

## بررسی سودمندی و بی خطر بودن کربنات منیزیم در بیماران هیپرفسفاتمیک تحت همودیالیز مزمن

سپهر رئیسی دهکردی<sup>۱</sup>، دکتر شهرزاد شهیدی<sup>۲</sup>، دکتر مژگان مرتضوی<sup>۳</sup>

### چکیده

**مقدمه:** بیماری مرحله‌ی نهایی کلیه (End stage renal disease یا ESRD) با اختلالات شدید در متابولیسم کلسیم و فسفر همراه است. سنگ بنای این تغییرات زیان‌بار، هیپرفسفاتمی است و به نظر می‌رسد نمک‌های منیزیم علاوه بر پایین آوردن فسفر خون فواید دیگری از جمله کاهش اضافه بار کلسیم تحمیل شده به این دسته از بیماران را به همراه داشته باشند. این مطالعه جهت بررسی سودمندی و بی خطر بودن درمان هیپرفسفاتمی با کربنات منیزیم در بیماران ESRD تحت همودیالیز طراحی و انجام گردید.

**روش‌ها:** مطالعه‌ی حاضر یک کارآزمای بالینی تصادفی آینده‌نگر بود که در طی سال‌های ۱۳۸۹ و ۱۳۹۰ بر روی بیماران ESRD تحت همودیالیز منظم (۳ جلسه ۴ ساعته در هفته) در مراکز درمانی اصفهان صورت گرفت. در گروه شاهد قرص کربنات کلسیم ۵۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز و در گروه آزمایش قرص کربنات منیزیم ۲۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز جهت شروع تجویز شد. داروها بر اساس آزمایشات هر دو هفته تغییر دوز داده شد. در ضمن بیماران توسط پزشک هر دو هفته از نظر علائم بالینی و عوارض احتمالی دارو معاینه شدند. سطوح کلسیم، فسفر، منیزیم، LDL (Low density lipoprotein)، HDL (High density lipoprotein)، CRP (C reactive protein)، Alb Tg، iPTH (Parathyroid hormone) و فشار خون بیماران در ابتدا و در طول مطالعه با فواصل منظم چک گردید.

**یافته‌ها:** همه‌ی بیماران مطالعه را به پایان رساندند. میانگین سطح کلسیم در گروه کربنات منیزیم در هفته‌ی ۶ مطالعه ۸/۵۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد (۹/۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) داشت. کاهش سطوح فسفر در گروه آزمایش از انتهای هفته‌ی چهارم تا پایان طرح به صورت معنی‌دار وجود داشت ( $P < 0/05$ ). به طرز جالب توجهی سطوح Alb در پایان مطالعه در گروه آزمایش بالاتر از گروه شاهد بود ( $P < 0/05$ ). در مورد اختلاف فشارخون و پروفایل لیپید و سطوح CRP در دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** کربنات منیزیم به مدت ۶ هفته با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز و حداکثر ۵۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز، یک فسفر بایندر مؤثر و بی خطر است و با توجه به قیمت ارزان و سودمندی و کاهش شدید و معنی‌دار اضافه بار تحمیل شده‌ی کلسیم می‌تواند به عنوان یک داروی مؤثر جاذب فسفر در این جمعیت از بیماران معرفی گردد.

**واژگان کلیدی:** مرحله‌ی نهایی نارسایی کلیه، هیپرفسفاتمی، نارسایی پایانی کلیه، کربنات منیزیم

### مقدمه

در این بیماران باعث افزایش بروز حوادث قلبی و عروقی و در نهایت افزایش مرگ و میر می‌گردد (۱-۲). با کاهش بیشتر عملکرد کلیه و رسیدن میزان فیلتراسیون گلومرولی (Glomerular filtration rate) یا GFR به محدوده‌ی کمتر از ۱۵ سی‌سی در دقیقه حتی با وجود انجام همودیالیز احتمال بروز هیپرفسفاتمی

بیماران مرحله‌ی نهایی نارسایی کلیه (ESRD یا End stage renal disease) به شدت مستعد بروز حوادث قلبی و عروقی می‌باشند به طوری که حوادث قلبی و عروقی عامل اصلی مرگ و میر در این دسته از بیماران است (۱). هیپرفسفاتمی با افزایش فسفر خون

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

<sup>۱</sup> دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۳</sup> استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیوی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: سپهر رئیسی دهکردی

Email: sepehraeisi@gmail.com

جدی وجود دارد. در این زمان حفظ فسفر در سطوح طبیعی برای بیمار به قیمت افزایش هورمون پاراتیروئید (Parathyroid hormone یا PTH) و بروز هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه تمام خواهد شد (۳).

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که هیپرفسفاتمی و حاصل ضرب بالای کلسیم و فسفر در بیماران ESRD با بروز پیش‌آگهی بدتر همراه خواهد بود. در ضمن مطالعات متعدد ارتباط هیپرفسفاتمی را با آترواسکلروز تسریع شده و سفتی عروقی (Vascular stiffening) به اثبات رسانده است (۴-۵).

هدف از درمان هیپرفسفاتمی در این بیماران بر اساس رهنمودهای K/DOQI (Kidney foundation disease outcomes quality initiative) حفظ فسفر خون بین ۳/۵-۵/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌باشد تا با اصلاح این عارضه از پیشرفت هیپرپاراتیروئیدیسم و آترواسکلروز تشدید شده و کلسیفیکاسیون بافتی پیشگیری گردد و در نهایت بتوان حوادث قلبی و عروقی را در این گروه کاهش داد (۶-۷).

در کنار انجام همودیالیز منظم مصرف داروهای جاذب فسفر (Phosphorus binders) از درمان‌های اساسی هیپرفسفاتمی می‌باشد. باندکننده‌های فسفر آلومینیوم‌دار با خطر مسمومیت حاد و مزمن آلومینیوم همراه است و بنابراین کاربرد چندانی ندارند (۸-۹). باندکننده‌های فسفر کلسیم‌دار باعث افزایش مواجهه‌ی بیمار با اضافه بار کلسیم می‌شوند و گاه به علت خطر کلسیفیکاسیون عروقی و بافت نرم مصرف دارند. باندکننده‌های فسفر جدید مانند سولامر و لانتانوم با وجود کارایی مناسب و فواید انکارناپذیر بسیار گران قیمت هستند (۹-۱۰) و در بسیاری از کشورها از جمله ایران تهیه‌ی آن برای اکثر بیماران امکان‌پذیر

نمی‌باشد. انواع منیزیم‌دار این داروها به دلایل متعدد مورد توجه قرار گرفته‌اند. آن‌ها ارزان قیمت هستند و باعث کاهش اضافه بار کلسیم تحویل شده به بیمار می‌شوند و خطر کلسیفیکاسیون عروقی و بافت نرم را کاهش می‌دهند (۹-۱۱).

سایر اثرات سودمند منیزیم نیز بسیار امیدوارکننده هستند. از جمله منیزیم باعث کاهش بروز آریتمی‌های مرگ‌بار در بیماران تحت همودیالیز شده است. در ضمن ارتباط معکوس بین سطح منیزیم و سطح PTH به اثبات رسیده است (۱۲-۱۴). در ضمن هیپومنیزیمی می‌تواند باعث تشدید هیپرپاراتیروئیدیسم و عواقب ناشی از آن گردد. به علاوه بین سطوح منیزیم و فشار خون بیمار نیز ارتباط معکوس گزارش شده است و این موضوع مطرح شده است که سطوح بالاتر منیزیم (در محدوده‌ی مجاز) باعث کنترل بهتر فشار خون و بهبود عملکرد عروقی و کاهش پاسخ‌های التهابی در بیماران خواهد شد (۱۴-۱۵).

در کنار تمامی این فواید استفاده از باندکننده‌های فسفر منیزیم‌دار در بیماران ESRD به علت خطر بروز هیپرمیزیمی و عوارض حاصله از آن همواره با نگرانی همراه بوده است. بنابراین تعیین تأثیرگذاری و در ضمن بی‌خطر بودن (Safety) یک باندکننده‌ی فسفر منیزیم‌دار در این دسته از بیماران یک چالش جدی به نظر می‌رسد. به همین دلیل این مطالعه با هدف بررسی تأثیرگذاری و بی‌خطر بودن کربنات منیزیم در بیماران تحت همودیالیز طراحی شد.

## روش‌ها

در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی آینده‌نگر تعداد ۴۱ بیمار مبتلا به ESRD بعد از یک دوره‌ی یک

هر دو گروه) آغاز گردید. در هر دو گروه بر اساس ویزیت‌ها و آزمایشات هر دو هفته داروها تغییر داده شد. در صورت فسفر بیشتر از ۶/۵-۵/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یک قرص، در صورت فسفر ۶/۵-۷/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر دو قرص و در صورت فسفر بیشتر از ۷/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر سه قرص به رژیم درمانی اضافه گردید و در صورت فسفر کمتر از ۳/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یک قرص از رژیم درمانی کسر شد. در ضمن در گروه شاهد در صورتی که حاصل ضرب کلسیم در فسفر بیشتر از ۵۴ بود، بیمار وارد گروه آزمایش می‌گردید. در هر دو گروه قبل از شروع مداخله سطوح سرمی کلسیم، فسفر، آلبومین، منیزیم، کلسترول تام، کلسترول (LDL (Low density lipoprotein)، کلسترول (HDL (High density lipoprotein)، تری‌گلیسیرید، iPTH و CRP کمی (C reactive protein) به روش ELISA چک گردید. در ضمن در همه‌ی بیماران گازهای خون وریدی نیز چک شد.

آزمایشات کلسیم، منیزیم، فسفر، VBG، آلبومین، CRP هر دو هفته در طی طرح چک می‌گردید و کلسترول تام، LDL، HDL، تری‌گلیسیرید و PTH علاوه بر ابتدای طرح در پایان هفته‌ی ۶ نیز چک شد.

در هر ویزیت بیماران از نظر عوارض دارویی از جمله اسهال، تهوع، آریتمی قلبی، ضعف عضلانی و میزان فشار خون مورد معاینه قرار گرفتند و در صورت نیاز الکتروکاردیوگرافی برای آن‌ها انجام شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) آنالیز گردیدند و در انتهای طرح از آزمون Paired-t جهت بررسی شاخص‌های قبل و بعد از مداخله در هر گروه، و از آزمون Student-t جهت مقایسه‌ی دو گروه با هم

هفته‌ای washout به شرط وجود معیارهای ورود و با در نظر گرفتن معیارهای خروج انتخاب گردیدند. همودیالیز حداقل در طی ۳ ماه گذشته و حداقل سه جلسه‌ی ۴ ساعته در هفته، سن بالای ۱۸ سال و سطح سرمی فسفر بالاتر از ۵/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر معیارهای ورود بودند. معیارهای عدم ورود بیمار شامل: قطع بیش از ۱ جلسه همودیالیز طی یک ماه گذشته، حاملگی، پاراتیروئیدکتوی قبلی، هیپوپاراتیروئیدسم شدید (PTH intact یا iPTH بیشتر از ۵۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر) و ابتلا به بیماری طبی ارگانیک مولد اسهال بود. در صورت انجام پیوند کلیه، فوت بیمار، عدم همکاری در مصرف منظم داروها (حداقل ۸۰ درصد داروی تجویز شده باید مصرف می‌شد)، عدم شرکت منظم در برنامه‌ی همودیالیز و یا سطح منیزیم سرم بیشتر از ۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (در گروه آزمایش)، بیمار از طرح خارج گردید. در ضمن بیماران از نظر کفایت دیالیز (Kt/V) همسان بودند و همگی بر اساس فرمول Daugirdas II،  $Kt/V \geq 1/2$  با توجه به فرمول برآورد نسبت‌ها و با توجه به در نظر گرفتن دقت ۹۵ درصد حجم نمونه در هر گروه بر اساس فرمول:

$$N = Z^2 \times P (1-P) / d^2$$

معادل ۲۰ نفر محاسبه گردید.

بیماران بر اساس جدول اعداد تصادفی به دو گروه آزمایش و شاهد تقسیم گردیدند. در گروه آزمایش قرص‌های کربنات منیزیم ۲۵۰ میلی‌گرمی حاوی ۷۱ میلی‌گرم منیزیم المنتال، ساخت کارخانه‌ی داروسازی امین اصفهان با دوز اولیه‌ی روزانه ۳ قرص و در گروه شاهد نیز قرص‌های کربنات کلسیم ۵۰۰ میلی‌گرم حاوی ۲۰۰ میلی‌گرم کلسیم المانتال با دوز روزانه سه قرص (به شرط فسفر  $5/5 <$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر در

استفاده شد. جهت ارزیابی ارتباط بین متغیرها از آزمون همبستگی Pearson یا Spearman استفاده شد.  $P < 0/05$  از نظر آماری ارزشمند در نظر گرفته شد. در ضمن برای متغیرهایی که بیش از ۲ بار اندازه‌گیری داشتند از آزمون Repeated measure ANOVA استفاده شد.

### یافته‌ها

طی این مطالعه در مجموع ۴۱ بیمار، ۲۰ نفر در گروه آزمایش و ۲۱ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند که همگی مطالعه را به پایان رساندند. در مشخصات دموگرافیک بیماران در ابتدای طرح تفاوت معنی‌دار وجود نداشت. سطح سرمی متغیرهای آزمایشگاهی نیز در ابتدای مطالعه بین دو گروه در هیچ یک از پارامترها تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $P > 0/05$ ) (جدول ۱). متوسط مصرف قرص کربنات منیزیم ۴/۶ قرص و قرص کربنات کلسیم ۴/۷ قرص بود.

بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA غلظت فسفر که در هر دو گروه در ابتدای طرح و پایان هفته‌های ۲، ۴ و ۶ اندازه‌گیری شده بود، کاهش معنی‌داری در هر دو گروه نشان داد و در واقع در هر دو گروه در طی ۶ هفته کاهش معنی‌دار در غلظت فسفر مشاهده شد ( $P < 0/001$ ). اما میانگین کاهش فسفر در پایان هفته‌ی ششم بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت و متوسط کاهش فسفر در گروه آزمایش و شاهد به ترتیب  $0/7 \pm 1/8$  و  $0/8 \pm 1/6$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود ( $P = 0/748$ ) (شکل ۱). با محاسبه‌ی فاکتور Non-inferiority margin از نظر آماری non-inferiority کربنات منیزیم در برابر کربنات کلسیم ثابت شد و در واقع قدرت پایین‌آوردنگی فسفر خون در هر دو داور از نظر آماری مشابه بود.

میانگین کلسیم سرم در ابتدای طرح در گروه شاهد  $0/7 \pm 8/4$  و در گروه آزمایش  $1/1 \pm 88/6$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که تفاوت معنی‌داری بین آن‌ها در ابتدای طرح مشاهده نشد. اما متوسط سطح کلسیم بعد از ۶ هفته درمان در گروه شاهد ۹/۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و در گروه آزمایش ۸/۵۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر گزارش شد ( $P < 0/001$ ) که نشان‌دهنده‌ی تفاوت آماری معنی‌دار در افزایش متوسط کلسیم سرم در گروه شاهد نسبت به گروه آزمایش بود. (شکل ۲).

بین دو گروه از تغییرات حاصل ضرب کلسیم در فسفر سرم ( $Ca \times P$  Product) در ابتدای طرح تا پایان هفته‌ی چهارم تفاوت معنی‌داری وجود نداشت اما از پایان هفته‌ی ششم تا پایان طرح متوسط حاصل ضرب کلسیم در فسفر در گروه آزمایش کاهش معنی‌داری داشت ( $P < 0/05$ ) (شکل ۳).

طبق شکل ۴ منیزیم سرم در ابتدای طرح و در پایان هفته‌ی دوم تفاوت معنی‌داری بین دو گروه پیدا نکرد. اما در پایان هفته‌ی چهارم تا پایان مطالعه افزایش منیزیم سرم در گروه آزمایش از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/001$ ). با این همه در هیچ یک از بیماران گروه آزمایش، منیزیم بیشتر از ۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر مشاهده و گزارش نشد. (در گروه آزمایش بالاترین حد منیزیم گزارش شده ۳/۱۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود). در هیچ یک از بیماران گروه کربنات منیزیم قطع دارو به علت بروز هیپرمینزیمی رخ نداد (شکل ۴).

ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌دار در iPTH سرم بین گروه وجود نداشت و در پایان هفته‌ی ششم نیز فقط تمایل خفیفی در کاهش iPTH در گروه آزمایش مشاهده گردید (شکل ۵)، ولی این تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود.

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک دو گروه آزمایش و شاهد

مقدار P	گروه شاهد	گروه آزمایش		
۰/۷۱	۵۴/۳ ± ۱۳/۱	۵۱/۶ ± ۱۲/۶		سن*
۰/۳۷۰	۱۰ (۴۷/۶)	۱۱ (۵۵)	مرد	جنس**
	۱۱ (۵۲/۳)	۹ (۴۵)	زن	
۰/۵۱۰	۳۰/۵ ± ۱۴/۱	۲۷/۲ ± ۱۵/۲		مدت درمان تحت همودیالیز (۶)*
	۷ (۳۳/۳)	۸ (۴۰)	دیابت	
	۶ (۲۸/۵)	۴ (۲۰)	فشار خون بالا	
۰/۵۱۹	۳ (۱۴/۲)	۲ (۱۰)	گلوبولونفریت	بیماری زمینه‌ای**
	۲ (۹/۵)	۱ (۵)	کلیه‌ی پلی کیستیک	
	۱ (۴/۷)	۱ (۵)	بیماری‌های انسدادی	
	۲ (۹/۵)	۴ (۲۰)	سایر موارد	
۰/۶۲۳	۶/۰ ± ۰/۹	۶/۲ ± ۱/۴	فسفر	
۰/۴۸۱	۸/۴ ± ۰/۷	۸/۲ ± ۱/۱	کلسیم	
۰/۱۳۵	۴۷ ± ۶/۵	۵۱ ± ۸/۲	ca × p	
۰/۷۶۶	۳۴۲ ± ۱۱۲	۳۰۱ ± ۱۳۱	PTH	
۰/۷۱۲	۳/۷ ± ۰/۶	۳/۶ ± ۰/۵	آلبومین	
۰/۱۳۸	۱۷۸/۳ ± ۶۲/۵	۱۶۱/۱ ± ۵۵	کلسترول	یافته‌های آزمایشگاهی
۰/۹۰۱	۱۲۳ ± ۵۱/۲	۱۱۷ ± ۴۱/۱	تری گلیسرید	و کلینیکی*
۰/۶۱۴	۹۶ ± ۳۱/۵	۱۰۳ ± ۴۶/۲	LDL	
۰/۲۱۵	۳۵/۹ ± ۱۲/۳	۳۷/۹ ± ۱۱/۶	HDL	
۰/۳۴۶	۲/۶۵ ± ۱/۱۴	۰/۹۹ ± ۳/۲۲	CRP	
۰/۳۱۲	۱۶/۳ ± ۵/۷۷	۱۵/۱ ± ۶/۷	بی کربنات	
۰/۱۱۲	۱/۹ ± ۰/۴۵	۱/۸ ± ۰/۵	منیزیم	
۰/۶۵۹	۱۰/۳۷ ± ۴/۱۱	۱۱/۵ ± ۳/۰۱	فشار متوسط شریانی	

PTH: Parathyroid hormone

LDL: Low density lipoprotein

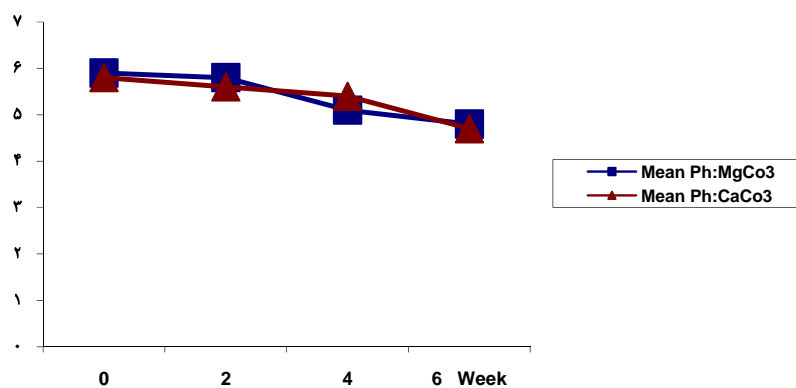
HDL: High density lipoprotein

CRP: C reactive protein

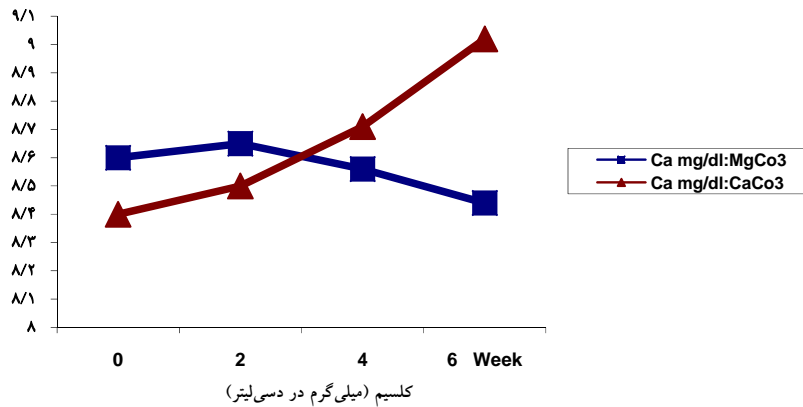
\*: انحراف معیار ± میانگین

\*\* : (درصد) تعداد

فسفر (میلی گرم در دسی لیتر)



شکل ۱. تغییرات غلظت فسفر بین دو گروه شاهد و آزمایش



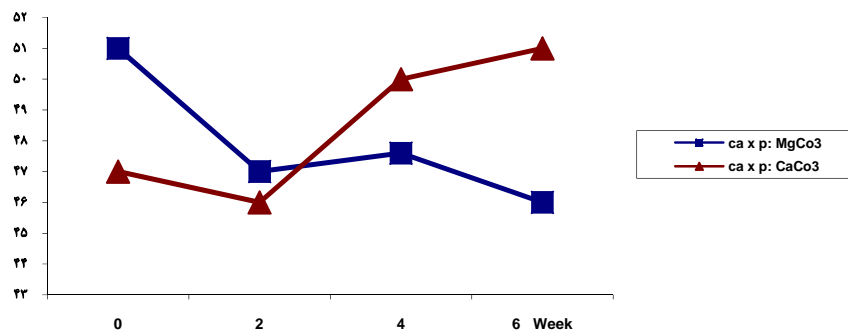
شکل ۲. تغییرات سطوح کلسیم بین دو گروه که بعد از ۶ هفته کاهش معنی دار در گروه آزمایش داشته است ( $P < 0.05$ )

جدول ۲. تغییرات غلظت فسفر بین دو گروه شاهد و آزمایش

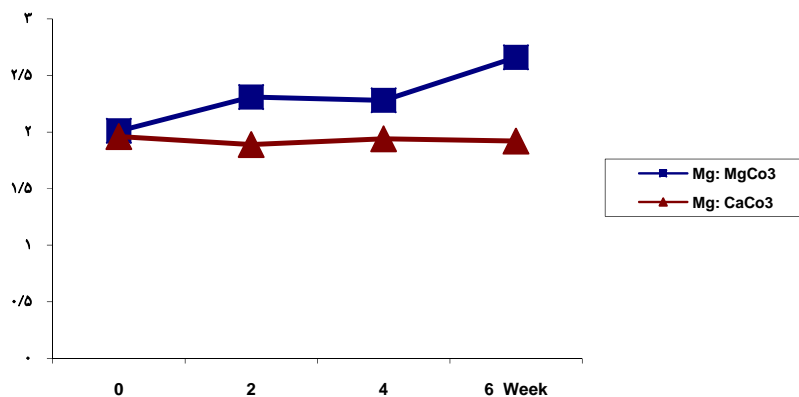
مقدار P	کربنات کلسیم انحراف معیار $\pm$ میانگین	کربنات منیزیم انحراف معیار $\pm$ میانگین	فسفر (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۶۴۲	۶/۰ $\pm$ ۰/۹۱	۶/۲ $\pm$ ۱/۴	ابتدای مطالعه
۰/۷۸۲	۵/۶ $\pm$ ۰/۷۲	۵/۸ $\pm$ ۱/۲	هفته‌ی دوم
۰/۴۵۱	۵/۴ $\pm$ ۱/۰	۵/۱ $\pm$ ۱/۱	هفته‌ی چهارم
۰/۳۲۵	۴/۷ $\pm$ ۰/۷۸	۴/۸ $\pm$ ۰/۹	هفته‌ی ششم
	< ۰/۰۵	< ۰/۰۰۱	P مقدار

شاهد در ابتدای مطالعه و در هفته‌های ۲ و ۴ تفاوت معنی داری وجود نداشت. اما از پایان هفته‌ی ششم تفاوت آلبومین سرم بین دو گروه از نظر آماری معنی دار و با افزایش در گروه آزمایش همراه بود ( $4/01 \pm 0/31$ ) و  $3/5 \pm 0/21$  میلی گرم در دسی لیتر به ترتیب در هر دو گروه آزمایش و شاهد با  $P = 0/01$  (شکل ۳).

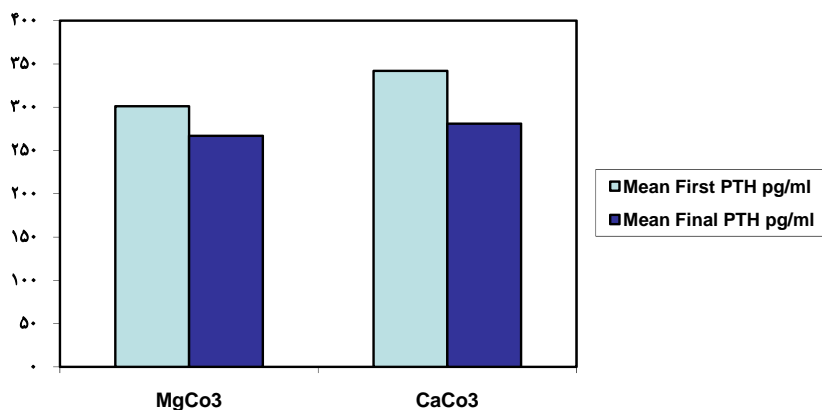
به نحوی که iPTH در گروه MgCo3 در ابتدای طرح و پایان هفته‌ی ۶ به ترتیب  $131 \pm 301$  و  $267 \pm 116$  پیکوگرم در دسی لیتر و در گروه CaCo3 در ابتدای طرح و پایان هفته‌ی ۶ به ترتیب  $112 \pm 342$  و  $280 \pm 140$  پیکوگرم در دسی لیتر گزارش گردید. بین سطوح آلبومین سرم در هر دو گروه آزمایش و



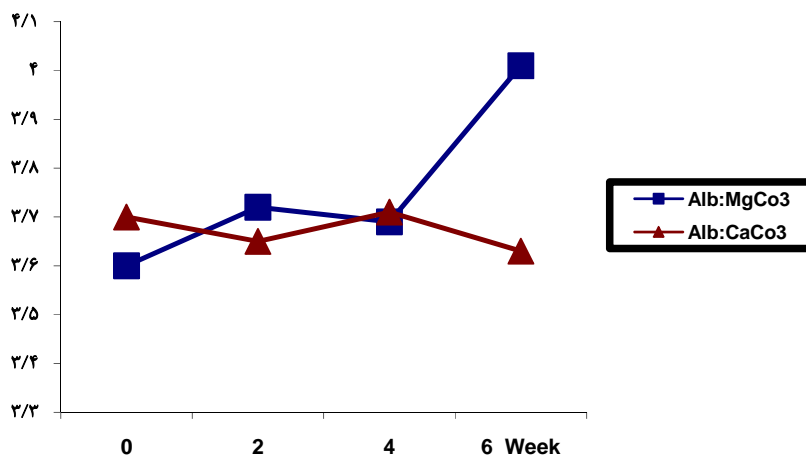
شکل ۳. تغییرات متوسط  $Ca \times P$  میان دو گروه شاهد و آزمایش



شکل ۴: تغییرات سطوح منیزیم که در پایان هفته‌ی ۶ افزایش قابل توجه در گروه آزمایش داشته است ( $P < 0.05$ ).



شکل ۵: تغییرات متوسط iPTH در گروه آزمایش و شاهد



شکل ۶: تغییرات متوسط آلبومین میان دو گروه شاهد و آزمایش  
Mean Serum Albumin (g/dl)

### بحث

مطالعه‌ی حاضر جهت مقایسه‌ی اثر کربنات منیزیم به عنوان باندکننده‌ی فسفر با کربنات کلسیم در بیماران ESRD تحت همودیالیز طراحی گردید، مطالعه‌ی حاضر نشان داد کربنات منیزیم در درمان کوتاه مدت هیپرفسفاتمی (۴ تا ۶ هفته) در بیماران ESRD، یک باندکننده‌ی مؤثر و بی‌خطر فسفر می‌باشد، به نحوی که توسط بیماران به خوبی تحمل می‌شود و با عوارض جانبی اندکی همراه است. در مطالعه‌ی حاضر هیچ یک از بیماران گروه آزمایش نه به علت عوارض دارو و نه به دلیل منیزیم بیشتر از ۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر مجبور به قطع دارو نشدند. هر دو گروه در طی مطالعه دچار کاهش معنی‌دار فسفر خون شدند و در پایان مطالعه تفاوت معنی‌داری در سطوح فسفر بیماران دو گروه مشاهده نگردید. این بدان معنی است که توانایی هر دو دارو در کاهش فسفر خون از نظر آماری مشابه و قابل مقایسه بوده است.

در زمینه‌ی یافته‌های بیوشیمیایی تفاوت عمده‌ی دو گروه در سطوح سرمی کلسیم بود. در واقع هیپرکلسمی یا افزایش بار تحمیل شده‌ی کلسیم، تاوان و عارضه‌ی مهم باندهای کلسیم‌دار فسفر از جمله کربنات کلسیم است. به همین دلیل توصیه‌های جدید (Kidney disease: improving global outcomes) KDIGO (وابسته به انجمن جهانی نفرولوژی) تأکید بر محدودیت جدی باندکننده‌های کلسیم‌دار فسفر در این بیماران که کلسیم سرمی بالا دارند، می‌نماید (۱۶). عدم وجود این بار اضافی کلسیم و جلوگیری از بروز هیپرکلسمی، مزیت اصلی باندکننده‌های منیزیم‌دار فسفر مانند کربنات منیزیم می‌باشد. در واقع در مطالعه‌ی CALMAG به منظور کاهش بار تحمیلی

سطوح CRP در ابتدای مطالعه تفاوت آماری معنی‌دار بین دو گروه نداشت این همسانی تا پایان هفته‌ی ششم نیز تداوم یافت و تا اتمام مطالعه کاهش معنی‌دار در هیچ یک از دو گروه یافت نشد.

بین سطوح کلسترول، تری‌گلیسیرید، LDL کلسترول و HDL کلسترول از ابتدای مطالعه تا پایان آن تفاوت معنی‌دار از نظر آماری مشاهده نشد اگر چه تمایل خفیف در کاهش LDL در گروه آزمایش مشاهده شد که معنی‌دار نبود.

شایان ذکر است بین فشار خون بیماران (سیستول، دیاستول و فشار متوسط شریانی) از ابتدای طرح تا پایان مداخله هیچ تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. در ضمن بین سطوح متوسط بی‌کربنات سرم در هر دو گروه از ابتدا تا پایان مداخله تفاوتی از نظر آماری یافت نشد.

در گروه آزمایش عارضه‌ی کلینیکی حاد اعم از آریتمی قلبی یا اسهال شدید که منجر به قطع دارو گردد در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد به علاوه به طرز چشم‌گیری در طی معاینات هر ۲ هفته بیماران گروه آزمایش از افزایش اشتها و بهبود یبوست قلبی، شرح حال می‌دادند. تعداد ۷ نفر از ۲۰ بیمار از بهبود وضعیت اجابت مزاج رضایت داشتند. تنها یک بیمار شرح حال اسهال داد که به کاهش یک قرص از رژیم درمانی پاسخ داد.

در هیچ یک از بیماران هیپرمنیزیمی که منجر به قطع دارو و خروج بیمار از گروه آزمایش گردد، مشاهده نشد. در گروه شاهد ۶ بیمار (۲۸/۵ درصد) از نفخ خفیف و احساس پری شکم شکایت داشتند که نیاز به قطع دارو نگردید و به درمان علامتی پاسخ داد.



کلسیم و خواص سودمند منیزیم از باندکننده‌های ترکیبی فسفر (OsvaRen) که شامل ۴۳۵ میلی‌گرم استات کلسیم و ۲۳۵ میلی‌گرم کربنات منیزیم می‌باشد، استفاده شد. نتایج این مطالعه دلگرم‌کننده و رضایت‌بخش بود، به نحوی که از نظر قدرت کاهندگی فسفر این دارو از سولامر پایین‌تر نبود و از نظر کنترل PTH نیز با سولامر قابل مقایسه‌ی آماری بود. حتی از نظر AUC از هفته‌ی ۲۵ کاهش معنی‌دار در گروه CALMAG مشاهده شد (۱۷).

در مطالعه‌ی حاضر اگر چه تفاوت معنی‌دار در حاصل ضرب فسفر و کلسیم بین دو گروه فقط از انتهای هفته‌ی ششم مشاهده شد، اما مطالعه‌ی ما نشان داد در این خصوص دریافت‌کنندگان کربنات منیزیم به میزان بیشتری در محدوده‌ی توصیه‌های K/DOQI قرار می‌گیرند. این نیز بر مزیت‌های کربنات منیزیم می‌افزاید، زیرا کاهش این پارامتر در مطالعات با کاهش شدت آترواسکلروز عروقی و کاهش مرگ و میر قلبی عروقی همراه بوده است (۱۸).

در مطالعات مشابه که به مدت طولانی‌تر (۳ تا ۶ ماه) از کربنات منیزیم استفاده شده است، جهت جلوگیری از خطر هیپرمیازمی، از مایع همودیالیز با منیزیم پایین‌تر استفاده گردید. به عنوان مثال در مطالعه‌ی Tzanakis و همکاران از مایع همودیالیز حاوی منیزیم ۰/۳-۰/۵ میلی‌مول در لیتر همراه با اندازه‌گیری ماهانه‌ی منیزیم استفاده گردید (۱۹). در مطالعه‌ی Delmez و همکاران از مایع دیالیز ۰/۸ میلی‌مول در لیتر با کنترل ماهانه‌ی منیزیوم استفاده شد (۱۱). در مطالعه‌ی حاضر از مایع همودیالیز ۱ میلی‌مول در لیتر و اندازه‌گیری منیزیم هر ۱۵ روز استفاده گردید و با این وجود هیچ یک از بیماران

دچار هیپرمیازمی شدید (بیشتر از ۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) یا آریتمی قلبی نشدند. در توجیه این موضوع باید متذکر شد، عوارض قلبی و شواهد الکتروکاردیوگرافی مربوط به هیپرمیازمی از سطوح منیزیم سرم بیشتر از ۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر آغاز می‌گردد (۱۹)، اما عوارض قلبی بیشتر با سطوح منیزیم یونیزه‌ی سرم که حدود ۶۰ درصد منیزیم تام را تشکیل می‌دهد ارتباط دارد. Agus و همکاران به تازگی نشان دادند که جزء یونیزه‌ی منیزیم در بیماران تحت همودیالیز کاهش می‌یابد و این تغییر؛ خطرات ناشی از منیزیم تام بالا را در این بیماران تخفیف می‌دهد (۲۰). در واقع بدون در نظر گرفتن سطح منیزیم یونیزه، در بیماران تحت همودیالیز، هیپرمیازمی بیش از حد واقعی تشخیص داده می‌شود.

نکته‌ی قابل ذکر دیگر در مطالعه‌ی اخیر افزایش معنی‌دار سطوح منیزیم در گروه آزمایش بود، به نحوی که این افزایش از محدوده‌ی طبیعی نیز فراتر نرفت. بدیهی است این از مزیت‌های مهم درمان با کربنات منیزیم در بیماران تحت همودیالیز است که به طور جدی از بروز یا تشدید آترواسکلروز عروقی خواهد کاست (۲۴-۲۰). در واقع Block و همکاران در مطالعه‌ی اخیر خود نشان دادند درمان مکمل با منیزیم در بیماران مستعد کلسیفیکاسون عروقی از شدت این عارضه به طور چشم‌گیر جلوگیری می‌کند و این مهم را منیزیم با افزایش بروز یا Expression در پروتئین‌های آنتی‌کلسیفیکاسیون از جمله Osteopontin، BMP-7 و Matrix gala protein همراه با افزایش فعالیت در گیرنده‌ی TRPM7 انجام می‌دهد (۲۴). به عبارت دیگر در شرایط کلسیفیکاسون عروقی سلول‌های عضلات صاف عروقی به یک

فنونتیپ استئوزنیک تمایز می‌یابند که به این حالت *Vascular ossification* گفته می‌شود. منیزیم با افزایش فعالیت گیرنده‌ی TRPM7 و افزایش ترشح موادی از جمله استئوپوننتین مانع این تمایز ناهنجار سلولی خواهد شد (۲۴-۲۵).

در این خصوص *Meema* و همکاران نشان دادند سطوح بالاتر منیزیم با کاهش شدت کلسیفیکاسیون عروقی در بیماران ESRD همراه است (۲۶). *Izawa* و همکاران یک بیمار ESRD تحت همودیالیز را معرفی کردند که بعد از درمان طولانی با مایع دیالیز حاوی منیزیم بالا دچار بهبودی از کلسیفیکاسیون‌های شدید بافت نرم گردید (۲۷).

یکی از اهداف ثانویه‌ی این مطالعه بررسی توانایی کربنات منیزیوم در کنترل PTH سرم بود. اگر چه در ابتدا و پایان طرح تفاوت معنی‌داری در *iPTH* سرم بیماران دو گروه دیده نشد، ولی درصد بیشتری از بیماران گروه کربنات منیزیم *iPTH* در محدوده‌ی توصیه‌های K/DOQI داشتند. این یافته‌ها بر خلاف یافته‌های *Tzanakis* و همکاران بود (۱۹). در مطالعه‌ی آن‌ها نیز تفاوت آماری میان PTH دو گروه یافت نشد اما درصد بیماران مطابق با توصیه‌های K/DOQI در گروه کربنات کلسیم بیشتر بود. در توضیح این رویداد به نظر می‌رسد قدرت بیشتر نمک‌های منیزیم در کنترل هیپرپاراتیرویدسم زمانی بیشتر بروز خواهد کرد که بیماران مبتلا دچار هیپومنیزمی نیز باشند. بیماران حاضر در مطالعه‌ی ما اگر چه منیزیم‌های حد پایین طبیعی داشتند ولی هیپومنیزمی فقط در یک بیمار مشاهده شد. افزایش معنی‌دار آلبومین از هفته‌ی ۶ ممکن است ناشی از افزایش اشتها در گروه آزمایش بوده باشد که از

هفته‌ی دوم شروع شد.

در مطالعه‌ی حاضر ارتباط معنی‌داری بین پروفایل لیپید و سطوح منیزیم مشاهده نشد. آثار سودمند منیزیم در بهبود لیپیدها به واسطه‌ی تقویت اثرات استاتین‌ها اعمال می‌شود نه به تنهایی (۲۸). به علاوه مطالعات انجام شده اغلب در افراد سالم جامعه بوده است.

اگر چه در مطالعات انجام شده، مصرف منیزیم در افراد سالم با کاهش فشار خون همراه بوده است؛ به علت ارتباط هیپرتانسیون با علل دیگر از جمله *Fluid over load* در جمعیت ESRD. در این مطالعه ارتباط معنی‌دار بین این دو یافت نشد (۲۹).

به نظر می‌رسد عدم وجود ارتباط معنی‌دار میان سطوح منیزیم و CRP دو علت داشته باشد: تغییرات ایترادیالاتیک در منیزیم که در مطالعات با افزایش مرگ و میر همراه نبوده است (۳۰) و زمان کوتاه ۶ هفته‌ای مطالعه که ممکن است جهت کاهش مارکر التهابی کوتاه باشد. در ضمن به نظر می‌رسد اندازه‌گیری *TNF- a*، *IL2* و *IL6 expression* مارکرهای حساس‌تری در این جمعیت باشند (۳۱).

#### محدودیت‌ها

نیاز به حجم نمونه و بیماران بیشتر، عدم در نظر گرفتن یک دوره‌ی ۲ هفته‌ای بعد از پایان مداخله و احتیاج به زمان پیگیری طولانی‌تر به خصوص در مورد بررسی متغیرهایی مانند PTH سرم از جمله محدودیت‌های این مطالعه بودند. به علاوه در مطالعه‌ی حاضر مارکرهای متابولیسم استخوان از جمله *Osteopontin* و *BMP-7* سنجیده نشد که می‌توانست اطلاعات ارزشمندی در مورد تأثیر متفاوت داروهای استفاده شده در دو گروه بدهد.

## نتیجه‌گیری

در مجموع مطالعه‌ی حاضر نشان داد کربنات منیزیم در بیماران ESRD تحت همودیالیز به عنوان یک بانداکننده‌ی فسفر مفید طی یک دوره‌ی ۶ هفته‌ای مؤثر و بی‌خطر است. بیماران درمان شده با کربنات منیزیم در مطالعه‌ی حاضر با قطعیت از مزیت‌های زیر سود بردند: وجود کلسیم سرم پایین‌تر، برقراری حالت ایتیمال

در حاصل ضرب کلسیم و فسفر، سرکوب مناسب PTH و عدم بروز اپی‌زود هیپرکلسمی نسبت به گروه شاهد. با توجه به مزایای کربنات منیزیم و عوارض گوارشی بسیار اندک و قیمت ارزان این دارو به نظر می‌رسد، بررسی سودمندی و تأثیرگذاری این دارو در این دسته از بیماران با حجم نمونه‌ی بسیار بزرگ‌تر و مدت پیگیری طولانی‌تر بسیار ضروری و منطقی باشد.

## References

- Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69(11): 1945-53.
- Liu KD, Chertow GM. Dialysis in the treatment of renal failure. In: Fauci AS, Eugene B, Hauser SL, Longo DL, J J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York, NY: Mc Graw Hill; 2008. p. 1772.
- Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of dialysis*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p 591-5.
- Felsenfeld AJ, Rodriguez M. Phosphorus, regulation of plasma calcium, and secondary hyperparathyroidism: a hypothesis to integrate a historical and modern perspective. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(4): 878-90.
- Wei M, Esbaei K, Bargman J, Oreopoulos DG. Relationship between serum magnesium, parathyroid hormone, and vascular calcification in patients on dialysis: a literature review. *Perit Dial Int* 2006; 26(3): 366-73.
- Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1 Suppl 2): S66-S70.
- Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Fernandez CL, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(10): 1845-52.
- Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure--an evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43(2): 436-42.
- Emmett M. A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int Suppl* 2004; (90): S25-S32.
- Salusky IB. A new era in phosphate binder therapy: what are the options? *Kidney Int Suppl* 2006; (105): S10-S15.
- Delmez JA, Kelber J, Norword KY, Giles KS, Slatopolsky E. Magnesium carbonate as a phosphorus binder: a prospective, controlled, crossover study. *Kidney Int* 1996; 49(1): 163-7.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(5): 1262-75.
- Proudfoot D, Shanahan CM, Weissberg PL. Vascular calcification: new insights into an old problem. *J Pathol* 1998; 185(1): 1-3.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342(20): 1478-83.
- Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S, Omae T. Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension* 1998; 32(2): 260-5.
- KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1-130.
- De Francisco AL, Leidig M, Covic AC, Ketteler M, Benedyk-Lorens E, Mircescu GM, et al. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(11): 3707-17.
- Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L,

- Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71(5): 438-41.
19. Tzanakis IP, Papadaki AN, Wei M, Kagia S, Spadidakis VV, Kallivretakis NE, et al. Magnesium carbonate for phosphate control in patients on hemodialysis. A randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2008; 40(1): 193-201.
  20. Agus ZS, Morad M. Modulation of cardiac ion channels by magnesium. *Annu Rev Physiol* 1991; 53: 299-307.
  21. Truttmann AC, Faraone R, Von Vigier RO, Nuoffer JM, Pfister R, Bianchetti MG. Maintenance hemodialysis and circulating ionized magnesium. *Nephron* 2002; 92(3): 616-21.
  22. Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, Evan AP, Moe SM. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(6): 1267-76.
  23. Towler DA, Shao JS, Cheng SL, Pingsterhaus JM, Loewy AP. Osteogenic regulation of vascular calcification. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 327-33.
  24. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4): 607-17.
  25. Montezano AC, Zimmerman D, Yusuf H, Burger D, Chignalia AZ, Wadhera V, et al. Vascular smooth muscle cell differentiation to an osteogenic phenotype involves TRPM7 modulation by magnesium. *Hypertension* 2010; 56(3): 453-62.
  26. Meema HE, Oreopoulos DG, Rapoport A. Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1987; 32(3): 388-94.
  27. Izawa H, Imura M, Kuroda M, Takeda R. Proceedings: Effect of magnesium on secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis: a case with soft tissue calcification improved by high Mg dialysate. *Calcif Tissue Res* 1974; 15(2): 162.
  28. Marken PA, Weart CW, Carson DS, Gums JG, Lopes-Virella MF. Effects of magnesium oxide on the lipid profile of healthy volunteers. *Atherosclerosis* 1989; 77(1): 37-42.
  29. Touyz RM. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension. *Mol Aspects Med* 2003; 24(1-3): 107-36.
  30. Meuwese CL, Halbesma N, Stenvinkel P, Dekker FW, Molanaei H, Qureshi AR, et al. Variations in C-reactive protein during a single haemodialysis session do not associate with mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(11): 3717-23.
  31. Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458(1): 48-56.

## Evaluation of Magnesium Carbonate Effectiveness and Safety in Hyperphosphatemia Patients on Chronic Hemodialysis

Sepehr Raeisi Dehkordi<sup>1</sup>, Shahrzad Shahidi MD<sup>2</sup>, Mojgan Mortazavi MD<sup>3</sup>

### Abstract

**Background:** Magnesium salts bind dietary phosphorus, but their use in renal patients is limited due to their potential side effects. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of magnesium carbonate (MgCO<sub>3</sub>) as a phosphate binder in hemodialysis patients.

**Methods:** Forty one stable hemodialysis patients were randomly allocated to receive either MgCO<sub>3</sub> (n = 20) or calcium carbonate (CaCO<sub>3</sub>), (n = 21) for 6 weeks.

**Findings:** All of the patients finished the study. Mean calcium level was 8.51 mg/dl and 9.1 mg/dl in MgCO<sub>3</sub> and CaCO<sub>3</sub> groups respectively (P < 0.05). The mean serum albumin was higher in the trial group in the 6<sup>th</sup> week (P < 0.001). There were no significant differences in BP, lipid profile, serum phosphorus and CRP levels between the two groups.

**Conclusion:** Our study shows that MgCO<sub>3</sub>, administered for a period of 6 weeks, is an effective and inexpensive agent in controlling serum phosphate levels in hemodialysis patients.

**Keywords:** End-stage renal disease, Hemodialysis, Magnesium carbonate, Phosphate binders

\* This paper is derived from a medical doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

<sup>1</sup> Student of Medicine, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Sepehr Raeisi Dehkordi, Email: sepehrraeisi@gmail.com