

مقایسه اثربخشی PTH نو ترکیب داخلی با مشابه تجاری (Forteo) در بهبود تراکم استخوان در بیماران مبتلا به پوکی استخوان

معصومه نورانی^{*}، باقر لاریجانی، رامین حشمت

چکیده

مقدمه: هورمون پاراتیروئید انسانی از جمله داروهای نوینی است که در درمان استئوپروز مورد استفاده قرار می‌گیرد ولی دارویی گران محسوب می‌شود، از این رو تلاش‌هایی برای ساخت آن در کشور انجام شده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات درمانی فرم نو ترکیب PTH ساخت داخل کشور در مقایسه با نوع تجاری آن بوده است. **روش‌ها:** این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور در مبتلایان به استئوپروز شدید می‌باشد که به صورت دو گروه موازی هم انجام شد (Randomized Double-blind Parallel Design Clinical Trial). این کارآزمایی از نوع مطالعات Equivalence/noninferiority می‌باشد. معیارهای ورود بیماران دارای شرایط درمان شامل زنان یائسه ۴۵-۷۵ ساله مبتلا به استئوپروز بوده که استئوپروز و شدت آن در سنجش تراکم استخوان به روش DEXA و نیز شرح حال ثابت شده باشد. بیمارانی که در طی ۱۲ ماه قبل از شروع مطالعه حداقل به مدت ۴ هفته سابقه مصرف داروهای مهارکننده بازجذب استخوان داشته و یا در حال حاضر داروهای مصرف می‌کردند که با متابولیسم استخوان تداخل دارد از مطالعه خارج شدند. بیماران در هر دو گروه روزانه تک دوز PTH نو ترکیب (۱-۳۴) داخلی یا تجاری را به صورت زیر جلدی به مدت ۶ ماه دریافت کردند. بررسی مقایسه تاثیر دو دارو از اندازه‌گیری بیومارکرهای جذب و تشکیل استخوان (CTX, NTX, PINP, C1CP, BSAP, OC) در شروع مطالعه و ماه‌های ۱، ۳ و ۶ استفاده شد و علاوه بر آن از اطلاعات مربوط به سنجش تراکم استخوان در مقاطع زمانی قبل از درمان و شش ماه پس از درمان در یک مرکز مشخص و ثابت و با یک دستگاه و تکنیک مشابه به روش DEXA جمع‌آوری شده و T-Score های مربوط به مهره‌های کمری، گردن فمور و توتال هیپ به عنوان نقاط هدف درمان و مقایسه در نظر گرفته شدند. برای هر فرد نیز پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات دموگرافیک و عوامل خطر کاهش تراکم استخوان تکمیل گردید.

یافته‌ها: در مجموع ۴۶ بیمار، ۲۴ نفر در گروه A و ۲۲ نفر در گروه B وارد مطالعه شدند. در هر دو گروه مطالعه بیومارکرهای استخوانی شروع به تغییر نمودند با این حال تفاوتی در بین دو گروه مشاهده نشد. از نظر عوارض جانبی نیز تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که PTH ساخت داخل کشور می‌تواند به صورت موثر و مطمئنی به جای نوع خارجی آن مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: هورمون پاراتورمون نو ترکیب، استئوپروز، بیومارکر استخوانی

۱- مرکز تحقیقات غدد/ پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۲۰۰۳۷-۸
نمبر: ۰۲۱-۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: massi.noorani@yahoo.com

مقدمه

استئوپوروز یا پوکی استخوان شایع‌ترین بیماری متابولیک استخوان است که با کاهش میزان مواد معدنی و ماده زمینه‌ای استخوان مشخص می‌گردد و منجر به افزایش خطر ابتلا به شکستگی می‌شود. این بیماری حدود ۲۰۰ میلیون نفر را در سراسر جهان گرفتار کرده است [۱]. همچنین این بیماری در کشور ما نیز از اهمیت بالایی برخوردار است به طوری که در مطالعه جامعی که توسط دانشگاه علوم پزشکی تهران بر روی افراد سالم ساکن در شهر تهران انجام شد، شیوع استئوپوروز در رده سنی ۶۹-۶۰ سال در زنان ۳۲/۴٪ و در مردان ۹/۴٪ نشان داده شده است [۲] که حکایت از فراوانی قابل توجه این بیماری در کشور دارد.

از بین رفتن تعادل در بازسازی استخوانی به صورت افزایش بازجذب و کاهش تشکیل از مهمترین عوامل ایجاد کننده این بیماری می‌باشند [۳]. تا سال‌های اخیر درمان معمول استئوپوروز براساس داروهایی بود که با کاهش تعداد و فعالیت استئوکلاست‌ها مانع از تحلیل استخوان و از دست رفتن توده استخوانی می‌شدند. در حال حاضر داروهایی با سازوکارهای متفاوت در دسترس است. هورمون پاراتیروئید انسانی و آنالوگ نو ترکیب آن به نام تریپاراتید به گروه جدیدی از درمان‌های آنابولیک تعلق دارند که با افزایش تشکیل بافت استخوانی عمل می‌کنند و برای درمان موارد شدید استئوپوروز مورد تأیید FDA قرار گرفته است. کارآزمایی‌های بالینی وسیع خصوصاً بر روی زنان استئوپروتیک در سن پس از یائسگی و نیز در بیمارانی که سابقه شکستگی مهره ناشی از استئوپوروز داشته‌اند نشان داد که مصرف PTH می‌تواند در مقایسه با پلاسبو تا ۷۰٪ خطر شکستگی را کاهش دهد. همچنین خطر شکستگی‌های جدید به غیر از مهره‌ها نیز با این دارو تا ۵۰٪ کمتر می‌شود [۴]. با این وجود این دارو داروی گرانی محسوب می‌شود از این رو تلاش‌هایی برای تولید آن در کشور صورت گرفته است. به همین دلیل لازم است که اثربخشی داروی ساخت داخل مورد سنجش قرار گیرد. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات درمانی فرم نو ترکیب PTH ساخت داخل کشور در مقایسه با نوع تجاری آن و بررسی میزان اثربخشی این دارو طراحی شده است.

روش‌ها

بعد از تأیید پروپوزال و ثبت آن و پروتکل اجرایی مطالعه در کمیته اخلاق پژوهشی و اخذ مجوز مصرف دارو بر روی نمونه‌های انسانی براساس مستندات مربوطه، از معاونت غذا و داروی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی کشور، مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور در مبتلایان به استئوپوروز به صورت دو گروه موازی هم انجام شد (Randomized Double-blind Parallel Design Clinical Trial Equivalence \ noninferiority). این کارآزمایی از نوع مطالعات (Randomized Double-blind Parallel Design Clinical Trial Equivalence \ noninferiority) بود. براساس فرضیات مطرح شده برای این نوع مطالعه که از نوع کارآزمایی‌های بالینی inferiority می‌باشد و با فرض این که داروی تولید داخل کشور اثراتی کمتر از ۸۵٪ اثرات مشابه تجاری در افزایش تراکم توده استخوانی نداشته باشد، تعداد ۴۶ نمونه در هر گروه درمانی و در مجموع ۹۲ بیمار واجد شرایط وارد مطالعه شدند [۵].

بیماران مناسب و دارای شرایط درمان شامل زنان یائسه ۷۵-۴۵ ساله بود با خصوصیات زیر بودند: الف- در حد T-score کمتر از ۳- در حداقل یکی از نواحی مهره‌های کمری، گردن فمور یا توتال هیپ در سنجش تراکم استخوان به روش DEXA بدون شواهد شکستگی با ترومای کم ناشی از استئوپوروز، ب- در حد T-score کمتر از ۲/۵- در حداقل یکی از ۳ ناحیه همراه با سابقه شکستگی ناشی از استئوپوروز با ترومای اندک در مهره‌ها یا اندام‌ها، ج- در زنان یائسه ۵۵ سال و به بالا در حد T-score کمتر از ۲/۵- در حداقل یکی از نواحی مهره‌های کمری، گردن فمور یا توتال هیپ در سنجش تراکم استخوان به روش DEXA بدون شواهد شکستگی با ترومای کم ناشی از استئوپوروز و د- در زنان یائسه ۵۵ سال و به بالا در حد T-score کمتر از ۲- در حداقل یکی از ۳ ناحیه همراه با سابقه شکستگی ناشی از استئوپوروز با ترومای اندک در مهره‌ها یا اندام‌ها.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: الف- عدم رضایت آگاهانه به شرکت در مطالعه و پیش‌بینی همکاری نامناسب در درمان و پیگیری شش ماهه، ب- سابقه مصرف حداقل ۴ هفته داروهای مهارکننده بازجذب

Compliance بیمار و ثبت عوارض احتمالی و فرم نتایج حاصل از سنجش تراکم استخوان تکمیل گردید. اثرات درمانی در طی دوره درمان از طریق اندازه‌گیری P1NP، BSAP، P1CP، PTH، OC، 25OHD، Ca سرم و CTX، NTX سرم صبحگاهی در یک آزمایشگاه واحد با روش واحد در ماه‌های صفر، اول، سوم و ششم بررسی شد و مقادیر آنها با میزان پایه این شناسه‌ها در هر دو گروه مقایسه شد. اطلاعات مربوط به سنجش تراکم استخوان در مقاطع زمانی قبل از درمان و شش ماه پس از درمان در یک مرکز مشخص و ثابت و با یک دستگاه و تکنیک مشابه به روش DEXA جمع‌آوری شده و T-Score های مربوط به مهره‌های کمری، گردن فمور و توتال هیپ به عنوان نقاط هدف درمان و مقایسه در نظر گرفته شدند. همچنین جهت ارزیابی بروز شکستگی جدید ستون فقرات پستی-کمری و گردن استخوان ران و مقایسه آن در دو گروه، در ابتدا و انتهای مطالعه رادیوگرافی ستون فقرات پستی-کمری و گردن استخوان ران به عمل آمد.

اطلاعات پس از کدبندی وارد نرم افزار آماری SPSS شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار و فراوانی و فراوانی نسبی گزارش شدند. با توجه به نوع سنجش پیامدها از روش repeated measure برای تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

در مجموع ۹۲ نفر در مطالعه وارد شدند و ۴۶ نفر از این تعداد طول دوره مطالعه را به پایان رساندند. مطلب حاضر از آنالیز نتایج ۴۶ نفر حاصل شده است که همگی این افراد مؤنث بودند. ۲۴ نفر در گروه A و ۲۲ نفر در گروه B بوده‌اند. مشخصات پایه این افراد همراه با نتایج مقایسه آنها در جدول ۱ آمده است. همان طور که در جدول ملاحظه می‌شود در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. در مقایسه‌ای که با استفاده از آنالیز Repeated measure در بین عوامل مختلف انجام شد روند تغییرات بیومارکرها طبق جدول ۲ به دست آمد. همان طور که در نمودارهای ۶-۱ نیز نشان داده شده است الگوی افزایش و کاهش مارکرها جذب استخوانی (NTX & CTX) در هر دو

استخوان نظیر بیسفسفونات‌ها، ج- داشتن بیماری و یا درمانی که با متابولیسم استخوان تداخل داشته و روند درمانی را مختل نماید نظیر بیماری‌های خودایمنی، مصرف کورتیکواستروئید طولانی مدت، کموتراپی یا رادیوتراپی، بیماری صرع تحت درمان و ...، د- هیپرکلسمی بیش از ۱۰mg/dl یا هیپرکلسیوری، ه- سابقه دریافت PTH و یا استرانسیوم، و- داشتن سابقه سنگ‌های مکرر ادراری، اختلال پیشرفته کبدی یا کلیوی.

بیماران واجد شرایط پس از کسب رضایت‌نامه کتبی، براساس جدول Randomization که به روش Permuted Balanced Block تهیه شده بین دو گروه درمانی تقسیم شدند. شیوه درمان، دوز مورد استفاده و نحوه تزریق در هر دو گروه کاملاً مشابه و یکسان بود و ویال‌های محتوی دارو و سرنگ‌های تزریق نیز یکسان بود. بنابراین صرفاً پزشک درمان‌گر از نوع درمان فرد مطلع بوده و کسانی که در ارزیابی‌های اولیه و در پیگیری‌ها بیماران را ویزیت می‌کردند و یا کسانی که ارزیابی پیامد اصلی یعنی سنجش تراکم استخوان را بر عهده داشتند و همچنین خود بیماران از نوع دارو و گروه درمانی بی‌اطلاع بودند.

فرآیند درمان: بیماران در هر دو گروه روزانه تک دوز PTH نوترکیب (۳۴-۱) داخلی یا تجاری را به صورت زیر جلدی به مدت شش ماه دریافت کردند. داروها در هر دو گروه صبح‌ها به میزان ۲۰µg از طریق سرنگ انسولین تزریق شد و هر ۴ هفته یک بار ویال جدید پس از اتمام ویال قبلی تحویل داده می‌شد. قبل از شروع درمان، همه بیماران روزانه ۱۰۰۰mg کلسیم المنتال به مدت یک ماه و ۳۰۰۰۰IU ویتامین D در بدو ورود به مطالعه دریافت کردند. همچنین توأم با درمان روزانه PTH، کلسیم المنتال ۱۰۰۰mg و ۴۰۰IU ویتامین D تجویز شد.

ارزیابی اثرات درمانی

در ابتدای مطالعه برای هر بیمار پرونده کامل شامل پرسشنامه‌های اطلاعات دموگرافیک، سوابق پزشکی، دارویی و عوامل خطر کاهش تراکم استخوان، آدرس‌ها و تلفن‌های تماس و پیگیری، فرم رضایت‌نامه کتبی آگاهانه، فرم جلسات و نتایج پیگیری و نحوه استفاده دارو و

مشاهده نشد (جدول ۳، نمودار ۷). از نظر بروز عوارض احتمالی، سطح سرمی و ادراری کلسیم و دردهای استخوانی نیز در دو گروه بررسی شد و تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۴ و ۵، نمودار ۹، ۸).

گروه کاملاً مشابه بود ($P > 0.05$) و در تمام بیومارکرها به جز PINP روند صعودی مشاهده می شود که نشانگر تاثیر دارو بوده است. همچنین در مقایسه ای که در مورد وضعیت دانسیته استخوانی با تعدیل اثر وضعیت پایه در بین دو گروه به عمل آمده اختلاف معنی داری بین دو گروه

جدول ۱- مشخصات بیماران شرکت کننده در دو گروه مطالعه

متغیر	گروه A		گروه B		Pvalue
	فراوانی (فراوانی نسبی)	فراوانی (فراوانی نسبی)	فراوانی (فراوانی نسبی)	فراوانی (فراوانی نسبی)	
سطح تحصیلات	۷ (۸۳/۷۰)	۱۷ (۷۷/۲۷)	۵ (۲۲/۷۳)	۳ (۱۳/۶۴)	غیر معنی دار
سابقه شکستگی در مادر	۸ (۳۳/۳۳)	۹ (۳۷/۵۰)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	
سابقه خانوادگی	۱ (۴/۱۷)	۰ (۰/۰)	۱ (۴/۵۵)	۰ (۰/۰)	
مصرف مواد مخدر	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	
مصرف الکل	۳ (۸/۳۳)	۶۴/۳۸ (۵/۸۹)	۱ (۴/۵۵)	۱ (۴/۵۵)	
مصرف سیگار	۱۵۱/۵۰ (۶/۷۲)	۱۴۷/۰۳ (۲۶/۴۳)	۲۸/۰۷ (۴/۷۰)	۲۸/۰۷ (۴/۷۰)	
وزن میانگین (انحراف معیار)	۶۴/۳۸ (۵/۸۹)	۶۴/۳۸ (۵/۸۹)	۶۴/۳۵ (۱۲/۳۶)	۶۴/۳۵ (۱۲/۳۶)	
قد میانگین (انحراف معیار)	۱۵۱/۵۰ (۶/۷۲)	۱۵۱/۵۰ (۶/۷۲)	۱۴۷/۰۳ (۲۶/۴۳)	۱۴۷/۰۳ (۲۶/۴۳)	
نمایه توده بدنی میانگین (انحراف معیار) (BMI)	۲۸/۰۸ (۲/۵۸)	۲۸/۰۸ (۲/۵۸)	۲۸/۰۷ (۴/۷۰)	۲۸/۰۷ (۴/۷۰)	

جدول ۲- بیومارکهای استخوانی دو گروه در طی زمان مطالعه

متغیر مورد سنجش	زمان زیر گروه	سنجش پایه		ماه اول		ماه سوم		ماه ششم		تفاوت دو گروه
		میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	
PINP	A	۴۲۰/۳۴ (۳۶۳/۷۱)	۴۳۷/۱۷ (۳۵۸/۶۱)	۴۰۳/۶۲ (۳۳۳/۱۷)	۳۶۸/۱۶ (۲۱۷/۳۱)	۳۳۴/۷۳ (۲۹۸/۷)	۳۲۸/۱۵ (۲۰۵/۴۹)	۳۰۳/۶۲ (۲۱۷/۳۱)	۲۶۸/۱۶ (۲۱۷/۳۱)	غیر معنی دار
	B	۳۹۶/۹۷ (۳۵۴/۷)	۴۲۷/۰۹ (۳۴۲/۱۴)	۳۳۴/۷۳ (۲۹۸/۷)	۳۲۸/۱۵ (۲۰۵/۴۹)	۳۰۳/۶۲ (۲۱۷/۳۱)	۲۶۸/۱۶ (۲۱۷/۳۱)	۲۶۸/۱۶ (۲۱۷/۳۱)	۲۶۸/۱۶ (۲۱۷/۳۱)	
BSAP	A	۲۲/۶۴ (۱۱/۴۷)	۳۳/۰۷ (۱۵/۶۵)	۳۷/۰۳ (۱۶/۶۳)	۴۴/۸۳ (۱۵/۷۱)	۳۷/۰۳ (۱۶/۶۳)	۳۷/۰۳ (۱۶/۶۳)	۳۷/۰۳ (۱۶/۶۳)	۴۴/۸۳ (۱۵/۷۱)	غیر معنی دار
	B	۲۳/۴۱ (۷/۴)	۳۲/۱۶ (۱۲/۷۱)	۳۶/۵۱ (۱۰/۰۲)	۴۶/۳۹ (۱۷/۱۵)	۳۶/۵۱ (۱۰/۰۲)	۳۶/۵۱ (۱۰/۰۲)	۳۶/۵۱ (۱۰/۰۲)	۴۶/۳۹ (۱۷/۱۵)	
CTX	A	۸۷/۳۳ (۶۸۶/۳۷)	۱۰۰۷/۲۵ (۸۷۲/۷۸)	۲۲۷/۱ (۲۴۲۷/۶۹)	۱۷۴۲/۷۹ (۱۵۶۴/۶۴)	۲۲۷/۱ (۲۴۲۷/۶۹)	۲۲۷/۱ (۲۴۲۷/۶۹)	۲۲۷/۱ (۲۴۲۷/۶۹)	۱۷۴۲/۷۹ (۱۵۶۴/۶۴)	غیر معنی دار
	B	۱۰۶۱/۳ (۳۷۶/۶۵)	۸۷۷/۳۶ (۷۸۹/۱۷)	۱۵۷۶/۱۹ (۱۵۶۲/۰۵)	۱۳۱۷/۳۱ (۹۳۵/۹۱)	۱۵۷۶/۱۹ (۱۵۶۲/۰۵)	۱۵۷۶/۱۹ (۱۵۶۲/۰۵)	۱۵۷۶/۱۹ (۱۵۶۲/۰۵)	۱۳۱۷/۳۱ (۹۳۵/۹۱)	
Osteocalcin(OC)	A	۵/۹۱ (۴/۴۴)	۱۰/۲۶ (۷/۰۳)	۱۲/۶ (۸/۵۵)	۱۴/۰۷ (۷/۷۹)	۱۲/۶ (۸/۵۵)	۱۲/۶ (۸/۵۵)	۱۲/۶ (۸/۵۵)	۱۴/۰۷ (۷/۷۹)	غیر معنی دار
	B	۶/۱ (۴/۳۷)	۱۰/۵۵ (۶/۷۲)	۱۴/۸۹ (۸/۳۳)	۱۰/۶۲ (۶/۵۷)	۱۴/۸۹ (۸/۳۳)	۱۴/۸۹ (۸/۳۳)	۱۴/۸۹ (۸/۳۳)	۱۰/۶۲ (۶/۵۷)	
NTX	A	۱۵/۰۵ (۷/۵۵)	۲۱/۲۲ (۱۰/۵۱)	۲۵/۶۱ (۱۲/۳۳)	۲۷/۶۲ (۱۲/۷)	۲۵/۶۱ (۱۲/۳۳)	۲۵/۶۱ (۱۲/۳۳)	۲۵/۶۱ (۱۲/۳۳)	۲۷/۶۲ (۱۲/۷)	غیر معنی دار
	B	۱۵/۳۱ (۵/۴۸)	۲۰/۱۲ (۸/۸۵)	۲۶/۰۶ (۱۴/۴۱)	۳۰/۸ (۱۶/۱۷)	۲۶/۰۶ (۱۴/۴۱)	۲۶/۰۶ (۱۴/۴۱)	۲۶/۰۶ (۱۴/۴۱)	۳۰/۸ (۱۶/۱۷)	
CICP	A	۱۱/۹۶ (۱۱/۳۲)	۱۷/۸۸ (۱۴/۵)	۲۱/۴۱ (۲۰/۱۴)	۱۵/۴۹ (۱۱/۲۴)	۲۱/۴۱ (۲۰/۱۴)	۲۱/۴۱ (۲۰/۱۴)	۲۱/۴۱ (۲۰/۱۴)	۱۵/۴۹ (۱۱/۲۴)	غیر معنی دار
	B	۱۴/۳ (۱۴/۰۱)	۲۶/۶۹ (۲۵/۰۴)	۲۹/۲۱ (۳۶/۶۴)	۱۹/۱۴ (۱۷/۰۹)	۲۹/۲۱ (۳۶/۶۴)	۲۹/۲۱ (۳۶/۶۴)	۲۹/۲۱ (۳۶/۶۴)	۱۹/۱۴ (۱۷/۰۹)	

جدول ۳- دانسیته استخوانی اندازه‌گیری شده در دو گروه در فواصل شروع مطالعه و ماه ششم

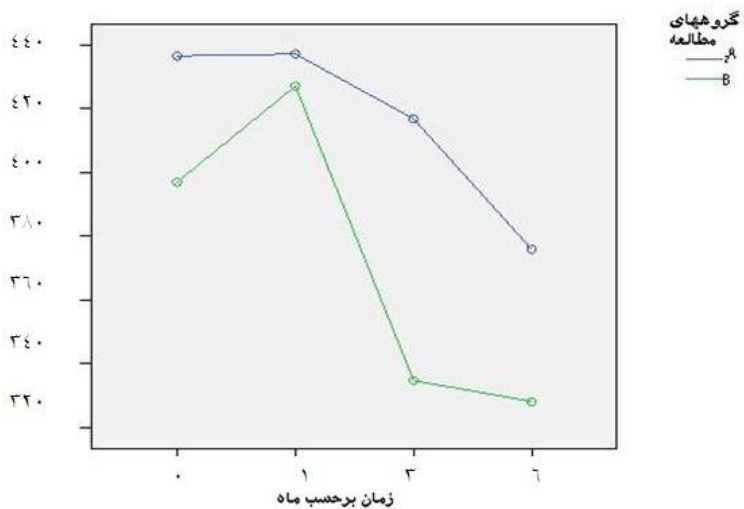
متغیر مورد سنجش	زمان زیرگروه	سنجش پایه		ماه ششم	
		میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)
استخوان لگن	A	-۱/۸۴ (۰/۸۴)	-۱/۷۶ (۰/۸۱)	غیر معنی‌دار	
	B	-۲/۰۲ (۰/۸۵)	-۱/۹۳ (۰/۸۳)		
ناحیه لومبار	A	-۳/۴۸ (۰/۷۷)	-۳/۲۴ (۰/۷۱)	غیر معنی‌دار	
	B	-۳/۱۷ (۰/۸۶)	-۲/۷۸ (۰/۹۱)		
گردن فمور	A	-۲/۳۴ (۰/۷۹)	-۲/۲۷ (۰/۷۹)	غیر معنی‌دار	
	B	-۲/۱۳ (۰/۷۷)	-۲/۱۷ (۰/۷۹)		

جدول ۴- سطح سرمی و ادرای کلسیم در دو گروه در طی مطالعه

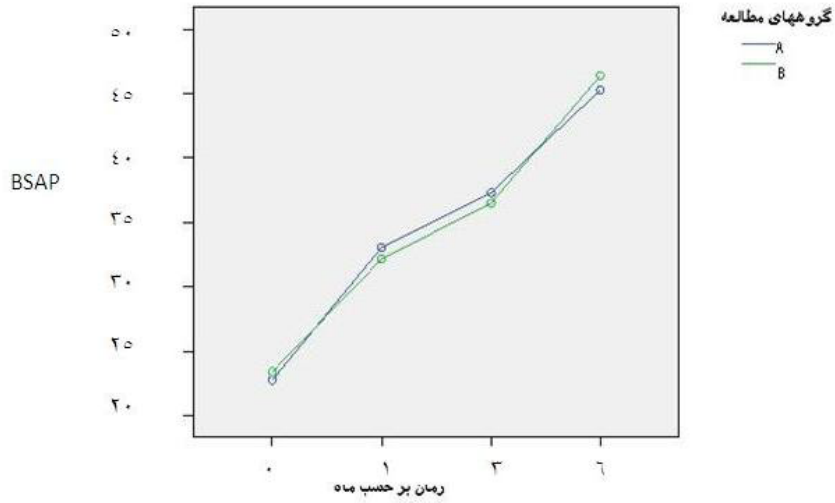
متغیر	زمان	سنجش پایه		ماه اول		ماه سوم		ماه ششم	
		میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)	میانگین (انحراف معیار)
کلسیم پلازما	A	۹/۶۳ (۰/۵۴)	۹/۲۷ (۰/۷۹)	۹/۹۲ (۰/۵۱)	۲۰۳/۵۸ (۹۵/۴۴)	غیر معنی‌دار	غیر معنی‌دار		
	B	۱۴/۴ (۲۱/۴۷)	۹/۹۵ (۰/۶۵)	۱۰/۰۷ (۰/۴۱)	۲۰۰/۱۸ (۵۸/۹۶)				
کلسیم ادرار	A	۱۴۶/۳۳ (۷۱/۰۶)	۲۰۸/۳۵ (۲۱۰/۹۱)	۲۴۷/۱۳ (۱۷۶/۳۷)	۲۴۷/۱۲ (۱۷۶/۳۷)	غیر معنی‌دار	<۰/۰۵۵		
	B	۱۸۳/۹۶ (۱۱۵/۳۹)	۲۱۰/۵ (۹۹/۴۴)	۲۰۹/۳۲ (۱۶۳/۱)	۲۰۹/۳۱ (۱۶۳/۱۰)				

جدول ۵- عوارض مشاهده شده در دو گروه

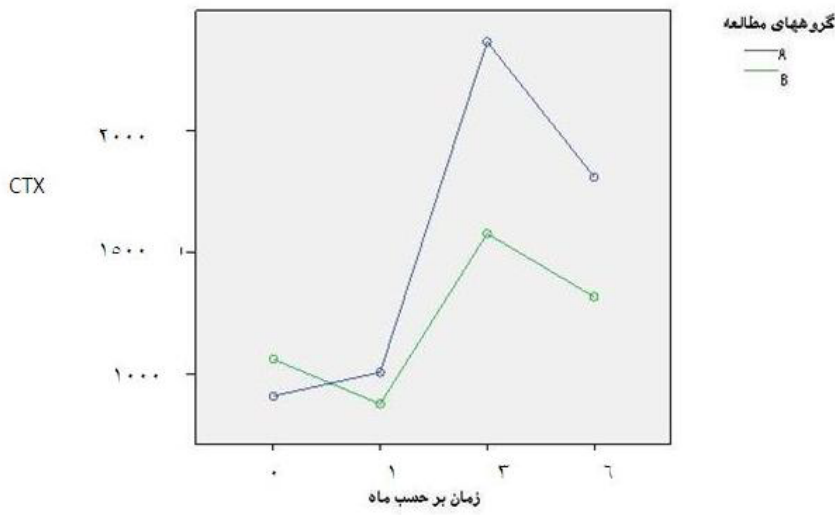
نوع عارضه	گروه A تعداد = ۲۴ فراوانی (٪ فراوانی نسبی)		گروه B تعداد = ۲۲ فراوانی (٪ فراوانی نسبی)	
	هایپرکلسیمیا	۱۱ (۴۶)	۷ (۳۲)	۱۸
هایپرکلسیوریا	۸ (۳۳)	۱۰ (۴۵)	۱۸	
درد استخوان	۵ (۲۱)	۱ (۴/۵)	۶	
دیگر عوارض	۱ (۴)	۱ (۴/۵)	۲	
جمع	۲۵	۱۹	۴۴	



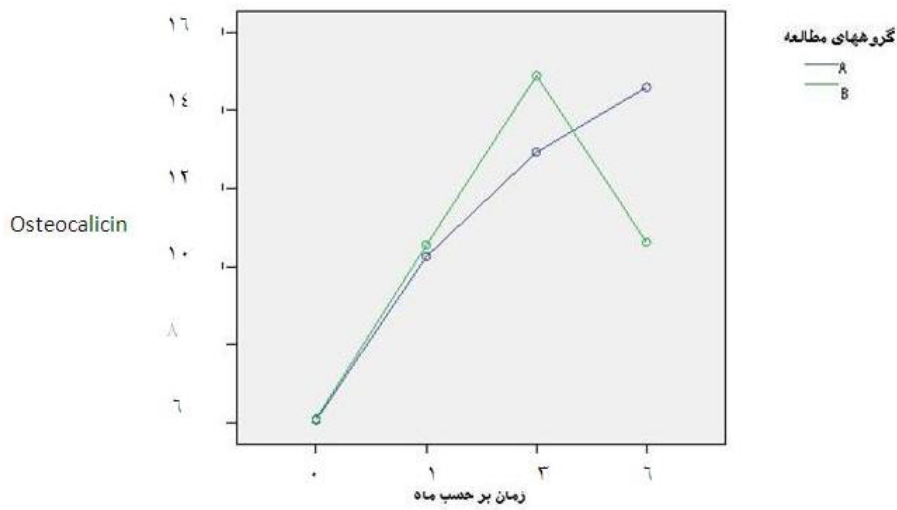
نمودار ۱- نمودار تغییرات P1NP در فواصل زمانی ۰، ۱، ۳ و ۶ ماهه



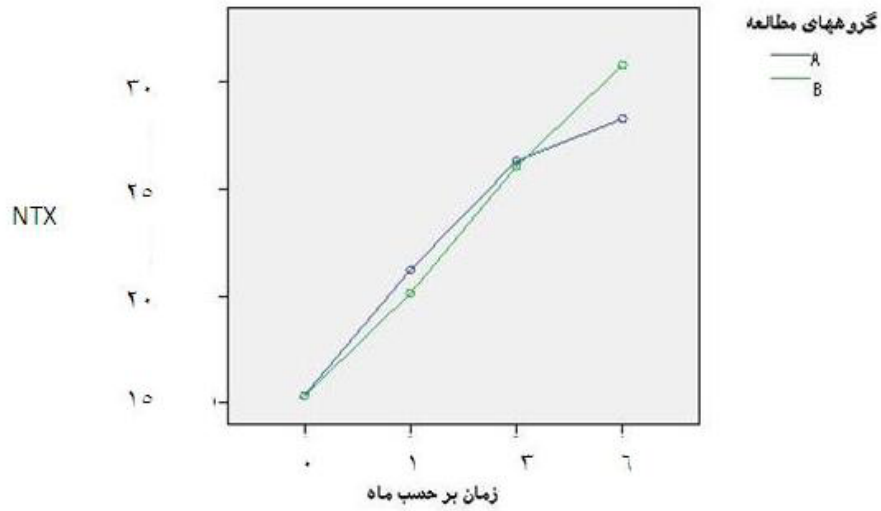
نمودار ۲- نمودار تغییرات BSAP در فواصل زمانی ۰، ۱، ۳ و ۶ ماهه



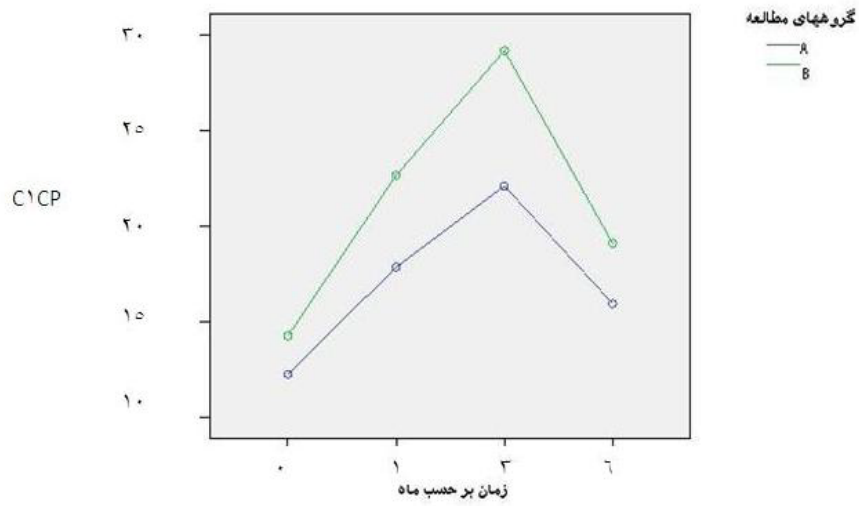
نمودار ۳- تغییرات CTX در فواصل ۰، ۱، ۳ و ۶ ماه



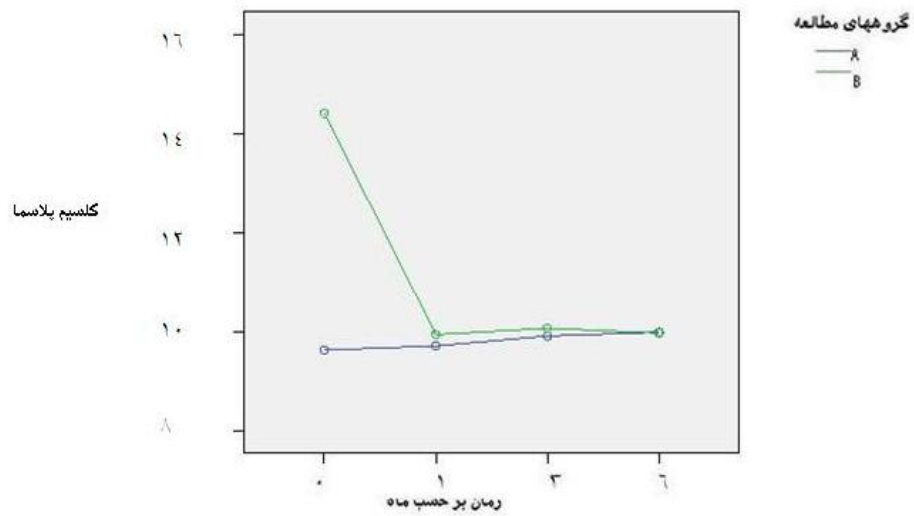
نمودار ۴- تغییرات Osteocalcin در طی زمانهای ۰، ۱، ۳ و ۶ ماه



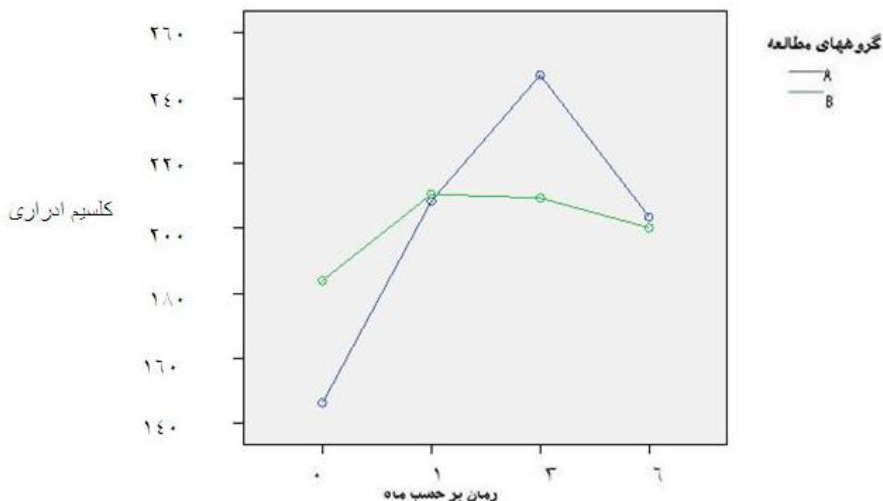
نمودار ۵- تغییرات NTX در ماههای ۰، ۱، ۳ و ۶



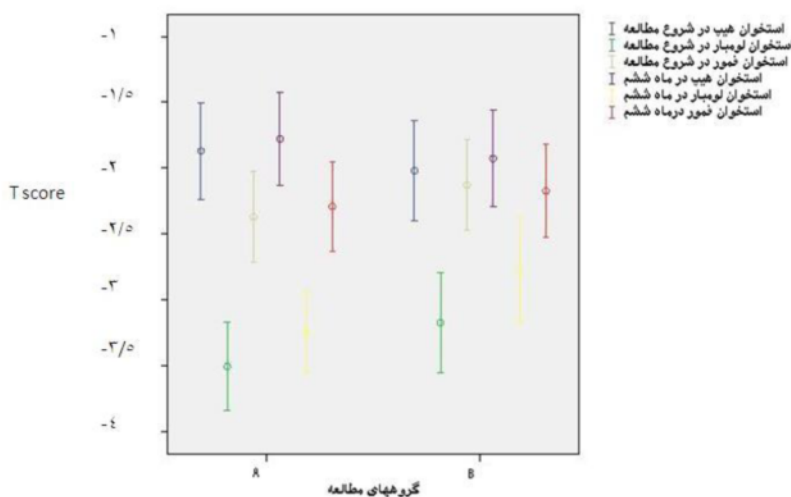
نمودار ۶- تغییرات C1CP در ماههای ۰، ۱، ۳ و ۶



نمودار ۷- تغییرات سطح کلسیم پلاسما در زمانهای ۰، ۱، ۳ و ۶ ماه



نمودار ۸- تغییرات سطح کلسیم ادراری در ماههای ۰، ۱، ۳ و ۶



نمودار ۱ وضعیت دانسیته استخوانی در سه محل مورد سنجش در ماههای ۰ و ۶

بحث

پلاسبو-کنترل که برای بررسی خطر شکستگی در استخوان‌های غیر مهره‌ای انجام شده بود کاهش خطر شکستگی تا ۱۲-۹ ماه بعد از شروع تری‌پاراتید مشاهده نشد [۴]. بنابراین در این مطالعه از عوامل دیگر شامل BMD و مارکرهای استخوانی برای بررسی اثر تری‌پاراتید استفاده کردیم که می‌توان انتظار داشت که این بیومارکرها نماینده خوبی از تأثیر دارو بر میزان شکستگی‌های آتی باشد. به علاوه باید در نظر داشت که در چنین مطالعاتی تمرکز اصلی بر تشابه ساختار و خواص فارماکودینامیک دارو است و در صورت تشابه دو دارو می‌توان انتظار یکسانی در مورد دیگر اثرات درمانی دارو داشت. درمان متناوب با PTH و اگر دوز استخوان را افزایش می‌دهد

مطالعه حاضر به منظور مقایسه تأثیرات درمانی داروی PTH ساخت داخل با مشابه خارجی آن انجام شده است و ما در این مطالعه به دنبال بررسی اثرات مهم دارویی و عوارض عمده دارو بوده‌ایم. همان طور که در قسمت نتایج اشاره شد، هر دو دارو دارای اثرات مشابهی بوده و اختلاف معنی‌دار آماری مشاهده نگردید که این امر می‌تواند نشانگر عدم اختلاف دو دارو باشد. از آنجا که تغییرات در ریزساختار استخوان، افزایش تراکم و استحکام آن تغییراتی زمان‌بر هستند بنابراین کاهش خطر شکستگی بلافاصله بعد از شروع درمان با تری‌پاراتید رخ نمی‌دهد. در یک مطالعه

با PTH مطرح است [۶] ولی در مطالعه ما در هر دو گروه نتیجه عکس یعنی کاهش PINP دیده شد که این امر احتمال خطا در اندازه‌گیری را مطرح می‌کند و لازم است در مرحله دوم مطالعه روش اندازه‌گیری و کیت‌های مورد استفاده بررسی شود.

در بررسی تغییرات دانسیته استخوان به جز یک مورد در هر دو گروه میزان دانسیته استخوانی افزایش یافته است. البته تفاوتی در میزان تغییر بین دو گروه وجود ندارد. با این حال مدت زمان ۶ ماه زمان کافی برای قضاوت در مورد BMD نیست و لازم است که برای جلوگیری از خطای احتمالی تفسیر نتایج بیماران مدت بیشتری پیگیری شوند. هر چند در مطالعاتی نیز مشخص شده است که حتی پس از یک ماه درمان نیز افزایش BMD به خصوص در ناحیه Lumbar Spine مشاهده می‌شود [۱۵] همین امر در مطالعه پیش رو نیز قابل مشاهده است.

تری‌پاراتید در اکثر بیماران به راحتی تحمل می‌شود و عوارض جانبی آن اغلب جزئی و اندک بوده و نیاز به درمان ندارد. یکی از این عوارض تری‌پاراتید هایپرکلسمی گذرا است که در ۳-۱٪ بیماران در حد ملایم گزارش شده است و با کاهش دریافت کلسیم یا ویتامین D تصحیح می‌شود [۴، ۱۶]. در بررسی که از وضعیت کلسیم پلاسما و ادرار نیز در مطالعه ما به عمل آمد مقدار کلسیم پلاسما و ادرار افزایش یافت ولی در هیچ یک از دو گروه در حد هایپرکلسمی نبود. همچنین تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P > 0.05$). تنها در یک مورد به دلیل عدم پاسخ به قطع مکمل کلسیم و ویتامین D و بررسی‌های آزمایشگاهی از روش یک روز در میان استفاده شد با توجه به این که تأثیر درمان یک روز در میان و یا درمان با دوز $10 \mu\text{g/day}$ نیز در مطالعات نشان داده شده است [۱۳، ۱۷، ۱۸]. البته در پایان باید در نظر داشت که علی‌رغم مزایای این دارو، هزینه بالا، نحوه استفاده، تزریق زیرجلدی و نگرانی از عوارض طولانی مدت از عواملی هستند که مصرف هورمون پاراتیروئید را محدود کرده است [۱۶]. لذا استفاده از این دارو باید مبتنی بر اندیکاسیون صحیح استفاده از دارو باشد.

در یک نتیجه‌گیری کلی، مطالعه حاضر نشان داد که بین دو

و تعادل مثبت ساخت و ساز استخوان نسبت به جذب آن ایجاد می‌کند. بین افزایش زودرس در بیومارکرهای شیمیایی و پاسخ بعدی افزایش تراکم استخوان به درمان روزانه PTH ارتباط مثبتی یافت شده است [۶]. در مطالعات نشان داده شده که PTH در ابتدا سبب افزایش مارکرهای جذب استخوانی می‌شود اما از همان ابتدا مارکرهای تشکیل استخوان نیز افزایش می‌یابد و تشکیل استخوان در محل‌هایی صورت می‌گیرد که جذب استخوانی در آنجا اتفاق نیفتاده است و این امر سبب جلوگیری از تأثیر افزایش گذرای جذب روی خطر شکستگی می‌شود [۷]. اثرات استفاده از این دارو بر روی بیومارکرهای استخوانی در ماه اول استفاده آغاز می‌شود [۸] و می‌توان از آنها به جای BMD برای ارزیابی نتایج درمان استفاده کرد، با این مزیت که امکان ارزیابی را در مدت زمان نزدیک‌تر (۳-۶ ماه) فراهم می‌کنند. در حالی که این زمان برای BMD در ۱۸-۱۲ ماه می‌باشد [۹]. در مطالعات قبلی، افزایش و کاهش بر حسب مورد و زمان طی شده در مارکرهای تولید و جذب استخوان در ۱۰۰٪ افراد گزارش شده است [۱۰]. استئوکلسین (OC) سرم ارتباط مستقیم با (Bone turn over) و اگر دس استخوانی دارد و کاهش آن با افزایش احتمال شکستگی ارتباط دارد [۱۱]. در این مطالعه نیز افزایش استئوکلسین در هر دو گروه مشاهده شد و الگوی افزایش در دو گروه یکسان بود و اختلاف معنی‌داری نداشت ($P > 0.05$). در مطالعات نشان داده شده که مارکرهای جذب در اوایل دریافت دارو به خصوص ماه‌های اول ممکن است افزایش یابند [۱۲] و در واقع کاهش CTX & NTX می‌توانند پاسخ درمانی به عواملی که کاهش جذب استخوانی را سبب می‌شوند، ارزیابی کنند [۱۱، ۱۳] این امر در مورد CTX & NTX در این مطالعه نیز قابل مشاهده است و در دو گروه تفاوت معنی‌داری ندارد ($P > 0.05$) [۱۲]. در نهایت در این مطالعه در تمامی بیومارکرهای استخوانی به جز یک مورد PINP روندی افزایشی وجود داشت و در مقایسه تک به تک که به عمل آمده اختلافی در بین دو گروه مشاهده نشد. هر چند PINP به عنوان مارکر اصلی ساخت و ساز استخوان و پیگیری اثرات آنابولیک PTH مطرح است [۹، ۱۴] و در واقع افزایش آن به عنوان پیشگویی کننده پاسخ BMD به درمان

درازمدت دارو امری منطقی به نظر می‌رسد و با توجه به این که مطالعه در مورد ۴۶ بیمار دیگر در حال انجام است پس از پایان مرحله دوم مطالعه نظر قطعی‌تری می‌توان داد.

سیاسگزاری

این مطالعه در پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی تهران و با حمایت مالی این پژوهشکده انجام شده است. هزینه تهیه داروها بر عهده شرکت سیناژن بوده است.

داروی مورد آزمایش تفاوت معنی‌داری در متغیرهای مختلف مورد سنجش وجود ندارد، از این رو این داروها می‌توانند جایگزین یکدیگر باشند البته استقرار نظام ثبت عوارض دارویی و پایش مشکلات احتمالی برای این داروها مانند هر داروی دیگر امری منطقی به نظر می‌رسد.

با توجه به نتایج مطالعه حاضر پیشنهاد می‌شود که داروی PTH ساخت داخل به جای مشابه خارجی استفاده گردد هرچند افزایش طول مطالعه به منظور سنجش اثرات

مأخذ

- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *New England journal of medicine* 1995; 332(12):767-74.
- اردشیرلاریجانی م، پژوهی م، باستان‌حم، سلطانی ا، میرفیضی سز، دشتی ر، حسین‌نآ. تغییرات تراکم معدنی استخوان در افراد ۶۹-۲۰ ساله ساکن تهران. *طب جنوب* ۱۳۸۱؛ ۵(۱): ۴۹-۴۱.
- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *Journal of Clinical Investigation* 2005; 115(12): 3318.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New England journal of medicine* 2001; 344(19): 1434-41.
- Chow SC, Shao J, Wang H. Sample size calculations in clinical research: *Chapman & Hall*; 2008.
- Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005; 20(6):962-70.
- Burr DB. Does early PTH treatment compromise bone strength? The balance between remodeling, porosity, bone mineral, and bone size. *Current osteoporosis reports* 2005; 3(1):19-24.
- Hodsman A, Fraher L, Ostbye T, Adachi J, Steer B. An evaluation of several biochemical markers for bone formation and resorption in a protocol utilizing cyclical parathyroid hormone and calcitonin therapy for osteoporosis. *Journal of Clinical Investigation* 1993; 91(3):1138.
- Han B, Copeland M, Geiser AG, Hale LV, Harvey A, Ma YL, et al. Development of a highly sensitive, high-throughput, mass spectrometry-based assay for rat procollagen type-I N-terminal propeptide (PINP) to measure bone formation activity. *Journal of Proteome Research* 2007; 6(11): 4218-29.
- Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, Bolognese MA, Fox J, Metcalfe AJ, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(11):5212-20.
- Booth SL, Broe KE, Peterson JW, Cheng DM, Dawson-Hughes B, Gundberg CM, et al. Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(10):4904-9.
- Glover SJ, Eastell R, McCloskey EV, Rogers A, Garnero P, Lowery J, et al. Rapid and robust response of biochemical markers of bone formation to teriparatide therapy. *Bone* 2009; 45(6): 1053-8.
- Inderjeeth C, Chan C, Glendenning P. Teriparatide: its use in the treatment of osteoporosis. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics* 2011; 3:67-80.
- Dawson-Hughes B, Chen P, Kregel JH. Response to teriparatide in patients with baseline 25-hydroxyvitamin D insufficiency or sufficiency. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92(12):4630-6.
- Black DM, Bouxsein ML, Palermo L, McGowan JA, Newitt DC, Rosen E, et al. Randomized trial of once-weekly parathyroid hormone (1-84) on bone mineral density and remodeling. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93(6): 2166-72.
- Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocrine reviews* 2005; 26(5):688-703.
- Miyauchi A, Matsumoto T, Shigeta H, Tsujimoto M, Thiebaud D, Nakamura T. Effect of teriparatide on bone mineral density and biochemical markers in Japanese women with postmenopausal osteoporosis: a 6-month dose-response study. *Journal of bone and mineral metabolism* 2008; 26(6):624-34.
- Orwoll E, Scheele W, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez - Perez A, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2003; 18(1):9-17.