

Comparison of the effect of alendronate and pamidronate on bone density of patients with osteoporosis

Zohre Nobakht¹, Azadeh Vaghari Kharashtomi², Gholamreza Sharifzadeh³

Background and Aim: For the treatment of osteoporosis, bisphosphonates are commonly used as oral or injectable compounds. This study was conducted with the aim of comparing the effect of oral alendronate with injectable pamidronate on bone density changes in patients with osteoporosis.

Materials and Methods: The present study was a semi-experimental based on available evidence that was performed on patients with osteoporosis referred to Vali-e-asr Hospital in Birjand during the years 2013 to 2016. In addition, this intervention is a standard intervention that is routinely done. Patients in two groups treated for one year, in one group, they received oral alendronate and in the other group received injectable Pamidronate. Treatment with calcium and vitamin D was also performed in both groups. Dexamethasone densitometry (DEXA) was measured with a Dual-Energy X-ray absorptiometry (Hologic) device in the United States in both groups before and after treatment. Data were analyzed using Fisher's exact, t-paired and independent t-test at a significant level of ($p \leq 0.05$).

Results: Between all densitometric parameters of the spine, an only Z-score was improved after treatment with pamidronate or alendronate. The Densitometric parameters of the hip were improved in pamidronate group only. There was no statistical difference in the mean and frequency of changes in bone density indexes in the vertebrae and the hip after treatment compared to before, in both groups treated with alendronate or pamidronate.

Conclusion: The prescription of alendronate or pamidronate for one year can improve the Z-score of the sealed bone density, while the Z-score of hip bone density only improves in the treatment of pamidronate group. None of the two prescriptions had a particular advantage in changing the bone density index in the vertebrae, but pamidronate has better effect on the hip.

Key Words: Oral Alendronate; Injectable Pamidronate; Bone Densitometry; Osteoporosis

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2018; 25(4): 307-316.

Received: April 11, 2018

Accepted: July 21, 2018

¹ Islamic Azad University, Mashhad, Mashhad, Iran.

² Corresponding Author; Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

Tel: +985631626000 E-mail: azad.vagh@yahoo.com

³ Social Determinants of Health Research Center, Birjand University of Medical sciences, Birjand, Iran.

مقایسه اثر تجویز الندرونت با پامیدروننت در وضعیت

تراکم استخوان بیماران مبتلا به استئوپروز

زهره نوبخت^۱, آزاده وقاری خرستمی^۲, غلامرضا شریفزاده^۳

چکیده

زمینه و هدف: برای درمان استئوپروز معمولاً از ترکیبات خوارکی یا تزریقی بیسفسوفونات‌ها استفاده می‌شود. این مطالعه با هدف بررسی مقایسه‌ای اثر الندرونت خوارکی با پامیدروننت تزریقی در تغییر وضعیت تراکم استخوان بیماران مبتلا به استئوپروز انجام شد.

روش تحقیق: مطالعه حاضر یک مطالعه نیمه‌تجربی مبتنی بر مدارک موجود بود که بر روی بیماران مبتلا به استئوپروز مراجعه کننده به کلینیک بیمارستان ولی‌عصر بیرون از سال‌های ۱۳۹۲-۹۵ انجام شد؛ ضمن اینکه مداخله یک مداخله استاندارد بوده که به صورت روتین انجام می‌شود. بیماران در دو گروه تحت درمان به مدت یکسال، در یک گروه الندرونت خوارکی و در گروه دیگر داروی پامیدروننت تزریقی دریافت کردند. درمان با کلسیم و ویتامین D نیز در هر دو گروه انجام شد. تراکم سنجی به روش دیگزا (DEXA) با دستگاه Dual-energy X-ray absorptiometry (Hologic) ساخت کشور آمریکا در هر دو گروه قبل و بعد از درمان اندازه گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های دقیق فیشر، ازوج شده و T مستقل در سطح معنی داری $P < 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: از بین شاخص‌های تراکم استخوان مهره‌ای، فقط مقدار شاخص Z-score برای هر دو داروی الندرونت و پامیدروننت به طور معنی‌داری بهبود داشت. درخصوص شاخص‌های تراکم استخوان هیپ، بهبود معنی‌دار شاخص Z-score فقط در بیماران تحت درمان با پامیدروننت مشاهده شد. اختلاف آماری در میانگین و فراوانی تغییرات شاخص‌های تراکم استخوانی در مهره‌ها و هیپ بعد از درمان نسبت به قبل از آن، در دو گروه تحت درمان با الندرونت و پامیدروننت مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: تجویز یکسال مصرف دو داروی الندرونت و یا پامیدروننت، می‌تواند تراکم استخوان مهره‌ای را بهبود بخشد و این در حالی است که Z-score تراکم استخوان هیپ فقط در درمان با پامیدروننت بهبود می‌باشد. هیچ‌یک از دو تجویز مذکور، برتری خاصی در ایجاد تغییر در شاخص‌های تراکم استخوانی در ندارند، ولی پامیدروننت در هیپ تاثیر بهتری دارد.

واژه‌های کلیدی: الندرونت خوارکی؛ پامیدروننت تزریقی؛ وضعیت تراکم استخوان؛ استئوپروز

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرون از: ۱۳۹۷؛ ۳۰(۳): ۳۰۷-۳۱۶.

دریافت: ۱۳۹۷/۰۴/۳۰ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۱/۲۲

^۱ دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، مشهد، ایران.

^۲ نویسنده مسؤول؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرون از، بیرون از، ایران.

آدرس: بیرون از- بیمارستان رازی - بخش داخلی

تلفن: ۰۵۶۳۱۲۶۰۰۰ پست الکترونیکی: azad.vagh@yahoo.com

^۳ مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بیرون از، بیرون از، ایران.

مقدمه

همکاران در مطالعه خود نشان دادند که ژنتیک، پرکاری شدید و طولانی مغز استخوان، جنس مذکور، تأخیر بلوغ، رژیم غذایی و میزان ورزش، در کاهش تراکم توده استخوانی نقش دارند.^(۷)

عوارض استئوپروز به سبب هزینه‌های درمانی شکستگی‌ها و مراقبت‌های اضافی و بازتوانی، با خسارت‌های اقتصادی وسیعی همراه است.^(۸) طبق آمار مرکز تحقیقات روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، سالیانه ۴۰۰-۲۰۰ هزار مورد شکستگی در کشور رخ می‌دهد که درصد زیادی از آن ناشی از استئوپروز می‌باشد و مخارج تحملی شده به دولت ناشی از شکستگی لگن و جراحی آن سالیانه ۱۲۰ میلیارد ریال برآورد شده است.^(۹)

برای درمان استئوپورز، از ترکیبات خوارکی یا تزریقی بیسفوفونات‌ها استفاده می‌شود.^(۱۰) این داروها از طریق افزایش مرگ برنامه‌ریزی شده استئوکلاست‌ها، کاهش تولید و فعال‌شدن استئوکلاست‌ها، ممانعت از چسبیدن استئوکلاست‌ها به سطح استخوانی و اثرات مثبت بر پرولیفراسیون استئوبلاست‌ها نقش مهمی در افزایش توده استخوانی در وضعیت‌های استئوپرتویک و متاستازهای استخوانی ایفا می‌کنند.^(۱۱) انواع مختلفی از بیسفوفونات‌ها وجود دارند که در واقع آنالوگ‌های پیروفسفات محسوب می‌شوند و شامل: پامیدرونلت (آردیا، پامیدات)، زولندرونیک‌اسید (زومتا)، آندرونات و اتیدرونات (ساخت کشور کانادا و ایران) می‌باشند. هدف از درمان با بیسفوفونات‌ها، بازگرداندن میزان بازجذب استخوان به حد طبیعی است.^(۱۲)

Reid و همکاران^(۲۰۰۲) در مطالعه خود گزارش کردند که تأثیر زولندرونیک‌اسید (زومتا) در درمان عوارض بدخیمی و نیز در سال‌های اخیر در درمان استئوپروز تأیید شده است. نتیجه مطالعات فاز دوی این پژوهشگران، حاکی از آن بود که تجویز ۴ میلی‌گرم دارو به صورت وریدی، باعث تغییرات در چگالی استخوان و سایر نشانگرهای استخوانی مشابه سایر

استخوان یک نوع بافت همبند کلسیفیه و زنده است که بخش اعظم دستگاه اسکلتی را تشکیل می‌دهد. دو نوع سلول در استخوان‌ها وجود دارد: استئوکلاست‌ها که استخوان را از بین می‌برند و استئوبلاست‌ها که استخوان‌های جدید می‌سازند. هر دوی این سلول‌ها در مغز استخوان ساخته می‌شوند. وقتی سن افزایش می‌یابد، استئوکلاست‌ها فعال‌تر می‌شوند و از فعالیت استئوبلاست‌ها کاسته می‌شود؛ بنابراین استخوان‌های بیشتری از بین می‌روند، اما به همان اندازه استخوان‌های جدید ساخته نمی‌شوند و در نتیجه توده استخوانی کاهش می‌یابد.^(۱) کاهش توده استخوانی باعث ایجاد عدم توازن بین تحلیل استخوان و تشکیل آن شده و در نهایت منجر به بروز کاهش معدنی شدن استخوان گردیده و پوکی استخوان یا استئوپروز^۱ را در پی دارد.^(۲) استئوپروز فرد را مستعد شکستگی‌های استخوانی پس از ضربه‌های کوچک و کم قدرت می‌نماید. اکثر این شکستگی‌ها در ستون فقرات، انتهای ساعد و در مفصل ران رخ می‌دهد.^(۳)

زنان برابر بیش از مردان در معرض خطر ابتلا به استئوپورز هستند. این بیماری بیش از نیمی از زنان بالای ۵۰ سال را درگیر می‌کند تا جایی که حدود ۲۰۰ میلیون زن در سراسر دنیا از این بیماری رنج می‌برند.^(۴) در ایران یافته‌های برنامه ملی پیشگیری، تشخیص و درمان پوکی استخوان حاکی از آن است که ۷۰ درصد زنان و ۵۰ درصد مردان بالای ۵۵ سال از استئوپورز و استئوپنی رنج می‌برند.^(۵)

عوامل متعددی مانند: کاهش استروژن خون، عدم تحرک کافی، تعلق به بعضی نژادها (آسیایی)، دریافت نکردن کلسیم، فسفر و ویتامین D کافی در رژیم غذایی، مصرف سیگار و قهوه زیاد، استفاده طولانی مدت از کورتن‌ها و برخی اختلال‌های هورمونی مشخص مانند پرکاری تیروئید و پاراتیروئید و کم کاری غدد جنسی، از عوامل مؤثر در کاهش توده استخوانی می‌باشند.^(۶) در این راستا کوثریان و

^۱ Osteoporosis

می‌شود. پروتکل طرح قبل از اجرا در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بیرونی با کد IR.BUMS.REC.1395.175 به تأیید رسید.

جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران مشکوک به استئوپروز مراجعه کننده به کلینیک تخصصی بیمارستان ولیعصر (عج) بیرونی در طی سال‌های ۱۳۹۲-۹۵ بود. روش جمع‌آوری داده‌ها به صورت میدانی و با استفاده از مصاحبه و انجام تست‌های آزمایشگاهی و تراکم‌سنجی بود که در قالب چکالیست جمع‌آوری گردید. حجم نمونه با توجه به میانگین و انحراف استاندارد چگالی معز استخوان لومبار با توان درصد و براساس فرمول (۱) در مطالعه Heijckmann و همکاران (۱۹)، با خطای نوع اول 0.05 در هر گروه ۲۵ نفر برآورد گردید.

فرمول (۱):

$$n = (u + v)^2 (s_1^2 + s_2^2) / (m_1 - m_2)^2$$

افراد، به روش نمونه‌گیری غیراحتمالی دردسترس از بین افراد مراجعه کننده به کلینیک تخصصی بیمارستان ولیعصر بیرونی انتخاب شدند و بر اساس تشخیص پزشک و رضایت بیمار، در دو گروه درمان با پامیدرونات و درمان با آندرونت قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: ابتلا به بیماری پوکی استخوان تازه تشخیص داده شده، قرارداشتن در بازه سنی ۵۰-۸۰ سال، نداشتن سابقه درمان استئوپروز، عدم مصرف سیگار و الكل، عدم ابتلا به بیماری‌های آرتربیت روماتوئید، هیپرتیروئید، هیپرپاراتیروئید، دیابت، سیروز کبدی، زخم پیتیک و پازه و معیار z-score بالا یا استئوپروز ثانویه بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: تعییر برنامه درمانی بیمار در طی دوره مطالعه و عدم رضایت بیمار به مشارکت در ادامه مطالعه بود.

در ابتدای مطالعه، هدف از انجام پژوهش برای بیمار شرح داده شد و نیز در رابطه با هر دو روش درمان و عوارض و فوائد هر کدام از روش‌های تزریقی یا خوراکی، توضیحات

داروهای بیسفوفونات شد (۱۴). آندرونیت از گروه بیفسوفونات‌های خوراکی است که خطر شکستگی را به‌ویژه در مهره‌ها به‌علت پیشگیری از تخریب ساختار ترابکولار به‌خصوص در افراد دچار اوستئوپوتیک استخوان، کاهش داده و تراکم توده استخوانی را نیز افزایش می‌دهد. آندرونات در کاهش شکستگی ستون فقرات مؤثر است، اما هیچ تأثیری بر روی شکستگی انواع دیگر ندارد (۱۵)؛ این دارو همچنین دارای عوارض جانبی مثل: مسمومیت کلیوی و عدم تحمل معده‌ای و روده‌ای می‌باشد (۱۶). با توجه به این عوارض، درمان با پامیدرونات وریدی جایگزین خوبی در مورد عوارض جانبی گوارشی و با منع مصرف برای بیسفوفونات‌های خوراکی است. از طرفی پامیدرونات یکی از قوی‌ترین آمینوبیس‌فسفونات‌های دردسترس است و اثربخشی آن در بیماری بدخیم استخوان به‌خوبی شناخته شده است. هر چند که بیسفوفونات‌ها حداکثر اثر خود را برای کاهش عوارض استخوانی بعد از ۳ ماه درمان نشان می‌دهند (۱۷). نتایج مطالعه Heatley و همکاران نشان داد که پامیدرونات در مقایسه با کلودرونات، سطح کلسیم را در مدت زمان بیشتری در وضعیت نرمال حفظ می‌نماید (۱۸).

با توجه به افزایش آمار مبتلایان به بیماری پوکی استخوان در شهر بیرونی و با توجه به احتمال عوارض و هزینه و مقاومت دارویی متفاوت ۲ داروی پامیدرونات و استئوفوس (الندرونت)، این مطالعه به بررسی مقایسه‌ای اثر استئوفوس (الندرونت) با پامیدرونات در وضعیت تراکم استخوان بیماران مبتلا به استئوپروز پرداخت.

روش تحقیق

مطالعه حاضر یک مطالعه نیمه‌تجربی شاهددار غیرتصادفی شده مبتنی بر مدارک موجود است که بر روی بیماران مبتلا به استئوپروز مراجعه کننده به کلینیک بیمارستان ولیعصر بیرونی در سال‌های ۱۳۹۲-۹۵ انجام شد؛ ضمن اینکه مداخله یک مداخله استاندارد بوده که به صورت روتین انجام

صرف می‌کردند. درمان افراد مورد مطالعه با این دو روش به مدت یک سال ادامه پیدا کرد و افراد ماهانه به طور مرتب به صورت تلفنی (یا به صورت مراجعه حضوری) از نظر مصرف دقیق رژیم دارویی، مورد ارزیابی قرار گرفتند و اطلاعات در پرونده بیماران در کلینیک تخصصی ثبت گردید. در پایان ۱۲ ماه، بیماران در همان شرایط قبل تحت BMD مجدد قرار گرفتند. اطلاعات مورد نیاز برای این مطالعه، اطلاعاتی در رابطه با گروه درمان، جنسیت، سن و معیارهای تراکم‌سنجدی استخوان قبل و بعد از درمان بودند که در یک چک‌لیست جمع‌آوری شدند.

داده‌ها پس از جمع‌آوری در نرم‌افزار SPSS (ویرایش ۲۱) وارد گردید. از شاخص‌های آمار توصیفی مانند: میانگین، انحراف معیار و درصد فراوانی برای توصیف داده‌ها استفاده شد. آنالیز تحلیلی داده‌های کیفی توسط آزمون دقیق فیشر انجام شد؛ همچنین برای مقایسه متغیرها بین دو گروه، از آزمون‌های t زوج‌شده و T مستقل، استفاده گردید. سطح معنی‌داری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۲۵ بیمار در گروه الندرونت و ۲۵ بیمار در گروه پامیدرونوت انجام شد. میانگین سنی افراد مورد مطالعه در گروه تحت درمان با الندرونت $50/9 \pm 8/6$ سال و در گروه تحت درمان با پامیدرونوت $10/1 \pm 6/0$ سال ($P=0/79$) بود. در گروه پامیدرونوت ۲۵ بیمار (100%) و در گروه الندرونت ۲۲ بیمار (88%) زن بودند ($P=0/24$). اختلاف معنی‌داری از نظر سن و جنسیت بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نگردید. اختلاف معنی‌داری در وضعیت تغییرات تراکم استخوان (BMD) شاخص مهره (بهبودی)، در دو گروه مورد مطالعه گزارش نگردید؛ به طوری که حداقل تغییرات $2/8$ درصد بود که نشان‌دهنده بهبود وضعیت تراکم‌سنجدی استخوان به دنبال درمان می‌باشد که در $70/8$ درصد بیماران گروه الندرونت و در $64/7$ درصد بیماران گروه پامیدرونوت گزارش گردید.

لازم به اختصار و به زبان ساده ارائه گردید. سپس در صورت موافقت فرد، نسبت به اخذ رضایت‌نامه کتبی آگاهانه اقدام شد. در صورت عدم رضایت فرد برای ورود به مطالعه، اقدامات درمانی استاندارد و براساس نظر پزشک معالج انجام شد.

در این مطالعه بیماران مشکوک به استئوپروز که به کلینیک تخصصی بیمارستان ولی‌عصر بیرجند برای تشخیص در طی سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۵ معرفی شده بودند، از نظر تراکم استخوان (BMD)^۱ توسط پزشک متخصص روماتولوژی به روش دگزا (DEXA) با دستگاه Dual-energy X-ray absorptiometry (Hologic) (ساخت کشور آمریکا) مورد بررسی قرار گرفتند. افرادی که در دانسیتومتری ستون فقرات و یا مفصل ران، نمره T کمتر یا مساوی $-2/5$ – $2/5$ داشته (T Score $\leq -2/5$) و معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند، پرسشنامه‌ای را که حاوی سؤالاتی در رابطه با مشخصات دموگرافیک، سابقه بیماری، سابقه شکستگی، عوامل خطرساز و وضعیت منوبوز در خانم‌ها بود، تکمیل نمودند. سپس افرادی که برای شرکت در مطالعه تمایل داشتند، وارد مطالعه شدند و از آنها رضایت آگاهانه اخذ گردید. درنهایت این افراد بر اساس تشخیص پزشک و رضایت خود فرد، در یکی از دو گروه تحت درمان با پامیدرونات و آندرونوت (محصول شرکت البرز) قرار گرفتند. گروه تحت درمان با استئوفوس (الندرونت)، این دارو را به صورت خوارکی بین غذا، موقع خواب و یا در طول شب، هر هفت‌تۀ به میزان mg ۷۰ به همراه کلسیم‌بیکربنات (۱ عدد قرص در روز) و ویتامین D (کول کلسیفروول^۲ ۴۰۰ واحد در روز) مصرف می‌کردند. گروه تحت درمان با پامیدرونوت نیز این دارو را با دوز mg ۹۰ به صورت انفوزیون در عرض ۹۰ دقیقه شروع و با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم هر سه‌ماه به صورت وریدی به همراه کلسیم و ویتامین D (کول کلسیفروول ۴۰۰ واحد در روز)

¹ Bone mineral density

² Colcalciferol

داده‌ها نشان داد، اختلاف معنی‌داری در وضعیت تعییرات (P=۰/۱) (جدول ۱).

در خصوص شاخص‌های تراکم استخوان هیپ در بیماران تحت درمان با الندرونت، نتایج نشان‌دهنده بهبود نداشت؛ به طوری که حداقل تعییرات ۲-۸ درصد بود که نشان‌دهنده بهبود وضعیت تراکم‌سنگی استخوان به دنبال درمان می‌باشد. این وضعیت، در ۶۵ درصد بیماران گروه الندرونت و در ۵۰ درصد بیماران گروه پامیدرونوت گزارش گردید (P=۰/۹۱) (جدول ۳).

در خصوص شاخص‌های تراکم استخوان هیپ در بیماران تحت درمان با پامیدرونوت، نتایج نشان‌دهنده بهبود غیرمعنی‌دار تمامی متغیرها بود. این در حالی است که در بیماران تحت درمان با پامیدرونوت، نتایج نشان‌دهنده بهبود معنی‌دار مقادیر Z score بود (از ۰/۶۵ به ۰/۳۵) با (P=۰/۰۴۸) و سایر متغیرها نیز به طور غیرمعنی‌دار بهبود یافت (P=۰/۱) (جدول ۲).

جدول ۱- مقایسه میانگین شاخص‌های تراکم استخوان مهره‌ای، قبل و بعد از درمان در دو گروه الندرونت و پامیدرونوت

گروه پامیدرونوت (N=۲۵)				گروه الندرونت (N=۲۵)			
متغیر	قبل درمان	بعد درمان	سطح معنی‌داری	قبل درمان	بعد درمان	سطح معنی‌داری	t-test
زوج شده	(انحراف‌معیار ± میانگین)	(انحراف‌معیار ± میانگین)	t-test	(انحراف‌معیار ± میانگین)	(انحراف‌معیار ± میانگین)	t-test	
p=۰/۱	۰/۱۳±۰/۷۳	۰/۱۷±۰/۶۹	p=۰/۹۸	۰/۰۹±۰/۷۳	۰/۱۲±۰/۷۳	BMD (g/cm2)	
p=۰/۰۰۸*	-۱/۱±۱/۵۲	-۱/۳±۲/۱	p=۰/۰۰۵*	-۰/۹۳±۱/۴۸	-۰/۸۹±۱/۹۴	Z score	
p=۰/۱۱	-۲۱±۲/۹۲	-۱/۵±۳/۲۷	p=۰/۴۴	-۰/۷۹±۲/۷۸	-۱/۱۶±۲/۹	T score	

* در سطح P≤۰/۰۵ معنی‌دار بود.

BMD: bone mineral density

جدول ۲- مقایسه میانگین شاخص‌های تراکم استخوان هیپ، قبل و بعد از درمان در گروه‌های الندرونت و پامیدرونوت

گروه پامیدرونوت (N=۲۵)				گروه الندرونت (N=۲۵)			
متغیر	قبل درمان	بعد درمان	سطح معنی‌داری	قبل درمان	بعد درمان	سطح معنی‌داری	t-test
زوج شده	(انحراف‌معیار ± میانگین)	(انحراف‌معیار ± میانگین)	t-test	(انحراف‌معیار ± میانگین)	(انحراف‌معیار ± میانگین)	t-test	
p=۰/۱۸	۰/۱۶±۰/۷۸	۰/۱۵±۰/۷۶	p=۰/۲۷	۰/۱۳±۰/۸۳	۰/۱۵±۰/۸۱	BMD [g/cm2]	
p=۰/۰۴۸	-۱/۱±۰/۳۷	-۱/۱±۰/۶۵	p=۰/۱۵	-۰/۹۲±۰/۰۵	-۱±۰/۳	Z score	
p=۰/۰۸	-۱/۵±۲/۳۵	-۱/۲±۱/۵۸	p=۰/۳۱	-۱/۰۴±۰/۹۵	-۱/۱±۱/۱۲	T score	

* نتیجه آزمون t در سطح P≥۰/۰۵ معنی‌دار نبود.

BMD: bone mineral density

جدول ۳- مقایسه فراوانی وضعیت بهبود تغییرات شاخص‌های تراکم استخوان مهره‌ای و هیپ در دو گروه مورد مطالعه

نتیجه آزمون دقیق فیشر	تغییرات شاخص تراکم استخوان (BMD) هیپ				تغییرات شاخص تراکم استخوان (BMD) مهره‌ای			
	گروه مطالعه		متغیر	گروه مطالعه		متغیر		
نامیدرونیت	پامیدرونیت	الندرونت (درصد) فراوانی	(درصد) فراوانی	نامیدرونیت	پامیدرونیت	الندرونت (درصد) فراوانی	(درصد) فراوانی	نامیدرونیت
$F=0.87$	۱۲ (۵۰)	۱۱ (۴۴)	کمتر از ۲	$F=0.56$	۸ (۳۳/۳)	۷ (۲۹/۲)	۲	کمتر از ۲
	۳ (۱۲/۵)	۵ (۲۰)	۲-۴/۹۹		۶ (۲۵)	۷ (۲۹/۲)	۲-۴/۹۹	۳ (۱۲/۵)
$P=0.91$	۳ (۱۲/۵)	۴ (۱۶)	۵-۷/۹۹	$P=1$	۲ (۸/۳)	۲ (۸/۳)	۵-۷/۹۹	۲ (۸/۳)
	۶ (۲۵)	۵ (۲۰)	و بیشتر		۷ (۲۹/۲)	۸ (۳۳/۳)	۰ و بیشتر	۸ (۳۳/۳)
	۲۴ (۱۰۰)	۲۴ (۱۰۰)	جمع		۲۴ (۱۰۰)	۲۴ (۱۰۰)	جمع	جمع

جدول ۴- مقایسه توزیع فراوانی وضعیت تغییرات Neck در دو گروه مطالعه

نتیجه آزمون دقیق فیشر	گروه			متغیر
	نامیدرونیت (N=۲۵)	پامیدرونیت (N=۲۵)	الندرونت (N=۲۵)	
	(درصد) فراوانی	(درصد) فراوانی	(درصد) فراوانی	
$F=0.87$	۱۳ (۵۲)		۱۳ (۵۲)	کمتر از ۲
$P=0.91$	۱۲ (۴۸)		۱۲ (۴۸)	۰ و بیشتر
	۲۵ (۱۰۰)		۲۵ (۱۰۰)	جمع

جدول ۵- مقایسه میانگین شاخص Neck قبل و بعد از درمان و میانگین تغییرات آن در دو گروه مطالعه

نتیجه آزمون تی مستقل	گروه			زمان
	نامیدرونیت (N=۲۵)	پامیدرونیت (N=۲۵)	الندرونت (N=۲۵)	
	(انحراف معیار ± میانگین)	(انحراف معیار ± میانگین)	(انحراف معیار ± میانگین)	
$p=0.84$	-۱/۱۳±۲/۰۶		-۱/۰۱±۱/۹۹	قبل درمان
$p=0.79$	-۱/۱±۱/۹۴		-۰/۹±۲/۰۷	بعد درمان
	$p=0.35$		$p=0.23$	آزمون تی زوج شده p-value

چند که اختلاف مشاهده شده معنی دار نبود (جدول ۵).

بحث

برای درمان استئوپورز از ترکیبات خوارکی یا تزریقی بیسفسوفونات‌ها (آنالوگ‌های پیروفسفات) استفاده می‌شود که انواع مختلف آن وجود دارد. این مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار یکسوکور مبتنی بر مدارک موجود، با هدف بررسی مقایسه‌ای اثر داروی الندرونت خوارکی (به صورت هفتگی) با پامیدرونیت تزریقی (هر سهماه)، در وضعیت تراکم استخوان

جدول ۴ مقایسه توزیع فراوانی وضعیت تغییرات شاخص Neck در دو گروه را نشان می‌دهد. براساس داده‌ها، اختلاف معنی داری در وضعیت تغییرات بهبود شاخص Neck در دو گروه مطالعه گزارش نگردید. بعلاوه نتایج نشان داد، میانگین تغییرات شاخص Neck قبل و بعد از درمان در گروه الندرونت -0.7 ± 0.29 و در گروه پامیدرونیت 0.64 ± 0.13 بود که اختلاف مشاهده شده معنی دار نبود ($P=0.18$). میزان بهبودی شاخص Neck در بیماران تحت درمان با پامیدرونیت بهتر از بیماران گروه الندرونت بود؛ هر $P=0.37$.

وجود نداشته و هر دو روش درمانی سبب بهبود شاخص‌های دانسیتومتری این ناحیه شدند که از این نظر همسو با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد. در تأیید نتایج مطالعه حاضر در خصوص عدم تأثیر آندرونات بر شاخص‌های تراکم‌سنجد استخوانی ناحیه هیپ در حضور تأثیر مثبت استفاده از پامیدرونات بر آن، مطالعه امیدوار و همکاران نشان داد که فقط پامیدرونات بر شاخص‌های تراکم‌سنجد استخوانی ناحیه هیپ مؤثر است.

کارآیی یکسان آندرونات خوراکی و پامیدرونات تزریقی در بهبود شاخص‌های دانسیتومتری استخوان‌ها، نه تنها در بیماری استئوپروز به تأیید رسیده است، بلکه در سایر شرایط بالینی همچون بیماری پاژت استخوان و یا استئوژنز ایمپرفکتا که نیازمند حمایت سیستم اسکلتی می‌باشد نیز بررسی و اثبات شده است (۲۳، ۲۲). با توجه به نتایج مطالعه حاضر که در مطالعات گذشته نیز به تأیید رسیده است، استفاده از هر دو داروی خوراکی آندرونیت و یا تزریقی پامیندرونیت، با بهبود شاخص‌های تراکم‌سنجد استخوان در بیماران مبتلا به استئوپورز به خصوص در مهره‌ها همراهی دارد. البته با توجه به بحث‌های مشاهده در خصوص اثربخشی آندرونات در بهبود شاخص تراکم‌سنجد استخوان هیپ که در مطالعات گذشته نیز برخی نشان‌دهنده کارآیی بالینی آن و برخی نشان‌دهنده عدم وجود کارآیی برای آن بوده‌اند، پیشنهاد می‌گردد که تا زمان انجام کارآزمایی بالینی بزرگ در این خصوص، از پامیندرونیت در درمان اختلالات استئوپورتیک هیپ استفاده شود.

بیسفسفونات‌ها از طریق اتصال به Hydroxyapatite و مهار فعالیت استئوکلاست‌ها عمل می‌نمایند. بیسفسفونات‌ها تمایل بالایی برای اثرگذاری بر سیستم اسکلتی دارند و این در حالی است که برای تأثیر بر سایر ارگان‌ها تمایل اندکی دارند. این فارماکوکینتیک بیسفسفونات‌ها، بیانگر تحمل مناسب این دسته دارویی است. بیسفسفونات‌ها جذب روده‌ای اندکی داشته و بنابراین بعد از مصرف خوراکی آنها، سطح

بیماران مبتلا به استئوپروز انجام پذیرفت.

در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که بهدلیل درمان استئوپورز با دو داروی الندرونت و پامیدرونیت، Z score تراکم استخوان مهره‌ای بهبود داشت؛ این در حالی بود که Z score استخوان هیپ صرفاً در درمان با پامیدرونیت بهبود داشت. تغییرات شاخص‌های تراکم استخوانی در مهره‌ها و هیپ بعد از درمان نسبت به قبل آن، در دو گروه تحت درمان با الندرونت و پامیدرونیت برابر بود و بنابراین اثرگذاری این دو دارو یکسان برآورد شد.

Heijckmann و همکاران (۲۰۰۲) در مطالعه گذشته‌نگر خود به مقایسه اثر پامیدرونات وریدی (۶۰ mg ماهانه) با آندرونات خوراکی در درمان پوکی استخوان پس از یائسگی پرداختند. در کل ۱۱۷ زن ۴۶–۷۸ ساله طی سه سال، مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که در هر دو گروه، شاخص‌های دانسیتومتری ستون فقرات کمری به طور معنی‌داری بهبود داشت (۱۹) که با نتایج مطالعه حاضر همسو می‌باشد.

Vis و همکاران (۲۰۰۵) در مطالعه خود به بررسی اثر پامیدرونات وریدی (۶۰ mg/۳months) در مقابل آندرونات خوراکی (۱۰ mg/day) بر تراکم معدنی استخوان در بیماران مبتلا به پوکی استخوان پرداختند. در مطالعه آنها تعداد ۴۰ بیمار مبتلا به پوکی استخوان در قالب دو گروه، تحت درمان با آندرونات و پامیدرونات قرار گرفتند. نتایج مطالعه آنها نشان‌دهنده بهبود قابل ملاحظه چگالی استخوانی مهره‌ها و همچنین هیپ در هر دو گروه بود (۲۰). همچون پژوهشگران مطالعه حاضر، Vis و همکاران (۲۰۰۵) نیز نتیجه گرفتند که کارآیی بالینی این دو درمان یکسان است.

مطالعه امیدوار و همکاران (۲۰۱۱) در خصوص مقایسه کارآیی درمانی ضد استئوپورز توسط آندرونات (۷۰ mg per week) و پامیدرونات (۹۰ mg/۳months) در بیماران تحت پیوند کلیه، صورت پذیرفت (۲۱). براساس نتایج مطالعه آنها، بین چگالی ناحیه لومبر در دو گروه درمان تفاوتی

نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که به‌دبال درمان استئوپورز با دو داروی الندرونت و پامیدرونیت، Z score تراکم استخوان مهره‌ای بهبود می‌یابد و این در حالی است که Z score تراکم استخوان هیپ صرفاً در درمان با پامیدرونیت بهبود می‌یابد. همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که مقادیر T و BMD نیز به‌دبال درمان، بهبود می‌یابد. تغییرات شاخص‌های تراکم استخوانی در مهره‌ها بعد از درمان نسبت به قبل آن در دو گروه تحت درمان با الندرونت و پامیدرونیت برابر بوده و لی پامیدرونیت بر هیپ تاثیر بهتری دارد.

تقدیر و تشکر

از پرسنل بیمارستان ولی‌عصر و همه بیمارانی که در انجام مطالعه ما را یاری کردند، تشکر می‌شود.

تضاد منافع

نویسنده‌گان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

پلاسمایی به‌ندرت تغییر می‌یابد (۲۴). به‌علت اتصال سریع آنها به سطوح استخوانی بدن، سطح خونی بیسفسفونات‌ها به‌سرعت کاهش یافته و این گروه دارویی نیمه‌عمر پلاسمایی بسیار اندکی دارد. بیسفسفونات‌هایی که در حال حاضر در کشورهای اروپایی برای درمان استئوپورز مورد تأیید هستند شامل: Etidronate، Clodronate، Alendronate، Zoledronate و Risedronate، Ibandronate تجویز دوز مناسب دارویی، بخش اساسی مدریت درمان تمامی بیماری‌های مزمن است. این دسته دارویی در انواع روش‌های مصرف (خوارکی یا وریدی) و با فوائل مختلف (روزانه، هفتگی و ماهانه)، مورد استفاده قرار می‌گیرند. مطالعات نشان داده‌اند که پاییندی به اصول درمان در روش‌های ماهانه و هفتگی به‌طور معنی‌داری بهتر از روش‌های روزانه است. نشان داده شده است که میزان کاهش تغییر و تبدیل استخوانی توسط بیسفسفونات‌ها به صورت dose-dependent می‌باشد. تمامی بیسفسفونات‌ها در کاهش خطر شکستگی مهره‌ها مؤثرند، ولی فقط تعداد اندکی از آنها بر خطر شکستگی غیرمهره‌ای از جمله شکستگی هیپ، مؤثر هستند.

منابع:

- 1- Bijeh N, Moazami M, Mansouri J, Saeedeh Nematpour F, Ejtehadi M. Effect of aerobic exercises on markers of bone metabolism in middle-aged women. Trauma Mon. 2011; 16(2): 129-35.
- 2- Genco RJ, Löe H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease. Periodontol 2000. 1993; 2: 98-116.
- 3- Solimanha M, Asadi K, Shabani S, Mirblock AR, Karimi A, Kazemnezhad lili E. Knowledge level of nurses employed in orthopedic units on osteoporosis disease. J Holist Nurs Midwifery. 2014; 24(2): 25-32. [Persian]
- 4- Nazari N, Jalalmanesh Sh, Moshtaghi, Mahmoudi M. Educational Needs of Patients Suffering Osteoporosis Referring to Bone Densitometry Centers. Sci J Hamadan Nurs Midwifery Fac. 2007; 15(2): 38-48. [Persian]
- 5- Pajouhi M, Komeylian Z, Sedaghat M, Baradar JR, Soltani A, Larijani B. Efficacy of educational pamphlets for improvement of knowledge and practice in patients with osteoporosis. Payesh 2004; 3(1): 67-74. [Persian]
- 6- Ebrahim K, Ramezanpoor M, Rezaee Sahraee A. Effect of Eight Weeks of Aerobic and Progressive Exercises on Changes of Estrogen Hormone and Effective Factors on Bone Mass in Menopausal Sedentary Women. Iran J Endocrinol Metab. 2010; 12(4): 401-8. [Persian]
- 7- Karimi M, Ghiam AF, Hashemi A, Alinejad S, Soweid M, Kashef S. Bone Mineral Density (BMD) of Patients with Beta Thalassemia. Indian Pediatr. 2007; 44(1): 29-32.
- 8- Bazrafshan HR, Ghorbani Mostafa, Shadpour Rashti H, Aghaei Mehrdad Safari R. Prevalence of osteoporosis and its association with demographic characteristics- Gorgan, Iran. Med J Hormozgan Univ. 2011; 15(1): 56-62.

- 9- Rasooli F, Haj Amiry P, Mahmoodi M, Abdoli S. Assessment of the application for preventive factors of osteoporosis, in menopausal women referred to the health care centers in Tehran University of Medical Sciences. *Hayat*. 2002; 8(2): 4-11. [Persian]
- 10- Perfianis V, Vyzantiadis T, Tziomalos K, Vakaloppoulou S, Garipidou V, Athanassiou- Metaxa M, et al. Effect of zolendronic acid on markers of bone turnover and mineral density in osteoporotic patients with beta-thalassaemia. *Ann Hematol*. 2007; 86(1): 23-30.
- 11- Brown JE, Coleman RE. The role of bisphosphonates in breast cancer: The present and future role of bisphosphonates in the management of patients with breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2002; 4(1): 24-9.
- 12- Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352(4): 373-9.
- 13- Coleman RE. Biochemical markers of malignant bone disease. In: Rubens RD, Mundy GR, editors. *Cancer and the Skeleton*. London: Taylor & Francis; 2000. pp: 137-50.
- 14- Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoldronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2002; 346(9): 653-61.
- 15- Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1): CD001155.
- 16- Conte PF, Latreille J, Mauriac L, Calabresi F, Santos R, Campos D, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1996; 14(9): 2552-9.
- 17- Keyhanian S, Zakeri Hamidi M, Fotokian Z, Saravi MM, Saravi S, Saravi A. Effect of Pamidronate on Hypercalcemia, BUN and Cr in Patients with Malignancy. *J Neyshabur Univ Med Sci*. 2016; 4(1): 50-6. [Persian]
- 18- Heatley S. Metastatic bone disease and tumour-induced hypercalcaemia: Treatment options. *Int J Palliat Nurs*. 2004; 10(1): 41-6.
- 19- Heijckmann AC, Juttman JR, Wolffenbuttel BH. Intravenous pamidronate compared with oral alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Neth J Med*. 2002; 60(8): 315-9.
- 20- Vis M, Bultink IE, Dijkmans BA, Lems WF. The effect of intravenous pamidronate versus oral alendronate on bone mineral density in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2005; 16(11): 1432-5.
- 21- Omidvar B, Ghorbani A, Shahbazian H, Beladi Mousavi SS, Shariat Nabavi SJ, Alasti M. Comparison of alendronate and pamidronate on bone loss in kidney transplant patients for the first 6 months of transplantation. *Iran J Kidney Dis*. 2011; 5(6): 420-4.
- 22- Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, Will RK, Criddle RA, Prince RL, et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone*. 2004; 34(4): 747-54.
- 23- DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2006; 21(1): 132-40.
- 24- Fleisch H. Bisphosphonates in osteoporosis. *Eur Spine J*. 2003; 12 Suppl 2: S142-6.