

یافته‌های سنجش تراکم استخوان پس از درمان پیش‌گیرانه با آلدروونات در خانم‌های یائسه استئوپنیک؛ کدام دز درمانی بهترین اثرگذاری را دارد؟

منصور کریمی فر^۱، نگار بطلانی^۲، امیرحسین سالاری^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: استئوپروز (Osteoporosis) شایع‌ترین بیماری متابولیک استخوان در سراسر جهان است که بر اساس توده‌ی پایین استخوانی شناخته می‌شود و با پیشرفت این روند، منجر به افزایش خطر شکستگی‌های پاتولوژیک می‌گردد. استئوپنی، در مراحل اولیه‌ی روند کاهش توده‌ی استخوانی رخ می‌دهد. یافته‌های مطالعات در راستای شروع درمان در زمان بروز استئوپنی و دز درمانی با یکدیگر متناقض است. این مطالعه، با هدف ارزیابی استفاده از دز کم و بالای آلدروونات در مرحله‌ی استئوپنی در خانم‌های یائسه انجام شد.

روش‌ها: مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی حاضر، بر روی ۱۵۲ خانم یائسه مبتلا به استئوپنی مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ انجام گرفت. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تحت درمان با آلدروونات هفتگی دز ۳۵ و ۷۰ میلی‌گرم تقسیم و برای دو سال پی‌گیری شدند. تمامی بیماران تحت ارزیابی BMD (Bone mineral density) پیش و پس از درمان قرار گرفتند و یافته‌ها مقایسه شد.

یافته‌ها: دو گروه مورد بررسی از نظر سن، جنس، قد، وزن، شاخص توده‌ی بدنی و مدت باینسگی تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P > 0.05$). یافته‌های BMD هر دو گروه شامل (FRAX) Fracture risk assessment system هیپ و مهره/مچ، T-score هیپ و مهره و نیز Z-score هیپ و مهره پس از دو سال به صورت معنی‌داری بهبود یافت ($P < 0.001$)، اما مقایسه‌ی دز در درمانی تفاوت معنی‌داری از نظر بهبود یافته‌های BMD نشان نداد ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نتایج مطلوبی را در راستای درمان پیش‌گیرانه با آلدروونات در خانم‌های استئوپنیک گزارش نمود. همچنین، با توجه به نتایج مطالعه و آزار گوارشی که شکایت اصلی استفاده از آلدروونات می‌باشد دز هفتگی ۳۵ میلی‌گرم را می‌توان توصیه نمود.

واژگان کلیدی: بیماری متابولیک استخوان؛ بی‌فسفونات؛ آلدروونات؛ توده‌ی معدنی استخوانی

ارجاع: کریمی‌فر منصور، بطلانی نگار، سالاری امیرحسین. یافته‌های سنجش تراکم استخوان پس از درمان پیش‌گیرانه با آلدروونات در خانم‌های یائسه استئوپنیک؛ کدام دز درمانی بهترین اثرگذاری را دارد؟ مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۹۶): ۷۸۳-۷۸۹.

رو، پیش‌گیری از شکستگی‌های استئوپروتیک در افراد مسن جامعه علاوه بر بحث بروز بیماری، از لحاظ بار اقتصادی بر سیستم بهداشتی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۶-۵).

در حالی که درمان فارماکولوژیک بیماران مبتلا به استئوپروز و به ویژه در شرایط بروز شکستگی‌های استئوپروتیک در سراسر دنیا پذیرفته شده است، درمان بیماران با خطر افزایش یافته‌ی شکستگی به علت تراکم پایین استخوانی همچنان محل اختلاف نظر است. تا به حال، درمان استئوپروز با استفاده از ترکیب‌های بیس فسفونات به ویژه آلدروونات به وفور مورد ارزیابی قرار گرفته است. این در حالی است که اطلاعات در مورد درمان

مقدمه

استئوپروز (Osteoporosis) شایع‌ترین بیماری متابولیک استخوان در سراسر جهان است که بر اساس توده‌ی پایین استخوانی و بدتر شدن وضعیت بافت استخوانی شناخته می‌شود و با پیشرفت این روند، منجر به افزایش خطر شکستگی‌های پاتولوژیک می‌شود (۱). نرخ شکستگی‌های استئوپروتیک در جمعیت ایران، به خصوص با افزایش روند جمعیتی به سرعت رو به افزایش است (۲). شکستگی‌های استئوپروتیک در سراسر دنیا با بیماری و مرگ و میر بسیار بالایی همراه است و بار اقتصادی بسیار سنگینی را بر سیستم بهداشت و درمان جامعه وارد می‌نماید (۳-۴). از این

۱- دانشیار روماتولوژی، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- پزشک، عمومی گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- مرکز تحقیقات روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: نگار بطلانی؛ دانشجوی پزشکی، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: negarbotlani@gmail.com

پی‌گیری، معیارهای خروج از مطالعه بودند. در این مطالعه، در مجموع، ۱۰ نفر شامل ۷ نفر به دلیل نداشتن شرایط ورود و ۳ نفر به دلیل عدم تمایل برای شرکت در مطالعه، وارد مطالعه نشدند.

پس از تأیید شیوه‌نامه‌ی مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اطلاعات لازم در رابطه با مراحل مطالعه برای بیماران شرح داده شد و از ایشان درخواست گردید تا فرم رضایت آگاهانه جهت حضور در مطالعه را به امضا برسانند.

اطلاعات بیماران مانند نام و نام خانوادگی، سن، تاریخ تولد، جنسیت بیمار، قد، وزن، سابقه‌ی شکستگی قبلی در خود، سابقه‌ی شکستگی در والدین، مصرف سیگار، مصرف گلوکوکورتیکوئیدها، بیماری آرتریت روماتوئید، علل ثانویه شامل پوکی استخوان، مصرف الکل بیش از ۳ واحد در روز (۳۰ میلی‌لیتر) و تراکم گردن استخوان فمور، وارد نرم‌افزار گردید و FRAX هر بیمار محاسبه شد. مصرف استروئید برای کسانی مثبت ذکر شد که ۳ ماه یا بیشتر، حداقل ۵ میلی‌گرم پردنیزولون یا استروئید دیگر معادل با آن دریافت نموده بودند.

سپس، خانم‌های یائسه‌ای که بر اساس سنجش تراکم استخوان (Hologic، مدل Explorer، آمریکا) دارای T-score بین -۱ تا -۲/۵- در هیپ و یا اسپاین (مبتلا به استئوپنی) بودند، به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. انتخاب بیماران برای ورود به مطالعه بر اساس همه‌شماری تا دست‌یابی به تعداد مورد نظر در مطالعه انجام گرفت. سپس، بیماران بر اساس شماره‌هایی که به وسیله‌ی نرم‌افزار Random allocation ارائه می‌گردید، به دو گروه تقسیم شدند؛ بدین صورت که بیماران با اعداد فرد، تحت درمان با دز ۳۵ میلی‌گرم هفتگی آندرونا (استوفوس)، CIPLA، هندوستان) و بیماران با اعداد زوج تحت درمان هفتگی با دز ۷۰ میلی‌گرم آندرونا (استوفوس، CIPLA، هندوستان) قرار گرفتند. روند درمان بیماران برای دو سال ادامه یافت و پای‌بندی ایشان به درمان طی ویزیت‌های منظم روماتولوژیست و نیز تماس تلفنی مکرر مجری این مطالعه ارزیابی می‌گردید.

برای بررسی پای‌بندی بیمار به درمان، از خود بیمار با آرامش و اطمینان سؤال می‌شد. در تمام مدت مطالعه، سؤالات و تماس‌های تلفنی توسط دانشجوی مجری طرح به صورت هفتگی از بیماران صورت می‌گرفت. روند کل مطالعه، در شکل ۱ آمده است.

پس از دو سال، بیماران مجدد تحت سنجش تراکم استخوان قرار گرفتند (Hologic، مدل Explorer، آمریکا) و عوامل T-score، Z-score و FRAX برای هیپ و اسپاین بار دیگر ارزیابی شد. در مطالعه‌ی حاضر، مجموعه‌ی یافته‌های FRAX و BMD (Bone mineral densitometry) به عنوان عوامل خطر شکستگی تعریف گردید و تغییرات این یافته‌ها، جهت بررسی تأثیر آندرونا در دو دز ۳۵ و ۷۰ میلی‌گرم هفتگی مقایسه شد (۱۲).

دارویی پیش‌گیرانه‌ی خانم‌های یائسه (Postmenopausal) مبتلا به استئوپنی و نه استئوپروز همچنان مورد سؤال است (۸-۷).

یک مطالعه در اروپا انجام گرفت که کارآمدی (Cost-effectiveness) آندرونا را در شرایط استئوپنی در میان خانم‌های یائسه بدون سابقه‌ی شکستگی پاتولوژیک ارزیابی نمود. نتایج این مطالعه نشان داد که ارزش چنین درمانی به کشور، تمایل به درمان زودرس و نیز نرخ تنزیل (Discount rate) بستگی دارد (۹). مطالعه‌ی دیگری در ایالات متحده نشان داد که درمان با آندرونا در خانم‌های یائسه‌ی استئوپنیک، ارزش پیش‌گیرانه‌ای بر رخداد شکستگی پاتولوژیک ندارد (۱۰). راهنمای منتشر شده در ژاپن، توصیه‌ای مبنی بر درمان پیش‌گیرانه در خانم‌های استئوپروتیک یائسه نموده است؛ در شرایطی که سابقه‌ی خانوادگی شکستگی استئوپروتیک هیپ وجود دارد یا خطر شکستگی استئوپروتیک ۱۰ ساله بر اساس معیار (FRAX) Fracture risk assessment tool سازمان بهداشت جهانی (World health organization یا WHO) بیش از ۱۵ درصد باشد (۱۱). این در حالی است که آخرین راهنمایی که در اروپا توسط Kanis و همکاران منتشر شده است، خطر شکستگی ۱۰ ساله FRAX بیش از ۲۰ درصد را به عنوان معیاری جهت شروع درمان پیش‌گیرانه در بیماران استئوپنیک گزارش نموده است (۱۲).

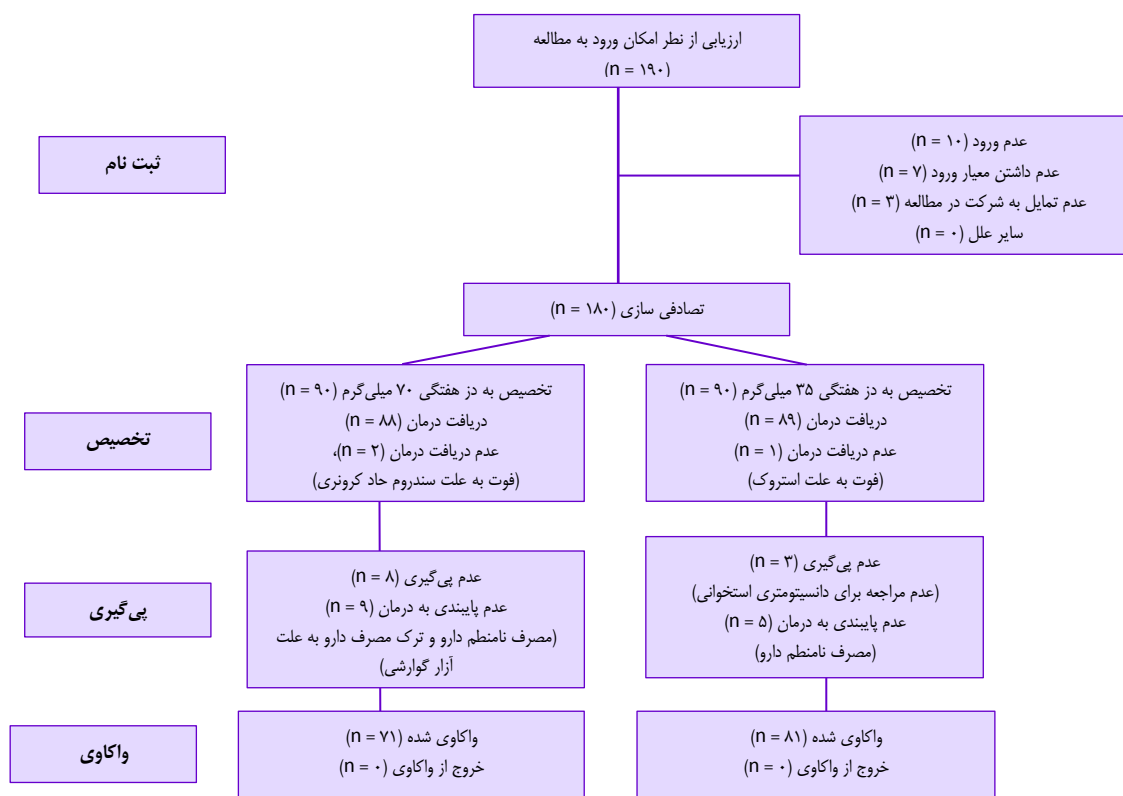
با توجه به عدم وجود اطلاعات در مورد تأثیرگذاری و نیز دز مورد نیاز جهت درمان استئوپنی در جمعیت خانم‌های استئوپنیک در جامعه‌ی ایران، در مطالعه‌ی حاضر به ارزیابی درمان با آندرونا در خانم‌های استئوپنیک یائسه در جامعه‌ی ایران پرداخته شد.

روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۱۵۲ خانم یائسه‌ی مبتلا به استئوپنی مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان الزهرا (س) (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ و بر اساس مجوز تحقیق کارآزمایی بالینی با کد IRCT20190325043111N1 انجام گرفت.

خانم‌های یائسه‌ی مبتلا به استئوپنی ($-1 < T \text{ score} < -2/5$) در هر یک از هیپ یا اسپاین) به دلایل اولیه (مانند کاهش سطح استروژن به دنبال یائسگی) و یا ثانویه (مانند بیماری‌های کلاژن و سکولار که نیاز به درمان طولانی مدت کورتن داشته باشند)، با سطح سرمی طبیعی ویتامین D، کلسیم، فسفر، آلبومین و آلکالن فسفاتاز، بدون سابقه‌ی قبلی شکستگی‌های پاتولوژیک یا تروماتیک شدید و بدون علائم و یا تشخیص بدخیمی وارد مطالعه گشتند.

عدم توانایی در تعیین شاخص FRAX به هر دلیل، عدم همکاری بیمار و یا عدم رضایت جهت شرکت در مطالعه، عدم تکمیل دوره‌ی درمان با آندرونا و نیز عدم مراجعه جهت انجام سنجش تراکم در



شکل ۱. نمودار CONSORT از افراد مورد مطالعه

جدول ۱. مقایسه‌ی متغیرهای دموگرافیک در دو گروه با دز ۳۵ و ۷۰ میلی‌گرم آندرونا

مقدار P	۷۰ میلی‌گرم (n = ۷۱) میانگین ± انحراف معیار	۳۵ میلی‌گرم (n = ۸۱) میانگین ± انحراف معیار	متغیر
۰/۵۶۰	۵۸/۸۶ ± ۳/۶۳	۵۸/۱۶ ± ۷/۹۲	سن (سال)
۰/۱۸۰	۱۵۶/۶۳ ± ۶/۷۶	۱۵۸/۰۰ ± ۵/۹۱	قد (سانتی‌متر)
۰/۲۲۰	۶۷/۹۷ ± ۱۰/۱۵	۶۹/۹۱ ± ۹/۵۰	وزن (کیلوگرم)
۰/۷۰۰	۲۷/۸۶ ± ۴/۴۱	۲۸/۱۴ ± ۴/۵۳	BMI (کیلوگرم بر مترمربع)
۰/۵۶۰	۹/۰۱ ± ۵/۳۸	۹/۶۲ ± ۷/۲۱	مدت یائسگی (سال)
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
			بیماری مزمن
	۰ (۰)	۱ (۲/۸۰)	پمفینگوس وولگاریس
	۰ (۰)	۳ (۸/۳۰)	شوگرن
۰/۳۳۰	۱ (۳/۳۰)	۰ (۰)	منوپوز زودرس
	۲۵ (۸۳/۳۰)	۲۶ (۷۲/۲۰)	آرتريت روماتويد
	۴ (۱۳/۳۰)	۶ (۱۶/۷۰)	لوپوس اريتماتوي
			سیستمیک
			مصرف دارو
۰/۶۲۰	۲۳ (۳۲/۳۹)	۳۰ (۳۷/۰۳)	مصرف مزمن کورتن

BMI: Body mass index

به منظور به حداقل رساندن سوگیری (Bias)، تمام موارد سنجش تراکم توسط یک نفر تکنسین ماهر انجام و گزارش گردید.

داده‌های مطالعه، پس از جمع‌آوری، وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) گردید. داده‌های توصیفی به صورت میانگین و درصد گزارش گردید. از آزمون‌های آماری Paired t، χ^2 ، Mann-Whitney و آزمون Repeated measures ANOVA جهت واکاوی داده‌ها استفاده شد. $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، تعداد ۱۵۲ خانم یائسه‌ی مبتلا به استئوپنی به صورت تصادفی به دو گروه تحت درمان با دز هفتگی ۳۵ میلی‌گرم آندرونا (۸۱ نفر) و ۷۰ میلی‌گرم (۷۱ نفر) مورد ارزیابی قرار گرفتند. دو گروه مورد مطالعه از نظر اطلاعات دموگرافیک شامل سن، قد، وزن، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) و مدت یائسگی از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P > ۰/۰۵۰$). بررسی بر روی خطر شکستگی نشان داد بین احتمال شکستگی استخوان ران ($P = ۰/۰۲۴$)، Z-score هیپ ($P = ۰/۰۴۲$)، T-score اسپاین ($P = ۰/۰۳۵$) و

نتایج بر روی تغییرات نمرات خطر شکستگی نشان داد تنها احتمال شکستگی استخوان ران در گروه ۷۰ میلی‌گرم به صورت معنی‌داری نسبت به گروه ۳۵ میلی‌گرم کمتر بود ($P = 0/010$) (جدول ۳).

جدول ۳. تعیین و مقایسه‌ی تغییرات میانگین خطر شکستگی قبل و بعد از مداخله در دو گروه زنان یائسه‌ی مبتلا به استئوپنی تحت درمان با ۳۵ و ۷۰ میلی‌گرم آلدروونات

متغیر	۳۵ میلی‌گرم	۷۰ میلی‌گرم	مقدار P*
احتمال شکستگی استخوان ران (درصد)	$-0/35 \pm 0/34$	$-0/53 \pm 0/50$	0/010
احتمال شکستگی استخوان مهره یا مچ دست (درصد)	$-1/47 \pm 1/33$	$-1/76 \pm 1/19$	0/150
Z-score اسپاین	$0/42 \pm 0/56$	$0/34 \pm 0/50$	0/340
Z-score هیپ	$0/38 \pm 0/52$	$0/48 \pm 0/52$	0/230
T-score اسپاین	$0/43 \pm 0/46$	$0/43 \pm 0/36$	0/970
T-score هیپ	$0/52 \pm 0/60$	$0/56 \pm 0/52$	0/710

داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار آمده است.

*آزمون t

T-score هیپ ($P = 0/011$) قبل از مداخله در دو گروه تحت درمان با ۳۵ و ۷۰ میلی‌گرم آلدروونات، تفاوت معنی‌داری وجود داشت و در گروه تحت درمان با ۷۰ میلی‌گرم به صورت چشم‌گیری وضعیت بدتری داشت.

دو گروه مورد مطالعه، از نظر اطلاعات دموگرافیک شامل سن، قد، وزن، شاخص توده‌ی بدنی، مدت یائسگی، ابتلا به بیماری‌های مستعد کننده برای ابتلا به استئوپنی و نیز مصرف داروهای مستعد کننده‌ی ابتلا به استئوپنی از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P > 0/05$). جدول ۱، اطلاعات دموگرافیک دو گروه را نمایش می‌دهد.

بعد از مداخله با کنترل متغیرهای مخدوشگر، نتایج نشان داد بین دو گروه در هیچ یک از متغیرهای خطر شکستگی، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0/050$). نتایج آزمون Paired t نشان داد نمرات متغیرهای خطر شکستگی بعد از مداخله نسبت به قبل از آن کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0/001$) (جدول ۲).

جدول ۲. تعیین و مقایسه‌ی میانگین خطر شکستگی در دو گروه زنان یائسه‌ی مبتلا به استئوپنی تحت درمان با ۳۵ و ۷۰ میلی‌گرم آلدروونات

در قبل و بعد از مداخله

متغیر	دز (میلی‌گرم)	قبل از مداخله	بعد از مداخله	مقدار P ^ε
احتمال شکستگی	۳۵	0/84	0/80	< 0/001
استخوان ران (درصد)	۷۰	1/15	0/83	< 0/001
مقدار P		0/24*	0/20 ^ε	
احتمال شکستگی	۳۵	4/74	2/02	< 0/001
استخوان مهره یا مچ دست (درصد)	۷۰	5/18	1/48	< 0/001
مقدار P		0/13*	0/53*	
Z-score اسپاین	۳۵	-0/20	0/84	< 0/001
	۷۰	-0/28	0/86	< 0/001
مقدار P		0/58*	0/22*	
Z-score هیپ	۳۵	-0/23	0/84	< 0/001
	۷۰	-0/51	0/82	< 0/001
مقدار P		0/42*	0/48 ^ε	
T-score اسپاین	۳۵	-1/35	0/69	< 0/001
	۷۰	-1/57	0/60	< 0/001
مقدار P		0/35*	0/74 ^ε	
T-score هیپ	۳۵	-1/29	0/72	< 0/001
	۷۰	-1/29	0/72	< 0/001
مقدار P		0/11*	0/88 ^ε	

^ε آزمون Paired t

* آزمون t

^ε آزمون ANCOVA

بحث

پیش‌گیری از شکستگی‌های پاتولوژیک به دنبال استئوپروز با توجه به بار درمانی، روانی و هزینه‌ای سنگینی که بر روی سیستم بهداشت و درمان هر کشوری دارد، از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. با وقوع پیری در جوامع مختلف، بروز استئوپروز نیز در جامعه به سرعت رو به رشد است. از این رو، جوامع مختلف در پی اتخاذ تصمیم در راستای درمان و نیز پیش‌گیری از استئوپروز هستند، اما مطالعات در راستای درمان در مرحله‌ی استئوپنی همچنان به نتیجه‌ی واحدی دست نیافته‌اند (۱۳، ۱۰).

در مطالعه‌ی حاضر، دو گروه از خانم‌های استئوپنیک مورد درمان با دزهای هفتگی ۳۵ میلی‌گرم و ۷۰ میلی‌گرم طی یک دوره‌ی درمانی ۲ ساله، مورد ارزیابی واقع شدند. این دو گروه، از نظر متغیرهای دموگرافیک تفاوت معنی‌داری نداشتند. همچنین، دو گروه از نظر یافته‌های سنجش تراکم‌به صورت معنی‌داری متفاوت بودند که واکاوی‌ها با کنترل متغیرهای مخدوشگر و آزمون ANOVA انجام شد؛ بدین ترتیب، تمام عوامل مخدوشگر احتمالی مؤثر بر نتایج درمان در دو گروه از نظر آماری همسان‌سازی شدند. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که درمان با هر دو دز هفتگی ۳۵ و ۷۰ میلی‌گرم آلدروونات برای دو سال منجر به بهبود معنی‌دار عوامل سنجش تراکم در جمعیت خانم‌های استئوپنیک گردید.

در حالی که آخرین راهنمای معرفی شده در ژاپن، توصیه به استفاده‌ی پیش‌گیرانه از آلدروونات در خانم‌های استئوپنیک بنا بر شروط پیش‌گفته کرده است (۱۱). مطالعه‌ی Moriwaki و همکاران در یک ارزیابی ۵ ساله به نتایجی در موافقت با این راهنما دست نیافتند

مطالعه‌ی Choi و همکاران، به استفاده از دز ۲۰ میلی‌گرم هفتگی به مدت ۱۲ هفته درمان با آلدروونات پرداخت و نشان داد که این دز به صورت هفتگی می‌تواند منجر به بهبود وضعیت سنجش تراکم استخوان خانم‌های یائسه با وضعیت استئوپنیک گردد (۱۸). از نکات قابل توجه این مطالعه، نتیجه‌ی مثبتی است که با دز هفتگی پایینی به اندازه‌ی ۲۰ میلی‌گرم به دست آمده است. با این وجود، تصمیم‌گیری در زمینه‌ی دز و فاصله‌ی زمانی تجویز آلدروونات همچنان نیاز به ارزیابی‌های بیشتری دارد (۱۸). مهم‌ترین محدودیت این مطالعه، عدم بررسی و مقایسه‌ی عوارض ناشی از استفاده از آلدروونات می‌باشد؛ چرا که این با عوارضی که در رأس آن‌ها عوارض گوارشی قرار دارد، همراه است. شاید استفاده از دزهای کمتر، منجر به عوارض کمتر شود؛ مطلبی که با استناد به سایر مطالعات، در این مطالعه مورد توجه قرار گرفته است.

نتیجه‌گیری

بر اساس جستجوهای انجام شده، این مطالعه برای اولین بار در ایران به ارزیابی تأثیر درمان پیش‌گیرانه و تنظیم دز درمانی با آلدروونات در خانم‌های یائسه‌ی استئوپنیک پرداخته است. یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، نتایج مطلوبی را در راستای درمان پیش‌گیرانه با آلدروونات در خانم‌های استئوپنیک گزارش نمود؛ چرا که هر دو گروه مطالعه، پاسخ مطلوبی را به درمان از نظر وضعیت سنجش تراکم دادند. با توجه به عدم تفاوت در پاسخ به درمان در دو گروه بیماران و صرفه‌ی اقتصادی با توجه به لزوم مصرف طولانی مدت بیس‌فسفونات‌ها، به نظر می‌رسد دز ۳۵ میلی‌گرم نسبت به دز ۷۰ میلی‌گرم ارجح باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه تحت حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسیده است. مطالعه‌ی حاضر بر اساس کد ۳۹۶۶۳۹ مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفته است. بدین وسیله از شرکت کنندگان در مطالعه قدردانی می‌گردد.

(۱۴). همچنین، Schousboe و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود تأکید داشتند که درمان پیش‌گیرانه با آلدروونات از نظر تأثیر پیش‌گیرانه بر شکستگی استخوان هیپ، صرفه‌ی اقتصادی- کارآمدی نداشت (۱۰). در مطالعه‌ی یک ساله‌ای که Li و همکاران به ارزیابی دو دز ۷۰ میلی‌گرم هفتگی و دو هفته یک بار در جمعیت خانم‌های یائسه‌ی مبتلا به استئوپنی و استئوپروز پرداختند، هر دو دز درمانی منجر به نتایج معنی‌دار در راستای بهبود یافته‌های سنجش تراکم شدند و مشابه با مطالعه‌ی حاضر، در نهایت تفاوت معنی‌داری در مقایسه‌ی دو روش درمانی یافت نگردید (۱۵).

Schnitzer و همکاران، در مطالعه‌ی دیگری به ارزیابی تأثیر آلدروونات روزانه با دز ۱۰ میلی‌گرم در قیاس با دز ۷۰ میلی‌گرم هفتگی پرداختند. ایشان در مطالعه‌ی خود عوارض گوارشی و زخم مری را در دز روزانه به صورت معنی‌داری بالاتر گزارش نمودند؛ در حالی که نتایج بهبود در یافته‌های سنجش تراکم استخوانی دو گروه مشابه بود؛ به همین دلیل، ایشان دز هفتگی را توصیه نمودند (۱۶). یافته‌های دو مطالعه‌ی پیش‌گفته، هم‌راستا با نتایج مطالعه‌ی حاضر است. با توجه به اثر طولانی مدت داروی آلدروونات و تأثیر مشابه در دزهای مختلف، می‌توان این گونه استدلال نمود که برای پیش‌گیری از عوارض گوارشی احتمالی و نیز صرفه‌ی اقتصادی، از دزهای پایین‌تر و یا با فواصل زمانی بیشتر استفاده نمود.

مطالعه‌ی قدیمی Shiraki و همکاران به مقایسه‌ی دزهای روزانه ۲/۵ و ۱۰ میلی‌گرم آلدروونات جهت درمان استئوپروز پرداختند. آن‌ها در این مطالعه نشان دادند که اثرگذاری آلدروونات به دز مورد مصرف، وابسته است و نتایج در دز بالاتر، به صورت چشم‌گیری بهتر بود (۱۷). نکته‌ی جالب در این مطالعه که به طور کامل مغایر با سایر مطالعات مطرح شده است، تفاوت آماری معنی‌دار در دز متفاوت دارویی است که شاید به علت دز مصرفی پایین ۲/۵ میلی‌گرم روزانه حاصل شده باشد که منجر به اثرگذاری مطلوب و در حد دز ۱۰ میلی‌گرم روزانه نرسیده است. از طرفی، در این مطالعه عوارض گوارشی مورد بررسی قرار نگرفته و از نکاتی است که می‌تواند در تصمیم‌گیری برای دز مورد تجویز، مؤثر باشد.

References

1. Brewer L, Williams D, Moore A. Current and future treatment options in osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(4): 321-31.
2. Aghaei Meybodi H, Heshmat R, Maasoumi Z, Soltani A, Hosseinezhad A, Keshtkar A, et al. Iranian Osteoporosis Research Network: Background, mission and its role in osteoporosis management. *Iran J Public Health* 2008; 37(Supple 2): 1-6.
3. Hasegawa Y, Suzuki S, Wingstrand H. Risk of mortality following hip fracture in Japan. *J Orthop Sci* 2007; 12(2): 113-7.
4. Strom O, Borgstrom F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2011; 6: 59-155.
5. Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. The efficacy of bisphosphonates in the prevention of vertebral, hip, and nonvertebral-nonhip fractures in osteoporosis: A network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40(4): 275-84.
6. Migliore A, Broccoli S, Massafra U, Cassol M,

- Frediani B. Ranking antireabsorptive agents to prevent vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis by mixed treatment comparison meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(5): 658-67.
7. Eriksen EF. Treatment of osteopenia. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13(3): 209-23.
 8. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377(15): 1417-27.
 9. Strom O, Borgstrom F, Sen SS, Boonen S, Haentjens P, Johnell O, et al. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries--an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporos Int* 2007; 18(8): 1047-61.
 10. Schousboe JT, Nyman JA, Kane RL, Ensrud KE. Cost-effectiveness of alendronate therapy for osteopenic postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2005; 142(9): 734-41.
 11. Suzuki Y, Nawata H, Soen S, Fujiwara S, Nakayama H, Tanaka I, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab* 2014; 32(4): 337-50.
 12. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019; 30(1): 3-44.
 13. Erratum: Experience with alendronate treatment for four years among Japanese men with osteoporosis or osteopenia and clinical risk factors for fractures [Expression of concern]. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14: 2137.
 14. Moriwaki K, Komaba H, Noto S, Yanagisawa S, Takiguchi T, Inoue H, et al. Cost-effectiveness of alendronate for the treatment of osteopenic postmenopausal women in Japan. *J Bone Miner Res* 2013; 28(2): 395-403.
 15. Li M, Zhang ZL, Liao EY, Chen DC, Liu J, Tao TZ, et al. Effect of low-dose alendronate treatment on bone mineral density and bone turnover markers in Chinese postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis. *Menopause* 2013; 20(1): 72-8.
 16. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 2000; 12(1): 1-12.
 17. Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Kaneda K, Minaguchi H, et al. A placebo-controlled, single-blind study to determine the appropriate alendronate dosage in postmenopausal Japanese patients with osteoporosis. The Alendronate Research Group. *Endocr J* 1998; 45(2): 191-201.
 18. Choi HJ, Im JA, Kim SH. Changes in bone markers after once-weekly low-dose alendronate in postmenopausal women with moderate bone loss. *Maturitas* 2008; 60(2): 170-6.

The Findings of Bone Mineral Densitometry Following Preventive Treatment with Alendronate in Menopausal Women with Osteopenia; What is the Best Dose?

Mansour Karimifar¹, Negar Botlani², Amirhossein Salari³

Original Article

Abstract

Background: Osteoporosis is the most common metabolic bone disease worldwide that is defined by lessened bone density. Osteoporosis progression is accompanied with increased risk of pathologic fractures. Osteopenia is attributed to the first steps of bone density loss process. Studies about treatment initiation while osteopenia is presented, and the treatment dose, are controversial. In this study, low dose versus high dose of alendronate among menopausal women with osteopenia was evaluated.

Methods: The current randomized clinical trial (RCT) study was conducted on 152 menopausal women with osteopenia referred to a rheumatology clinic during 2017-18. Patients were randomly divided into two groups of treatment with weekly doses of 35 mg and 70 mg alendronate, and then followed for two years. Bone mineral densitometry (BMD) was performed for all the patients prior to and after treatment, and findings were compared.

Findings: Two assessed groups were not statistically different regarding age, gender, height, weight, and body mass index (BMI) ($P > 0.050$ for all). BMD findings of two groups including hip and spine/wrist Fracture risk assessment system (FRAX), hip and spine T-score, and hip and spine Z-score significantly improved following two years ($P < 0.001$); but the comparison of two doses presented no statistical difference considering BMD findings improvement ($P > 0.050$).

Conclusion: Findings of this study are in favor of preventive treatment with alendronate in women with osteopenia. Furthermore, considering digestive irritability as the main complaint of alendronate, based on our findings, weekly 35 mg use of this agent can be considered.

Keywords: Bone diseases, Metabolic; Bisphosphonates; Alendronate; Bone mineral density

Citation: Karimifar M, Botlani N, Salari A. The Findings of Bone Mineral Densitometry Following Preventive Treatment with Alendronate in Menopausal Women with Osteopenia; What is the Best Dose? J Isfahan Med Sch 2020; 38(596): 783-9.

1- Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- General Practitioner, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Rheumatology Research Center of Tehran University, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Negar Botlani, Student of Medicine, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran ; Email: negarbotlani@gmail.com