

Comparing the effects of nicotinic acid and carbonate lanthanum on hyperphosphatemia in the hemodialysis patients: A double-blind clinical trial

Amerian M¹, Sohrabi MB^{2*}, Zolfaghari P³, Sadeghi M⁴, Yahyaei E⁵, Zangeneh M⁴

1- Department of Nephrology, Imam Hossein Hospital, Shahroud University of Medical Science, Shahroud, I. R. Iran.

2- General Practitioner, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, I. R. Iran.

3- General Practitioner, Vice-chancellery of Health, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, I. R. Iran.

4- BS.c of Nursing, Imam Hossein Hospital, Shahroud University of Medical Science, Shahroud, I. R. Iran.

5- BS.c of Management, Imam Hossein Hospital, Shahroud University of Medical Science, Shahroud, I. R. Iran.

Received September 22, 2015; Accepted July 13, 2016

Abstract:

Background: Control of the phosphorus in hemodialysis patients is very important and can be done in many ways. The purpose of the study was to compare the effects of Nicotinic acid and Lanthanum carbonate on hyperphosphatemia in the hemodialysis patients.

Materials and Methods: This double-blind randomized clinical trial was done in Imam Hossein hospital (Shahroud, Iran) in 2014. The participants (n=60) were divided into two groups: Control (Lanthanum carbonate) and Intervention group (Nicotinic acid). The tapering doses of Nicotinic acid and lanthanum carbonate were completed monthly in three steps from 200 to 600 mg and from 250 to 750 mg, respectively. Serum phosphorus and calcium were measured in both groups and the results were compared using the paired t-test and ANOVA.

Results: The comparison of Mean for age in Intervention (51.5 ± 21.3 years) and Control groups (50.7 ± 22.5 years) showed no significant differences. Comparing the phosphors level before the intervention in Intervention (6.67 ± 1.37 mg/dl) and Control group (6.69 ± 0.28 mg/dl) showed no significant difference. Nicotinic acid significantly decreased the blood phosphorus level ($P < 0.001$) in a dose-dependent manner.

Conclusion: Similar to Lanthanum carbonate, Nicotinic acid can decrease the serum phosphorous level. However, for determining the most effective dose of the Nicotinic acid, more studies are required.

Keywords: Nicotinic acids, lanthanum carbonate, Hyperphosphatemia, Hemodialysis

* Corresponding Author.

Email: mb.sohrabi@yahoo.com

Tel: 0098 233 239 5054

Fax: 0098 233 239 4800

IRCT Registration No. IRCT201402212954N4

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, October, 2016; Vol. 20, No 4, Pages 340-346

مقایسه تاثیر نیکوتینیک اسید و لانتانوم کربنات بر فسفر بالای سرم در بیماران همودیالیزی: یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسو کور

منیره عامریان^۱، محمدباقر شهرابی^{۲*}، پونه ذوالقاری^۳، محمد صادقی^۴، الهه یحیایی^۵، محمود زنگنه^۶

خلاصه:

سابقه و هدف: کنترل میزان فسفر در بیماران دیالیزی بسیار مهم و ضروری بوده و به طرق مختلف انجام می‌شود. هدف این مطالعه مقایسه اثر نیکوتینیک اسید و لانتانوم کربنات بر سطح فسفر بیماران همودیالیزی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه کارآزمایی بالینی حاضر روی ۱۲۰ بیمار دیالیزی بیمارستان امام حسین (ع) شاهروド که به دو گروه مداخله (صرف نیکوتینیک اسید) و شاهد (صرف لانتانوم کربنات) تقسیم شده است. دوز اسید نیکوتینیک به صورت ماهانه و طی سه مرحله از ۲۰۰ به ۴۰۰ میلی‌گرم در روز و دوز لانتانوم کربنات از ۲۵۰ به ۷۵۰ میلی‌گرم در روز افزایش یافت. از ابتدا تا پایان مطالعه فسفر و کلسیم سرم هر دو گروه مطالعه هر دو هفته یکبار بررسی شد.

نتایج: میانگین سنی بیماران در گروه مورد 51.5 ± 21.3 سال و در گروه شاهد 50.7 ± 22.5 بود که تفاوت معنی‌داری باهم نداشتند. میزان فسفر در شروع مطالعه در گروه مورد 137.6 ± 67.1 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و در گروه شاهد 28.6 ± 69.0 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود که تفاوت معنی‌داری با هم نداشته، ولی استفاده از نیکوتینیک اسید به‌طور معنی‌داری باعث کاهش فسفر ($P < 0.001$) سرم گشته و با افزایش دوز مصرفی، حتی تاثیر کاهنده‌گی فسفر خون آن بیشتر هم شد.

نتیجه‌گیری: نیکوتینیک اسید همانند لانتانوم کربنات باعث کاهش فسفر در بیماران همودیالیزی می‌شود، ولی لازم است برای تعیین دوز مناسب دارو مطالعات کامل تری انجام شود.

واژگان کلیدی: اسید نیکوتینیک، لانتانوم کربنات، فسفر بالای سرم، همودیالیز

دو ماهنامه علمی-پژوهشی فیض، دوره بیستم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۵، صفحات ۳۴۶-۳۴۰

مقدمه

همودیالیز در برداشت فسفر تاثیر به سزایی ندارد، بنابراین علاوه بر رژیم غذایی از Binder‌های فسفات استفاده می‌شود که حاوی استات کلسیم و کربنات کلسیم هستند، اما عارضه اصلی آن ایجاد هایپرکلسیمی، باند شدن کلسیم و فسفر به یکدیگر، تشید کلسیفیکاسیون عروق و بیماری استخوانی با نوسازی پایین می‌باشد. متأسفانه تنها حدود ۴۴ درصد بیماران همودیالیزی، سطح فسفر قابل قبول دارند [۲]. از آنجاکه اغلب اوقات محدودیت فسفر در رژیم غذایی و برداشت فسفر توسط دیالیز به‌تهابی برای کنترل فسفر بیماران دیالیزی کافی نیست، معمولاً جهت کاهش جذب فسفر رژیم غذایی تجویز داروهای اتصال یابنده به فسفات صورت گرفته که عوارض جانبی زیادی از جمله افزایش کلسیم خون و افزایش خطر مسمومیت با آلومینیوم دارند. همچنین، بعضی از آنها نظر سولامر گران قیمت می‌باشند [۴، ۵]. بنابراین، نیاز به روش‌هایی است که بتوان فسفر را در بیماران دچار نارسایی کلیه به‌خصوص افراد دیالیزی کاهش داد. مهم‌ترین این روش‌ها عبارتند از دریافت رنائلز که فسفر را در روده به دام می‌اندازد و در بیماران با هایپرکلسیمی، فسفات‌بایندر مناسبی است، ولی بدليل ایجاد اسیدوز متابولیک امروزه استفاده کمتری دارد. بایندرهای حاوی آلومینیوم که به‌علت ایجاد عوارض خونی، عصبی و استخوانی فقط به‌طور کوتاه مدت (۱ الی ۲ روز) قابل مصرف هستند. سیناکلت

هایپرفسفاتی، تجمع فسفر در نارسایی کلیه بوده که به علت کاهش دفع فسفر از کلیه‌ها بروز می‌نماید [۱]. در مراحل اولیه نارسایی کلیه، هایپرفسفاتی خفیف بوده اما با پیشرفت آن و کمبود ویتامین D فعال و کاهش کلسیم یونیزه، غدد پاراتیروئید فعال شده و با افزایش بازجذب استخوانی، فسفر از در بدن تجمع می‌باید [۲]. یکی از مشکلات شایع در بیماران دیالیزی، فسفر خون بالا (هایپرفسفاتی) می‌باشد که می‌تواند باعث ایجاد پرکاری پاراتیروئید (هایپرپاراتیروئیدیسم ثانویه) شود. در ۹۰ درصد از بیماران دیالیزی هایپرفسفاتی وجود داشته که در صورت عدم درمان، عوارضی از قبیل کلسیفیکاسیون عروقی، رسوب فسفات در پوست و بیماری‌های استخوانی ناشی از هایپرپاراتیروئیدیسم بروز می‌نماید [۳].

^۱ استادیار، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شاهروود

^۲ پژوهش عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهروود

^۳ پژوهش عمومی، معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی شاهروود

^۴ کارشناس پرستاری، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شاهروود

^۵ کارشناس مدیریت، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شاهروود

* نشانی نویسنده مسئول؛

شاهرود، دانشگاه علوم پزشکی شاهروود، دانشکده پزشکی

تلفن: ۰۲۳ ۳۲۳۹۵۰۵۴، دوره‌نویس: ۰۲۳ ۳۲۳۹۴۸۰۰

پست الکترونیک: mb.sohrabi@yahoo.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۵/۴/۲۳، تاریخ دیافت: ۹۴/۶/۳۱

دسي ليتر، كلسيم سرمي بالاي ۸ ميلى گرم در دسي ليتر، شروع دوره دialiز بيشتر از ۳ ماه، عدم تغيير در پروتكل های درمانی (تركيبات كلسيمي و ويتامين D) و پروتكل دialiز طي ۲ هفته اخير بوده و معيارهای خروج از مطالعه شامل حاملگي، بيماري های كبدی شناخته شده، زخم پيتيك فعال، مصرف کاربامازپين، عدم تحمل دارو و نياز به تغيير پروتكل درمانی به علت الزمات اخلاقی در پژشكی (مثلًا فسفر سرمي بالاي ۷ ميلى گرم در دسي ليتر در دو اندازه گيري متواли و يا تغييرات حاد كلسيم) بودند. پس از توضيح كامل اهداف تحقيق، رضایت‌نامه آگاهانه مكتوب اخذ گردید. تمامی بيماران همودياليزي ساكن شهر شاهرود که ۱۲۰ بيمار بوده و شرایط لازم را داشتند، به طور تصادفي (استفاده از بلوك‌های تصادفي ۴ تابي) در دو گروه ۶۰ نفره مورد (دریافت نيكوتينيك اسيد) و شاهد (دریافت كربنات لانتانوم) قرار گرفتند. نيكوتينيك اسيد و فوسرينال هردو به صورت مشابه در قالب قرص بدون پوشش مشخص بسته‌بندی شده بودند. دوز شروع فوسرينال ۲۵۰ ميلى گرم و نيكوتينيك اسيد ۲۰۰ ميلى گرم در ماه اول، سپس ۵۰۰ ميلى گرم فوسرينال و ۴۰۰ ميلى گرم نيكوتينيك اسيد در ماه دوم و ۷۵۰ ميلى گرم فوسرينال و ۶۰۰ ميلى گرم نيكوتينيك اسيد در ماه سوم بود. داروهای حاوي الومينيوم ۲ هفته قبل از شروع مطالعه قطع شده، ولي درمان با داروهای متصل شونده به فسفر و آنالوج‌هاي ويتامين D مثل فرص‌های كلسيم كربنات بدون هيچ تغييري در دوز آنها ادامه يافت. به بيماراني که چار عاليم گرگرفتگي به دليل مصرف نيكوتينيك اسيد شدند، توصيه به مصرف ۱۰۰ ميلى-گرم آسپرين يك ساعت قبل از دریافت نيكوتينيك اسيد گردید. ميزان پذيريش بيماران در مصرف دارو و توسط مصاحبه پزشك با بيمار ارزياي شد. نمونه گيري قبل از شروع همودياليز انجام شده و فسفر هر ۲ هفته تا انتهای ماه سوم اندازه گيري شد. پيامد اصلی مورد بررسی در این تحقيق سنجش سطح سرمي فسفر و كلسيم با انجام مداخلات ذکر شده در فواصل مشخص بود. در مرحله بعد آناليز اطلاعات توسط نرم افزار SPSS ويرايش ۱۶ و با آزمون‌های آماري مرتبط مثل تي زوجي و آناليز واريانس داده‌های تكراري انجام شد و $P < 0.05$ از نظر (Repeated measure ANOVA)

آماري معنى دار در نظر گرفته شد.

نتایج

از کل بيماران شركت‌کننده ۶۰ نفر به عنوان گروه مداخله و ۶۰ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند. در گروه مداخله ۴۰ نفر (۶۶/۷ درصد) مذکور و مابقی مؤنث و در گروه شاهد ۳۷ نفر (۶۱/۷ درصد) مذکور و مابقی مؤنث بودند که تفاوت معنی‌داری

(تخليه کننده‌های كلسيم) که فعلا در ايران قابل دسترس نیست. بايندرهای حاوي منيزيم که به علت ايجاد هيبيرمنيزيمی به طور طولاني مدت قابل مصرف نیستند و كربنات لانتانوم (Fosrenal) که بايندر مناسبی است، ولی به دليل قيمت بالا کمتر از طرف مراکز درمانی مورد استفاده قرار می‌گيرد [۶]. كربنات لانتانوم يك فسفات بايندر است که برای كنترل سطح فسفر سرم و جلوگيري از هاپيوكلسمی در بيماران دialiزي استفاده می‌شود [۷]. تاثير اين دارو در كنترل سطح فسفر خون بسیار عالي بوده و عوارض خفيفی مثل تهوع، استفراغ، از دست دادن اشتها، ناراحتی معده، نفخ، اسهال، یبوست خفيف و خارش ايجاد می‌کند که معمولا مشکل ساز نبوده و بيماران به راحتی آن را تحمل می‌نمایند. هم‌چنين، اين دارو می‌تواند باعث هاپيوكلسمی نيز گردد که معمولاً وابسته به دوز بوده و قابل كنترل می‌باشد [۸,۹]. بزرگترین مانع در مصرف اين دارو قيمت بسیار بالا و كمبود آن در بازار بوده که باعث شده ميزان استفاده از آن به ميزان قابل توجهی کاهش يابد. لذا با توجه به موارد فوق، معرفی داروهای كاهنده فسفات جدید، ارزان و در دسترس و بدون عوارض داروهای اتصال يابنده مورد نياز است [۱۰]. اولين بار نيكوتينيك اسيد در سال ۱۹۹۵ به عنوان داروي کاهنده فسفر پلاسمما استفاده شد [۱۱,۱۲]. در حال حاضر نيز کاربرد باليني عده نيكوتينيك اسيد افزایش سطح كلسترون ليبوپروتين با دانسيته بالا (HDL) و کاهش سطح تری گليسيريد می‌باشد. يكی از مزایای نيكوتينيك اسيد نسبت به داروهای اتصال يابنده به فسفر عدم نياز به تجويز نيكوتينيك اسيد همراه با وعده‌های غذائي می‌باشد. عارضه عده آن اتساع عروق و گرگرفتگی است که به علت تولید پروستاگلاندين‌ها بوده و اغلب با تجويز آسپرين قبل از مصرف آن قابل كنترل است [۱۳,۱۴]. هم‌چنان، گاهی ترومبوسيتونی خفيف در برخی از بيماران دیده می‌شود [۱۴]. لذا، بر آن شدیدم تا اثر نيكوتينيك اسيد را در مقایسه با داروي كربنات لانتانوم بر سطح فسفر سرمي بيماران همودياليزی بررسی نمائیم.

مواد و روش‌ها

اين تحقيق که دارای کد اخلاق ۹۳۰/۰۶ از کميته اخلاق دانشگاه علوم پزشكی شاهرود می‌باشد، به صورت کارآزمایي باليني دوسو کور جهت بررسی و مقایسه اثر نيكوتينيك اسيد و كربنات لانتانوم بر کاهش سطح فسفر سرمي بيماران همودياليزی در بخش دialiز بيمارستان امام حسین (ع) شاهرود در نيمه دوم سال ۱۳۹۳ انجام شده است. معيارهای ورود به مطالعه شامل سن بالاي ۱۸ سال، اخذ رضایت‌نامه، فسفر سرمي بالاتر از ۵/۵ ميلى گرم در

با توجه به توضیح کامل اهداف و مراحل تحقیق و همچنین حضور مداوم مجریان طرح در بخش مربوطه، خوب و بهطور کامل بود؛ هرچند عوارض مختصری هم در حین مصرف داروها دیده شد. شایع‌ترین عارضه نیکوتینیک اسید، گرگرفتگی و علایم گوارشی و شایع‌ترین مشکل کربنات لاتنانوم مشکلات گوارشی و تغییرات مختصر در سطح کلسیم بود. حدود ۴۰ درصد بیماران دچار درجاتی از گرگرفتگی (در بیماران گروه مداخله) و مشکلات گوارشی شدند که با اقدامات اولیه مثل استفاده از آسپرین و مصرف نیاسین و فوسنال بعد از غذا مرتفع گردید.

جدول شماره ۱- مقایسه پارامترهای آزمایشگاهی در شروع مطالعه در دو گروه دریافت‌کننده نیکوتینیک اسید و کربنات لاتنانوم

P	کربنات لاتنانوم	نیکوتینیک اسید	پارامترها
$P=0.045$	$6/73 \pm 1/56$	$6/67 \pm 1/37$	فسفر (mg/dl)
$P=0.065$	$9/13 \pm 0/47$	$9/14 \pm 0/47$	کلسیم (mg/dl)

باهم نداشتند. میانگین سنی بیماران در گروه مداخله $3/21 \pm 5/01$ سال (با دامنه ۲۹-۷۲ سال) و در گروه شاهد $5/22 \pm 7/05$ (با دامنه ۳۰-۷۴ سال) بود که تفاوت معنی‌داری دیده نشد. در هر دو گروه سابقه فشار خون، عفونت و دیابت شایع‌ترین بیماری زمینه‌ای مزمن بود. میانگین پارامترهای آزمایشگاهی (کلسیم و فسفر) در شروع مطالعه در دو گروه نیکوتینیک اسید و فوسنال در جدول شماره ۱ نشان داده شده است که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد. همچنین، در جدول شماره ۲ برخی از خصوصیات بیماران دو گروه و پارامترهای آزمایشگاهی در ابتدای مطالعه نشان داده شده است. نتایج آنالیز واریانس داده‌های تکراری و آزمون Greenhouse-Geisser نشان می‌دهد که بهطور معنی‌داری استفاده از نیاسین باعث کاهش مقدار فسفر خون در طی دوره درمان شده است (اثر زمان و درمان معنی‌دار می‌باشد) و با گذشت زمان این تغییرات بیشتر شده و نشان می‌دهد با افزایش دوز نیاسین، تاثیر آن حتی از کربنات لاتنانوم هم بیشتر می‌شود. توزیع و تغییرات مقادیر فسفر در طول درمان در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. میزان پذیرش دارویی کلیه بیماران در هر دو گروه

جدول شماره ۲- مقایسه خصوصیات بیماران و پارامترهای آزمایشگاهی در شروع مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

خصوصیات	گروه مداخله (۶۰ نفر)	گروه شاهد (۶۰ نفر)	تعداد	درصد	گروه مورد	گروه شاهد	تعداد	درصد	گروه شاهد (۶۰ نفر)	گروه مورد	تعداد	درصد	پارامترها	میانگین کلسیم (mg/dl)	میانگین فسفر (mg/dl)	گروه شاهد	گروه مورد	P
جنس																		
ذکر	۴۰	۶۶/۷	۴۰	۶۶/۷	۶۱/۷	۳۷	۳۷	۶۱/۷	۶/۶۳ $\pm 1/21$	۶/۶۰ $\pm 0/75$	۶/۱۲ $\pm 0/22$	۹/۱۳ $\pm 0/85$	۹/۱۲ $\pm 0/22$					
موث	۲۰	۳۳/۳	۲۰	۳۳/۳	۳۸/۳	۲۳	۲۳	۳۸/۳	۶/۷۱ $\pm 1/33$	۶/۵۲ $\pm 0/49$	۹/۱۴ $\pm 0/93$	۹/۱۲ $\pm 0/37$						
سن																		
زیر ۴۰ سال	۵	۸/۳	۱۰	۸/۳	۶	۶	۶	۶	۶/۵۰ $\pm 1/58$	۶/۴۳ $\pm 1/101$	۹/۱۲ $\pm 1/83$	۹/۱۳ $\pm 1/37$						
۴۰ تا ۶۰ سال	۴۷	۷۸/۴	۴۶	۷۸/۴	۷۶/۷	۴۶	۴۶	۷۶/۷	۶/۶۶ $\pm 1/28$	۶/۵۵ $\pm 0/45$	۹/۱۳ $\pm 0/29$	۹/۱۱ $\pm 1/25$						
بالای ۶۰ سال	۸	۱۳/۳	۸	۱۳/۳	۱۳/۳	۸	۸	۱۳/۳	۶/۶۸ $\pm 1/12$	۶/۷۴ $\pm 0/73$	۹/۱۴ $\pm 1/65$	۹/۱۳ $\pm 0/95$						
مدت زمان دیالیز																		
کمتر از ۳ سال	۱۳	۲۱/۶	۲۵	۲۱/۶	۲۵	۱۵	۱۵	۲۵	۶/۶۷ $\pm 2/12$	۶/۶۱ $\pm 0/47$	۹/۱۲ $\pm 0/87$	۹/۱۴ $\pm 1/83$						
۳ تا ۶ سال	۲۹	۴۸/۲	۲۸	۴۸/۲	۴۶/۷	۲۸	۲۸	۴۶/۷	۶/۶۶ $\pm 1/85$	۶/۵۸ $\pm 1/21$	۹/۱۳ $\pm 1/13$	۹/۱۲ $\pm 1/28$						
بیشتر از ۶ سال	۱۸	۲۸/۲	۱۷	۲۸/۲	۲۸/۳	۱۷	۱۷	۲۸/۳	۶/۷۳ $\pm 2/63$	۶/۶۲ $\pm 1/24$	۹/۱۲ $\pm 0/12$	۹/۱۴ $\pm 1/13$						
اندکس توده بدنی																		
kg/m ² ۱۸/۵	۱۷	۲۸/۳	۲۵	۲۸/۳	۲۵	۱۵	۱۵	۲۵	۶/۶۸ $\pm 1/12$	۶/۶۵ $\pm 0/77$	۹/۱۴ $\pm 1/101$	۹/۱۳ $\pm 1/41$						
kg/m ² ۲۵ تا ۱۸/۵	۳۱	۵۱/۷	۳۲	۵۱/۷	۵۳/۴	۳۲	۳۲	۵۳/۴	۶/۶۵ $\pm 0/95$	۶/۶۱ $\pm 1/21$	۹/۱۳ $\pm 1/18$	۹/۱۲ $\pm 0/34$						
بیشتر از ۲۵	۱۲	۲۰	۲۱	۲۰	۲۱/۶	۱۳	۱۳	۲۱/۶	۶/۶۶ $\pm 2/08$	۶/۵۶ $\pm 1/36$	۹/۱۴ $\pm 0/85$	۹/۱۳ $\pm 1/11$						

به عنوان یکی از داروهای جدید و نوین امید تازه‌ای جهت رفع این مشکل به وجود آورده است [۱۲، ۱۳]. در مطالعه حاضر اثر نیکوتینیک اسید به صورت دوزهای افزایش یابنده در ۶۰ بیمار همو-دیالیزی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج کلی این تحقیق نشان داد که داروی نیکوتینیک اسید می‌تواند به طور موثری باعث کاهش سطح سرمی فسفر در بیماران دیالیزی گردد. همان‌طور که مشخص

بحث

علی‌رغم ظهور داروهای جدید اتصال یابنده به فسفات و صافی‌هایی با کلیرانس مناسب‌تر و بهبود کیفی تکنیک‌های دیالیز، هنوز افزایش فسفات خون یکی از چالش‌های درمانی در بیماران همودیالیزی می‌باشد [۱۱]. اگرچه مطالعات محدودی در این زمینه انجام شده است، اما طی چند سال اخیر ترکیبات نیکوتینیک اسید

فسفر سرم نیز افزایش می‌باید [۱۶، ۱۷]. در مطالعه‌ای که توسط Zhang و همکاران صورت پذیرفت علی‌رغم اینکه نیکوتینیک اسید بعد از ۸ ماه باعث کاهش قابل توجه سطح سرمی فسفر شده بود ولی در طی ۴ ماه اول درمان اثری دیده نشد، لذا آنها چنین نتیجه‌گیری کردند که احتمالاً دوز مؤثر دارو جهت رسیدن به تأثیر قابل توجه ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز بوده؛ چراکه تنها بعد از ۸ ماه تقریباً تمام بیماران به دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم رسیده بودند [۱۸]. در سایر مطالعات انجام شده حداقل دوز استفاده شده در محدوده ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز بوده است که در این دوز تغییرات قابل ملاحظه‌ای در سطح سرم دیده می‌شود [۲۱، ۱۹]. بر خلاف مطالعه حاضر که از داروی کوتاه اثر نیکوتینیک اسید استفاده شده است، در تمام مطالعات قبلی انجام شده روی نیکوتینیک اسید، داروی به کار برده شده فرم طولانی اثر بوده است که علت این مسئله وجود تنها شکل کوتاه اثر دارو در بازار دارویی کشور است [۲۶-۲۲]. با وجود تنها دو فرم کوتاه اثر ۲۵ و ۱۰۰ میلی‌گرمی دارو در بازار، مصرف تعداد زیاد قرص‌ها مانع جدی در پذیرش کافی بیماران بود که با توضیحات لازم به آنها این مشکل به خوبی مرتفع گردید. هم‌چنین، جهت ارزیابی بیمار در مصرف تعداد صحیح قرص‌ها امکان شمارش آن‌ها مهیا نبود و لذا محدودیت دیگری که در این مطالعه با آن مواجه بودیم اتکاء و اعتماد به گفته خود بیماران بود. از مشکلات دیگر در تفسیر نتایج بدست آمده در این مطالعه اثر مخدوش کنندگی جدی تغییر محتوای فسفر رژیم غذایی بیماران بود که به عنوان مانع جدی در تفسیر قطعی نتایج غیر قابل انکار می‌باشد، ولی سعی شد با کمک گرفتن از یک کارشناس تغذیه و توجیه کامل بیماران این مشکل نیز مرتفع گردد. در نهایت با توجه به اینکه نیکوتینیک اسید دارویی کم عارضه و ارزان قیمت نسبت به کربنات لانتانوم است، این امید وجود دارد که در آینده در کنار سایر داروهای متصل شونده به فسفات بتواند برای کنترل فسفر سرم در این بیماران مورد استفاده قرار گیرد، هرچند برای تعیین دوز دارو نیاز به مطالعات وسیع‌تری می‌باشد. لذا پیشنهاد می‌گردد با هماهنگی بیشتر با سایر مراکز همودیالیز در سطح کشور و انجام مطالعات متانالیز استفاده از این دارو را به طور گسترده مورد توجه قرار داد.

نتیجه‌گیری

نیکوتینیک اسید همانند لانتانوم کربنات باعث کاهش فسفر در بیماران همودیالیزی می‌شود، ولی لازم است برای تعیین دوز مناسب دارو و مطالعات کامل‌تری انجام شود.

گردید در هفته چهارم مطالعه در گروه مورد کاهش قابل توجهی در میانگین سطح فسفر دیده شد که احتمالاً به علت مداخله و رعایت رژیم غذایی بوده است که با یافته‌های برخی مطالعات مشابه هم‌خوانی دارد [۱۴، ۱۵].

جدول شماره ۳- مقایسه سطح سرمی فسفر در دو گروه نیکوتینیک اسید و کربنات لانتانوم بر حسب مدت زمان درمان

زمان	نیکوتینیک اسید mg/dl	کربنات لانتانوم mg/dl
در شروع مطالعه	۶/۷۳±۱/۵۶	۶/۶۷±۱/۳۷
انتهای هفته دوم	۶/۳۸±۱/۲۱	۶/۳۴±۰/۸۸
انتهای هفته چهارم	۶/۱۹±۱/۳۴	۶/۱۳±۰/۷۳
انتهای هفته ششم	۵/۹۴±۱/۷۵	۵/۷۳±۱/۰۴
انتهای هفته هشتم	۵/۶۲±۱/۰۸	۵/۲۶±۰/۵۹
انتهای هفته دهم	۴/۸۹±۱/۷۳	۴/۳۵±۰/۸۴
انتهای هفته دوازدهم	۴/۷۴±۱/۶۸	۴/۱۲±۰/۶۷

هم‌چنین، در مقایسه دو گروه از نظر میانگین سطح سرمی فسفر تا قبل از هفته چهارم تفاوت آماری معنی‌دار بین دو گروه دیده نشد، ولی از هفته ۵ در گروه نیاسین کاهش بیشتری در سطح فسفر دیده شد که باعث تفاوت بیشتر در سطح سرمی فسفر در بین دو گروه از این هفته گردید. علت کاهش قابل توجه سطح فسفر در هفته ۵ در گروه نیکوتینیک اسید نسبت به گروه فوسرنال، نقش احتمالی مؤثر نیکوتینیک اسید با متوسط دوز ۴۰۰ میلی‌گرم در روز بوده است. هم‌چنین، سطح فسفر از هفته ۹ در دو گروه که نیکوتینیک اسید به دوز حداقل ۶۰۰ میلی‌گرم در روز رسید، این اختلاف بین دو گروه خیلی بیشتر شد، درحالی که با رسیدن دوز فوسرنال به ۵۰۰ میلی‌گرم حداقل اثر کاهنده‌گی سطح فسفر خون به وجود آمده و با افزایش سطح آن تا ۷۵۰ میلی‌گرم دیگر کاهش بیشتری در سطح فسفر سرم دیده نشد. در مجموع خوش‌بینانه‌ترین حالت، می‌توان پیشنهاد نمود که اثر نیکوتینیک اسید در کاهش سطح فسفر سرم وابسته به دوز بوده و در دوزهای بالاتر نمود بیشتری پیدا می‌کند؛ هرچند این نتایج مغایر با مطالعه مشابه بود که در آن در ۲۳ بیمار از ۳۵ بیمار کاهش قابل توجهی در سطح سرمی فسفر علی‌رغم مصرف دوزهای کمتر نیکوتینیک اسید مشاهده شد؛ شاید این مسئله نشان‌دهنده آن باشد که تاثیر نیاسین در کاهش سطح فسفر خون وابسته به دوز بوده و با افزایش میزان آن قدرت کاهش دهنده‌گی

محترم بخش دیالیز بیمارستان امام حسین (ع) شاهرود قدردانی
می‌نمایند.

تشکر و قدردانی

نویسنده‌گان این مقاله از صبر و حوصله کلیه بیماران
دیالیزی کمال تشکر را داشته و از همکاری و مساعدت پرسنل

References:

- [1] Amerian M, Sohrabi MB, Zolfaghari P, Yarmohammadi M, Nezakati E, et al. Effects of niasine on serum phosphorus, PTH and lipid profile in the hemodialysis patients in Shahroud city. *Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch* 2015; 24(4): 221-6.
- [2] Berns JS. Niacin and related compounds for treating hyperphatemia in dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21(3): 203-5.
- [3] Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspect of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2006; (102): S3-7.
- [4] Dusso AS, Sato T, Arcidiacono MV, Alvarez-Hernandez D, Yang J, Gonzalez-Suarez I, et al. Pathogenic mechanisms for parathyroid hyperplasia. *Kidney Int Suppl* 2006; (102): S8-11.
- [5] Bellasi A, Kooienga L, Block GA. Phosphate binders: new products and challenges. *Hemodial Int* 2006; 10(3): 225-34.
- [6] Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the united states medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(2): 489-95.
- [7] Damment SJ, Pennick M. Clinical pharmacokinetics of the phosphate binder lanthanum carbonate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(9): 553-63.
- [8] Joki N. [Pharmacodynamic and pharmacokinetic profile f lanthanum carbonate]. *Clin Calcium* 2009; 19(2): 213-8.
- [9] Albaaj F, Hutchison AJ. Anthanum carbonate (Fosrenol): a novel agent for the treatment of hyperphosphataemia in renal failure and dialysis patients. *Int J Clin Pract* 2005; 59(9): 1091-6.
- [10] Eto N, Miyata Y, Ohno H, Yamashita T. Nicotinamide prevent the development of hyperphosphataemia by suppressing intestinal sodium-dependent phosphate transporter in rats with adenine-induced renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(7): 1378-84.
- [11] Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(8): 2208-18.
- [12] Debiec H, Lorenc R. Identification of Na, Pi-binding protein in kidney and intestinal brush-border membranes. *Biochem J* 1988; 255(1): 185-91.
- [13] Field J, Zhang Li, Brun KA, Brooks DP, Edwards RM. Cloning and functional characterization of a sodium dependent phosphate transporter expressed in human lung and small intestine. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258(3): 578-82.
- [14] Coppolino G, Lucisano S, Rivoli L, Fuiano G, Villari A, Villari I, et al. Sevelamer Hydrochloride, Sevelamer Carbonate and Lanthanum Carbonate: In Vitro and In Vivo Effects on Gastric Environment. *Ther Apher Dial* 2015; 19(5): 471-6.
- [15] Komaba H, Kakuta T, Suzuki H, Hida M, Suga T, Fukagawa M. Urvival advantage of lanthanum carbonate for hemodialysis patients with uncontrolled hyperphosphatemia. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(1): 107-14.
- [16] Takahara Y, Matsuda Y, Takahashi S, Shigematsu T. Efficacy and safety of lanthanum carbonate in pre-dialysis CKD patients with hyperphosphatemia: a randomized trial. *Clin Nephrol* 2014; 82(3): 181-90.
- [17] Liu L, Wang Y, Chen H, Zhu X, Zhou L, Yang Y. The effects of non-calcium-based phosphate binders versus calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification and bone remodeling amongdialysis patients: a meta-analysis of randomized trials. *Ren Fail* 2014; 36(8): 1244-52.
- [18] Zhang C, Wen J, Li Z, Fan J. Efficacy and safety of lanthanum carbonate on chronic kidney disease-mineral and bone disorder in dialysis patients: a systematic review. *BMC Nephrol* 2013; 17; 14: 226.
- [19] Okamoto H, Haruhara K, Kamejima S, Mafune H, Manabe M, Kanzaki G, et al. Is granular formulation of lanthanum carbonate more effective than chewable tablets? *Ther Apher Dial* 2014; 18 Suppl 1: 23-7.
- [20] Hyodo T, Kawakami J, Mikami N, Wakai H, Ishii D, Yoshida K, et al. Increase in the dosage amount of vitamin D3 preparations by switching from calciumcarbonate to lanthanum carbonate. *Ther Apher Dial* 2014; 18 Suppl 1: 14-7.
- [21] Kishi Y, Obara Y, Hara K, Yamashiro H, Kurosawa N, Takada D. Clinical effects of long-term (36-month) lanthanum carbonate administration inhemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 2014; 18 Suppl 1: 9-13.
- [22] Shimoda K, Akiba T, Matsushima T, Rai T, Abe K, Hoshino M. Niceritrol decreases serum phosphate levels in hemodialysis patients. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1998; 40(1): 1-7.
- [23] Freemont AJ. Lanthanum carbonate. *Drugs Today* 2006; 42(12):759-70.

- [24] Hatakeyama S, Murasawa H, Narita T, Oikawa M, Fujita N, Iwamura H, et al. Switching hemodialysis patients from sevelamer hydrochloride to bixalomer: a single-center, non-randomized analysis of efficacy and effects on gastrointestinal symptoms and metabolic acidosis. *BMC Nephrol* 2013; 14: 222.
- [25] Kuboyama N, Watanabe Y, Yamaguchi M, Sato K, Suzuki T, Akiba T. Effects of nicteritol on faecal and urinary phosphate excretion in normal rats. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(3): 610-4.
- [26] Hattenhauer O, Traebert M, Murer H, Biber J. Regulation of small intestinal Na-Pi type IIb cotransporter by dietary phosphate intake. *Am J Physiol* 1999; 277(4 Pt 1): G756-62.