



مقایسه تأثیر نیکوتینیک اسید و سولامر بر فسفر بالای سرم در بیماران همودیالیزی: یک مطالعه کار آزمایی بالینی دوسویه کور

منیره عامریان^۱، پونه ذوالفقاری^۲، محمدباقر سهرابی^{۳*}، نسیم نیک‌خصلت^۴، الهه یحیایی^۵، سیما حسین زرگری^۶

۱- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- بیمارستان امام حسین (ع)- استادیار.

۲- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- معاونت بهداشتی- پزشک عمومی- پژوهشگر.

۳- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- دانشکده پزشکی- پزشک عمومی- پژوهشگر.

۴- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- معاونت بهداشتی- کارشناس بهداشت خانواده- پژوهشگر.

۵- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- بیمارستان امام حسین (ع)- کارشناس مدیریت- پژوهشگر.

۶- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- بیمارستان امام حسین (ع)- کارشناس پرستاری- پژوهشگر.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۹/۷، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۷/۷

چکیده

مقدمه: کنترل میزان فسفر در بیماران دیالیزی بسیار مهم و ضروری بوده که به طرق مختلف انجام می‌شود. هدف این مطالعه مقایسه اثر نیکوتینیک اسید (نیاسین) و سولامر بر سطح فسفر بیماران همودیالیزی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این تحقیق یک مطالعه کارآزمایی بالینی بوده که بر روی ۱۲۰ بیمار دیالیزی که به دو گروه ۶۰ نفره مورد (مصرف نیاسین) و شاهد (مصرف سولامر) تقسیم شدند، پس از اخذ رضایت‌نامه آگاهانه انجام شده است. دوز نیاسین از ۲۰۰ به ۶۰۰ میلی‌گرم در روز و دوز سولامر از ۴۰۰ به ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز به صورت ماهانه و طی سه مرحله افزایش یافت. آزمایشات مربوط به سطح فسفر در هر دو گروه انجام و نتایج دو گروه به کمک آزمون‌های آماری مرتبط با هم مقایسه خواهد شد.

نتایج: از بررسی کل بیماران مشخص شد که میانگین سنی بیماران در گروه مورد $51/5 \pm 21/3$ سال و گروه شاهد $50/7 \pm 22/5$ بود که تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. در این تحقیق میزان فسفر در شروع مطالعه در گروه مورد $1/37 \pm 6/67$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و در گروه شاهد $0/95 \pm 6/77$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود که تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. همچنین مشخص شد که به‌طور معنی‌داری استفاده از نیاسین باعث کاهش فسفر ($P < 0/001$) سرم گشته و با افزایش دوز مصرفی آن، حتی تأثیر کاهندگی فسفر خون آن، از سولامر هم بیشتر می‌شود.

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق نشان داد که نیکوتینیک اسید همانند سولامر باعث کاهش فسفر در بیماران همودیالیزی می‌شود ولی لازم است برای تعیین دوز مناسب دارو مطالعات کامل‌تری انجام شود.

واژه‌های کلیدی: اسید نیکوتینیک، سولامر کربنات، فسفر بالای سرم، همودیالیز.

*نویسنده مسئول: شاهرود- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۲۳-۳۲۳۹۵۰۵۴، نمابر: ۰۲۳-۳۲۳۹۴۸۰۰، drsohrabi@shmu.ac.ir

Email:

ارجاع: عامریان منیره، ذوالفقاری پونه، سهرابی محمدباقر، نیک‌خصلت نسیم، یحیایی الهه، حسین زرگری سیما. مقایسه تأثیر نیکوتینیک اسید و سولامر بر فسفر بالای سرم در بیماران همودیالیزی: یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسویه کور. مجله دانش و تندرستی ۱۳۹۵؛ ۱۱(۱): ۶۲-۶۸.

مقدمه

هیپرفسفاتمی، تجمع فسفر در نارسایی کلیه بوده که به علت کاهش دفع فسفر از کلیه‌ها بروز می‌نماید (۱). در مراحل اولیه نارسایی کلیه، هیپرفسفاتمی خفیف بوده اما با پیشرفت آن و کمبود ویتامین D فعال و کاهش کلسیم یونیزه، غدد پاراتیروئید فعال شده و باز جذب استخوانی که باعث آزاد شدن کلسیم و فسفر از استخوان می‌شوند به دلیل عدم دفع مناسب فسفر از کلیه‌ها، در بدن تجمع می‌یابند (۲). یکی از مشکلات شایع در بیماران دیالیزی، فسفر خون بالا (هایپرفسفاتمی) می‌باشد که می‌تواند باعث ایجاد پرکاری پاراتیروئید (هایپاراتیروئیدسم ثانویه) شود. در ۹۰ درصد از بیماران دیالیزی هیپرفسفاتمی وجود داشته که در صورت عدم درمان، عوارضی از قبیل کلسیفیکاسیون عروقی، رسوب فسفات در پوست و بیماری‌های استخوانی ناشی از هیپاراتیروئید بروز می‌نماید (۳). همودیالیز در برداشت فسفر چندان تأثیر بسزایی ندارد، بنابراین علاوه بر رژیم غذایی از Binderهای فسفات استفاده می‌شود که حاوی استات کلسیم و کربنات کلسیم هستند اما عارضه اصلی آن ایجاد هیپرکلسمی، باندشدن کلسیم-فسفر به یکدیگر، تشدید کلسیفیکاسیون عروق و بیماری استخوانی با نوسازی پایین می‌باشد. متأسفانه تنها حدود ۴۴ درصد بیماران همودیالیزی، سطح فسفر قابل قبولی دارند (۲). از آنجا که اغلب اوقات محدودیت فسفر در رژیم غذایی و برداشت فسفر توسط دیالیز به تنهایی برای کنترل فسفر بیماران دیالیزی کافی نیست، معمولاً جهت کاهش جذب فسفر رژیم غذایی، تجویز داروهای اتصال‌یابنده به فسفات صورت گرفته که عوارض جانبی زیادی از جمله افزایش کلسیم خون و افزایش خطر مسمومیت با آلومینیوم دارند، همچنین بعضی از آنها نظیر کربنات لاتانوم گران قیمت می‌باشند (۴-۵). بنابراین نیاز به روش‌هایی است که بتوان فسفر را در بیماران دچار نارسایی کلیه به خصوص دیالیزی کاهش داد. مهمترین این روش‌ها عبارتند از رناژل که فسفر را در روده به دام می‌اندازد و در بیماران با هیپرکلسمی، فسفات بایندر مناسبی است ولی به دلیل ایجاد اسیدوز متابولیک امروزه استفاده کمتری دارد. بایندهای حاوی آلومینیوم که به علت ایجاد عوارض خونی، عصبی و استخوانی فقط به‌طور کوتاه مدت (۱ الی ۲ روز) قابل مصرف هستند.

سیناکلست (تخلیه‌کننده‌های کلسیم) که فعلاً در ایران قابل دسترس نیست نیز می‌تواند مورد استفاده قرار بگیرد. بایندهای حاوی منیزیم که به علت ایجاد هیپرمنیزیمی به‌طور طولانی مدت قابل مصرف نیستند و سولامر که بایندر مناسبی است ولی به دلیل قیمت بالا، کمتر از طرف مراکز درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۶).

سولامر (Sevelamer) با نام تجاری رنولا (Renagel) یک چسباننده فسفات است که برای کنترل سطح فسفر سرم و جلوگیری از هیپوکلسمی در بیماران دیالیزی، استفاده می‌شود (۷).

این دارو برای کنترل سطح فسفر در افراد مبتلا به بیماری مزمن کلیه که تحت دیالیز هستند استفاده می‌شود. تأثیر این دارو در کنترل سطح فسفر خون بسیار عالی بوده و عوارض خفیفی مثل تهوع، استفراغ، دست دادن اشتها.

ناراحتی معده، نفخ، اسهال، یبوست خفیف و خارش ایجاد می‌کند که معمولاً مشکل‌ساز نبوده و بیماران به راحتی آن را تحمل می‌نمایند (۸-۹). بزرگترین مانع در مصرف این دارو قیمت بسیار بالا و کمبود آن در بازار بوده که باعث شده میزان استفاده از آن به میزان قابل توجهی کاهش یابد. لذا با توجه به موارد فوق، نیاز به معرفی داروهای کاهنده فسفات جدید، ارزان و در دسترس است که عوارض داروهای اتصال‌یابنده را نداشته باشند (۱۰). اولین بار نیکوتینیک اسید در سال ۱۹۹۵ به‌عنوان داروی کاهنده فسفر پلاسما استفاده شد (۱ و ۱۱-۱۲). در حال حاضر نیز کاربرد بالینی عمده نیکوتینیک اسید، افزایش سطح کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) و کاهش سطح تری‌گلیسیرید می‌باشد. یکی از مزایای نیکوتینیک اسید نسبت به داروهای اتصال‌یابنده به فسفر، عدم نیاز به تجویز نیکوتینیک اسید همراه با وعده‌های غذایی می‌باشد. عارضه عمده نیکوتینیک اسید اتساع عروق و گر گرفتگی است که به علت تولید پروستاگلاندین‌ها بوده که اغلب با تجویز اسپرین قبل از مصرف آن، قابل کنترل است (۱-۲ و ۱۳-۱۴). همچنین ترومبوسیتوپنی خفیف نیز گاهی در برخی از بیماران دیده می‌شود (۱۴).

هدف از این مطالعه یافتن جایگزین مناسب برای داروهای اتصال‌یابنده به فسفات می‌باشد، لذا با توجه به مطالعات اخیر که در چشم‌انداز آینده، ترکیبات نیکوتینیک اسید را به‌عنوان داروی جایگزین معرفی نموده‌اند بر آن شدیم تا اثر نیکوتینیک اسید را در مقایسه با داروی سولامر (که یک داروی استاندارد ولی گران قیمت کاهنده فسفر خون می‌باشد) بر سطح فسفر سرمی بیماران همودیالیزی بررسی نماییم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه که دارای کد اخلاق ۹۳۰/۰۶ از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شاهرود می‌باشد، به‌صورت کارآزمایی بالینی دوسویه کور، جهت بررسی و مقایسه اثر نیکوتینیک اسید و سولامر بر کاهش سطح فسفر سرمی بیماران همودیالیزی در بخش دیالیز بیمارستان امام حسین (ع) شاهرود در طی سال ۹۳ انجام شده است. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالای ۱۸ سال، اخذ رضایت‌نامه، فسفر سرمی بالاتر از ۵/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، شروع دوره دیالیز بیشتر از ۳ ماه، عدم تغییر در پروتکل‌های درمانی (ترکیبات کلسیمی و ویتامین D) و پروتکل دیالیز طی ۲ هفته اخیر بوده و معیارهای خروج از مطالعه شامل حاملگی، بیماری‌های کبدی شناخته شده، بیماری زخم پپتیک

نتایج

از کل بیماران شرکت‌کننده ۶۰ نفر به‌عنوان گروه مورد و ۶۰ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند. در گروه مورد ۴۰ نفر (۶۶/۷ درصد) مذکر و مابقی مؤنث و در گروه شاهد ۳۷ نفر (۶۱/۷ درصد) مذکر و مابقی مؤنث بودند که تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند. میانگین سنی بیماران در گروه مورد $21/3 \pm 5/5$ سال (با دامنه ۱۶-۲۹ سال) و گروه شاهد $22/5 \pm 5/7$ (با دامنه ۱۴-۳۰ سال) بود که تفاوت معنی‌داری دیده نشد. در هر دو گروه سابقه فشار خون، سیسیس و دیابت شایع‌ترین بیماری زمینه‌ای مزمن بود. میانگین پارامترهای آزمایشگاهی (کلسیم و فسفر) در شروع مطالعه در دو گروه نیکوتینیک اسید و سولامر در جدول ۱ نشان داده شده است که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد. همچنین در جدول ۲ برخی از خصوصیات بیماران دو گروه و پارامترهای آزمایشگاهی در ابتدای مطالعه نشان داده شده است. در خصوص تغییرات مقدار فسفر خون، مشخص شد که به‌طور معنی‌داری استفاده از نیاسین باعث کاهش آن در طی دوره درمان به‌ویژه بعد از ۴ هفته شده که مشابه سولامر بود ولی با گذشت زمان این تغییرات بیشتر شده و نشان می‌دهد با افزایش دوز نیاسین، تأثیر آن حتی از سولامر هم بیشتر می‌شود. توزیع و تغییرات مقادیر فسفر در طول درمان در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۱- مقایسه پارامترهای آزمایشگاهی در شروع مطالعه در

دو گروه نیکوتینیک اسید و سولامر	
شاخص‌ها	سولامر
فسفر (mg/dl)	$6/67 \pm 1/37$
کلسیم (mg/dl)	$9/14 \pm 0/47$
P.V	
سولامر	$6/59 \pm 1/23$
کلسیم	$9/11 \pm 0/95$
	$1/034$
	$0/984$

فعال، مصرف کاربامازپین، عدم تحمل دارو و نیاز به تغییر پروتکل درمانی به علت الزامات اخلاقی در پزشکی (مثلاً فسفر سرمی بالای ۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، در دو اندازه‌گیری متوالی) بودند. پس از توضیح کامل اهداف تحقیق، رضایت‌نامه آگاهانه مکتوب اخذ گردید. تمامی بیماران همودیالیزی ساکن شهر شاهرود که ۱۲۰ بیمار بوده و شرایط لازم را داشتند به‌طور تصادفی (استفاده از بلوک‌های تصادفی ۴ تایی) در دو گروه ۶۰ نفره مورد (دریافت نیکوتینیک اسید) و شاهد (دریافت سولامر) قرار گرفتند. نیکوتینیک اسید و سولامر هر دو به‌صورت مشابه در قالب قرص بدون پوشش مشخص، بسته‌بندی شده بودند. دوز شروع سولامر ۴۰۰ میلی‌گرم و نیکوتینیک اسید ۲۰۰ میلی‌گرمی در ماه اول، سپس ۸۰۰ میلی‌گرم سولامر و ۴۰۰ میلی‌گرم نیکوتینیک اسید در ماه دوم و ۱۲۰۰ میلی‌گرم سولامر و ۶۰۰ میلی‌گرم نیکوتینیک اسید در ماه سوم بود. داروهای حاوی آلومینیوم، ۲ هفته قبل از شروع مطالعه قطع شده ولی درمان با داروهای متصل شونده به فسفر و آنالوگ‌های ویتامین D، مثل قرص‌های کلسیم کربنات بدون هیچ تغییری در دوز آنها ادامه یافت. به بیمارانی که دچار علائم گرگرفتگی به‌دلیل مصرف نیکوتینیک اسید شدند، توصیه به مصرف ۱۰۰ میلی‌گرم اسپرین، یک ساعت قبل از دریافت نیکوتینیک اسید گردید. میزان پذیرش بیماران در مصرف دارو توسط مصاحبه پزشک با بیمار ارزیابی شد. نمونه‌گیری قبل از شروع همودیالیز انجام شده و فسفر هر ۲ هفته تا انتهای ماه سوم اندازه‌گیری شد. پی‌آمد اصلی مورد بررسی در این تحقیق سنجش سطح سرمی فسفر با انجام مداخلات ذکر شده در فواصل مشخص بود. در مرحله بعد تجزیه و تحلیل اطلاعات توسط نرم‌افزار SPSS و با آزمون‌های آماری مرتبط مثل تی زوجی و تجزیه و تحلیل واریانس انجام و $P < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

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

خصوصیات	گروه مورد (۶۰ نفر)		گروه شاهد (۶۰ نفر)		میانگین فسفر mg/dl	میانگین کلسیم mg/dl
	تعداد	درصد	تعداد	درصد		
جنس						
مذکر	۴۰	۶۶/۷	۳۷	۶۱/۷	$6/63 \pm 1/21$	$9/12 \pm 0/56$
مؤنث	۲۰	۳۳/۳	۲۳	۳۸/۳	$6/71 \pm 1/33$	$9/11 \pm 0/95$
سن						
زیر ۴۰ سال	۵	۸/۳	۶	۱۰	$6/65 \pm 1/58$	$9/12 \pm 1/37$
۴۰ تا ۶۰ سال	۴۷	۷۸/۴	۴۶	۷۶/۷	$6/66 \pm 1/28$	$9/10 \pm 1/25$
بالای ۶۰ سال	۸	۱۳/۳	۸	۱۳/۳	$6/68 \pm 1/12$	$9/12 \pm 0/95$
مدت زمان دیالیز						
کمتر از ۳ سال	۱۳	۲۱/۶	۱۵	۲۵	$6/67 \pm 2/12$	$9/13 \pm 1/83$
۳ تا ۶ سال	۲۹	۴۸/۲	۲۸	۴۶/۷	$6/66 \pm 1/85$	$9/10 \pm 1/28$
بیشتر از ۶ سال	۱۸	۲۸/۲	۱۷	۲۸/۳	$6/73 \pm 2/63$	$9/11 \pm 0/71$
اندکس توده بدنی						
کمتر از ۱۸/۵ kg/m ²	۱۷	۲۸/۳	۱۵	۲۵	$6/68 \pm 1/12$	$9/11 \pm 1/41$
۱۸/۵ تا ۲۵ kg/m ²	۳۱	۵۱/۷	۳۲	۵۳/۴	$6/65 \pm 0/95$	$9/12 \pm 0/34$

بیشتر از ۲۵ kg/m2		۱۲	۲۰	۱۳	۲۱/۶	۶/۶۶± ۲/۰۸	۶/۵۲± ۱/۳۶	۹/۱۴± ۰/۸۵	۹/۱۱± ۱/۱۱
جدول ۴- مقایسه عوارض مصرف داروها در دو گروه مورد و شاهد									
عوارض		نیکوتینیک اسید			سولامر				
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد			
گر گرفتگی	۲۳	۳۸/۳	۴	۶/۷					
حالت تهوع و استفراغ	۵	۸/۳	۱۷	۲۸/۳					
دل درد	۳	۵	۷	۱۱/۷					
عدم تحمل قطعی دارو	۰	۰	۰	۰					

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

زمان	نیکوتینیک اسید (mg/dl)	سولامر (mg/dl)	P.V
در شروع مطالعه	۶/۶۷± ۱/۳۷	۶/۵۹± ۱/۲۳	۱/۰۳۴
انتهای هفته دوم	۶/۳۴± ۰/۸۸	۶/۴۰± ۱/۰۳	۰/۹۸۴
انتهای هفته چهارم	۶/۱۳± ۰/۷۳	۶/۲۴± ۱/۱۷	۱/۱۲۸
انتهای هفته ششم	۵/۷۳± ۱/۰۴	۶/۰۹± ۱/۲۳	۰/۰۴۲
انتهای هفته هشتم	۵/۲۶± ۰/۵۹	۵/۹۵± ۱/۴۴	۰/۰۲۵
انتهای هفته دهم	۴/۳۵± ۰/۸۴	۵/۱۲± ۱/۲۹	۰/۰۰۱
انتهای هفته دوازدهم	۴/۱۲± ۰/۶۷	۵/۱۴± ۱/۳۵	۰/۰۰۱

میزان پذیرش دارویی کلیه بیماران در هر دو گروه باتوجه به توضیح کامل اهداف و مراحل تحقیق و همچنین حضور مداوم مجریان طرح در بخش مربوطه، خوب و به طور کامل بود هر چند عوارض مختصری هم در حین مصرف داروها دیده شد. شایع ترین عارضه نیکوتینیک اسید، گرگرفتگی و علائم گوارشی و شایع ترین مشکل سولامر مشکلات گوارشی بود. حدود ۴۰ درصد بیماران دچار درجاتی از گرگرفتگی (در بیماران گروه مورد) و مشکلات گوارشی شدند که با اقدامات اولیه مثل استفاده از اسپرین و مصرف نیاسین و سولامر بعد از غذا مرتفع گردید. عوارض ایجاد شده از داروهای فوق به طور کامل در جدول ۴ نشان داده شده است.

بحث

علیرغم ظهور داروهای جدید اتصال یابنده به فسفات و صافی هایی با کلبیرانس مناسب تر و بهبود کیفی تکنیک های دیالیز، هنوز افزایش فسفات خون یکی از چالش های درمانی در بیماران همودیالیزی می باشد (۱۵). اگرچه مطالعات معدودی در این زمینه انجام شده است اما طی چند سال اخیر ترکیبات نیکوتینیک اسید به عنوان یکی از داروهای جدید و نوین، امید تازه ای جهت رفع این مشکل به وجود آورده است (۱۱-۱۲). در مطالعه حاضر اثر نیکوتینیک اسید به صورت دوزهای افزایش یابنده در ۶۰ بیمار همودیالیزی مورد ارزیابی قرار گرفته است. نتایج کلی این تحقیق نشان داد که داروی نیکوتینیک اسید می تواند به طور مؤثری باعث کاهش سطح سرمی فسفر در بیماران دیالیزی گردد. همان طور که مشخص 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 یافته های یانگ و کستربانگ همخوانی دارد (۱۷-۱۶). همچنین در مقایسه دو گروه از نظر میانگین سطح سرمی فسفر، تا قبل از هفته چهارم، تفاوت آماری معنی دار 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 سولامر، نقش احتمالی مؤثرتر نیکوتینیک اسید با متوسط دوز ۴۰۰ میلی گرم در روز بوده است. همچنین سطح فسفر از هفته ۹ در دو گروه که نیکوتینیک اسید به دوز حداکثر ۶۰۰ میلی گرم در روز رسید این اختلاف بین دو گروه خیلی بیشتر شد در حالی که با رسیدن دوز سولامر به ۸۰۰ میلی گرم حداکثر اثر کاهندگی سطح فسفر خون به وجود آمده و با افزایش سطح سولامر تا ۱۲۰۰ میلی گرم دیگر کاهش بیشتری در سطح فسفر سرم دیده نشد. در مجموع خوش بینانه ترین حالت، می توان پیشنهاد نمود که اثر نیکوتینیک اسید در کاهش سطح فسفر سرم وابسته به دوز بوده و در دوزهای بالاتر نمود بیشتری پیدا می کند هرچند این نتایج از این جهت مغایر با مطالعه پولمیر و استاتوفسکی بود که آنها در ۳۰ بیمار از ۳۴ بیمار، کاهش قابل توجهی در سطح سرمی فسفر علیرغم مصرف دوزهای کمتر نیکوتینیک اسید را نشان دادند که شاید این مسئله نشان دهنده آن باشد که تأثیر نیاسین در کاهش سطح فسفر خون وابسته به دوز بوده و با افزایش میزان آن، قدرت کاهش دهنده گی فسفر سرم نیز افزایش می یابد (۱۹-۱۸). در مطالعه ای که توسط بوور 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 نشده بود، لذا آنها چنین نتیجه گیری کردند که احتمالاً دوز مؤثر دارو جهت رسیدن به تأثیر قابل توجه ۱۰۰۰ میلی گرم در روز بوده چرا که تنها بعد از ۸ ماه تقریباً تمام بیماران به دوز ۱۰۰۰ میلی گرم رسیده بودند (۲۰). در سایر مطالعات انجام شده حداقل دوز استفاده شده در محدوده ۱۰۰۰ میلی گرم در روز بوده است که در این دوز تغییرات قابل ملاحظه ای در سطح سرم دیده می شود (۲۳-۲۱). بر خلاف مطالعه حاضر که از

6. Foley RN, Murray AM, Li S. 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* 2012; 16:489-95.
7. Ossareh S. Clinical and economic aspects of sevelamer therapy in end-stage renal disease patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7:161-8.
8. Tzanno-Martins C, Biavo BM, Ferreira-Filho O, Ribeiro-Junior E, João-Luiz MV, Degaspari S, et al. Clinical efficacy, safety and anti-inflammatory activity of two sevelamer tablet forms in patients on low-flux hemodialysis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014;27:25-35.
9. Oka Y, Miyazaki M, Matsuda H, Takatsu S, Katsube R, Mori T, et al. Sevelamer hydrochloride dose-dependent increase in prevalence of severe acidosis in hemodialysis patients: analysis of nationwide statistical survey in Japan. *Ther Apher Dial* 2014;18:37-43.
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 adenina-induced renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2012;20:1378-84.
11. Debiec H, Lorenc R. Identification of Na, Pi-binding protein in kidney and intestinal brush-border membranes. *Biochem J* 2013; 25:185-191.
12. 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. *Bioch Bioph Res Comm* 2012;58:578-82.
13. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca X PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012;12:2131-8.
14. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2013;15:770-9.
15. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2013;15:2208-18.
16. Young EW, Akiba T, Albert J. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2014;44:34-8.
17. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012;16:520-8.
18. Pohlmeier R, Vienken J. Phosphate removal and hemodialysis conditions. *Kidney Int* 2013;29:190-4.
19. Slatopolsky E, Liapis H, Finch J. Progressive accumulation of lanthanum in the liver of normal and uremic rats. *Kidney Int* 2011; 18:2809-13.
20. Yusuf AA, Weinhandl ED, St Peter WL. Comparative effectiveness of calcium acetate and sevelamer on clinical outcomes in elderly hemodialysis patients enrolled in Medicare part D. *Am J Kidney Dis* 2014;64:95-103.
21. Chen N, Wu X, Ding X, Mei C, Fu P, Jiang G, et al. Sevelamer carbonate lowers serum phosphorus effectively in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:152-60.
22. Bover J, Herbener O, Ballarín J, Andrés E, Barceló P. Nuevas estrategias para el hiperparatiroidismo secundario en diálisis (1): nuevos conceptos, nuevos tratamientos. *Nefrología* 2014;25:100-8.
23. Takahashi Y, Tanaka A, Nakamura T, Fukuwatari T, Shibata K, Shimada V, et al. Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012;15:1099-1104.

داروی کوتاه اثر نیکوتینیک اسید استفاده شده است، در تمام مطالعات قبلی بر 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 بوده است (۲۸-۲۴). با این حال و وجود تنها دو فرم کوتاه اثر ۲۵ و ۱۰۰ میلی گرمی 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 به دست 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 از یک کارشناس تغذیه و توجیه کامل بیماران، این مشکل نیز مرتفع گردد.

در نهایت باتوجه به اینکه نیکوتینیک اسید دارویی کم عارضه و ارزان قیمت نسبت به سولامر 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 وسیع‌تر می‌باشد. لذا پیشنهاد می‌گردد با هماهنگی بیشتر با سایر مراکز همودیالیز در سطح کشور و انجام مطالعات متاآنالیز، استفاده از این دارو را به‌طور گسترده مورد توجه قرار داد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از صبر و حوصله کلیه بیماران دیالیزی کمال تشکر را داشته و از همکاری و مساعدت پرسنل محترم بخش دیالیز بیمارستان امام حسین (ع) شاهرود قدردانی می‌نمایند. لازم به ذکر است که منبع اصلی این مطالعه با کد IRCT201402212954N4 در سامانه کارآزمایی بالینی کشور به ثبت رسیده است.

References

1. Amerian M, Sohrabi MB, Zolfaghari P, Yarmohammadi M, Nezakati E, Yahyaei E, et al. Effects of niasine on serum phosphorus, PTH and lipid profile in the hemodialysis patients in Shahrud city. *Medical Sciences Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch* 2015;24:221-6. [Persian].
2. Berns JS. Niacin and related compounds for treating hyperphatemia in dialysis patients. *Semin Dial* 2013;21:203-5.
3. Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspect of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Intt* 2012; 20:53-7.
4. Dusso AS, Sato T, Arcidiacono MV, Álvarez-Hernández D, Yang J, González-Suárez I, et al. Pathogenic mechanisms for parathyroid hyperplasia. *Kidney Int Suppl* 2006;70:S8-11.
5. Bellasi A, Kooienga L, Block GA. Phosphate binders: new products and challenges. *Hemodialysis Int* 2013;10:225-34.

24. 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;40:1-7.
25. Shahapuni I, Rahmouni K, Harbouche L, El Esper N, Fournier A. Great cost effectiveness of nicotinamide compared with that sevelamer for controlling hyperphosphatemia in dialysis patients 2007. *World Congress of Nephrology* 2013;20:131-7.
26. Hatakeyama S, Murasawa H, Narita T, Oikawa M, Fujita N, Iwamura H, et al. Switching hemodialysis patients from sevelamer hydrochloride to bicalomer: a single-center, non-randomized analysis of efficacy and effects on gastrointestinal symptoms and metabolic acidosis. *BMC Nephrol* 2013;14:222.
27. Kuboyama N, Watanabe Y, Yamaguchi M, Sato K, Suzuki T, Akiba T. Effects of niceritrol on faecal and urinary phosphate excretion in normal rats. *Nephrol Dial Transplant* 2012;14:610-4.
28. Hattenhauer O, Traebert M, Murer H, Biber J. Regulation of small intestinal Na-Pi type IIb cotransporter by dietary phosphate intake. *Am J Physiol* 2011;27:756-62.

Archive of SID



Effects of Nicotinic Acid and Sevelamer on Hyperphosphatemia in the Hemodialysis Patients: A Double Blind Clinical Trial

Monere Amerian (Ph.D.)¹, Pouneh Zolfaghari (M.D.)², Mohammad Bagher Sohrabi (M.D.)^{3*}, Nasim Nikkheslat (B.Sc.)², Elahe Yahyaei (B.Sc.)⁴, Sima Hossain Zarghari (B.Sc.)⁴

1- Dept. of Nephrology, Imam Hossein Hospital, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

2- Vice-Chancellor for Office Health, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

3- School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

4- Imam Hossein Hospital, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

Received: 28 November 2014, Accepted: 29 September 2015

Abstract:

Introduction: Control of the phosphorus in dialysis' patients is very important and can be done in many ways. The purpose of the study is to determine the effect of Nicotinic acid (Niacin) and Sevelamer on the serum phosphorus of hemodialysis patients.

Methods: This double-blind randomized clinical trial study includes two groups: 60 patients (taking Niacin) and 60 patients control groups (taking Sevelamer). Niacin dose was increasing monthly in three steps from 200 to 600 mg and Sevelamer from 400 to 1200 mg. Serum phosphorus was measured in the both groups and the results were compared. In this study $P < 0.05$ was significant.

Results: A total of 120 patients attending in this study, mean age of case group were 51.5 ± 21.3 years and control group was 50.7 ± 22.5 years that no have difference. Phosphor level in starter study in case group was 6.67 ± 1.37 mg/dl and control group was 6.77 ± 0.95 mg/dl that no has difference. Niacin significantly decreased the blood phosphorus levels ($P < 0.001$) that with increasing the dose of niacin, this decreasing was more than Sevelamer.

Conclusion: Nicotinic acid can decrease serum phosphorous; however, it is need a longer trial study for determining the most effective doses of the Nicotinic acid.

Keywords: Nicotinic acid, Sevelamer carbonate, Hyperphosphatemia, Hemodialysis.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: M.B. Sohrabi, Email: drsohrabi@shmu.ac.ir

Citation: Amerian M, Zolfaghari P, Sohrabi MB, Nikkheslat N, Yahyaei E, Hossain Zarghari S. Effects of nicotinic acid and sevelamer on hyperphosphatemia in the hemodialysis patients: a double blind clinical trial. Journal of Knowledge & Health 2016;11(1):62-68.