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

Zohre Nobakht[1], Azadeh Vaghari Kharashtomi[2], Gholamreza Sharifzadeh[3]

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.*

مقاله اصیل پژوهشی

مقایسه اثر تجویز اندرونت با پامیدرونت در وضعیت تراکم استخوان بیماران مبتلا به استئوپروز

زهره نوبخت[۱]، آزاده وقاری خرشتمی[۲]، غلامرضا شریف‌زاده[۳]

چکیده

زمینه و هدف: برای درمان استئوپورز معمولاً از ترکیبات خوراکی یا تزریقی بیسفوسفونات‌ها استفاده می‌شود. این مطالعه با هدف بررسی مقایسه‌ای اثر اندرونت خوراکی با پامیدرونت 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 مراجعه‌کننده به کلینیک بیمارستان ولیعصر بیرجند در سال‌های ۹۵-۱۳۹۲ انجام شد؛ ضمن اینکه مداخله یک مداخله استاندارد بوده که به‌صورت روتین انجام می‌شود. بیماران در دو گروه تحت درمان به‌مدت یکسال، در یک گروه اندرونت خوراکی و در گروه دیگر داروی پامیدرونت تزریقی دریافت کردند. درمان با کلسیم و ویتامین D نیز در هر دو گروه انجام شد. تراکم سنجی به روش دگزا (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، tزوج‌شده و T مستقل در سطح معنی‌داری P≤۰/۰۵تجزیه و تحلیل شدند .

یافته‌ها: از بین شاخص‌های تراکم استخوان مهره‌ای، فقط مقدار شاخص Z-score برای هر دو داروی اندرونت و پامیدرونیت به‌طور معنی‌داری بهبود داشت. درخصوص شاخص‌های تراکم استخوان هیپ، بهبود معنی‌دار شاخص Z-score فقط در بیماران تحت درمان با پامیدرونیت 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 اندرونت و پامیدرونیت مشاهده نگردید.

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

واژه‌های کلیدی: اندرونت خوراکی؛ پامیدرونت تزریقی؛ وضعیت تراکم استخوان؛ استئوپروز

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۷؛ ۲۵(۴): ۳۰۷-۳۱۶.

دریافت: ۱۳۹۷/۰۱/۲۲ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۴/۳۰

[۱] دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، مشهد، ایران.

[۲] **نویسنده مسؤول؛** دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

آدرس: بیرجند- بیمارستان رازی- بخش داخلی

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

[۳] مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثّر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

مقدمه

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 معدنی‌شدن استخوان گردیده و پوکی استخوان یا استئوپروز[1] را در پی دارد (۲). استئوپروز فرد را مستعد شکستگی‌های استخوانی پس از ضربه‌های کوچک و کم‌قدرت می‌نماید. اکثر این شکستگی‌ها در ستون فقرات، انتهای ساعد و در مفصل ران رخ می‌دهد (۳).

زنان ۸برابر بیش از مردان در معرض خطر ابتلا به استئوپورز هستند. این بیماری بیش از نیمی از زنان بالای ۵۰سال 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 ۷۰درصد زنان و ۵۰درصد مردان بالای ۵۰سال از استئوپورز و استئوپنی رنج می‌برند (۵).

عوامل متعددی مانند: کاهش استروژن خون، عدم تحرّک کافی، تعلّق به بعضی نژادها (آسیایی)، دریافت‌نکردن کلسیم، فسفر و ویتامین D کافی در رژیم غذایی، مصرف سیگار و قهوه زیاد، استفاده طولانی‌مدت از کورتن‌ها و برخی اختلال‌های هورمونی مشخص مانند پرکاری تیروئید و پاراتیروئید و کم‌کاری غدد جنسی، از عوامل مؤثّر در کاهش توده استخوانی می‌باشند (۶). در این راستا کوثریان و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که ژنتیک، پرکاری شدید و طولانی مغز استخوان، جنس مذکر، 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 تحمیل‌شده به دولت ناشی از شکستگی لگن و جراحی آن سالیانه ۱۲۰میلیارد ریال برآورد شده است (۹).

برای درمان استئوپورز، از ترکیبات خوراکی یا تزریقی بیسفوسفونات‌ها استفاده می‌شود (۱۰). این داروها از طریق افزایش مرگ برنامه‌ریزی‌شده 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 استئوپروتیک و متاستازهای استخوانی ایفا می‌کنند (۱۲، ۱۱). انواع مختلفی از بیسفوسفونات‌ها وجود دارند که در واقع آنالوگ‌های پیروفسفات محسوب می‌شوند و شامل: پامیدرونت (آردیا، پامیدات)، زولندرونیک‌اسید (زومتا)، آلندرونات و اتیدرونات (ساخت کشور کانادا و ایران) می‌باشند. هدف از درمان با بیسفوسفونات‌ها، بازگرداندن میزان بازجذب استخوان به حد طبیعی است (۱۳).

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 ۴میلی‌گرم دارو به‌صورت وریدی، باعث تغییرات در چگالی استخوان و سایر نشانگرهای استخوانی مشابه سایر

[1] *Osteoporosis*

داروهای بیسفوسفونات شد (۱۴). آلندرونیت از گروه بیفوسفونات‌های خوراکی است که خطر شکستگی را به‌ویژه در مهره‌ها به‌علت پیشگیری از تخریب ساختار ترابکولار به‌خصوص در افراد دچار اوستئوپروتیک استخوان، کاهش داده و تراکم توده استخوانی را نیز افزایش می‌دهد. آلندرونات در کاهش شکستگی ستون فقرات مؤثّر 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 یا منع مصرف برای بیسفسفونات‌های خوراکی است. از طرفی پامیدرونت یکی از قوی‌ترین آمینوبیس‌فسفونات‌های دردسترس است و اثربخشی آن در بیماری بدخیم استخوان به‌خوبی شناخته شده است. هر چند که بیس‌فسفونات‌ها حداکثر اثر خود را برای کاهش عوارض استخوانی بعد از ۳ماه 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 بیرجند و با توجه به احتمال عوارض و هزینه و مقاومت دارویی متفاوت ۲داروی پامیدرونت و استئوفوس (الندرونت)، این مطالعه به بررسی مقایسه‌ای اثر استئوفوس (الندرونت) با پامیدرونت در وضعیت تراکم استخوان بیماران مبتلا به استئوپروز پرداخت.

روش تحقیق

مطالعه حاضر یک مطالعه نیمه‌تجربی شاهددار غیرتصادفی‌شده مبتنی بر مدارک موجود است که بر روی بیماران مبتلا به استئوپروز مراجعه‌کننده به کلینیک بیمارستان ولیعصر بیرجند در سال‌های ۹۵-۱۳۹۲ انجام شد؛ ضمن اینکه مداخله یک مداخله استاندارد بوده که به‌صورت روتین انجام می‌شود. پروتکل طرح قبل از اجرا در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بیرجند با کد IR.BUMS.REC.1395.175 به تأیید رسید.

جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران مشکوک به استئوپروز مراجعه‌کننده به کلینیک تخصصی بیمارستان ولیعصر (عج) بیرجند در طی سال‌های ۹۵-۱۳۹۲ بود. روش جمع‌آوری داده‌ها به‌صورت میدانی و با استفاده از مصاحبه و انجام تست‌های آزمایشگاهی و تراکم‌سنجی بود که در قالب چک‌لیست جمع‌آوری گردید. حجم نمونه با توجه به میانگین و انحراف استاندارد چگالی مغز استخوان لومبار با توان ۹۰درصد و براساس فرمول (۱) در مطالعه Heijckmann و همکاران (۱۹)، با خطای نوع اول ۰/۰۵، 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 مراجعه‌کننده به کلینیک تخصصی بیمارستان ولیعصر بیرجند انتخاب شدند و بر اساس تشخیص پزشک و رضایت بیمار، در دو گروه درمان با پامیدرونات و درمان با آلندرونت قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: ابتلا به بیماری پوکی استخوان تازه تشخیص داده شده، قرارداشتن در بازه سنّی ۸۰-۵۰ سال، نداشتن سابقه درمان استئوپورز، عدم مصرف سیگار و الکل، عدم ابتلا به بیماری‌های آرتریت روماتوئید، هیپرتیروئید، هیپرپاراتیروئید، دیابت، سیروز کبدی، زخم پپتیک و پاژه و معیار z-score بالا یا استئوپروز ثانویه بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: تغییر 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

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)[1] توسط پزشک متخصص روماتولوژی به‌روش 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 ۲/۵- داشته (T Score≤-۲/۵) 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 منوپوز 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 آلندرونت (محصول شرکت البرز) قرار گرفتند.

گروه تحت درمان با استئوفوس (الندرونت)، این دارو را به‌صورت خوراکی بین غذا، موقع خواب و یا در طول شب، هر هفته به‌میزان ۷۰mg به‌همراه کلسیم‌بیکربنات (۱ عدد قرص در روز) و ویتامین D (کول‌کلسیفرول[2] ۴۰۰ واحد در روز) مصرف می‌کردند. گروه تحت درمان با پامیدرونت نیز این دارو را با دوز ۹۰mg به‌صورت انفوزیون در عرض ۹۰دقیقه شروع و با دوز ۳۰میلی‌گرم هر سه‌ماه به‌صورت وریدی به‌همراه کلسیم و ویتامین D (کول‌کلسیفرول ۴۰۰واحد در روز) مصرف می‌کردند. درمان افراد مورد مطالعه با این دو روش به‌مدت یک‌سال ادامه پیدا کرد و افراد ماهانه به‌طور مرتب به‌صورت تلفنی (یا به‌صورت مراجعه حضوری) از نظر مصرف دقیق رژیم دارویی، مورد ارزیابی قرار گرفتند و اطلاعات در پرونده بیماران در کلینیک تخصصی ثبت گردید. در پایان ۱۲ماه، بیماران در همان شرایط قبل تحت BMD مجدّد قرار گرفتند. اطلاعات مورد نیاز برای این مطالعه، اطلاعاتی در رابطه با گروه درمان، جنسیت، سن و معیارهای تراکم‌سنجی 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≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۲۵بیمار در گروه الندرونت و ۲۵بیمار در گروه پامیدرونت انجام شد. میانگین سنی افراد مورد مطالعه در گروه تحت درمان با الندرونت ۸/۶±۵۰/۹ سال و در گروه تحت درمان با پامیدرونت ۶۰/۱±۱۰/۱ سال (P=۰/۷۹) بود. در گروه پامیدرونت ۲۵بیمار (۱۰۰٪) و در گروه الندرونت ۲۲بیمار (۸۸٪) زن بودند (P=۰/۲۴). اختلاف معنی‌داری از نظر سن و جنسیّت 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؛ به‌طوری که حداقل تغییرات ۲/۸ درصد بود که نشان‌دهنده بهبود وضعیت تراکم‌سنجی استخوان به‌دنبال درمان می‌باشد که در ۷۰/۸درصد بیماران گروه الندرونت و در ۶۶/۷درصد بیماران گروه پامیندرونیت گزارش گردید

[1] Bone mineral density
[2] *Colcalciferol*

(P=۱)(جدول ۱).

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

داده‌ها نشان داد، اختلاف معنی‌داری در وضعیت تغییرات شاخص هیپ (بهبودی) در دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت؛ به‌طوری که حداقل تغییرات ۸-۲ درصد بود که نشان‌دهنده بهبود وضعیت تراکم‌سنجی استخوان به‌دنبال درمان می‌باشد. این وضعیت، در ۵۶درصد بیماران گروه الندرونت و در ۵۰درصد بیماران گروه پامیندرونیت گزارش گردید (P=۰/۹۱)(جدول ۳).

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

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

BMD: bone mineral density * در سطح P≤۰/۰۵ معنی‌دار بود.

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

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

BMD: bone mineral density * نتیجه آزمون t در سطح P≥۰/۰۵ معنی‌دار نبود.

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

تغییرات شاخص تراکم استخوان (BMD)مهره‌ای				تغییرات شاخص تراکم استخوان(BMD) هیپ			
متغیر	گروه مطالعه		نتیجه آزمون دقیق فیشر	متغیر	گروه مطالعه		نتیجه آزمون دقیق فیشر
	اندرونت (درصد) فراوانی	پامیدرونیت (درصد) فراوانی			اندرونت (درصد) فراوانی	پامیدرونیت (درصد) فراوانی	
کمتر از ۲	۷ (۲۹/۲)	۸ (۳۳/۳)		کمتر از ۲	۱۱ (۴۴)	۱۲ (۵۰)	
۲-۴/۹۹	۷ (۲۹/۲)	۶ (۲۵)	F=۰/۵۶	۲-۴/۹۹	۵ (۲۰)	۳ (۱۲/۵)	F=۰/۸۷
۵-۷/۹۹	۲ (۸/۳)	۳ (۱۲/۵)		۵-۷/۹۹	۴ (۱۶)	۳ (۱۲/۵)	
۸ و بیشتر	۸ (۳۳/۳)	۷ (۲۹/۲)	P=۱	۸ و بیشتر	۵ (۲۰)	۶ (۲۵)	P=۰/۹۱
جمع	۲۴ (۱۰۰)	۲۴ (۱۰۰)		جمع	۲۴ (۱۰۰)	۲۴ (۱۰۰)	

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

متغیّر	گروه		نتیجه آزمون دقیق فیشر
	اندرونت (N=۲۵) (درصد) فراوانی	پامیدرونیت (N=۲۵) (درصد) فراوانی	
کمتر از ۲	۱۳ (۵۲)	۱۳ (۵۲)	F=۰/۸۷
۲ و بیشتر	۱۲ (۴۸)	۱۲ (۴۸)	P=۰/۹۱
جمع	۲۵ (۱۰۰)	۲۵ (۱۰۰)	

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

زمان	گروه		نتیجه آزمون تی‌مستقل
	اندرونت (N=۲۵) (انحراف‌معیار±میانگین)	پامیدرونیت (N=۲۵) (انحراف‌معیار±میانگین)	
قبل درمان	-۱/۰۱±۱/۹۹	-۱/۱۳±۲/۰۶	p=۰/۸۴
بعد درمان	-۰/۹±۲/۰۷	-۱/۱±۱/۹۴	p=۰/۷۹
p-value آزمون تی زوج شده	p=۰/۲۳	p=۰/۳۵	

جدول ۴ مقایسه توزیع فراوانی وضعیت تغییرات شاخص Neck در دو گروه را نشان می‌دهد. براساس داده‌ها، اختلاف معنی‌داری در وضعیت تغییرات بهبود شاخص Neck در دو گروه مورد مطالعه گزارش نگردید. بعلاوه نتایج نشان داد، میانگین تغییرات شاخص Neck قبل و بعد از درمان در گروه اندرونت ۰/۲۹±۰/۰۷- و در گروه پامیدرونیت ۰/۱۳±۰/۶۴ بود که اختلاف مشاهده‌شده معنی‌دار نبود (P=۰/۱۸، P=۱/۳۷). میزان بهبودی شاخص Neck در بیماران تحت درمان با پامیدرونیت بهتر از بیماران گروه اندرونت بود؛ هر چند که اختلاف مشاهده‌شده معنی‌دار نبود (جدول ۵).

بحث

برای درمان استئوپورز از ترکیبات خوراکی یا تزریقی بیسفوسفونات‌ها (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 دو داروی اندرونت خوراکی (به‌صورت هفتگی) با پامیدرونت تزریقی (هر سه‌ماه)، در وضعیت تراکم استخوان

بیماران مبتلا به استئوپروز انجام پذیرفت.

در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که به‌دنبال درمان استئوپورز با دو داروی الندرونت و پامیدرونیت، Z score تراکم استخوان مهره‌ای بهبود داشت؛ این در حالی بود که Z score تراکم 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 (۶۰mg ماهانه) با آلندرونات خوراکی در درمان پوکی استخوان پس از یائسگی پرداختند. در کل ۱۱۷ زن ۷۸-۴۶ ساله طی سه سال، مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که در هر دو گروه، شاخص‌های دانسیتومتری ستون فقرات کمری به‌طور معنی‌داری بهبود داشت (۱۹) که با نتایج مطالعه حاضر همسو می‌باشد.

Vis و همکاران (۲۰۰۵) در مطالعه خود به بررسی اثر پامیدرونات وریدی (۶۰mg/۳months) در مقابل آلندرونات خوراکی (۱۰mg/day) بر تراکم معدنی استخوان در بیماران مبتلا به پوکی استخوان پرداختند. در مطالعه آنها تعداد ۴۰بیمار مبتلا به پوکی استخوان در قالب دو گروه، تحت درمان با آلندرونات 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 ضدّ استئوپورز توسط آلندرونات (۷۰mg per week) و پامیدرونات (۹۰mg/۳months) در بیماران تحت پیوند کلیه، صورت پذیرفت (۲۱). براساس نتایج مطالعه آنها، بین چگالی ناحیه لومبر در دو گروه درمان تفاوتی 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 آلندرونات بر شاخص‌های تراکم‌سنجی استخوانی ناحیه هیپ در حضور تأثیر مثبت استفاده از پامیدرونات بر آن، مطالعه امیدوار و همکاران نشان داد که فقط پامیدرونات بر شاخص‌های تراکم‌سنجی استخوانی ناحیه هیپ مؤثّر است.

کارآیی یکسان آلندرونات خوراکی و پامیدرونات تزریقی در بهبود شاخص‌های دانسیتومتری استخوان‌ها، نه‌تنها 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 می‌باشند 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 آلندرونیت و یا تزریقی پامیندرونیت، با بهبود شاخص‌های تراکم‌سنجی استخوان در بیماران مبتلا به استئوپورز به‌خصوص در مهره‌ها همراهی دارد. البته با توجه به بحث‌های مشاهده در خصوص اثربخشی آلندورنات در بهبود شاخص تراکم‌سنجی 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

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: Alendronate، Clodronate، Etidronate، Ibandronate، Risedronate و Zoledronate است. تجویز دوز مناسب دارویی، بخش اساسی مدیریت درمان تمامی بیماری‌های مزمن است. این دسته دارویی در انواع روش‌های مصرف (خوراکی یا وریدی) و با فواصل مختلف (روزانه، هفتگی و ماهانه)، مورد استفاده قرار می‌گیرند. مطالعات نشان داده‌اند که پایبندی 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 ستخوانی توسط بیسفسفونات‌ها به‌صورت dose-dependent می‌باشد. تمامی بیسفسفونات‌ها در کاهش خطر شکستگی مهره‌ها مؤثّرند، ولی فقط تعداد اندکی از آنها بر خطر شکستگی غیرمهره‌ای ازجمله شکستگی هیپ، مؤثّر هستند.

نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که به‌دنبال درمان استئوپورز با دو داروی اندرونت 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 score و BMD نیز به‌دنبال درمان، بهبود می‌یابد. تغییرات شاخص‌های تراکم استخوانی در مهره‌ها بعد از درمان نسبت به قبل آن در دو گروه تحت درمان با اندرونت 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

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

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, Moshtagh, 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 Menopaused 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 characterirstics- 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 osteoporostic 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, Juttmann 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.