلا به استئوپروز یائسه از 31 تا 80 ساله انجام شد، طی 3 سال مصرف رالوکسیفن اثر محافظت کننده بر کلیه ها نسبت به بیماران مصرف کننده پلاسیبو دیده شد و این بیماران کاهش واضحاً کمتری در GFR داشتند. (49)