

بسمه تعالی



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان گلستان
معاونت تحقیقات و فناوری

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی

عنوان: مقایسه اثر درمانی داروی Alenate (آلندرونات ایرانی) با Osteofos (آلندرونات خارجی) در افزایش تراکم

معدنی استخوان خانمهای یائسه مبتلا به استئوپروز گرگان ۸۷-۱۳۸۵

(اگر محصول پایان نامه دانشجویی است ذکر شود)

(پایان نامه جهت دریافت دکترای عمومی)

مجری / مجربان: دکتر مهرداد آقای - دکتر میثم مکانیکی

واحد مربوطه:

(دانشکده / مرکز تحقیقات / هسته پژوهشی / توسعه تحقیقات بالینی / کمیته تحقیقات دانشجویی / EDC)

تاریخ تصویب طرح: ۱۳۸۵/۷/۴

تاریخ ارائه گزارش نهایی:

شماره قرارداد:

پ/۳۵/۳۸۳۶ گ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان گیلستان
معاونت تحقیقات و فناوری

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی

عنوان: مقایسه اثر درمانی داروی **Alenate** (آلندرونات ایرانی) با **Osteofos** (آلندرونات خارجی) در افزایش تراکم

معدنی استخوان خانمهای یائسه مبتلا به استئوپروز گرگان ۸۷-۱۳۸۵

(پایان نامه جهت دریافت دکترای عمومی)

مجری / مجریان : دکتر مهرداد آقایی - دکتر میثم مکانیکی

واحد مربوطه:

(دانشکده / مرکز تحقیقات / هسته پژوهشی / توسعه تحقیقات بالینی / کمیته تحقیقات دانشجویی / EDC)

همکاران اصلی: دکتر عباسعلی کشتکار

تاریخ تصویب طرح: ۸۵/۷/۴

تاریخ ارائه گزارش نهایی:

شماره قرارداد:

۳۵/۳۸۳۶/پ گ

فهرست مطالب:

شماره صفحه	فهرست
۵	چکیده (فارسی و انگلیسی)
۷	فصل اول (مقدمه و بیان مسئله، مروری بر متون، اهداف کلی، اهداف فرعی و کاربردی)
۸	فصل دوم (مواد و روش اجرای تحقیق)
۹	فصل سوم (یافته‌های پژوهش)
۱۱	فصل چهارم (بحث، نتیجه گیری و انتقال دانش)
۱۲	فصل پنجم (گزارش مالی)
۱۲	فصل ششم (فهرست منابع و پیوستها)

چکیده:

عنوان : مقایسه اثر درمانی داروی Alenate (آلندرونات ایرانی) با Osteofos (آلندرونات خارجی) در افزایش تراکم معدنی استخوان خانمهای

یائسه مبتلا به استئوپروز گرگان ۸۷-۱۳۸۵

مجری /مجریان: دکتر مهرداد آقایی - دکتر میثم مکانیکی

همکاران: دکتر عباسعلی کشتکار

آدرس پستی و پست الکترونیک مجری: mehrdadaghaie@yahoo.com

مدت اجرای طرح: ۲۴ ماه

اعتبار طرح: ۱۵۶۸۲۵۰۰۰

تاریخ تصویب طرح: ۸۵/۷/۱۰

مقدمه و هدف : پوکی استخوان، شایع ترین اختلال متابولیسم استخوان است که تقریباً در ۴۰٪ زنان بالای ۵۰ سال دیده می شود. داروی آلندرونیت مناسب ترین دارو در زنان یائسه مبتلا به پوکی استخوان است. این مطالعه با هدف مقایسه اثر درمانی داروی® Alenate (آلندرونیت ایرانی) با Osteofos® (آلندرونیت خارجی) در افزایش تراکم معدنی استخوان خانم های یائسه مبتلا به استئوپروز گرگان ۸۷-۱۳۸۵ صورت گرفته است.

مواد و روش ها: ۱۴۷ خانم یائسه با تشخیص قطعی پوکی استخوان وارد مطالعه شدند. اطلاعات دموگرافیک و BMD مهره های کمری و استخوان فمور، قبل از شروع درمان، در پرونده بیماران ثبت گردید. جمعیت مورد مطالعه با متد Block balanced randomization به دو گروه تقسیم شده و دو نوع قرص آلندرونیت با دوز ۷۰ میلی گرم، یک عدد در هفته بصورت double blind به دو گروه بیماران داده شد. ویزیت روماتولوژیست هر سه ماه انجام شده و در پایان ماه ۱۸، دانسیتومتری استخوانی با روش و دستگاه مشابه قبل انجام گردید.

یافته ها: از ۱۴۷ بیمار مشارکت کننده در مطالعه، ۷۳ نفر (۴۹/۷٪) در گروه Alenate و ۷۴ نفر (۵۰/۳٪) در گروه Osteofos قرار گرفتند. میانگین سنی در گروه اول $60/2 \pm 6/8$ و در گروه دوم $58/6 \pm 6/3$ بود. بین دو گروه مورد مطالعه از نظر سطح تحصیلات، شغل، میانگین مصرف مواد لبنی روزانه، فعالیت بدنی در هفته، سالهای پس از یائسگی، BMI، سابقه یائسگی زودرس، بیماریهای زمینه ای و داروهای مورد مصرف و توزیع BMD نواحی لومبار و فمور در حالت پایه، تفاوت معنی داری وجود نداشت که نشانه randomization

خوب نمونه ها بوده است. افزایش BMD نواحی مختلف در پایان مطالعه نشاندهنده تاثیر هر دو دارو بر بیماران بوده و بین دو گروه دارویی اختلاف معنی داری وجود نداشت ($P\text{-value} > 0.05$).

نتیجه گیری: در ارزیابی BMD نواحی مختلف مشاهده شد اثر دو دارو یکسان بوده و با توجه به مشابه بودن نمونه ها در حالت پایه پیشنهاد می شود تجویز داروی ایرانی به پزشکان و خرید آن به بیماران توصیه گردد تا از هزینه های اضافی برای بیمار و واردات دارو اجتناب شود.

واژه های کلیدی: استئوپروز، BMD، Alenate، Osteofos

تعداد کلمات متن چکیده: ۳۳۶

(Abstract)

Golestan University of Medical Sciences

Research Division

Title: Effect of alendronate on postmenopausal Iranian women after long-term administration of two different commercial formulations: a randomized double blind trial.

Author:

Email address:

Colleagues:

Introduction and aims: Osteoporosis is the most common metabolic bone disease, affecting about 40% of women aged over 50. This study aimed to compare the efficacy of the less pricey Alenate (Iranian version of Alendronate) with the Indian version (Osteofos) in postmenopausal women of Gorgan city during 2006-2008.

Methods and materials: 147 postmenopausal women diagnosed with osteoporosis were enrolled in this double blind study. The demographic data, past medical history, drug history along with the BMD values at the lumbar and femoral regions were recorded at the baseline. Patients were divided into two groups by block balanced randomization method to receive weekly Alenate 70 mg and Osteofos 70mg. They were then followed by a rheumatologist every three months for 18 months. BMD values were re-measured after 18 months with the same device.

Results: The mean age of the patients was 60.2 ± 6.8 years for the first group and 58.6 ± 6.3 for the second group. There was no significant difference between two groups in education level, job, daily dairy consumption, weekly engagement in physical activity, BMI, postmenopausal years, history of early menopause, past medical history, drug history, and BMD values at lumbar and femoral regions at baseline. There was no significant difference

between the increase noted in BMD values of the two groups following the consumption of the drugs (P-value>0.05).

Conclusion: The changes in BMD values observed in this trial showed that Alenate can be a less pricey alternative for osteofos in treating osteoporosis.

Key words: Osteoporosis, BMD, Alenate, Osteofos, Alendronate

Word count: 244

فصل اول

مقدمه و بیان مسأله:

استئوپوروز^۱ (پوکی استخوان)، شایع ترین اختلال متابولیسم استخوان و مواد معدنی است که تقریباً در ۴۰٪ زنان بالای ۵۰ سال دیده می شود (۱). این بیماری با کاهش تراکم استخوان و از دست رفتن کیفیت ریزساختار استخوان شناخته میشود که خود منجر به افزایش خاصیت شکنندگی استخوان و افزایش خطر شکستگی می شود (۲). سازمان جهانی بهداشت (WHO) پوکی استخوان را بصورت کاهش تراکم استخوان به میزان ۲/۵ انحراف معیار کمتر از متوسط حداکثر تراکم استخوانی در افراد جوان، تعریف کرده است (۳).

عارضه مهم پوکی استخوان، شکستگی پاتولوژیک است که در برخی موارد می تواند کشنده باشد. شکستگی های لگن، و خیم ترین عارضه پوکی استخوان بوده که میزان مرگ و میر آن در سال اول بیش از ۲۰٪ می باشد و بیش از نیمی از بیماران مبتلا به این شکستگی ها قادر به بازگشت به حالت ایستاده قبلی نبوده و در باقیمانده عمر خود، دچار درجاتی از ناتوانی خواهند بود. برخلاف بسیاری از بیماری های مزمن دیگر که علائم و نشانه های متعدد دارند، پوکی استخوان یک بیماری « خاموش » است، تا زمانیکه شکستگی ایجاد شود. تشخیص پوکی استخوان، معمولاً بدنبال یک شکستگی حاد بالینی یا انجام تست سنجش تراکم استخوان مسجل می شود و عکس های پرتو نگاری، شاخص خوبی برای تشخیص نمی باشد. بهترین روش برای سنجش تراکم مواد معدنی استخوان، استفاده از جذب سنجی دوگانه انرژی اشعه x (DXA) می باشد، زیرا بالاترین دقت و صحت را داراست (۱). این روش به عنوان استاندارد طلایی تشخیص پوکی استخوان تعیین شده است و هر گونه کاهش تراکم استخوان، که بوسیله روش های دیگر رادیولوژیک یافت شود، باید با این روش تایید شود.

امروزه روش های پیشگیری و درمانی مختلفی در دسترس بوده یا در حال ارائه هستند که شامل روشهای دارویی و غیر دارویی است تا با حفظ تراکم استخوان، از بروز شکستگی های پاتولوژیک جلوگیری شود (۴). کلسیم و ویتامین D، هرگز نباید به تنهایی، به عنوان رژیم دارویی برای درمان پوکی استخوان بکار روند، اگرچه در کنار هر دارویی که به عنوان درمان پوکی استخوان بکار رود، مصرف کلسیم و ویتامین D کافی، در رژیم غذایی یا بصورت مکمل، ضروری است (۵). به طور کلی بیسفسفونات ها، داروهای خط اول درمان پوکی استخوان در زنان یائسه هستند، بویژه آنها که سابقه قبلی پوکی استخوان را دارند. آلدرونیف (10 mg روزانه یا 70 mg یکبار در هفته)، مناسب ترین دارو در زنان مبتلا به پوکی استخوان است (۶). آلدرونیف به میزان 5 mg در روز یا 35 mg یکبار در هفته، برای پیشگیری از پوکی استخوان و به میزان 10 mg روزانه یا

70 mg یکبار در هفته، برای درمان پوکی استخوان تجویز می شود. آلدرونیت برای درمان مردان و بیماران مبتلا به پوکی استخوان ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها نیز، تأیید شده است.

یکی از روش های پایش درمان، انجام آزمون سنجش تراکم استخوان در فواصل مناسب است. این مسئله مهم است زیرا، حدوداً در یک ششم از زنانی که استروژن یا آلدرونیت می گیرند، پدیده کاهش تراکم استخوان ادامه می یابد و پیگیری درمان، باعث یافتن این موارد و رویکرد مناسب، در ادامه درمان این دسته از بیماران میگردد (۷). از این رو تکرار آزمون سنجش تراکم استخوان در بیماران استئوپوروتیک، بعد از ۱-۲ سال از شروع درمان، توصیه می شود. زیرا اگر علیرغم درمان، باز هم کاهش معناداری به میزان ۳-۵٪ در طول یکسال، در تراکم استخوان افراد دیده شود، درمان باید مورد بازبینی قرارگیرد (۸).

آلدرونیت، یکی از داروهای تایید شده توسط FDA برای پیشگیری و درمان پوکی استخوان می باشد و اثر آن بر افزایش تراکم استخوان و کاهش شکستگی به اثبات رسیده است. آلدرونیت به میزان 10 mg روزانه یا 70 mg یکبار در هفته، برای درمان پوکی استخوان تجویز می شود (۱). مصرف نوع هفتگی آلدرونیت (70 mg)، عوارض کمتری داشته در حالیکه از اثربخشی آن کاسته نمی شود (۱۷). مطالعات متعددی اثربخشی این دارو در افزایش توده استخوانی را نشان داده اند.

در مطالعه ای که توسط Liberman و همکارانش در سالهای ۱۹۹۳ - ۱۹۹۰ در چند مرکز در ایالات متحده آمریکا، استرالیا، کانادا، اروپا، اسرائیل، مکزیک، نیوزلند و آمریکای شمالی انجام گرفت، نشان داده شد که مصرف که آلدرونیت به میزان 10 mg در روز برای یک دوره ۳ ساله در مقایسه با دارونما با افزایش چشمگیر توده استخوانی در مهره های کمری ($0.4 \pm 0.8\%$)، در گردن استخوان فمور ($0.5 \pm 0.9\%$)، در تروکانتر فمور ($0.6 \pm 0.7\%$) و در کل بدن ($0.3 \pm 0.2\%$) (برای همگی $P < 0.001$) همراه بوده است. آنها مشاهده کردند که درمان با آلدرونیت، بطور پیشرونده ای، BMD را در ستون مهره ها، لگن و کل بدن افزایش داده و بروز شکستگی ها، دفرمیت های مهره ای و کاهش قد را، در این بیماران کاهش داده است. همچنین آنها دریافتند، درمان با آلدرونیت 10 mg در روز بطور مداوم، بیشترین کارایی را داشته و بهتر تحمل میشود و در نتیجه دوز مطلوب برای درمان پوکی استخوان در خانم های یائسه می باشد (۹).

Greenspan و همکاران، در مطالعه ای در ایالات متحده آمریکا و چند مرکز دیگر، کارآیی و ایمنی دوره درمانی ۲ ساله با آلدرونیت را در ۳۲۷ خانم مسن مبتلا به پوکی استخوان ساکن در آسایشگاه های سالمندان بررسی نموده و مشاهده کردند که، آلدرونیت، افزایش قابل ملاحظه ای در BMD بیماران ایجاد نموده است، بطوریکه اختلاف BMD در گروهی که آلدرونیت به میزان 10 mg در روز گرفته بودند، نسبت به دارونما، در پایان ۲۴ ماه، در ناحیه مهره ها 0.4% و در گردن استخوان ران 0.4% بوده است (۱۰).

Saag و همکاران، در مطالعه ای در ایالات متحده آمریکا و ۱۵ کشور دیگر، اثر آلدرونیت با دوزهای 5 mg و 10 mg در روز را با دارونما در دوره ای ۴۸ هفته ای، بر دانسیته معدنی استخوان ۴۷۷ مرد و زن تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید بررسی نموده و مشاهده کردند که میانگین افزایش BMD در مهره های کمری، برای آلدرونیت با دوز 5 mg در روز $0.3 \pm 0.1\%$ و برای آلدرونیت با دوز 10 mg در روز $0.3 \pm 0.9\%$ (برای هر دو $P < 0.001$) بوده است. در حالیکه BMD در موارد استفاده از دارونما $0.3 \pm 0.4\%$ کاهش یافته بود. آنها نتیجه گرفتند که آلدرونیت دانسیته معدنی استخوان را در بیماران تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید افزایش می دهد (۱۱). در مطالعه دیگری که اثر آلدرونیت ۲/۵ و ۵ میلی گرمی را با دارونما، در دوره ای ۲ ساله، بر BMD 1174 خانم یائسه زیر ۶۰ سال در چند مرکز در آمریکا و اروپا، بررسی نموده و مشاهده کردند در خانم هایی که دارونما گرفته بودند، BMD در تمامی قسمت ها کاهش یافت در حالیکه در مورد آلدرونیت با دوز 5 mg در روز، BMD به میزان $0.2 \pm 0.5\%$ در مهره های کمری، $0.1 \pm 0.9\%$ در لگن و $0.1 \pm 0.7\%$ در کل بدن (برای همگی $P < 0.001$) افزایش یافت. آنها نتیجه گرفتند که آلدرونیت، می تواند از کاهش تراکم استخوان، در خانم های یائسه زیر ۶۰ سال جلوگیری کند (۱۲). در مطالعه دیگری بر روی ۶۵ خانم یائسه آمریکایی با نژاد آفریقایی Bell و همکارانش افزایش BMD در مهره های کمری $0.7 \pm 0.6\%$ ، در گردن فمور $0.1 \pm 0.4\%$ ، در تروکانتر فمور $0.6 \pm 0.4\%$ ، در کل لگن $0.7 \pm 0.4\%$ و در کل بدن $0.4 \pm 0.2\%$ را در پایان سال دوم در گروهی که آلدرونیت با دوز 10 mg در روز گرفته بودند، را در مقایسه با آنهایی که دارونما دریافت نموده بودند، مشاهده نمودند. آنها نتیجه گرفتند که در خانم های یائسه آمریکایی با نژاد آفریقایی مبتلا به پوکی استخوان مصرف آلدرونیت با دوز 10 mg در روز به مدت ۲ سال، BMD را در مهره های کمری، لگن و کل بدن افزایش داده و همچنین این دارو به خوبی توسط بیماران تحمل می شود (۱۳).

Tonino و همکاران، طی مطالعه ای در ایالات متحده آمریکا بر روی ۲۳۵ زن یائسه مبتلا به پوکی استخوان مشاهده کردند که درمان مداوم با آلدرونیت با دوز 10 mg در روز برای مدت ۷ سال BMD را در مهره های کمری به میزان $0.4 \pm 0.1\%$ نسبت به سطح پایه افزایش داد و آنها نتیجه گرفتند که درمان طولانی مدت با آلدرونیت، به خوبی توسط بیماران تحمل شده و موثر می باشد و اینکه افزایش در دانسیته استخوانی مهره ها، حداقل به مدت ۷ سال ادامه می یابد (۱۴). در اصفهان نیز دکتر ابراهیم زاده و همکاران اثر درمان ترکیبی با آلدرونیت (Osteofos®)، کلسیم و ویتامین D، همراه با ورزش منظم را در ۴۷ بیمار مبتلا به عوارض پوکی استخوان بررسی کرده و مشاهده کردند که BMD بیماران، بعد از مدت $1/28 \pm 12/7$ ماه درمان در نواحی لگن و مهره ها به ترتیب $0.22 \pm 0.29\%$ و $0.86 \pm 0.26\%$ افزایش معنی دار نشان داد. در مورد T-Score، این

مقادیر به ترتیب $0.36 \pm 0.84\%$ و $0.3 \pm 0.125\%$ افزایش معنی دار نشان داد که بیانگر اثر بخشی آلدرونیت (Osteofos®) همراه با کلسیم و ویتامین D در درمان پوکی استخوان بود (۱۵).

Ho و همکاران، طی مطالعه ای بر روی ۵۸ خانم یائسه چینی مبتلا به پوکی استخوان مشاهده کردند که درمان با آلدرونیت با دوز ۷۰ mg یکبار در هفته به مدت ۱ سال، افزایش قابل توجهی در BMD بیماران، به میزان 0.6% در مهره ها، 0.5% در گردن فمور و 0.3% در کل لگن ایجاد کرده است، در حالیکه تغییر قابل ملاحظه ای در مقادیر BMD گروهی که فقط کربنات کلسیم دریافت کرده بودند، ایجاد نشد (تغییرات BMD در این گروه به میزان 0.4% افزایش در مهره ها، 0.2% کاهش در گردن استخوان فمور و 0% در کل لگن بود). آنها همچنین مشاهده کردند که رژیم درمانی با آلدرونیت ۷۰ mg یکبار در هفته بخوبی توسط بیماران تحمل شده و عوارض جانبی قابل ملاحظه ای ایجاد نمی نماید (۱۶). «گروه مطالعاتی آلدرونیت یکبار در هفته» در ۶۳ مرکز در ۱۴ کشور دنیا کارآیی و تحمل پذیری درمان با آلدرونیت با دوز ۷۰ mg یکبار در هفته، آلدرونیت با دوز ۳۵ mg دوبار در هفته و آلدرونیت با دوز ۱۰ mg روزانه را بر ۱۲۵۸ خانم یائسه مبتلا به پوکی استخوان (تایید شده با دانسیتومتری استخوانی $T\text{-Score} \leq -2.5$) مقایسه نموده و مشاهده کردند که میانگین افزایش BMD بعد از ۱۲ ماه درمان در مهره های کمری در گروه اول (۷۰ mg یکبار در هفته) 0.5% ، در گروه دوم (۳۵ mg دوبار در هفته) 0.2% و در گروه سوم (۱۰ mg روزانه) 0.4% بود. میانگین افزایش BMD در کل لگن، گردن فمور، تروکانتر و در کل بدن، در هر ۳ رژیم دارویی، مشابه بود. همچنین آنها مشاهده کردند که هر سه رژیم دارویی بخوبی توسط بیماران تحمل شده و بروز عوارض جانبی دستگاه گوارش فوقانی تقریباً در هر سه گروه مشابه بوده ولی این عوارض و مشکلات مروی در گروهی که آلدرونیت ۱ بار در هفته (۷۰ mg) می گرفتند، در مقایسه با گروهی که ۱۰ mg روزانه دریافت می کردند، کمتر و خفیف تر بود. آنها نتیجه گرفتند که آلدرونیت با دوز ۷۰ mg یکبار در هفته، برای بیماران راحتی بیشتر، عوارض کمتر و پذیرش بیشتری را فراهم می کند، در حالیکه از نظر اثر درمانی، مشابه با دوز روزانه آلدرونیت است (۱۷).

در ایران نه تنها قرصهای آلدرونات در دوزهای مختلف وجود دارد بلکه این داروها ساخت کشورهای مختلف می باشند. Alenate، آلدرونیتی است که توسط لابراتوار داروسازی دکتر عبیدی در داخل کشور با قیمتی بسیار ارزان تر از نمونه خارجی (Osteofos® که توسط شرکتی هندی بنام سیپلا تولید می شود) تولید می شود که قرص های ۵، ۱۰، ۳۵ و ۷۰ میلی گرمی دارد. با توجه به اینکه این دارو چند سالی است توسط شرکت های دارویی داخل کشور نیز، با قیمتی بسیار ارزان تر تولید می شود و از آنجا که تا کنون مطالعه ای جهت بررسی میزان اثر بخشی این دارو در افزایش تراکم معدنی استخوان بیماران و مقایسه آن با نمونه خارجی، صورت نگرفته است، بر آن شدیم تا طی مطالعه ای، اثرات درمانی دو داروی Alenate®

(آلندرونیت ایرانی) و Osteofos® (آلندرونیت خارجی) را، در افزایش تراکم معدنی استخوان خانم های یائسه مبتلا به پوکی استخوان مقایسه نماییم تا در صورت مشابه بودن میزان اثر بخشی آنها، از تجویز نمونه خارجی آن (Osteofos®) و تحمیل هزینه بالای مصرف آن بر بیمار، توسط پزشکان، اجتناب گردد و در صورت چندان مؤثر نبودن داروی ایرانی، با توجه به طولانی بودن دوره درمان و خطر شکستگی و عوارض ناشی از آن، از اتلاف زمان در درمان این بیماران اجتناب گردد.

اهداف

هدف اصلی :

- مقایسه اثر درمانی داروی Alenate® (آلندرونیت ایرانی) با Osteofos® (آلندرونیت خارجی) در افزایش تراکم معدنی استخوان خانم های یائسه مبتلا به استئوپوروز (گراگان ۸۷-۱۳۸۵)

اهداف اختصاصی :

- تعیین میزان اثربخشی داروی Alenate® ، در افزایش تراکم معدنی استخوان خانم های یائسه مبتلا به استئوپوروز (گراگان ۸۷-۱۳۸۵)
- تعیین میزان اثربخشی داروی Osteofos®، در افزایش تراکم معدنی استخوان خانم های یائسه مبتلا به استئوپوروز (گراگان ۸۷-۱۳۸۵)
- تعیین تفاوت بین افزایش تراکم معدنی استخوان، بدنبال درمان با Osteofos® و Alenate® در خانم های یائسه مبتلا به استئوپوروز (گراگان ۸۷-۱۳۸۵)
- تعیین تفاوت بین افزایش تراکم معدنی استخوان، بدنبال درمان با Osteofos® و Alenate®، برحسب متغیرهای مخدوش کننده احتمالی (مانند BMI و متوسط فعالیت فیزیکی)

فرضیات یا سؤالات اساسی تحقیق :

- میزان اثربخشی دو داروی Alenate® (آلندرونیت ایرانی) و Osteofos® (آلندرونیت خارجی) در افزایش تراکم معدنی استخوان خانم های یائسه مبتلا به استئوپوروز، تفاوتی ندارد.

هدف کاربردی:

در صورت تشابه اثربخشی داروی Alenate® (آلندرونات ایرانی) با Osteofos® (آلندرونات خارجی) در افزایش تراکم معدنی استخوان خانم های یائسه مبتلا به استئوپوروز، این دارو می تواند جایگزین داروی Osteofos در درمان بیماران گردیده و آنها را از صرف هزینه درمانی بالای ناشی از این دارو، نجات دهد . (جایگزینی آلندرونات تولیدی داخل کشور با محصول مشابه ساخت خارج)

فصل دوم

مواد و روش اجرای تحقیق:

نوع مطالعه :

کارآزمایی بالینی (Clinical trial) با طرح موازی (Parallel design) از نوع Double equivalence trial بصورت Double blind

جمعیت مورد مطالعه :

خانم های یائسه ای که تشخیص پوکی استخوان در آنها، از طریق دانسیتومتری استخوانی به روش DXA، تایید شده (۲/۵-
T-Score) و با توجه به شرح حال آنها، علل ثانویه پوکی استخوان در آنها رد شده

حجم نمونه و روش نمونه گیری :

حجم نمونه:

حجم نمونه Equivalence trial از فرمول زیر محاسبه شد :

$$n = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{d^2}$$

در این فرمول δ^2 و δ^2 به ترتیب واریانس اثر درمانی دو دارو می باشد. خطای نوع اول $\alpha = 0.05$ و خطای نوع دوم 0.1 $\beta =$ در نظر گرفته شد. d نیز مقدار اختلافی است که حداکثر تفاوت قابل قبول در اثرات درمانی دو دارو می باشد.
با توجه به منابع شماره ۱۱ و ۱۲ مقادیر انحراف معیار اثرات درمانی روی افزایش دانسیته معدنی استخوان ناحیه کمری در دو گروه بصورت مساوی و برابر با 0.3 در نظر گرفته شد. حداکثر تفاوت قابل قبول در اثرات درمانی دو دارو نیز 0.2 در نظر گرفته شد.

بنابراین :

در هر گروه به حدود ۶۰ بیمار نیاز داشتیم که با احتساب loss to follow up برای ۱/۵ سال به میزان ۲۵٪ جمعاً به ۷۵ نمونه در هر گروه نیاز داشتیم.

روش نمونه گیری :

محل انتخاب نمونه ها : بیماران مراجعه کننده به مرکز سنجش تراکم استخوان گلستان واقع در مطب دکتر مهرداد آقایی (فوق تخصص روماتولوژی)

روش نمونه گیری : غیر احتمالی آسان

متد Randomization, Block balanced Rand بود که با بلوک های ۴ تایی ABBB, ABAB, ABBA, BBAA, BAAB, BABA که به ترتیب با شماره های ۱ تا ۶ مشخص شده بود و با انتخاب اعداد از جدول اعداد تصادفی، ترتیب تخصیص دو نوع دارو، مشخص شد.

روش جمع آوری داده ها

BMD و T-Score بیماران در زمان تشخیص و پیش از شروع درمان همراه با اطلاعاتی مانند سن، وزن، قد، میزان تحصیلات، متوسط فعالیت فیزیکی در هفته، متوسط مصرف لبنیات و سابقه ناراحتی های گوارشی در پرونده اطلاعات بیماران ثبت شد. نکات مهمی مانند استفاده صحیح و مرتب از داروها، میزان فعالیت فیزیکی در هفته، متوسط مصرف لبنیات، عوارض جانبی احتمالی و نحوه برخورد با آن، در ویزیت های سه ماهه بیماران، توسط روماتولوژیست اضافه خواهد شد. پس از دوره درمانی ۱۸ ماهه، BMD و T-Score بدست آمده از دانسیتومتری استخوانی مجدد نیز ثبت شد.

روش اجرای طرح

خانم های یائسه ای که تشخیص پوکی استخوان در آنها، از طریق دانسیتومتری استخوانی به روش DXA با دستگاه هولوزیک، تایید شده ($\text{Score} \leq -2.5$) و با توجه به شرح حال آنها، علل ثانویه پوکی استخوان در آنها رد شده بود، وارد مطالعه شدند. سن، وزن، قد، میزان تحصیلات، متوسط مصرف لبنیات، متوسط فعالیت فیزیکی در هفته و سابقه ناراحتی های گوارشی به همراه BMD و T-Score در مهره های کمری و استخوان فمور، قبل از شروع درمان، در پرونده بیماران ثبت شد. تمامی بیماران به انجام ورزش های مناسب مانند پیاده روی (حداقل ۳ بار در هفته و هر بار بمدت ۳۰ دقیقه)، داشتن رژیم

غذایی غنی از نظر کلسیم و قطع مصرف سیگار توصیه شدند. برای تمامی بیماران، کربنات کلسیم 1000 mg در روز، ویتامین D3 (IU 50000) هفته ای یکبار تا ۳ ماه سپس ماهی ۱ عدد) و آلدرونیت 70 mg یک عدد در هفته، تجویز شد. نحوه صحیح استفاده از داروها، تداخلات دارویی و عوارض احتمالی داروها، به بیماران آموزش داده شد. جهت تخصیص نوع ایرانی یا خارجی داروی آلدرونیت به هر یک از بیماران، جمعیت مورد مطالعه با متد Block balanced randomization به دو گروه A و B تقسیم شده و دارو در پاکت های A و B بسته بندی و به بیماران داده شد. مطالعه بصورت Double blind طراحی شده طوریکه بیمار و پزشک ارزیابی کننده درمان، از نوع داروی آلدرونیت (® Osteofos یا ® Alenate)، مطلع نباشند. پیگیری بیماران، در فواصل ۳ ماهه، در نظر گرفته شده است از اینرو هر بار داروها، به اندازه دوره ای ۳ ماهه به بیماران داده شده و از آنها خواسته شد، هر ۳ ماه یکبار، جهت اطمینان از مصرف مرتب و صحیح داروها، انجام ورزش منظم و بررسی عوارض احتمالی، جهت ویزیت توسط روماتولوژیست، مراجعه نمایند. پس از ۱۸ ماه از شروع درمان، جهت پایش، برای بیماران دانسیتومتری استخوانی با روش و دستگاهی مشابه قبل، انجام شد و BMD و T-Score حاصله در پرونده آنها ثبت شد.

ملاحظات اخلاقی

در شروع مطالعه برای تمامی بیماران در رابطه با این پژوهش توضیح داده شد و ورود هر بیمار به این طرح مشروط به رضایت شخصی وی بود. هر دو گروه از بیماران تحت مطالعه، تحت درمان های استاندارد و تایید شده برای پوکی استخوان قرار گرفتند. به بیماران نحوه صحیح استفاده از داروها و عوارض احتمالی آنها گفته شده و توصیه شد در صورت ایجاد عوارض، به روماتولوژیست ارزیابی کننده درمان مراجعه کنند.

تمامی بیماران در فواصل ۳ ماهه، جهت اطمینان از استفاده صحیح و مرتب داروها، انجام فعالیتهای فیزیکی مناسب، مصرف مقادیر کافی لبنیات، سابقه ایجاد عوارض جانبی احتمالی و انجام اقدام مناسب تشخیصی و درمانی مقتضی در صورت ایجاد عوارض، توسط روماتولوژیست ویزیت شدند. هزینه کلیه داروها، ویزیت های دوره ای، سنجش تراکم استخوان پس از دوره درمانی ۱/۵ ساله و کلیه هزینه های تشخیصی و درمانی عوارض جانبی احتمالی در بیماران (مانند آندوسکوپی و ...)، بعهده منبع تأمین اعتبار طرح تحقیقاتی بود و بیماران هیچ مبلغی بابت هر یک از این خدمات پرداخت نمودند.

از آنجا که مطالعه بصورت Double blind طراحی شده بود، ترتیب تخصیص دو نوع داروی ® Osteofos و ® Alenate، بدون آگاهی بیمار و پزشک ارزیابی کننده درمان صورت گرفت. تمامی اطلاعات کسب شده از بیماران، نزد محقق محرمانه تلقی شده و اصول رازداری تحقیقاتی رعایت شد.

روش تجزیه و تحلیل داده ها

مقایسه اثرات درمانی دو نوع دارو ، با استفاده از آزمون T test (در صورت نرمال بودن توزیع داده ها) بین BMD و T-Score دو گروه انجام شد. در صورتیکه توزیع متغیرهای مربوطه نرمال نبود، از آزمون ناپارامتری U-Mann Witney استفاده شد. به منظور کنترل نقش متغیرهای مخدوش کننده احتمالی، از روش Multiple Linear Regression استفاده شد. سطح معنی داری کلیه آزمون ها ، 0.05 و نرم افزار مورد استفاده، SPSS ver 16 بود.

مشکلات و محدودیت ها

عدم پیگیری بیماران: برای مقابله با این مسئله، شماره تلفن و آدرس بیماران، در آغاز طرح ثبت شد. منشی طرح موظف بود با بیمارانی که در زمان مقرر مراجعه نکرده اند تماس گرفته و علت عدم پیگیری آنها را بررسی نماید و در صورت صلاحدید استاد مشاور روماتولوژی، منشی طرح مجاز بود حداکثر در سه نوبت غیر متوالی، داروی بیماران را از طریق پست ارسال نماید. ایجاد عارضه در بیماران : هزینه کلیه اقدامات تشخیصی (مثل آندوسکوپی) و درمانی (دارویی) بیماران، در صورت ایجاد عوارض جانبی احتمالی، در بودجه طرح در نظر گرفته شده و بیماران هیچ مبلغی را بابت آن، پرداخت نکردند.

یافته‌های پژوهش:

از ۱۴۷ بیمار که در این مطالعه مشارکت کردند تعداد ۷۳ نفر (۴۹/۷ درصد) در گروه A (Alenate) و تعداد ۷۴ نفر (۵۰/۳ درصد) در گروه B (Osteofos) قرار گرفتند. میانگین سن در گروه اول Alenate برابر 60.2 ± 6.8 و در گروه Osteofos $3/6 \pm 6/58$ بود. میانگین سن در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری با هم نداشت ($P\text{-value} = 0.13$). میانگین قد و وزن در گروه اول به ترتیب $153/51 \pm 5/10$ و $67/56 \pm 10/38$ و در گروه دوم به ترتیب $154/30 \pm 5/54$ و $12/57 \pm 72/16$ بود. میانگین BMI برای گروه اول $28/71 \pm 4/42$ و برای گروه دوم $30/31 \pm 5/10$ محاسبه شد. بین BMI این دو گروه اختلاف معناداری وجود داشت ($P\text{-value} = 0.04$). اما مدل رگرسیونی نشان داد این اختلاف بر BMD پس از مداخله تاثیر معناداری نداشت ($P\text{-value} = 0.93$).

فراوانی بیسوادی در گروه اول ۴۰ نفر (۵۴/۸ درصد) و در گروه دوم ۴۲ نفر (۵۶/۸ درصد) بود. بین میزان تحصیلات در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P\text{-value} = 0.69$). در گروه Alenate 72 نفر (۹۸/۶ درصد) و در گروه Osteofos 70 نفر (۹۵/۹ درصد) خانه دار بودند. بین انواع مشاغل در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معناداری دیده نشد ($P\text{-value} = 0.36$) (جداول ۴-۱ و ۴-۲).

در گروه اول میانگین مصرف شیر روزانه 0.59 ± 0.64 لیوان، میانگین مصرف ماست روزانه 0.47 ± 0.63 لیوان، میانگین مصرف پنیر روزانه 0.53 ± 0.44 قوطی کبریت و در گروه دوم به ترتیب 0.58 ± 0.61 ، 0.64 ± 0.38 ، 0.57 ± 0.37 بود. بین مصرف کل مواد لبنی روزانه در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی داری وجود نداشت ($P\text{-value} = 0.78$) (جدول ۴-۳). میانگین فعالیت بدنی در گروه Alenate برابر $19/82 \pm 7/84$ و برای گروه Osteofos برابر $21/36 \pm 9/16$ بوده است. در گروه اول تعداد ۵۲ نفر (۷۱/۲ درصد) پیاده روی هفتگی، ۱۹ نفر (۲۶/۰ درصد) فعالیت در حد کارهای منزل و ۲ نفر (۲/۷ درصد) بدون فعالیت بدنی و در حالی استراحت بودند. این مقادیر در گروه دوم به ترتیب ۴۴ نفر (۵۹/۵ درصد)، ۲۷ نفر (۳۶/۵ درصد) و ۳ نفر (۴/۱ درصد) بودند. بین میانگین فعالیت بدنی در دو گروه مورد مطالعه و نیز نوع فعالیت ها در دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت (به ترتیب $P\text{-value} = 0.32$, $P\text{-value} = 0.28$) (جداول ۴-۴ و ۴-۵).

میانگین سالهای پس از یائسگی در گروه اول $12/6 \pm 7/6$ و در گروه دوم $11/3 \pm 7/9$ بود. سابقه یائسگی زودرس (زیر ۴۵ سال) ۲۲ نفر (۳۰/۱ درصد) در گروه اول و ۱۸ نفر (۲۴/۷ درصد) بوده است. بین سالهای پس از یائسگی و سابقه یائسگی

زودرس در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معناداری وجود نداشت (به ترتیب $P\text{-value} = 0.32$, $P\text{-value} = 0.46$) (جدول ۴-۶).

از نظر مصرف سابقه مصرف داروها و اختلاف آنها در دو گروه مورد مطالعه، مصرف آگونیست ها یا آنتاگونیست های GnRH در گروه اول ۱ (۱/۴ درصد) و در گروه دوم صفر ($P\text{-value} = 0.31$)، لووتیروکسین به ترتیب ۴ (۵/۵ درصد) و ۷ (۹/۵ درصد) ($P\text{-value} = 0.36$)، مدروکسی پروژسترون

به ترتیب صفر و ۱ (۱/۴ درصد) ($P\text{-value} = 0.32$)، داروهای سایتوتوکسیک مثل دیو- پرورا به ترتیب صفر و ۱ (۱/۴ درصد) ($P\text{-value} = 0.32$) و سایر داروها به ترتیب ۱۸ (۲۴/۷ درصد) و ۱۲ (۱۶/۲ درصد) ($P\text{-value} = 0.20$) بوده و سابقه مصرف گلوکوکورتیکوئید، داروهای ضد تشنج، داروهای ضد بارداری خوراکی، هپارین یا وارفارین و سیکلوسپورین در هر دو صفر بوده است. بین سوابق مصرف داروها در دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت (جدول ۴-۷).

از نظر سابقه بیماریهای قبلی و اختلاف آنها در دو گروه مورد مطالعه، سابقه دیابت شیرین نوع I در گروه اول ۷ (۹/۶ درصد) و در گروه دوم ۲ (۲/۷ درصد) ($P\text{-value} = 0.82$)، تالاسمی به ترتیب ۱ (۱/۴) و صفر ($P\text{-value} = 0.32$)، بیماریهای مزمن کلیه به ترتیب ۱ (۱/۴ درصد) و ۱ (۱/۴ درصد) ($P\text{-value} = 0.99$)، بیماریهای مزمن کبد به ترتیب ۱ (۱/۴ درصد) و صفر ($P\text{-value} = 0.31$)، دیس پپسی به ترتیب ۲ (۲/۷ درصد) و ۱ (۱/۴ درصد) ($P\text{-value} = 0.55$)، ریفلاکس به ترتیب ۲۰ (۲۷/۴ درصد) و ۲۱ (۲۸/۴ درصد) ($P\text{-value} = 0.89$) بوده است. سابقه آرتريت روماتوئید، پرکاری تیروئید، سندرم سوجذب (سلیاک و کرون)، هیپوگنادیسم، هموفیلی، پرکاری پاراتیروئید و دمانس در هر دو گروه صفر بوده است. بین سوابق ابتلا به بیماریهای زمینه ای در دو گروه اختلاف معناداری وجود نداشت (جدول ۴-۸).

از نظر فراوانی سابقه شکستگی های پاتولوژیک در دو گروه مورد مطالعه، شکستگی مچ دست در گروه اول ۶ (۸/۲ درصد) و در گروه دوم ۲ (۲/۷ درصد)، هیپ به ترتیب صفر و ۱ (۱/۴ درصد)، زانو به ترتیب ۱ (۱/۴) و صفر، و سایر شکستگی ها به ترتیب ۴ (۵/۵ درصد) و ۲ (۲/۷ درصد) بوده است. همچنین در گروه اول ۶۲ نفر (۸۴/۹ درصد) و در گروه دوم ۶۹ (۹۳/۲ درصد) سابقه شکستگی پاتولوژیک نداشتند (جدول ۴-۹).

در بررسی توزیع BMD نواحی مختلف کمری (Lumbar) در ابتدای مطالعه و پس از مداخله، میانگین L1 قبل از مداخله در گروه اول 0.10 ± 0.55 و در گروه دوم 0.10 ± 0.50 و پس از مداخله به ترتیب 0.11 ± 0.63 و 0.98 ± 0.64 بود. تفاوت BMD ناحیه L1 پس از مداخله در دو گروه معنی دار نبود ($P\text{-value} = 0.57$). میانگین L2 قبل از مداخله به ترتیب 0.88 و 0.64 ± 0.10 و پس از آن به ترتیب 0.13 ± 0.71 و 0.73 ± 0.10 برای دو گروه بود. بین BMD ناحیه L2 در

دو گروه پس از مداخله اختلاف معنی داری وجود نداشت ($P\text{-value} = 0.49$). میانگین L3 پیش از مداخله 0.10 ± 0.70 در گروه اول و 0.11 ± 0.69 در گروه دوم و پس از مداخله به ترتیب 0.12 ± 0.79 و 0.11 ± 0.78 بوده است. تفاوت BMD ناحیه L3 پس از مداخله در دو گروه معنی دار نبود ($P\text{-value} = 0.48$). میانگین L4 پیش از مداخله به ترتیب 0.11 ± 0.73 و 0.11 ± 0.72 و پس از آن به ترتیب 0.12 ± 0.83 و 0.12 ± 0.83 بود. بین BMD ناحیه L4 در دو گروه پس از مداخله اختلاف معنی داری وجود نداشت ($P\text{-value} = 0.68$). میانگین کل ناحیه کمری در دو گروه قبل از مداخله به ترتیب 0.81 ± 0.66 و 0.95 ± 0.66 و پس از مداخله به ترتیب 0.98 ± 0.75 و 0.92 ± 0.75 بوده است. BMD کل ناحیه کمری پس از مداخله تفاوت معنی داری در دو گروه نداشت ($P\text{-value} = 0.72$) (جدول ۴-۱۰). توزیع BMD نواحی Femur قبل از مداخله، در ناحیه Neck به ترتیب 0.10 ± 0.70 در گروه اول و 0.08 ± 0.70 در گروه دوم و پس از مداخله به ترتیب 0.86 ± 0.71 و 0.72 ± 0.72 بود. بین BMD ناحیه Neck در دو گروه پس از مداخله اختلاف معنی داری وجود نداشت ($P\text{-value} = 0.90$). در ناحیه Trochantric پیش از مداخله به ترتیب 0.81 ± 0.51 و 0.68 ± 0.53 و پس از آن به ترتیب 0.83 ± 0.58 و 0.61 ± 0.57 در دو گروه بوده است. تفاوت BMD ناحیه Trochantric پس از مداخله در دو گروه معنی دار نبود ($P\text{-value} = 0.58$). در ناحیه Intertrochantric پیش از مداخله 0.11 ± 0.91 در گروه اول و 0.13 ± 0.92 در گروه دوم و پس از آن به ترتیب 0.10 ± 0.94 و 0.15 ± 0.92 بود. بین BMD ناحیه Intertrochantric در دو گروه پس از مداخله اختلاف معنی داری وجود نداشت ($P\text{-value} = 0.42$). BMD کل ناحیه Femur قبل از مداخله 0.93 ± 0.77 در گروه اول و 0.97 ± 0.78 در گروه دوم و پس از آن به ترتیب 0.74 ± 0.80 و 0.72 ± 0.80 بوده است. BMD کل ناحیه Femur پس از مداخله تفاوت معنی داری در دو گروه نداشت ($P\text{-value} = 0.68$) (جدول ۴-۱۱).

توزیع BMD نواحی مختلف پیش و پس از مطالعه نشان دهنده تاثیر هر دو دارو بر بیماران بوده است. این توزیع در نمودارهای ۴-۹ نمایش داده شده است. میانگین تغییرات BMD در ناحیه کل لومبار پیش و پس از مطالعه به ترتیب 0.08 ± 0.66 و 0.10 ± 0.75 در گروه Alenate و 0.09 ± 0.66 و 0.09 ± 0.74 در گروه Osteofos و در ناحیه کل فمور به ترتیب 0.09 ± 0.76 و 0.07 ± 0.80 در گروه اول و 0.11 ± 0.78 و 0.07 ± 0.80 در گروه دوم بوده است (نمودار ۴-۱۰).

جدول ۴-۱: فراوانی میزان تحصیلات در دو گروه مورد مطالعه

گروه مطالعه تحصیلات		گروه آلدرونیت داخلی (n = ۷۳) Alenate		گروه آلدرونیت خارجی (n = ۷۴) Osteofos		کل	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
بیسواد		۴۰	۵۴/۸	۴۲	۵۶/۸	۸۲	۵۵/۸
زیردیپلم		۲۵	۳۴/۲	۲۰	۲۷/۰	۴۵	۳۰/۶
دیپلم		۷	۹/۶	۱۰	۱۳/۵	۱۷	۱۱/۶
لیسانس		۱	۱/۴	۲	۲/۷	۳	۲/۰
بالا تر از لیسانس		۰	۰	۰	۰	۰	۰
کل		۷۳	۱۰۰	۷۴	۱۰۰	۱۴۷	۱۰۰

جدول ۴-۲: فراوانی نوع مشاغل در دو گروه مورد مطالعه

گروه مطالعه شغل		گروه آلدرونیت داخلی (n = ۷۳) Alenate		گروه آلدرونیت خارجی (n = ۷۴) Osteofos		کل	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
خانه دار		۷۲	۹۸/۶	۷۰	۹۵/۹	۱۴۲	۹۷/۳
مربی تربیت بدنی		۰	۰	۱	۱/۴	۱	۰/۷
معلم بازنشسته		۱	۱/۴	۲	۲/۷	۳	۲/۱
کل		۷۳	۱۰۰	۷۳	۱۰۰	۱۴۶	۱۰۰

جدول ۳-۴ : فراوانی مصرف لبنیات روزانه در دو گروه مورد مطالعه

گروه آلندرونیت داخلی (Alenate) (n = ۷۳)				گروه آلندرونیت خارجی (Osteofos) (n = ۷۴)			
حداقل	حداکثر	میانگی	انحراف	حداقل	حداکثر	میانگی	انحراف
ل	ن	معیار	ل	ن	معیار	ل	ن
۰	۳	۰/۵۹	۰/۶۴	۰	۳	۰/۵۸	۰/۶۱
مصرف شیر روزانه به لیوان							
۰	۲	۰/۶۳	۰/۴۷	۰	۲	۰/۶۴	۰/۳۸
مصرف ماست روزانه به لیوان							
۰	۲	۰/۵۳	۰/۴۴	۰	۱	۰/۵۷	۰/۳۷
مصرف پنیر روزانه به قوطی کبریت							

جدول ۴-۴ : میانگین فعالیت بدنی در هفته به ساعت در دو گروه مورد مطالعه

گروه مورد مطالعه	تعداد	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار
گروه آلندرونیت داخلی (Alenate)	۷۳	۵	۴۲/۰۰	۱۹/۸۲	۷/۸۴
گروه آلندرونیت خارجی	۷۴	۰	۴۵/۰۰	۲۱/۳۶	۹/۱۶

جدول ۴-۵: فراوانی نوع فعالیت بدنی در دو گروه مورد مطالعه

نوع فعالیت	نوع داروی تجویزی		کل
	گروه Osteofos	گروه Alenate	
پیاپیاده روی	تعداد	۵۲	۹۶
	درصد	۷۱/۲	۶۵/۳
کار منزل	تعداد	۱۹	۴۶
	درصد	۲۶/۰	۳۱/۳
استراحت	تعداد	۲	۵
	درصد	۲/۷	۳/۴
کل	تعداد	۷۳	۱۴۷
	درصد	۱۰۰	۱۰۰

جدول ۴-۶: توزیع متغیرهای زمینه ای دیگر در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه Alenate Mean $\pm$ SD	گروه Osteofos Mean $\pm$ SD	آماره	Pvalue
سن	۶۰/۲ $\pm$ ۶/۸	۵۸/۶ $\pm$ ۶/۳	^t ۱/۵	۰/۱۳
BMI	۲۸/۷ $\pm$ ۴/۴	۳۰/۳ $\pm$ ۵/۱	^t ۲/۰۲	۰/۰۴
سالهای پس از یائسگی	۱۲/۶ $\pm$ ۷/۶	۱۱/۳ $\pm$ ۷/۹	χ^2 ۱/۰۱	۰/۳۲
بیسوادی (درصد)	۴۰ (۵۴/۸)	۴۲ (۵۶/۸)	χ^2 ۱/۴۶	۰/۶۹
شغل خانه داری (درصد)	۷۲ (۹۸/۶)	۷۰ (۹۴/۶)	χ^2 ۲/۰۲	۰/۳۶
سابقه یائسگی زودرس (درصد)	۲۲ (۳۰/۱)	۱۸ (۲۴/۷)	χ^2 ۰/۶۰	۰/۴۶

t: آماره بر اساس آزمون t محاسبه گردیده است.

χ^2 : آماره بر اساس آزمون Chi Square محاسبه گردیده است.

جدول ۴-۷: توزیع سابقه مصرف داروها در دو گروه مورد مطالعه

P _{value}	آماره	گروه Osteofos	گروه Alenate	متغیر
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
—	—	*	*	گلوکوکورتیکوئید
۰/۳۱	$\chi^2_{1/0.2}$	*	(۱/۴)۱	آگونیست ها یا آنتاگونیست های GnRH
۰/۳۶	$\chi^2_{0/84}$	(۹/۵)۷	(۵/۵)۴	لووتیروکسین
—	—	*	*	ضد تشنج
—	—	*	*	داروهای ضد بارداری خوراکی
—	—	*	*	هپارین / وارفارین
۰/۳۲	$\chi^2_{0/99}$	(۱/۴)۱	*	مدروکسی پروژسترون
۰/۳۲	$\chi^2_{0/99}$	(۱/۴)۱	*	داروهای سایتوتوکسیک مثل دیو- پرورا
—	—	*	*	سیکلوسپورین
۰/۲۰	$\chi^2_{1/0.1}$	(۱۶/۲)۱۲	(۲۴/۷)۱۸	سایر داروها

χ^2 : آماره بر اساس آزمون Chi Square محاسبه گردیده است.

جدول ۴-۸: توزیع سابقه بیماریهای زمینه ای در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه Alenate	گروه Osteofos	آماره	P _{value}
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		
آرتريت روماتويد	۰	۰	-	-
پرکاری تیروئید	۰	۰	-	-
دیابت شیرین نوع I	۷ (۹/۶)	۲ (۲/۷)	$\chi^2_{3/0.3}$	۰/۸۲
سندرم سوء جذب (سلیاک و کرون)	۰	۰	-	-
هیپوگنادیسم	۰	۰	-	-
هموفیلی	۰	۰	-	-
تالاسمی	۱ (۱/۴)	۰	$\chi^2_{1/0.2}$	۰/۳۲
پرکاری پاراتیروئید	۰	۰	-	-
بیماری های مزمن کلیه	۱ (۱/۴)	۱ (۱/۴)	$\chi^2_{0.001}$	۰/۹۹
بیماریهای مزمن کبد	۱ (۱/۴)	۰	$\chi^2_{1/0.2}$	۰/۳۱
دمانس	۰	۰	-	-
دیس پیسی	۲ (۲/۷)	۱ (۱/۴)	$\chi^2_{0.35}$	۰/۵۵
ریفلاکس	۲۰ (۲۷/۴)	۲۱ (۲۸/۴)	$\chi^2_{0.02}$	۰/۸۹

χ^2 : آماره بر اساس آزمون Chi Square محاسبه گردیده است.

جدول ۴-۹: فراوانی سابقه شکستگی های پاتولوژیک در دو گروه مورد مطالعه

محل شکستگی	گروه Alenate		گروه Osteofos	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مچ دست	۶	۸/۲	۲	۲/۷
هیپ	۰	۰	۱	۱/۴
زانو	۱	۱/۴	۰	۰
سایر	۴	۵/۵	۲	۲/۷
نداشتند	۶۲	۸۴/۹	۶۹	۹۳/۲
کل	۷۳	۱۰۰	۷۴	۱۰۰

جدول ۴-۱۰: توزیع BMD نواحی Lumbar، قبل و بعد از مداخله

BMD		Alenate	Osteofos
L1	قبل	0.55 ± 0.10	0.50 ± 0.10
	بعد	0.63 ± 0.11	0.64 ± 0.98
	آماره	$t_{5/01}$	$t_{4/94}$
	P _{value}	< 0.001	< 0.001
	دو گروه نسبت بهم پس از $t_{-0.56}$, $P_{value} = 0.57$		
L2	قبل	0.64 ± 0.88	0.63 ± 0.10
	بعد	0.71 ± 0.13	0.73 ± 0.10
	آماره	$t_{4/00}$	$t_{6/86}$
	P _{value}	< 0.001	< 0.001
	دو گروه نسبت بهم پس از $t_{-0.69}$, $P_{value} = 0.49$		
L3	قبل	0.70 ± 0.10	0.69 ± 0.11
	بعد	0.79 ± 0.12	0.78 ± 0.11
	آماره	$t_{6/90}$	$t_{6/78}$
	P _{value}	< 0.001	< 0.001
	دو گروه نسبت بهم پس از $t_{0.70}$, $P_{value} = 0.48$		
L4	قبل	0.73 ± 0.11	0.72 ± 0.11
	بعد	0.83 ± 0.12	0.83 ± 0.12
	آماره	$t_{7/17}$	$t_{9/52}$
	P _{value}	< 0.001	< 0.001
	دو گروه نسبت بهم پس از $t_{0.41}$, $P_{value} = 0.69$		
کل	قبل	0.66 ± 0.81	0.66 ± 0.95
	بعد	0.75 ± 0.98	0.75 ± 0.92
	آماره	$t_{9/52}$	$t_{8/48}$
	P _{value}	< 0.001	< 0.001
	دو گروه نسبت بهم پس از $t_{0.52}$, $P_{value} = 0.72$		

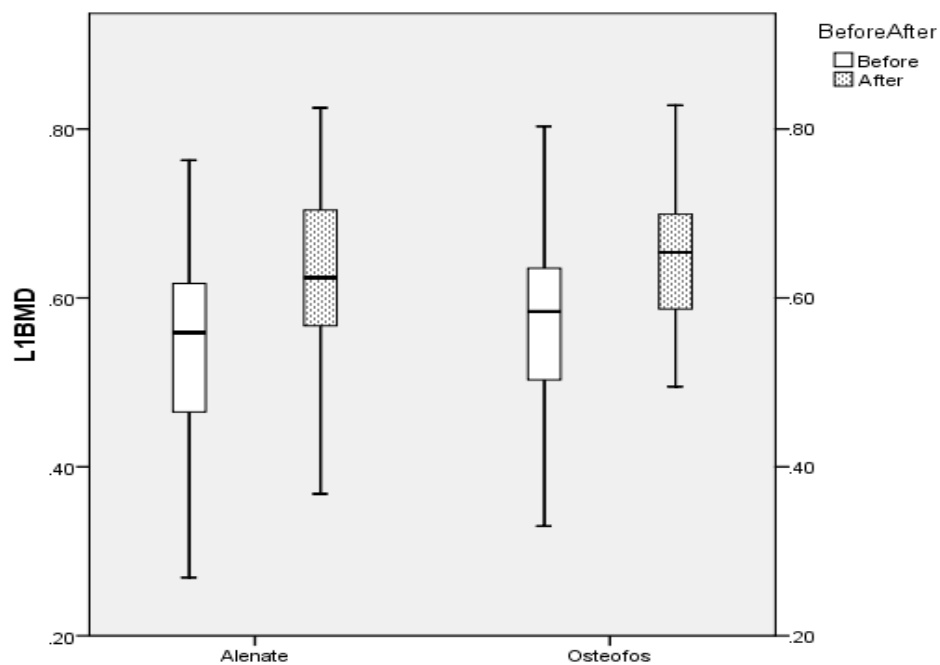
t: آماره بر اساس آزمون t محاسبه گردیده است.

جدول ۴-۱۱: توزیع BMD نواحی Femur ، قبل و بعد از مداخله

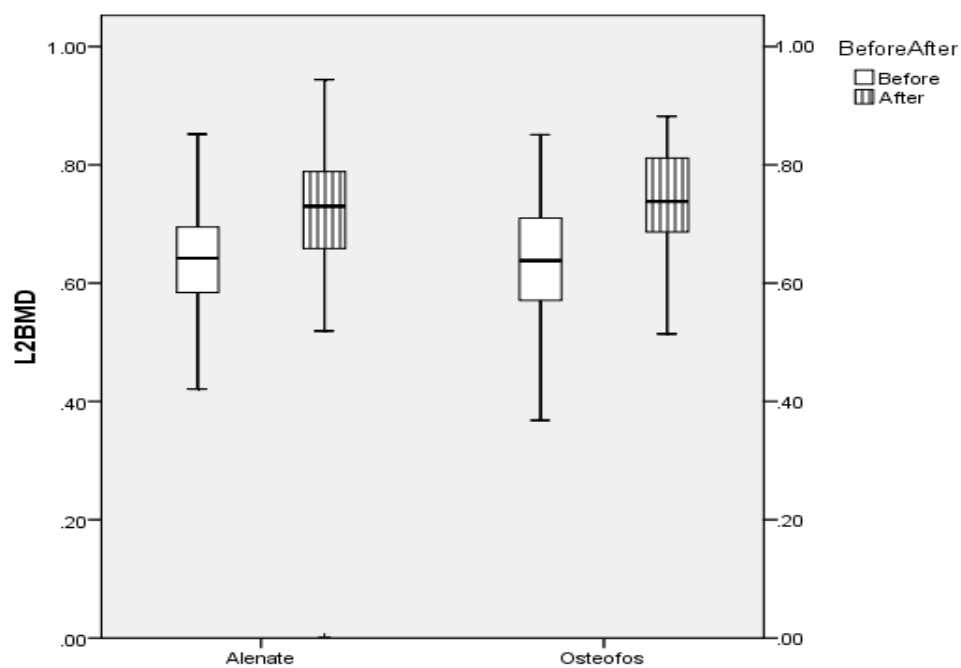
BMD

Osteofos	Alenate	BMD	
۰/۷۰ ± ۰/۰۸	۰/۷۰ ± ۰/۱۰	قبل	Neck
۰/۷۲ ± ۰/۷۵	۰/۷۱ ± ۰/۸۶	بعد	
^t ۲/۰۶	^t ۱/۴۰	آماره	
۰/۰۴۴	۰/۱۶۹	P _{value}	
^t ۰/۳۷, P _{value} = ۰/۹۰		دو گروه نسبت بهم پس از	
۰/۵۳ ± ۰/۶۸	۰/۵۱ ± ۰/۸۱	قبل	Trochantric
۰/۵۷ ± ۰/۶۱	۰/۵۸ ± ۰/۸۳	بعد	
^t ۵/۸۰	^t ۶/۱۰	آماره	
< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	P _{value}	
^t ۰/۵۶, P _{value} = ۰/۵۸		دو گروه نسبت بهم پس از	
۰/۹۲ ± ۰/۱۳	۰/۹۱ ± ۰/۱۱	قبل	Intertrochantric
۰/۹۲ ± ۰/۱۵	۰/۹۴ ± ۰/۱۰	بعد	
^t ۰/۱۸	^t ۲/۲۳	آماره	
۰/۸۵۸	۰/۰۳۰	P _{value}	
^t ۰/۸۱, P _{value} = ۰/۴۲		دو گروه نسبت بهم پس از	
۰/۷۸ ± ۰/۹۷	۰/۷۷ ± ۰/۹۳	قبل	کل
۰/۸۰ ± ۰/۷۲	۰/۸۰ ± ۰/۷۴	بعد	
^t ۱/۲۹	^t ۲/۸۷	آماره	
۰/۲۰۱	۰/۰۰۶	P _{value}	
^t ۰/۴۱, P _{value} = ۰/۶۸		دو گروه نسبت بهم پس از	

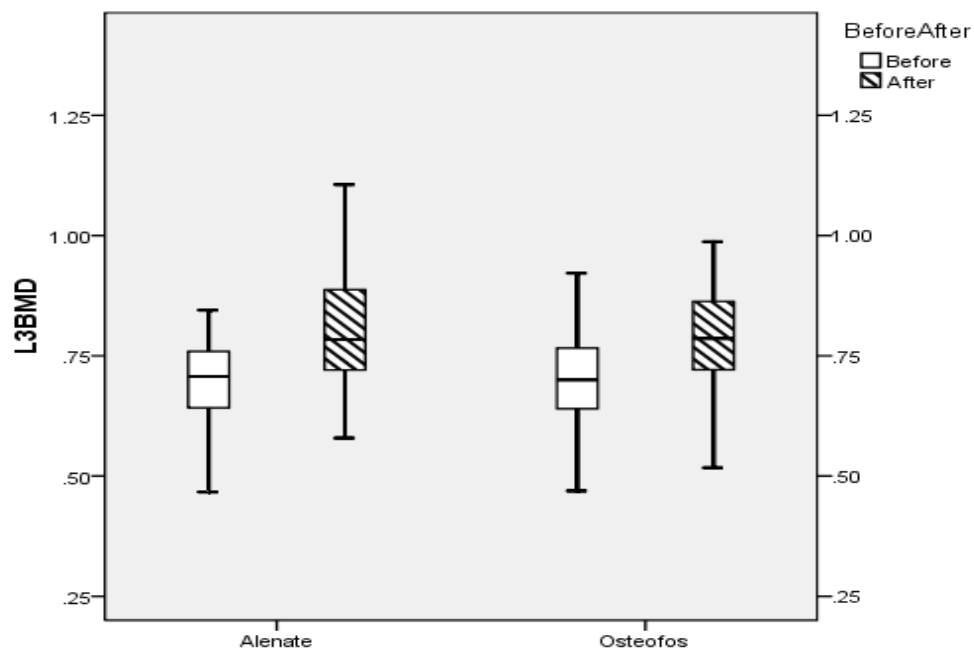
t: آماره بر اساس آزمون t محاسبه گردیده است.



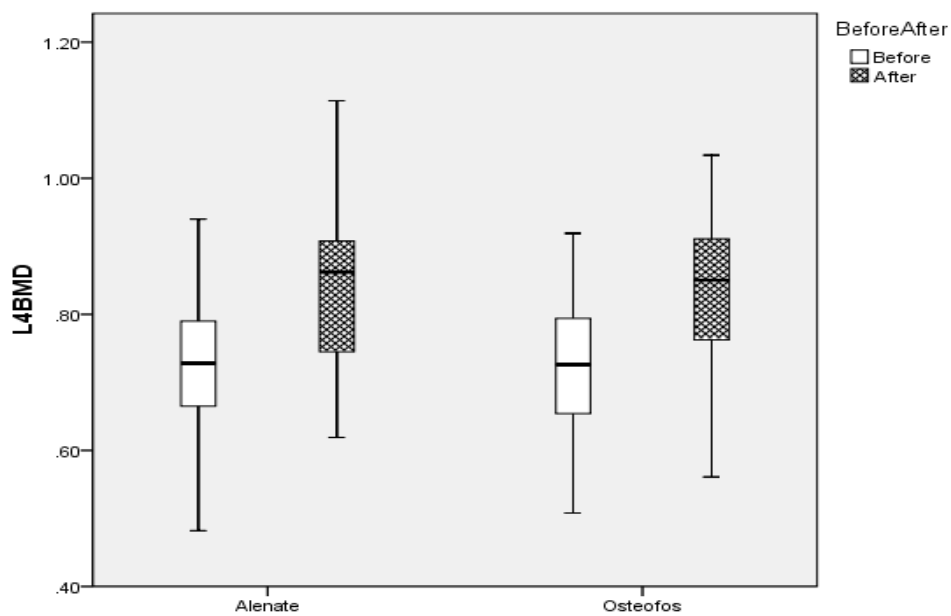
نمودار ۴-۱: توزیع BMD L1 ، قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه



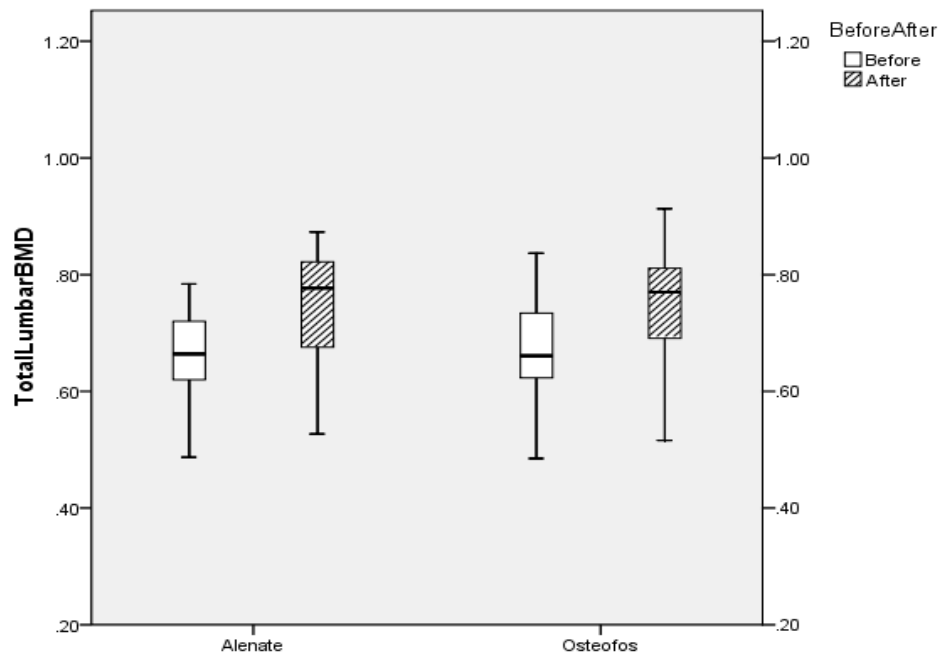
نمودار ۴-۲: توزیع BMD L2 ، قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه



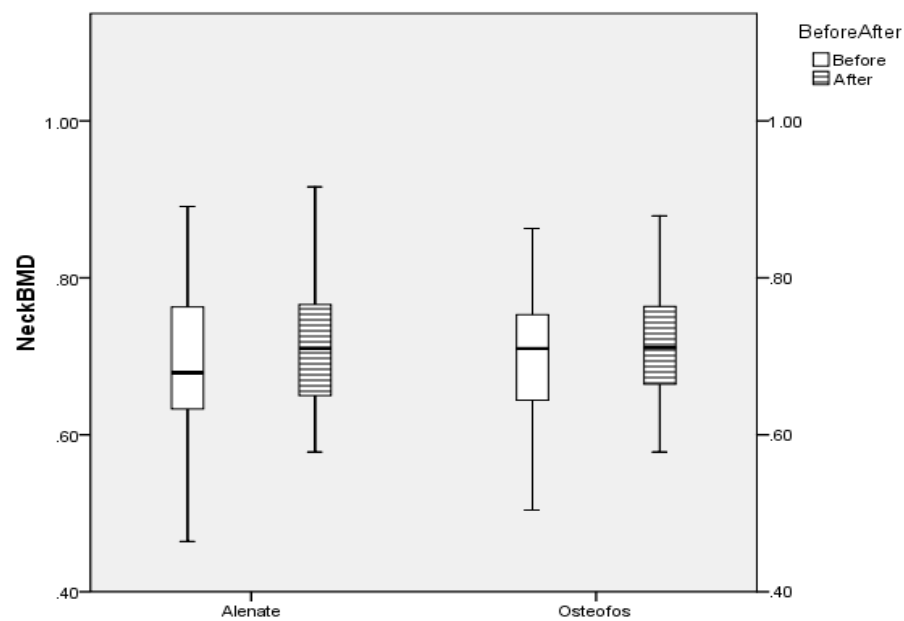
نمودار ۳-۴: توزیع BMD L3، قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه



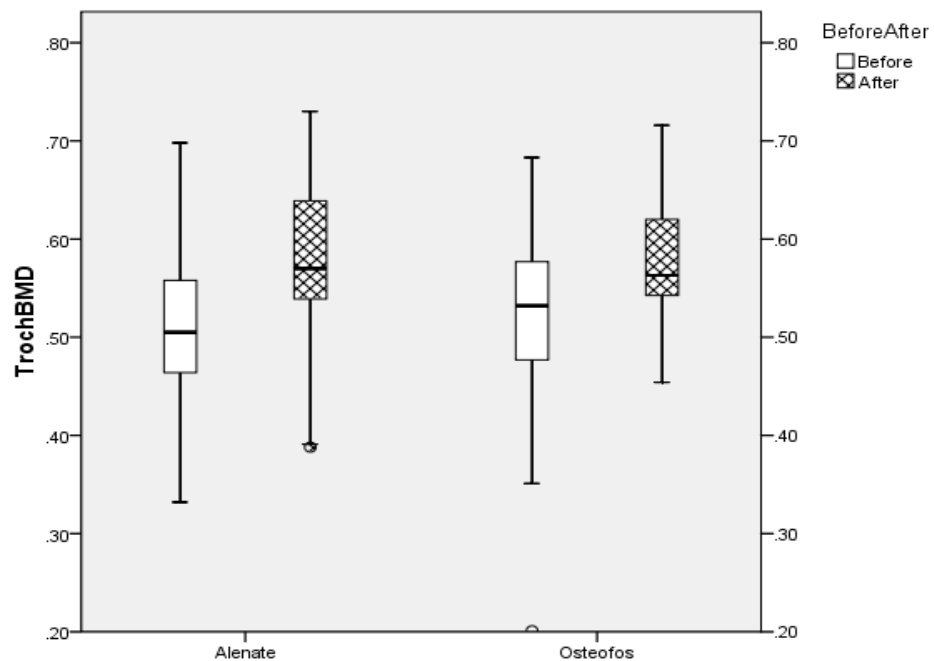
نمودار ۴-۴: توزیع BMD L4، قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه



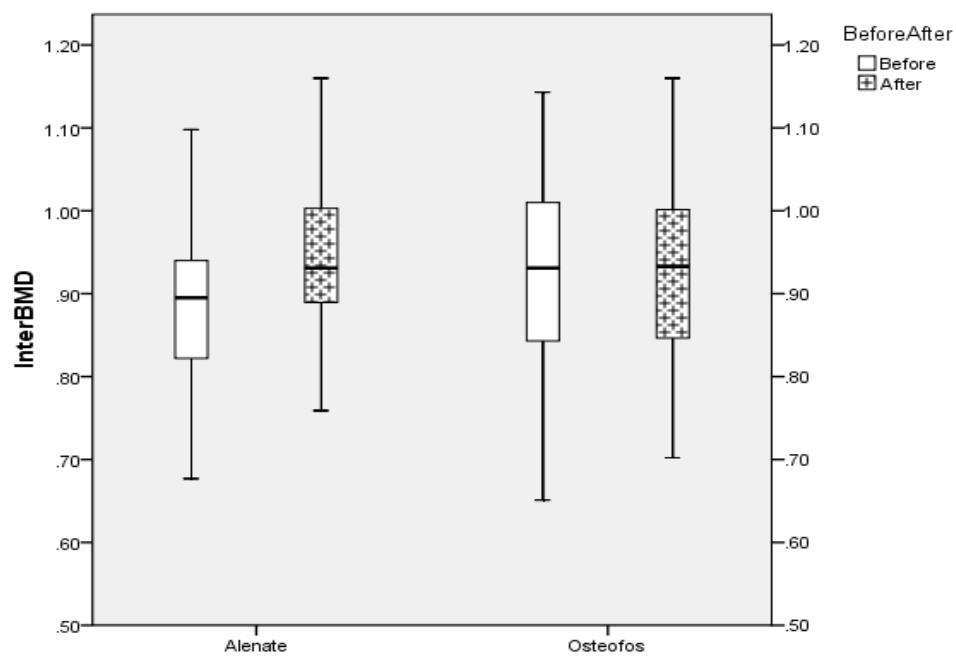
نمودار ۴-۵: توزیع total lumbar BMD، قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه



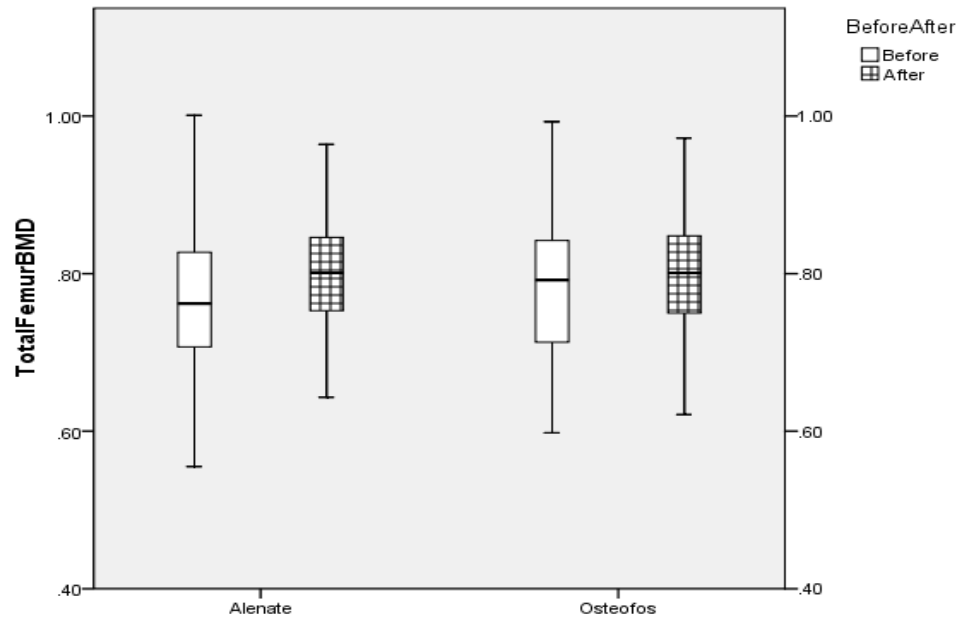
نمودار ۴-۶: توزیع total lumbar BMD، قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه



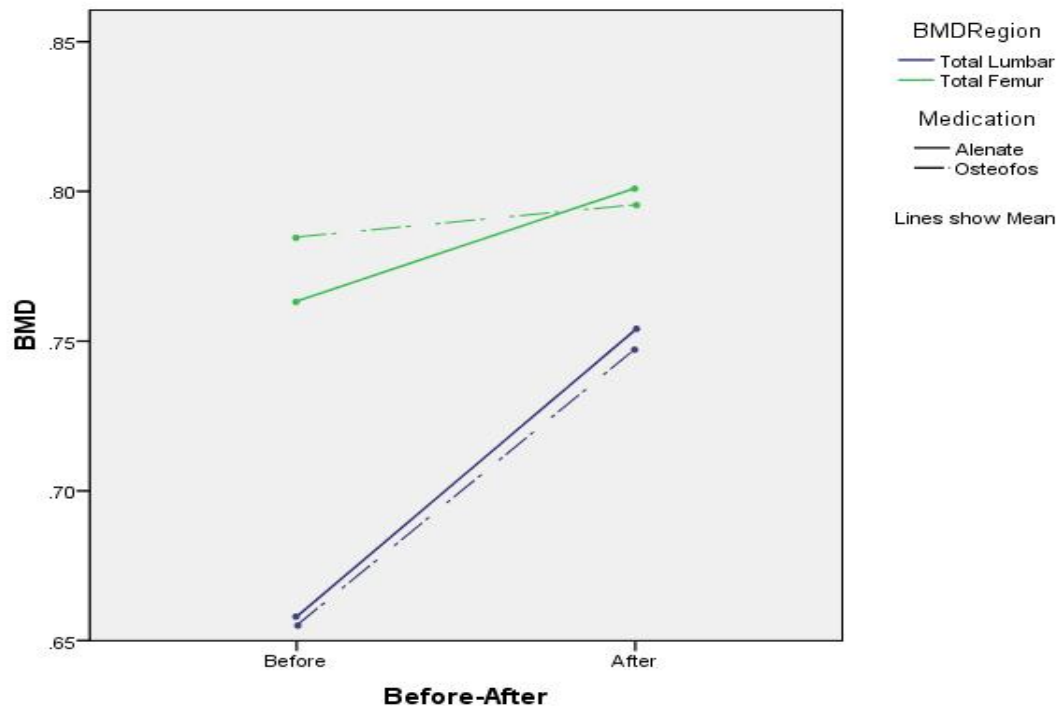
نمودار ۴-۷: توزیع Trochanteric Femur BMD، قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه



نمودار ۴-۸: توزیع Intertrochanteric Femur BMD، قبل و بعد از مداخله در گروههای مورد مطالعه



نمودار ۴-۹: توزیع Total Femur BMD، قبل و بعد از مداخله در دو گروه مورد مطالعه



نمودار ۴-۱۰: تغییرات میانگین BMD در دو ناحیه Total Lumbar و Total Femur، پیش و پس از مداخله در

دو گروه مورد مطالعه

بحث

از بین داروهای در دسترس گروه بیسفسفونات، آلدرونیت بیشترین تاثیر را بر BMD نشان داده است و شواهدی مبنی بر نقش آلدرونیت در درمان و پیشگیری از شکستگی ها وجود دارد (۱۹، ۲۰). تغییرات اولیه در مارکرهای turnover استخوانی کاهش میزان شکستگی های استخوانی در درمان با بیسفسفونیت ها را بیان می کند. بعلاوه، کاهش خطر شکستگی بصورت خطی با کاهش مارکرهای turnover استخوانی ارتباط دارد. از مجموع این دو با هم می توان احتمال داد که ترکیبی از تغییرات BMD و مارکرهای استخوانی نقش مهمی در کاهش خطر شکستگی ها دارد (۲۱، ۲۲). مطالعه فعلی نشان که تجویز روزانه آلدرونیت برای مدت یک و نیم سال BMD ناحیه لومبار و فمور را در زنان پس از یائسگی افزایش می دهد. از آنجا که BMD یک ابزار قدرتمند پیشگویی کننده خطر شکستگی است، افزایش آن باعث کاهش قابل ملاحظه خطر شکستگی می گردد. این نتایج، مشابه مطالعات گذشته در زنان آفریقایی- امریکایی و قزاق بود (۱۳، ۲۳). همچنین بررسی در دو گروه مورد مطالعه نشان داد که هر دو داروی آلدرونیت داخلی تولیدی لابراتوار دکتر عبیدی (Alenate) و خارجی (Osteofos) موجب این افزایش در BMD شدند و Differentiation بین دو گروه برابر صفر بود. این مساله بیان می کند که هر دو داروی Alenate و Osteofos بر بیماران تاثیر داشته اند. در ابتدای مطالعه BMD در تمام نواحی استخوانی بین گروه اول و دوم تفاوت آماری معنی داری نداشت که نشانه Randomization خوب نمونه ها می باشد. پس از مداخله نیز تفاوت معناداری در BMD تمام نواحی استخوانی وجود نداشت. این نتیجه نشان دهنده یکسان بودن اثر درمانی دو گروه Alenate و Osteofos است. دو گروه مورد مطالعه از نظر سنی

وضعیت مشابه داشتند. متوسط مصرف مواد لبنی روزانه در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. بررسی عوامل مداخله گر دیگر نظیر میانگین فعالیت بدنی ، سالهای پس از یائسگی، سابقه یائسگی زودرس، مصرف داروهای دیگر (گلوکوکورتیکوئید، آگونیست ها یا آنتاگونیست های GnRH، لووتیروکسین، ضد تشنج، ضد بارداری های خوراکی، هپارین یا وارفارین، ندروکسی پروژسترون، داروهای سایتوتوکسیک مثل دپو- پرورا، سیکلوسپورین و سایر داروها)، سابقه بیماریهای زمینه ای (آرتریت روماتوئید، پرکاری تیروئید، دیابت شیرین نوع یک، سندرم سوجذب مثل سلیاک و کرون، هیپوگنادیسم، هموفیلی، تالاسمی، پرکاری پاراتیروئید، بیماریهای مزمن کلیه، بیماریهای مزمن کبد، دمانس،

دیس پیسی، ریفلکس) نیز در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت که حذف اثر این عوامل، نتیجه گیری فوق را قوت می بخشد.

همچنین میانگین افزایش BMD پیش و پس از مداخله در گروه آلدرونیت داخلی ۹/۵٪ برای ناحیه لومبار و ۲/۹٪ برای ناحیه فمور بود. این مقادیر در گروه آلدرونیت خارجی به ترتیب ۹/۰٪ و ۱/۲٪ برای نواحی مذکور بوده است. در مطالعات مشابه بر روی آلدرونیت در زنان قزاق مقادیر فوق به ترتیب ۷/۲٪ و ۵/۳٪ برای کل مفصل هیپ و در زنان آفریقایی - آمریکایی به ترتیب ۶/۵٪ و ۴/۱٪ گزارش شده است. بازه سنی در مطالعه زنان آفریقایی - آمریکایی ۴۵ الی ۸۸ سال و در مطالعه فعلی ۴۴ الی ۷۹ سال بوده است (۱۳). به نظر می رسد میانگین افزایش BMD در ناحیه لومبار در زنان جامعه مورد مطالعه در هر دو گروه نسبت به موارد مشابه گزارش شده در جوامع دیگر، بالاتر و در ناحیه فمور، پایین تر باشد ولی بررسی معنی داری این تفاوت نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

نتیجه گیری

از مجموع نتایج بدست آمده می توان نتیجه گیری کرد که تجویز آلدرونیت داخلی (Alenale) به مدت یک و نیم سال از نظر اثر درمانی تفاوت معنی داری با آلدرونیت خارجی (Osteofos) ندارد. لذا با توجه به هزینه بالای خرید آلدرونیت خارجی نسبت به داروی تولید داخل، با توجه به نتایج این مطالعه در یکسان بودن اثر دو دارو پیشنهاد می شود که تجویز داروی تولید داخل به پزشکان و مصرف آن به بیماران توصیه گردد تا ضمن حمایت از صنعت تولید دارو از بار تحمیلی خرید داروی خارجی بر بیمار کاسته شود.

تشکر و قدردانی

از کلیه کسانی که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند بالاخص واحد حمایت از توسعه تحقیقات بالینی

تشکر و قدردانی می شود

گزارش مالی اجرای طرح

با توجه به اینکه تعداد زیادی از بیماران به علل مختلف از ادامه مصرف منظم داروها در مراحل مختلف طرح منصرف شدند، که لازم بود همه بیماران با بیماران جدید جایگزین شوند. بنابراین برای تمامی بیماران جدید دانسیتومتری مجدد انجام شد و با توجه به اینکه بیماران خارج شده از طرح مدتی دارو به صورت رایگان مصرف کرده بودند لذا لازم شد برای بیماران جدید داروی مجدد تهیه شود و مجدداً به مدت ۱/۵ سال به صورت دوره ای ویزیت رایگان انجام شود. لذا برای تعداد ۳۰ بیمار دانسیتومتری جدید انجام شد. برای این ۳۰ بیمار به طور متوسط ۸ ماه به ازای هر بیمار به تکرار دارو نیاز داشتیم از محاسبه سایر هزینه ها از جمله ۱۸ هزار تومان افزایش هزینه تصویب شده وزارت بهداشت برای انجام دانسیتومتری نسبت به قبل از شروع طرح و نیز هزینه بسته بندی و حمل و نقل دارو و هزینه تلفن برای پیگیری بیماران که به موقع مراجعه نمی کردند و پست کردن دارو برای تعدادی از بیماران که شرایط مراجعه نداشتند صرف نظر می گردد.

همچنین لازم بود که بیماران هر ۳ ماه مراجعه نمایند ولی بدلیل رایگان بودن ویزیت و اینکه نیاز به تعیین وقت قبلی وجود نداشت، بیماران بطور مکرر به دلایل مختلف که اکثراً در رابطه با نگرانی شان از عوارض دارو یا تداخل با داروهای جدیدشان بود مراجعه میکردند و لازم بود به حرف های بیمار گوش داده شود و بیمار مجدداً ویزیت شود و اطمینان های لازم به بیمار داده شود. لذا تعداد ساعات ویزیت بیماران حداقل به ۶۰۰ ساعت در طول دوره افزایش یافت.

جدول افزایش هزینه ها

جدول ۱ : هزینه سنجش تراکم استخوان

موضوع آزمایش	تعداد کل	هزینه برای هر بیمار	جمع کل
سنجش تراکم استخوان	۳۰	ریال ۳۹۰۰۰۰	ریال ۱۱/۷۰۰/۰۰۰

جدول ۲ : هزینه داروهای مصرفی اضافی

خدمات انجام شده	تعداد کل افراد	هزینه مصرف به ازای هر نفر در ماه	کل ماههای مصرف دارو	هزینه مصرف دارو برای ۸ ماه برای هر نفر	جمع کل
دارو	۳۰	۳۲۳۳۱	۸	۲۵۸۶۴۸	۷۷۵۹۴۴۰

جدول ۳ : افزایش هزینه ویزیت بیماران

خدمات انجام شده	تعداد پزشک	افزایش ساعات کار	هزینه در ساعت	جمع کل
ویزیت بیماران توسط روماتولوژیست	۱	۳۰۰	۲۱۰۰۰	۶/۳۰۰/۰۰۰

جدول ۴ : جمع هزینه های اضافی

خدمات انجام شده	هزینه کل هر خدمت
سنجش تراکم استخوان	۱۱/۷۰۰/۰۰۰
دارو	۷۷۵۹۴۴۰
ویزیت بیماران توسط روماتولوژیست	۶/۳۰۰/۰۰۰
جمع کل	۲۵۷۵۹۴۴۰

منابع

1. Greenspan SL, Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, Loscalzo J. Cecil essentials of medicine. Philadelphia; Saunders. 2004; 715-722.
2. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Eng J Med. 1998; 338: 736-746.
3. WHO study group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843. Geneva. 1994.
4. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis, and Therapy JAMA. 2001; 285: 785-95.
5. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dalal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women: 65 years of age or older. N Eng J Med. 1997; 337: 670-676.
- ۶ - لاریجانی ب، مهاجر تهرانی م ر، حمیدی ز، سلطانی الف، پژوهی م. استئوپوروز، تشخیص، پیشگیری و درمان. فصلنامه پزشکی باروری و ناباروری. سال ششم، شماره اول، زمستان ۱۳۸۳، صفحات ۲۴ - ۵.
7. Greendale GA, Wells B, Marcus R, Barrett Connor E. How many women lose bone mineral density while taking hormone replacement therapy? Results from postmenopausal Estrogen/Progestin interventions trial. Arch Intern Med. 2000; 160: 3065.
8. Hodgson SF, Watts NB. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocrine Practice. 2003; 9: 554-564.
9. Liberman UA, Weiss SR, Broll J. Effect of oral Alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 1995; 333: 1437-43.
10. Greenspan SL, Schneider DL, Mc Clung MR, Miller PD, Schnitzer TJ, Bonin R, Smith ME, DeLucca P, Gormley GJ, Melton ME. Alendronate improves bone mineral density in elderly women with osteoporosis residing in long-term care facilities. A

randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am Intern Med* 2002; 136(10): 742-746.

11. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Geomaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced osteoporosis intervention study group. *N Engl J med*. 1998 Jul 30; 339(5): 292-9.

12. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates J. Prevention of bone loss with Alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998; 338: 485-492.

13. Bell NH, Bilezikian JP, Bone HG, Kaur A, Maragato A, Santora AC. Alendronate increases bone mass and reduces bone markers in postmenopausal African-American women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(6): 2792-7.

14. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, Bone HG, Santora AC, Wu M, Desai R, Ross PD. Skeletal benefits of Alendronate : 7-years treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III osteoporosis treatment study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4): 1835-1836.

۱۵. ابراهیم زاده ع، رحیمی حاجی آبادی م. اثر درمانی آلدرونیت، کلسیم و ویتامین D در استئوپوروز و استئوپنی.

مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران. سال ۶۲ شماره ۵، ۱۳۸۳، صفحات ۳۸۸ – ۳۸۴.

16. Ho AY, Kung AW. Efficacy and tolerability of Alendronate once weekly in Asian postmenopausal osteoporotic women. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(9): 1428-33.

17. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, Felsenberg D, Recker RR, Tonino RP, Roux C, Pinchera A, Foldes J, Greenspan SL, Levine MA, Emkey R, Santora AC 2nd, Kaur A, Thompson DE, Yates J, Orloff JJ. Therapeutic equivalence of Alendronate 70mg once-weekly and Alendronate 10mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate once-weekly study group. *Aging (Milano)*. 2000 Feb; 12(1):1-12.

پیوستهای گزارش نهایی نیز در این فصل ارائه می‌شوند (پرسشنامه یا چک‌لیست مورد استفاده، فرم رضایت‌نامه آگاهانه و غیره). جدول زیر به منزله تایید همکاری کلیه اعضای تیم تحقیقاتی در تهیه و تنظیم گزارش نهایی بوده و لازم است توسط مجری/مجریان، مشاوران علمی و آمار و متدولوژی تکمیل و امضا گردد (جدول متناسب با تعداد همکاران طرح اصلاح شود):

نام و نام خانوادگی	نوع مسئولیت و همکاری در اجرای طرح	تاریخ و امضا
دکتر مهرداد آقایی	مجری اول	
دکتر میثم مکانیکی	مجری دوم	
دکتر عباسعلی کشتکار	مشاور علمی	
	مشاور علمی	
	مشاور آمار و متدولوژی	