

Institut za reumatologiju, Beograd

Originalni naučni rad

Original study

UDK 616.71-007.233-085

LEČENJE OSTEOPOROZE CIKLIČNOM PRIMENOM PAMIDRONATA**CYCLIC INTRAVENOUS PAMIDRONATE IN TREATMENT OF OSTEOPOROSIS****Nada VUJASINOVIĆ-STUPAR, Nada PILIPOVIĆ i Slobodan BRANKOVIĆ**

Sažetak - Ispitivana je efikasnost i podnošljivost ciklične intravenske terapije pamidronatom u osteoporozi. Mineralna koštana gustina lumbalne kičme je merena DEXA metodom pre lečenja, posle jedne i dve godine primene 30 mg pamidronata na 3 meseca uz kalcijum 500 mg dnevno i 400 IU vitamina D. Kontrolna grupa je primala kalcijum i vitamin D. Pamidronatom je lečeno 240 žena sa teškom osteoporozom. Posle godinu dana (120 mg pamidronata) koštana gustina kičme se povećala za 7.2% ($p < 0.0001$), a posle dve godine (240 mg) za 8.1% od početnih vrednosti ($p < 0.0001$). Kod 63 bolesnice kontrolne grupe posle godinu dana značajno je ($p = 0.046$) povećanje koštane gustine za 3.9%, međutim posle 2 godine je koštana gustina u ovoj grupi smanjena, sa povećanjem od 0.7% u odnosu na početne vrednosti ($p > 0.05$). Zaključili smo da je pamidronat efikasan u povećanju koštane gustine kičme kod teške osteoporoze, podnošljivost je dobra, bez neželjenih reakcija koje bi zahtevale prekid lečenja.

Ključne reči: Osteoporoza + terapija lekovima; Koštana gustina; Difosfonati; Denzitometrija

Uvod

Osteoporoza (OP) je često sistemsko metaboličko oboljenje kostiju koje se karakteriše smanjenom koštanom masom i mikroarhitekturnim oštećenjima, što zajedno smanjuje čvrstinu kosti, povećava njihovu fragilnost i rizik za nastanak fraktura [1]. Zbog morbiditeta i mortaliteta, osteoporotične frakture predstavljaju veliki zdravstveni problem razvijenih zemalja. Znatno su češće kod žena zbog njihovog generalno dužeg životnog veka i hormonskih promena u menopauzi. Prema podacima Svetke zdravstvene organizacije broj žena starijih od 65 godina će porasti sa 188 miliona 1990. godine na 325 miliona 2015. godine, što ukazuje na preteću epidemiju osteoporoze i osteoporotičnih fraktura u deceniji koja nastupa [2].

Bisfosfonati (B) predstavljaju lek izbora za većinu bolesnika sa osteoporozom. Oni su najbolje proučeni od svih agenasa za prevenciju koštanog gubitka i redukciju fraktura [3].

Ovi lekovi su decenijama poznati u medicini, a korišćeni su za druge bolesti kostiju [4]. Više decenija su registrovani za lečenje različitih koštanih oboljenja kao što su Pagetova bolest, hiperkalcemija zbog maligniteta sa i bez koštanih metastaza, multipli mijelom, sprečavanje ektopičkih kalcifikacija i sl. U ovim oblastima postoji veliko kliničko iskustvo u primeni bisfosfonata [3,5].

Bisfosfonati (P-C-P supstancije) su analozi pirofosfata, P-O-P supstanciji, u kojima je kiseonični atom zamenjen ugljenikovim atomom. Uvođenjem ugljenikovog atoma su dobijene dve slobodne veze sa mogućnošću brojnih strukturnih varijacija što je dovelo do sinteze više generacija bisfosfonata.

Etidronat i klodronat imaju prost alkilni ili hlorigidni lanac, alendronat i pamidronat aminokiselinski, a tiludronat, risedronat i zoledronat ciklične lance. Svi oni imaju klasna svojstva bisfosfonata: u organizmu se ne metabolišu ali se apsorbuju, talože se u kostima i izlučuju u nepromenjenom obliku. Zajednička osobina im je relativno mala apsorpcija, na primer posle oralne primene se apsorbuje samo 3.5% etidronata, a 0.75% alendronata. Hrana i minerali (gvožđe, magnezijum i kalcijum) smanjuju apsorpciju bisfosfonata, te se pri oralnoj upotrebi ovi lekovi moraju uzeti na prazan stomak sa punom čašom obične vode [6].

U većini zemalja su za lečenje osteoporoze registrovani etidronat i alendronat, u pojedinim zemljama i drugi B kao što su risedronat, ibandronat, klodronat, tiludronat zoledronat itd [3].

Pamidronat iz grupe snažnih aminobisfosfonata je u našoj i većini drugih zemalja registrovan za lečenje pomenutih koštanih oboljenja, a samo u pojedinim zemljama za lečenje osteoporoze [3]. Međutim, rezultati njegove oralne i intravenske primene u lečenju osteoporoze ukazuju na dobar efekat na koštanu gustinu [6], a intravenska terapija i na odličnu podnošljivost [7], čime se izbegavaju gastrointestinalne tegobe i komplikacije koje su česte pri oralnoj primeni bisfosfonata. Zato se lečenje osteoporoze pamidronatom u vidu infuzija preporučuje ukoliko nije moguća oralna primena bisfosfonata [3]. Racionalnost primene antiresorptivne terapije cikličnom primenom pamidronata u našim uslovima je motivisana, osim navedenog i važnim podatkom dobrog odnosa koristi i koštanja ovog bisfosfonata u odnosu na druge lekove iste grupe.

Cilj rada je bio da se ispita efikasnost i podnošljivost intravenske terapije pamidronata kod bolesnica sa teškom osteoporozom kičmenog stuba.

Obaveštenje: Rad je deo projekta M 1907 koji finansiralo Ministarstvo za nauku, tehnologije i razvoj Republike Srbije

Skraćenice

OP	- osteoporoza
B	- bisfosfonati
iv	- intravenska
BMD	- mineralna koštana gustina (<i>Bone Mineral Density</i>)
L	- lumbalna
RA	- reumatoidni artritis

Materijal i metode

Merenje mineralne koštane gustine (*Bone Mineral Density*-BMD u g/cm^2) na lumbalnom (L) L_1 - L_4 regionu kičmenog stuba je rađeno DEXA metodom (dvostruka apsorpciometrija X-zraka) na aparatu Lunar DPX-L. Koštana gustina je merena pre, posle godinu dana i posle dve godine lečenja pamidronatom. Lečenjem su obuhvaćene bolesnice sa nižom koštanom gustinom kičme na nivou osteoporoze [T-indeks L_1 - L_4 < -2.5 standardne devijacije (SD)] i osteopenije (T-indeks između -1 i -2.5 SD) ukoliko su imale fragilne frakture kičme. Lečenje je sprovedeno u jednog broja bolesnica bez DEXA snimanja ukoliko je dijagnoza OP postavljena na osnovu postojanja kraš fraktura pršljenova na rendgenskim snimcima.

Bolesnice su primale u pojedinačnoj dozi 30 mg pamidronata rastvorenog u 500 ml rastvarača, u sporij intravenskoj infuziji u dnevnoj bolnici Instituta za reumatologiju. Terapija je ponavljana na tri meseca. Svakodnevno su primale supstitucionu terapiju kalcijumom 500 mg i vitaminom D 400 IU. Kontrola kalcijuma, fosfora i alkalne fosfataze u krvi je rađena u početku pre prvih infuzija pamidronata, a kasnije samo povremeno.

Kontrolnu grupu su činile žene sa smanjenom koštanom gustinom, koje su primale samo supstitucionu terapiju kalcijumom i vitaminom D.

U statističkoj obradi podataka su korišćeni standardni statistički parametri (srednja vrednost, standardna devijacija), a značajnost dobijenih razlika koštane gustine i T-indexa pre i posle terapije je testirana pomoću t-testa za zavisne uzorke.

Rezultati rada

Pamidronatom je lečeno 240 bolesnica starosne dobi od 24 do 82 godine, prosečno 61.2 ± 9.5 godina. U menopauzi (spontanoj/operativnoj) je bilo 238 bolesnica, a kod dve bolesnice su ciklusi bili redovni. Menopauza je trajala od 0 do 40 godina, prosečno 15.7 ± 8.1 godina. Menopauza je nastupala od 28. do 59. godine života, prosečno u 46.2 ± 5.6 godina. Fragilne frakture su registrovane kod 82 bolesnice (34%), kod 28 bolesnica fraktura jedne lokalizacije, a kod 54 višestruke frakture. Osim menopauze su nađene i druge bolesti koje spadaju u faktore rizika za OP. Kod 21 bolesnice dugotrajna primena glikokortikoida, kod 8 hipertireoza, kod 23 hronično zapaljensko reumatsko oboljenje (reu-

matoidni artritis 15 bolesnica, sistemski eritemski lupus 2, sistemska skleroderma 2, ankilozirajući spondilitis 1, Sjögrenov sindrom 2 i hronični idiopatski juvenilni artritis 1 bolesnica). U pojedinačnim slučajevima su registrovani insulin zavisni dijabetes melitus, Turnerov sindrom, slaba pokretljivost. Pozitivnu porodičnu anamnezu za osteoporozu imalo je 17 bolesnica (Tabela 1).

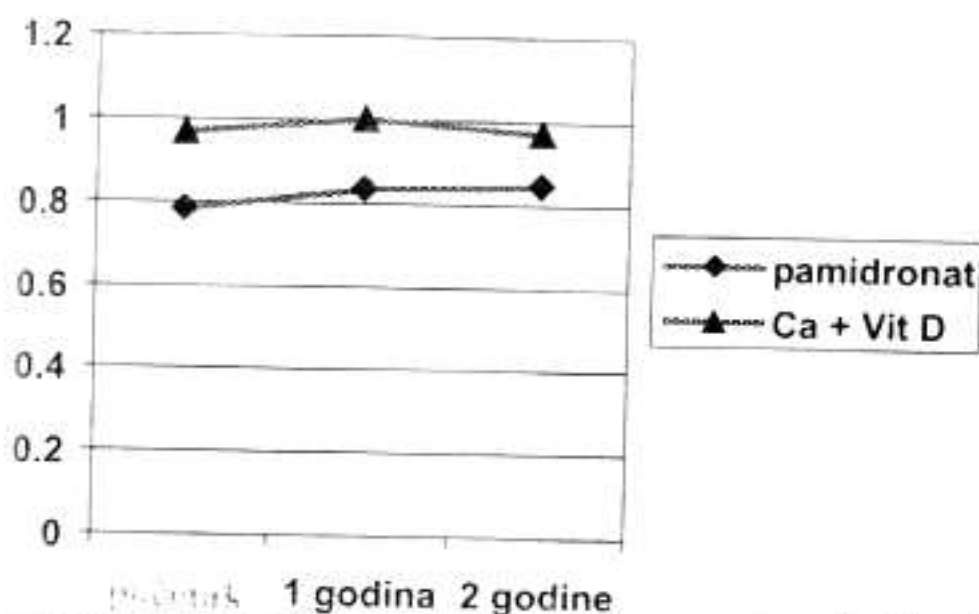
Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike osteoporičnih bolesnica

Table 1. Demographic and clinical characteristics of osteoporotic patients

Karakteristike <i>Characteristics</i>	Bolesnice na Pamidronatu <i>Pamidronate group</i>	Kontrolna grupa <i>Control group</i>
Broj/Number	240	63
Pol (Ž/M)/Sex (F/M)	240/0	63/0
Prosečna starost (raspon) u godinama <i>Mean age (range) years</i>	61.2 (24-82)	54.0 (23-75)
Menopauza (spontana/operativna) <i>Menopause (natural/artificial)</i>	238	63/52
Prosečno trajanje menopauze (raspon) u god. <i>Mean duration of menopause (range) years</i>	15.7 (0-40)	10.2 (0-32)
Početak menopauze (raspon) u godinama <i>Beginning of menopause (range) years</i>	46.2 (28-59)	46.8 (36-55)

Kontrolnu grupu činile su 63 bolesnice, starosti od 23 do 75, prosečno 54.0 ± 10.1 godina. U menopauzi su bile 52 bolesnice, a 11 je imalo uredne cikluse. Menopauza je nastala između 36. i 55. godine, prosečno u 46.8 ± 4.7 godini, a trajala je od 0 do 32 godine, prosečno 10.2 ± 7.4 godina. Spontane frakture je imalo 16 (25.5%) bolesnica, a dve od njih su imale višestruke frakture. Porodičnu anamnezu za OP imalo je 7 bolesnica. Šest bolesnica je primalo glikokortikoide duže od 1 godine, a 14 su imale oboljenja značajna za osteoporozu: šest hronično zapaljensko reumatsko oboljenje (3 sistemski eritemski lupus, 2 reumatoidni artritis i 1 Sjögrenov sindrom), pet su imale endokrina oboljenja a tri maligna (Tabela 1).

Pre terapije BMD lumbalne kičme (n=195) je prosečno iznosio $0.781 \text{ g/cm}^2 \pm 0.109$ (0.296 - 1.026 g/cm^2). Posle 120 mg pamidronata (n=109) koštana gustina se povećala na $0.837 \text{ g/cm}^2 \pm 0.122$ (0.531 - 1.216 g/cm^2). Porast BMD posle godinu dana lečenja je +7.2%. Posle primljenih 240 mg pamidronata (n=29) zapažen je i dalje blag porast BMD sa prosečnom vrednošću od $0.844 \pm 0.17 \text{ g/cm}^2$ (0.633 - 1.105 g/cm^2). U odnosu na vrednosti pre lečenja porast BMD je iznosio +8.1%. Razlika koštane gustine posle jedne i dve godine lečenja u odnosu na bazalne vrednosti je visoko značajna ($p < 0.0001$) (Grafikon 1). U toku dve godine lečenja registrovane su 2 novonastale frakture dugih kostiju.

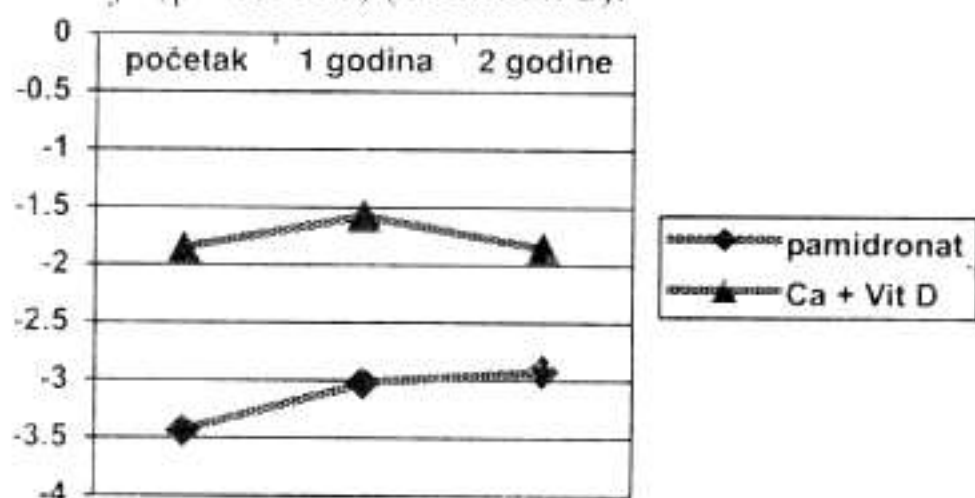


Grafikon 1. BMD L₂-L₄ regiona kičme pre i posle lečenja pamidronatom

Graph 1. Bone mineral density (BMD) L₂-L₄ before and after pamidronate treatment

Početna vrednost BMD u kontrolnoj grupi bila je $0.966 \text{ g/cm}^2 \pm 0.105$ (0.650-1.148), posle godinu dana $1.004 \text{ g/cm}^2 \pm 0.126$ (0.714-1.156) ($p=0.046$), a posle 2 godine $0.973 \text{ g/cm}^2 \pm 0.237$ (0.597-1.810) ($p=0.429$). Posle godinu dana lečenja koštana gustina se povećala +3.9%, a posle 2 godine +0.7% u odnosu na vrednosti pre lečenja (Grafikon 1).

T-indeks pre terapije bio je -3.44 ± 0.91 SD (-1.45 do -7.54). Posle IV doze pamidronata iznosio je -3.01 ± 1.005 SD (-0.13 do -5.58) a posle VIII doza -2.92 ± 0.93 (-0.79 do -4.85). Nadena je visoko značajna razlika T-indeksa lumbalne kičme posle jedne i dve godine lečenja u odnosu na vrednost pre lečenja ($p < 0.0001$) (Grafikon 2).



Grafikon 2. T indeks L₂-L₄ regiona kičme pre i posle lečenja pamidronatom

Graph 2. T index L₂-L₄ before and after pamidronate treatment

T-indeks u kontrolnoj grupi pre terapije bio je -1.85 ± 0.79 SD (-3.90 do -0.42), posle godinu dana -1.57 ± 0.91 SD (-3.88 do -0.37) ($p=0.02$), a posle 2 godine -1.86 ± 1.04 SD (-4.29 do -0.33). Posle dugogodišnjeg lečenja nema značajne razlike T-indeksa u odnosu na vrednosti pre lečenja ($p=0.496$) (Grafikon 2).

Diskusija

Postoji potreba za efikasnom i prihvatljivom terapijom osteoporoze. Dugogodišnja primena bisfos-

fonata je potvrdila njihovu snažnu antiresorptivnu aktivnost kojom efikasno zaustavljaju koštani gubitak i u određenom procentu povećavaju koštanu masu. Oko 20% apsorbovanih bisfosfonata se snažno vezuje za kompleksne kristale hidroksiapatita kosti $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, koje čine kalcijum, fosfati i voda, inhibirajući njihovo razlaganje, agregaciju ali i formiranje. Ovi kristali daju kostima čvrstoću, rigidnost i otpor na pritisak i u njima je sadržano više od 90% ukupnog telesnog kalcijuma [7,8]. Skeletni polужivot bisfosfonata je veoma dug, verovatno nekoliko godina. Efekat B na kost je ciljni sa selektivnim vezivanjem za pojedina mesta u zavisnosti od nivoa koštanog metabolizma, što čini prednost u lečenju fokalnih koštanih oboljenja tipa Pagetove bolesti ili koštanih metastaza. To im daje značajnu farmakološku prednost jer se štede mesta koja nisu zahvaćena bolešću. Kod bolesnika sa osteoporozom se B takođe selektivno vezuju za površine postojećih mesta resorpcije, inhibirajući aktivnost i broj osteoklasta (antiresorptivni efekat), i sprečavajući nastajanje novih koštanih metaboličkih jedinica (sprečavaju sintezu nove kosti). Po prekidu terapije dolazi do pojave novih metaboličkih jedinica i vraćanja koštanog metabolizma na normalni nivo [8]. Na osnovu dosadašnjih saznanja mehanizam antiresorptivnog dejstva bisfosfonata se potencijalno može objasniti upravo suprotnim efektom na apoptozu. Oni sprečavaju apoptozu osteoblasta i osteocita, a izazivaju apoptozu osteoklasta [9].

Otežavajuća okolnost lečenja bisfosfonatima je neophodnost njihovog uzimanja na prazan stomak sa punom čašom vode, pola sata (alendronat) do dva sata (etidronat) pre jela, drugih lekova i drugih napitaka, da bi se obezbedila njihova inače slaba apsorpcija. Dugogodišnje iskustvo u lečenju bolesnika sa OP nam potvrđuje da su najčešće obbolele osobe starijeg životnog doba, kod kojih je gastrična nepodnošljivost lekova česta, zbog čega odustaju od ovakvog oblika lečenja. Često je prisustvo drugih hroničnih oboljenja koja zahtevaju kontinuirano lečenje antireumaticima, antihipertenzivima, sedativima, hipoglikemicima, kardi tonicima, antacidima i sl. Dodavanje bisfosfonata uz obaveznu supstituciju tabletama kalcijuma i vitamina D otežava postojeće stanje. Dešava se da bolesnice u ovom životnom dobu zaborave da 2 sata ne smeju ništa uzimati oralno, te je inače slaba resorpcija leka dovedena u pitanje. Za alendronat, najčešće korišćeni B u lečenju osteoporoze, važi upozorenje da se po uzimanju leka ne sme vraćati u postelju da bi se izbegla pojava refluksnog ezofagitisa. Naročito težak zadatak je lečenje bolesnika nepokretnih zbog OP (bolna faza fraktura pršljena, kuka) ili drugih stanja, kada je lečenje alendronatom nemoguće sprovesti. Intravensko (i.v.) davanje pamidronata na tri meseca se pokazalo rado prihvatljivim režimom lečenja za većinu naših bolesnika što je uslovalo dobru saradnju i "preživljavanje" ove terapije.

Ott je sumirao podatke brojnih studija od 1971. do 1992. godine koje ispituju efekat B na koštanu gustinu. Promene BMD na kičmi beleži 21 studija, a 6 prati efekte na biohemijske markere i/ili na koštanu histomorfometriju. Većina studija pokazuje povećanje koštane gustine od 5 do 10% u poređenju sa bazalnim vrednostima (od onih da nema promene do povećanja od 15,7%) [8].

U našoj grupi bolesnica posle godinu dana lečenja pamidronatom je došlo do značajnog povećanja koštane gustine pršljenova od 7,2% ($p < 0,0001$), a nastavljena je tendencija blagog porasta koštane gustine posle 2 godine lečenja, za 8,1% u odnosu na vrednosti pre lečenja. U kontrolnoj grupi bolesnica posle godinu dana lečenja kalcijumom i vitaminom D takođe dolazi do značajnog povećanja koštane gustine ($p < 0,05$) od 3,9%, ali se posle dve godine registruje tendencija pada koštane gustine. Tako je koštana gustina u ovoj grupi posle dve godine samo za 0,7% povećana u odnosu na vrednosti pre lečenja, što nije značajna razlika ($p > 0,05$).

Više studija daje rezultate dvogodišnje oralne primene pamidronata u lečenju osteoporoze. U otvorenoj studiji sa 150 mg pamidronata dnevno posle 2 godine je srednji porast BMD pršljenova bio 6,8% ($p < 0,001$) [6]. U duplo slepoj, placebo kontrolisanoj studiji kod 48 žena sa postmenopauznom OP, pamidronat u dozi od 150 mg dnevno je značajno ($p < 0,001$) povećao koštanu masu kičme ~5% za godinu i ~7% za 2 godine lečenja. Autori nalaze smanjenje frakturnog nivoa (13/100 bolesničkih godina) u odnosu na placebo grupu (24/100 bolesničkih godina) ($p = 0,07$) te zaključuju da se radi o efikasnoj terapiji postmenopauze osteoporoze [10].

Najčešće su ispitivana antiresorptivna svojstva pamidronata u primarnoj ili sekundarnoj osteoporozi, dok su ređe ispitivana njegova antiinflamacijska svojstva [11-13]. Upravo antiinflamacijska svojstva pamidronata dokazana na mišjem modelu su inicirala njegovu primenu kod bolesnika sa ankilozirajućim spondilitisom. Osam bolesnika je lečeno sa 30 mg/mesečno/3 meseca a sledećih 3 meseca sa 60 mg/mesečno. Drugih 8 bolesnika je pamidronat primalo samo 3 meseca 60 mg/mesečno. U prvoj grupi lečenoj infuzijama šest meseci značajno je snižen skor aktivnosti bolesti i sedimentacija eritrocita, te autori zaključuju da pri dužoj intravenskoj primeni pamidronat ispoljava antiinflamacijska svojstva, što zahteva dalja ispitivanja [11]. Osteoporoza je česta komplikacija reumatoidnog artritisa [12,13]. Ispitivanja je efikasnost oralne terapije 300 mg pamidronata dnevno tokom tri godine u duplo-slepoj studiji kod 105 bolesnica sa reumatoidnim artritisom (RA). Posle 3 godine značajno je povećana BMD kičme 8,4%, podlaktice 5,2% a vrata femura 2,6%. U placebo grupi su registrovane nesignifikantne promene koštane gustine kičme i ručja, a značajno sniženje (-4%) BMD femura. Interesantno je da ovi istraživači ne nalaze razlike u radiografskim promenama

obolelih zglobova i skor aktivnosti bolesti u odnosu na placebo grupu, sugerišući da pamidronat ne može da spreči ovaj oblik koštanog gubitka u RA [12]. Ove rezultate komentariše Goldring sa saradnicima u iscrpnoj studiji u kojoj razmatra tri vrste osteoporoze u RA (lokalizovane zglobne erozije, periartikularna osteopenia, generalizovana osteoporoza). Komentarišući rezultate Egglemeigera i saradnika [12], Goldring smatra da su neophodna dalja ispitivanja koja će razjasniti da li je izostanak efikasnosti pamidronata u sprečavanju lokalnih koštanih erozija u zavisnosti od doze leka, drugih faktora važnih za aktivnost RA ili od konkomitantne terapije [13].

U posttransplantacionoj OP, sa ciljem da se izbegnu neželjeni gastrointestinalni efekti oralnih aminobisfosfonata, primenjen je pamidronat u vidu infuzija. Autori navode da imunosupresivna terapija uglavnom kortikosteroidima posle transplantacije srca već za prvih 6 meseci dovodi do dramatičnog gubitka BMD kičme -6%, a femura -9,9%. Bolesnici su primali 60 mg pamidronata/na 3 meseca/3 godine. Zaključak je da lečenje pamidronatom povećava koštanu gustinu kičme (4,1%/1g, 13,4%/2g, 15,2%/3g), a sprečava osteoporozu femura [14].

Osteoporoza u beta-talasemiji kod 26 bolesnika je lečena i.v. pamidronatom jednom mesečno, u dozi od 30-60 mg, tokom 12 meseci. U obe grupe je došlo do sličnog a značajnog poboljšanja BMD, te ispitivači zaključuju da je 30 mg pamidronata jednom mesečno efikasna terapija za lečenje osteoporoze u beta-talasemiji [15]. OP je uobičajena komplikacija Kronove bolesti. 74 bolesnika sa Kronovom bolešću i sniženom BMD su primali kalcijum sa vitaminom D sam ili sa pamidronatom 30 mg/3 meseca/1 godinu. Lečeni pamidronatom su značajno popravili koštanu gustinu kičme (2,6%) i kuka (1,6%), u odnosu na dobitak na kičmi (1,6%) i kuku (0,9%) u placebo grupi. Autori zaključuju da intravenska terapija pamidronatom značajno povećava BMD kičme i kuka [16].

Imajući u vidu neophodnost dugogodišnjeg, možda doživotnog lečenja OP, proučavano je kako na koštanu gustinu i metabolizam kosti utiče prevođenje sa jedne na drugu terapiju bisfosfonatima. Osim koštane gustine, praćeni su alkalna fosfataza i markeri resorpcije kod 39 bolesnika lečenih pamidronatom (60 mg/3 meseca) bar 2 godine, koji su prevedeni na terapiju alendronatom (10 mg/ dnevno, $n = 18$) ili su ostali na pamidronatu ($n = 21$) sledeće 2 godine. BMD je u obe grupe rastao slično i značajno posle dve dodatne godine lečenja u poređenju sa bazalnim vrednostima: u grupi na alendronatu 3,8% na kičmi, a 4,3% na kuku, u grupi na pamidronatu je povećanje BMD kičme bilo 4,1%, a kuka 3,6%. Nije bilo značajnih razlika u biološkim markerima po grupama, te autori zaključuju da alendronat nema prednosti nad pamidronatom po pitanju koštane gustine, a da prevođenje sa jednog na drugi lek ne remeti metabolizam kosti [17].

Antiresorptivni agensi generalno ne dovode do dramatičnog povećanja koštane gustine. U centru ovih saznanja je praćena kombinovana terapija antiresorptivnim i anaboličnim lekovima. U prospektivnoj trogodišnjoj studiji je praćen efekat ciklične i.v. terapije pamidronatom samostalno i u kombinaciji sa fluoridima, kod 40 žena sa postmenopauznom OP. Monoterapija pamidronatom je snižavala markere koštane resorpcije i koštane sinteze i dovodila do povećanja BMD posle 3 godine 7,07% na kičmi, a 6,7% na femuru. U grupi na kombinovanoj terapiji je porast na kičmi bio 12,7%, a na femuru 3,9%. Pri kombinovanoj terapiji antiresorptivnim i anaboličnim lekom je nađena manja redukcija koštane resorpcije a povećanje markera koštanog formiranja. Ispitivači zaključuju da kombinovana terapija dovodi do nešto većeg kontinuiranog porasta BMD na lumbalnom nivou u odnosu na monoterapiju pamidronatom [18].

Značajna činjenica je mogućnost efikasne primene pamidronata u pedijatriji za lečenje primarne [19] i osteoporoze izazvane glikokortikoidima kod dece [20]. Deca obolela od zapaljenskih reumatskih oboljenja su primala 4-12 ciklusa pamidronata, sa dobrom podnošljivošću i dobrim efektom na koštani metabolizam, koštanu gustinu ali i inflamaciju, sa sniženjem sedimentacije eritrocita i C-reaktivnog proteina [20].

Primarni cilj u lečenju OP je poboljšanje koštane gustine i smanjenje rizika za nastanak fraktura. Ne manje važan zadatak lekara je odstranjenje hro-

ničnog bola koji dovodi do značajnog umanjenja kvaliteta života, gubitka radne sposobnosti i opterećenja medicinske službe. Prema našim podacima tokom dvogodišnjeg praćenja bolesnika i prema podacima iz literature pamidronat ima analgetski efekat. Nociceptivni efekat je dokazan kod životinja i u brojnim bolnim stanjima, kao što su koštane metastaze, reumatoidni artritis, ankilozirajući spondilitis i kompleksni regionalni bolni sindromi. Ispitivan je analgetski efekat pamidronata kod 25 bolesnika koji godinama pate od hroničnog lumbalnog bola bez anamneze o osteoporotičnim frakturama ili metastatskim bolestima. Pamidronat je ispoljio snažno analgetsko dejstvo sa visoko značajnim sniženjem skale bola kod ~90% bolesnika [21].

Zaključak

Lečenje osteoporoze kičmenog stuba cikličnom intravenskom terapijom pamidronatom u dozi od 30 mg na tri meseca je efikasno jer se posle godinu dana koštana gustina povećala za 7,2%, a posle 2 godine za 8,1% u odnosu na vrednosti pre lečenja.

Podnošljivost terapije je dobra, nije bilo pojave neželjenih reakcija koje bi zahtevale prekid lečenja. Saradnja bolesnika je odlična i "preživljavanje" ove terapije dugotrajno.

Tokom lečenja je zapažen i snažan analgetski efekat pamidronata na hronični lumbalni bol.

Literatura

1. Consensus development conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-50.
2. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva: WHO; 1998.
3. Watts NB. Bisphosphonate treatment of osteoporosis. Clin Geriatr Med 2003;19(2):395-414.
4. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. 3rd ed. New York, London: The Parthenon Publishing Group; 1997.
5. Walls J, Ratecliffe WA, Howell A, Bundred NJ. Response to intravenous bisphosphonate therapy in hypercalcemic patients with and without bone metastases: the role of parathyroid hormone-related protein. Br J Cancer 1994;70:169-72.
6. Francis RM. Oral bisphosphonates in the treatment of osteoporosis: a review. Curr Ther Res 1995;56(9):831-51.
7. Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. Drug Safe 1996;14(3):158-70.
8. Lindsay R, Meunier PJ. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Osteoporos Int 1998;8(Suppl 4):39-43.
9. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Curr Pharm Des 2003;9(32):2643-58.
10. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1994;79(6):1595-9.
11. Maksymowych WP, Jhangri GS, Leclercq S, Skeith K, Yan A, Russell AS. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. J Rheumatol 1998;25(4):714-7.
12. Eggelmeijer F, Papapoulos SE, van Paassen HC, Dijkmans BA, Valkema R, Westedt ML, et al. Increased bone mass with pamidronate treatment in rheumatoid arthritis. Results of a three-year randomized, double-blind trial. Arthritis Rheum 1996;39(3):396-402.
13. Goldring SR, Gravallesse EM. Mechanisms of bone loss in inflammatory arthritis: diagnosis and therapeutic implications. Arthritis Res 2000;2(1):33-7.
14. Krieg MA, Gillard-Berguer D, Cornuz J, Burckhardt P, Goy JJ, Thiebaud D. Intravenous pamidronate as treatment of osteoporosis after heart transplantation. Osteoporos Int 1998;8(3 Suppl): P362.
15. Voskaridou E, Terpos E, Spina G, Palermos J, Rahemtulla A, Loutradi A, et al. Pamidronate is an effective treatment for osteoporosis in patients with beta-thalassaemia. Br J Haematol 2003;123(4):730-7.

16. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Francis RM, Thompson NP. A randomized controlled trial of calcium with vitamin D, alone or in combination with intravenous pamidronate, for the treatment of low bone mineral density associated with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(11-12):1121-7.

17. Petet A, Siderova V, Body JJ, Dumon JC, Rozenberg S, Felleman C, et al. Interdisciplinary group for the study of bone diseases and calcium metabolism (GIPOB). Response to alendronate in osteoporotic women previously treated with pamidronate. *Maturitas* 2003;44(2):111-5.

18. Morabito N, Gaudio A, Lasco A, Vergara C, Tallarida F, Crisafulli G, et al. Three-year effectiveness of intravenous pamidronate versus pamidronate plus slow-release sodium fluoride

for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(6):500-6.

19. Sumnik Z, Land C, Rieger-Wettengl G, Korber F, Stabrey A, Schoenau E. Effect of Pamidronate treatment on vertebral deformity in children with primary osteoporosis: a pilot study using radiographic morphometry. *Horm Res* 2004;61(3):137-42.

20. Noguera A, Ros JB, Pavia C, Alcover E, Valls C, Villaronga M, et al. Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(4):529-36.

21. Pappagallo M, Breuer B, Schneider A, Sperber K. Treatment of chronic mechanical spinal pain with intravenous pamidronate: a review of medical records. *J Pain Symptom Manage* 2003;26(1):678-83.

Summary

Objective

To assess the efficacy and tolerability of cyclic intravenous pamidronate therapy in women with severe osteoporosis.

Material and methods

Bone mineral density (BMD) measurement was performed by dual-energy X-ray absorptiometry using LUNAR DPX-L device. Slow intravenous infusion regimens of pamidronate (30 mg) every three months were used in treatment of 240 women, in addition to supplemental Ca and vitamin D. Bone mineral density was measured from lumbar spine. 1 year later (120 mg of pamidronate) in 195 women and 2 years later (240 mg of pamidronate) in 29 women. The placebo group included 63 women treated only with calcium and vitamin D.

Results

The average age of 240 women with severe osteoporosis was 61.2 ± 9.5 . All were postmenopausal, except for two of them.

Key words: Osteoporosis + drug therapy; Bone Density; Diphosphonates; Densitometry

Their mean age at the onset of menopause was 46.2 ± 5.6 . Mean duration of menopause was 15.7 ± 8.1 .

After 1 year of therapy, bone mineral density increased from 0.781 g/cm^2 to 0.837 g/cm^2 ($p < 0.001$), the mean increase bone mass was 7.2% ($p < 0.0001$). After 2 years, bone mineral density increased to 0.844 g/cm^2 , the improvement was 8.1% from baseline ($p < 0.001$). Bone mineral density in the placebo group, after one year, significantly increased ($p = 0.046$) from 0.966 g/cm^2 to 1.004 g/cm^2 , the improvement was 3.9%. However, after two years, bone mineral density decreased to 0.973 g/cm^2 , and compared with baseline this change was 0.7% and not significant ($p > 0.05$).

Conclusion

Pamidronate prevented further decrease of BMD in our patients with severe osteoporosis and also increased BMD in these patients. This safe and efficient drug is well tolerated.

Rad je primljen 24. II 2004.

Prihvaćen za štampu 18. III 2004.

BIBLID:0025-8105;(2004):LVII:11-12:545-550.