

Effect of Pamidronate on Bone Pain in Patients with Bone Metastasis

Keihanian Sh¹, Fotokian Z², Zakerihamidi M^{*3}

¹Department of Hematology and Oncology, School of Medicine, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran

²Department of Nursing, School of Nursing and Midwifery, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

³Department of Midwifery, School of Medicine, Tonekabon Branch, Islamic Azad University, Tonekabon, Iran

*Corresponding Author. Tel: +989113934386 Fax: +982189784136 E-mail: maryamzakerihamidi@yahoo.co.nz

Received: 16 June 2012 Accepted: 28 May 2013

ABSTRACT

Background & Objectives: Bone metastases induce harmful potential complications on the life of patients. Pamidronate reduces skeletal complications in patients with bone metastases. This study evaluated the effect of Pamidronate on bone pain in cancer patients with bone metastasis.

Methods: This was quasi experimental study carried out at Imam Sajjad hospital in Ramsar on 41 patients with malignancy by convenience sampling. In this study 90 mg of Pamidronate was injected intravenously each month for 3 months. Data collection was done through demographic and clinical data questionnaire and visual analog scale. Data of before and after intervention were compared. Statistical analysis was performed using paired t tests, chi-square, Friedman and Wilcoxon tests with SPSS version 11.5 and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Statistical analysis showed that the most age group (36%) was 50-59 years and the most patients (65.9%) were female. The most common type of cancer was breast (43.9%) and the most common bone metastasis point in the most of patients (65.9%) was diffuse. The most common sites of pain associated with bone were sternum, ischium and T3-T4 vertebrae. Before treatment, the most patients (80.5%) complained of moderate pain whereas after treatment, the majority of them (41.5%) complained of low pain. The results of this study indicated that there was significant difference ($p = 0.032$) between consumption of NSAIDs before and after treatment, but there was no significant difference between consumption of opium before and after treatment ($p = 0.096$).

Conclusion: Pamidronate is effective in prevention of losing bone, reduced pain and analgesic consumption. So it can be used as primary and routine treatment.

Key words: Bone Metastases; Pamidronate; Bone Pain

بررسی تأثیر پامیدروانات بر دردهای استخوانی در بیماران مبتلا به متاستازهای استخوانی

شهربانو کیهانیان^۱، زهرا فتوکیان^۲، مریم ذاکری حمیدی^{۳*}

^۱گروه هماتولوژی و انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران
^۲گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
^۳گروه مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران

*نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۱۳۹۳۴۳۸۶ فاکس: ۰۲۱۸۹۷۸۴۱۳۶ پست الکترونیک: maryamzakerihamidi@yahoo.co.nz

چکیده

زمینه و هدف: متاستازهای استخوانی عوارض بالقوه بدی بر روند زندگی فرد می‌گذارند. پامیدروانات دارویی است که عوارض اسکلتی را در بیماران دچار متاستازهای استخوانی کم می‌کند. هدف از انجام این مطالعه بررسی تأثیر پامیدروانات بر دردهای استخوانی بیماران مبتلا به متاستازهای استخوانی سرطان می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه نیمه تجربی ۴۱ بیمار مبتلا به بدخیمی که در بخش انکولوژی بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر بستری بودند مورد بررسی قرار گرفتند. به واحدهای پژوهش که با روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شده بودند، آمپول ۹۰ میلی گرمی پامیدروانات به صورت ماهیانه تا ۳ ماه به صورت وریدی تزریق شد. داده‌های حاصله از پرسشنامه مشخصات فردی و بالینی و مقیاس دیداری درد، قبل و بعد از مداخله مورد مقایسه قرار گرفتند. تحلیل داده‌ها با نرم افزار SPSS نسخه ۱۱/۵ و آزمونهای تی-زوج، کای اسکوتر، فریدمن و ویلکاکسون صورت گرفت و $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعه نشان داد فراوانترین گروه سنی (۳۶٪)، ۵۹-۵۰ سال و اکثر بیماران (۶۵/۹٪) زن بودند. شایعترین سرطان، در پستان (۴۳/۹٪) و متاستاز استخوانی در اکثر بیماران (۶۵/۹٪) به صورت منتشر بود. شایعترین محل درد در اکثر افراد، در استخوان‌ها، جناغ، ایسکیوم و مهره‌های سوم و چهارم توراسیک بود. قبل از درمان، اکثر افراد (۸۰/۵٪) از درد متوسط و بعد از درمان، اکثریت (۴۱/۵٪) از درد کم شاکی بودند. همچنین بین میزان مصرف مسکن‌ها در قبل و بعد از درمان ارتباط معنی‌دار آماری وجود داشت ($p = 0/032$)، اما بین میزان مصرف اویوم در دو مرحله ارتباط معنی‌دار آماری وجود نداشت ($p = 0/096$).

نتیجه‌گیری: پامیدروانات در پیشگیری از عوارض استخوانی، کاهش درد و کاهش مصرف مسکن‌ها موثر می‌باشد. بنابراین می‌تواند به عنوان درمان اصلی و روتین مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: متاستازهای استخوانی، پامیدروانات، درد استخوانی

دریافت: ۹۱/۳/۲۷ پذیرش: ۹۲/۳/۷

مقدمه

متاستازهای استخوانی چهره ناتوان کننده بسیاری از بدخیمی‌های هماتولوژیک مثل میلوم و بدخیمی‌های غیر هماتولوژیک مثل پستان، پروستات، ریه، کلیه و تیروئید می‌باشند. اگرچه این بیماران با متاستازهای استخوانی ممکن است چندین سال زندگی کنند ولی این درگیری استخوانی عوارض بالقوه بدی بر روند زندگی فرد می‌گذارد. تمام این عوارض، به میزان

قابل توجهی بر کیفیت زندگی بیماران تأثیر سوئی می‌گذارند و ممکن است منجر به مرگ ناشی از عوارض اسکلتی شود [۱]. ۳۰ تا ۷۰ درصد از تمام بیماران سرطانی دچار متاستازهای استخوانی در همان محل بیماری خود می‌شوند. شایع‌ترین بدخیمی‌های اولیه که به استخوان متاستاز می‌دهند شامل پستان، کلیه، ریه و پروستات می‌باشد.

شایع ترین محل های متاستاز، ستون مهره ها، لگن و استخوان های بلند می باشد [۲].

بیماری های متاستاتیک استخوان به علت تعاملات بین سلول های تومور و سلول های استخوان ایجاد می گردند. این مسئله باعث عدم متابولیسم طبیعی استخوان و در اغلب اوقات و نه در تمام موارد، باعث افزایش فعالیت استئوکلاست ها می شود. بنابراین درمان انواع تومورهای متاستاتیک استخوان ضروری به نظر می رسد. مرحله بالینی بیماری متاستاتیک استخوان در میلوما، سرطان های پستان و پروستات نسبتاً طولانی است و با ایجاد عوارض متنوع استخوانی در طی چندین سال همراه است. این عوارض شامل درد استخوان، شکستگی ها، هیپرکلسمی، تورم، اختلالات حرکتی و فشردگی طناب نخاعی می باشد که تمام این عوارض، به میزان قابل توجهی بر کیفیت زندگی بیماران تأثیر سوئی می گذارند و ممکن است منجر به مرگ ناشی از عوارض اسکلتی شود [۳].

درد، یکی از رنج آورترین علامت در بیماران با سرطان های پیشرفته است [۴] و شایع ترین علامت متاستاز استخوانی بوده که باعث نیاز بیمار به اپیوم ها می شود [۵] و به تدریج طی هفته ها تا ماه ها ایجاد شده و به طور پیشرونده ای بسیار شدید می شود. درد در کنار سایر عوارض (مثل هیپرکلسمی، شکستگی پاتولوژیک، فشردگی ریشه عصب، نقایص نورولوژیک و عدم تحرک اجباری) می تواند منجر به کاهش کیفیت زندگی بیماران شود [۲و۶].

شکستگی های ناشی از متاستازها شایع بوده و سبب افزایش درد و محدودیت حرکتی و فشار بر طناب نخاعی می شود. شایع ترین محل شکستگی در متاستازهای استخوانی، استخوان های تحمل کننده وزن بدن و گردن فمور می باشد. اگرچه شدت درد استخوان با خطر شکستگی، ارتباط مستقیمی ندارد، اما به نظر می رسد دردی که به واسطه حرکت تشدید می شود می تواند یک فاکتور مهمی باشد که

شکستگی قریب الوقوع را پیشگویی نماید. بررسی های رادیوگرافیک، اندازه ضایعه و محدوده تخریب شده استخوان را مشخص می کند. زمانی که کمتر از یک سوم قطر استخوان بلند درگیر می شود، شکستگی پاتولوژیک، غیر معمول است ولی بالاتر از این میزان و مخصوصاً هنگامی که بیش از ۵۰ درصد کورتکس تخریب می شود، میزان شکستگی به طور مشخصی تا تقریباً ۸۰ درصد افزایش می یابد [۷و۵].

در درمان درد ناشی از سرطان، مصرف مسکن ها ضروری بوده و جزء جدایی ناپذیر در درمان درد بیماران سرطانی می باشد [۸]. سایر روش های درمانی برای کنترل درد در این بیماران شامل رادیوتراپی، کورتیکواستروئیدها، بلوک های عصبی، داروهای رادیونوکلئوتید، بیس فسفونات ها و اعمال جراحی می باشد. [۹]

در سال های اخیر، درمانهای جدید سرطانیها به طور قابل توجهی میزان بقاء بیماران را افزایش داده است. با اینحال، بقاء طولانی ممکن است احتمال بروز عوارض اسکلتی ناشی از درمان سرطان ها را افزایش دهد. بنابراین، یکی از اهداف مهم درمانی، حفظ سلامت استخوان بیماران و در نتیجه، حفظ استقلال عملکرد بیماران در طی دوره بیماری می باشد. درمان های مربوط به عوارض اسکلتی ناشی از درمان و کاهش کیفیت زندگی این بیماران شامل استفاده از مسکن، رادیوتراپی، جراحی و بیس فسفونات هاست. علاوه بر آن، بیس فسفوناتها نیاز به پرتوتابی استخوان را در بیماران دچار متاستازهای استخوانی کم می کنند [۱۰].

بیس فسفونات ها که مهارکننده قوی فعالیت استئوکلاستها هستند، مسئول افزایش جذب استخوان در متاستازها هستند و به عنوان یک نوع رویکرد درمانی در متاستازهای استخوانی مطرح می باشند [۱۱]. این داروها از طریق افزایش مرگ برنامه ریزی شده استئوکلاستها، کاهش تولید و فعال شدن استئوکلاستها، ممانعت از چسبیدن استئوکلاستها به

سطح استخوانی و اثرات مثبت بر پرولیفراسیون استئوبلاستها نقش مهمی در افزایش توده استخوانی در وضعیت های استئوپروتیک و متاستازهای استخوانی ایفا می کنند [۵ و ۱۲].

انواع مختلفی از بین فسفوناتها وجود دارند که در واقع آنالوگهای پیروفسفات محسوب می شوند و شامل پامیدرونها (آردیا، پامیدات)^۱، زولندرونیک اسید (زومتا)^۲، آلندرونات^۳ و اتیدرونات^۴ (ساخت کشور کانادا و ایران) می باشند. هدف از درمان بیس فسفوناتها بازگرداندن میزان بازجذب استخوان به حد طبیعی است [۱۳]. در کشور ما پامیدرونات یکی از قوی ترین آمینوبیس فسفوناتهای در دسترس است و اثربخشی آن در بیماری بدخیم استخوان به خوبی شناخته شده است. هرچند که بیس فسفوناتها حداکثر اثر درمانی خود را در کاهش درد بعد از ۱۲ هفته بجا می گذارند اما اثرات درمانی همه آنها در طولانی مدت یکسان است [۱۴].

مطالعه Nusch در سال ۲۰۰۶ نشان داد که با مصرف ایباندرونات درد بیماران بدون افزایش مقدار مصرف مسکن کاهش می یابد بطوریکه نمرات درد در بیمارانی که قبل از شروع شیمی درمانی تحت درمان با ایباندرونات بودند نسبت به بیمارانی که تحت درمان با ایباندرونات نبودند تفاوت داشت [۱۵].

مطالعه Von Moos در سال ۲۰۰۶ نیز نشان داد که درد استخوانی پس از مصرف ایباندرونات در ۶/۷٪ بیماران کاهش یافت و در ۴/۹٪ بیماران نیز کاهش نمرات درد بزرگتر یا مساوی نقطه ۴ بود و در ۲/۹٪ بیماران نمرات درد حداقل ۱ روز بعد از درمان در نقطه صفر ثبت گردید [۱۶].

نتایج مطالعه Wellington نیز پس از پایان ۱۰ ماه تزریق زولندرونیک اسید وریدی بیانگر آن بود که تزریق این دارو باعث مهار رشد سلولهای سرطانی

در بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما، سرطان پستان و پروستات می شود. همچنین در این مطالعه نمرات درد در بیماران دریافت کننده دارو نسبت به گروه شاهد کمتر بود [۱۷].

از آنجایی که در حال حاضر تأثیر پامیدرونات بر دردهای استخوانی و مصرف مسکن ها و اویپوئیدها مورد بحث است و با توجه به اینکه تاکنون در ارتباط با تأثیر پامیدرونات بر دردهای استخوانی در بیماران سرطانی در ایران مطالعه ای انجام نشده است انجام این تحقیق به عنوان مطالعه ی اولیه برای انجام بررسی های بیشتر ضرورت دارد. هدف از انجام این پژوهش بررسی اثر پامیدرونات بر دردهای استخوانی در بیماران مبتلا به متاستازهای استخوانی سرطان بوده است.

روش کار

پژوهش حاضر یک مطالعه نیمه تجربی و از نوع قبل و بعد از مداخله می باشد. جامعه پژوهش بیماران مبتلا به بدخیمی با متاستاز به استخوان بودند که در بخش انکولوژی بیمارستان امام سجاد^(ع) رامسر بستری شده بودند. در این مطالعه، متاستازهای استخوانی با استفاده از اسکن استخوان با ماده رادیواکتیو (تکنزیوم ۹۹) شناسایی شدند. در صورتیکه جذب ماده رادیواکتیو در ۱ تا سه کانون رخ می داد، متاستاز از نوع کانونی و در صورت جذب در بیش از ۳ کانون، متاستاز از نوع منتشر قلمداد می شد. روش نمونه گیری به صورت غیر تصادفی و در دسترس بود. ۴۱ بیمار مبتلا به بدخیمی با متاستاز به استخوان با توجه به معیارهای ورود به مطالعه انتخاب شدند و پس از اخذ رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند. افرادی با سابقه ابتلا به اختلالات عملکرد کلیوی یا کراتینین بالاتر از ۲ میلی گرم در دسی لیتر، هیپو کلسمی و تحت درمان با سایر داروهای خانواده بیس فسفوناتها وارد مطالعه نشدند.

¹Pamidronate (Aredia, pamidate)

²Zolendronic Acid (Zometa)

³Alendronate

⁴Etidronate

در این مطالعه از پرسشنامه مشخصات فردی و بالینی (شامل سن، جنس، نوع سرطان، محل متاستاز یا درگیری استخوانی، میزان مصرف روزانه مسکن‌ها^۱، میزان مصرف روزانه اپیوم‌ها^۲) و همچنین مقیاس دیداری درد^۳ استفاده شد که در این مقیاس بیمار شدت درد خود را بر روی خط کش ده سانتیمتری از صفر (بدون درد) تا ده (درد شدید) مشخص می‌کرد. در این مطالعه عدد بین ۰ تا ۳ به عنوان درد کم، ۴ تا ۶ به عنوان درد متوسط و عدد ۷ تا ۱۰ به عنوان درد شدید در نظر گرفته شد.

مداخله در این پژوهش بدین شکل بود که آمپول ۹۰ میلی گرمی پامیدرونات (ایرانی) به صورت ماهیانه و به شکل وریدی به مدت ۳ ماه همراه با ۵۰۰ سی سی نرمال سالین به مدت ۴-۲ ساعت به بیماران تزریق شد. قبل از مداخله و بعد از آن داده های بدست آمده از طریق ابزارهای فوق مورد مقایسه قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۱/۵ و با آمار توصیفی و استنباطی شامل آزمون تی زوج و کای اسکوتر و ویلکاکسون و فریدمن و با ضریب اطمینان ۹۵٪ ($\alpha=0/05$) انجام شد.

یافته ها

در این مطالعه شدت درد و همچنین میزان مصرف مسکن‌ها و اپیوم ها در ۴۱ بیمار مبتلا به بدخیمی با متاستاز به استخوان قبل و بعد از مداخله مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج مطالعه نشان داد که میانگین سنی بیماران ۵۰/۵۰±۶۶/۱۲ سال و فراوانترین گروه سنی (۳۶٪)، ۵۹-۵۰ سال بود. ۹/۶۵٪ بیماران زن و ۳۴٪ آنان مرد بودند. شایعترین نوع سرطان به ترتیب سرطان پستان (۹/۴۳٪)، میلوما (۸/۳۱٪) بود. محل

متاستاز استخوانی در اکثر بیماران (۹/۶۵٪) منتشر بود و در اکثر افراد شایعترین محل درد مربوط به استخوانهای جناغ، ایسکیوم و مهره‌های سوم و چهارم توراسیک بود. همچنین در ۸/۹٪ از بیماران مبتلا به سرطان شکستگی استخوان رخ داده بود (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی بیماران مبتلا به سرطان بر حسب

برخی متغیرها

فراوانی متغیر	تعداد	درصد
سن:		
>۵۰ سال	۵	۱۲/۴
۵۰-۵۹	۱۵	۳۶
۶۰-۶۹	۱۴	۳۴
۷۰-۷۹	۴	۹/۷
<۸۰ سال	۳	۷/۳
جمع	۴۱	۱۰۰
جنس:		
مرد	۱۴	۳۴/۱
زن	۲۷	۶۵/۹
جمع	۴۱	۱۰۰
نوع سرطان:		
پستان	۱۸	۴۳/۹
میلوما	۱۳	۳۱/۸
پرورسات	۴	۹/۸
ریه	۲	۴/۹
کلیه	۱	۲/۴
نورواندوکراین	۱	۲/۴
معه	۱	۲/۴
کولورکتال	۱	۲/۴
جمع	۴۱	۱۰۰
محل متاستاز:		
منتشر	۲۷	۶۵/۹
مهره ها	۱۰	۲۴/۴
ساکروم ولگن	۲	۴/۹
دنده ها	۱	۲/۴
ایلیاک	۱	۲/۴
جمع	۴۱	۱۰۰
شکستگی استخوان:		
بلی	۴	۹/۸
خبر	۳۷	۹۰/۲
جمع	۴۱	۱۰۰

¹Non steroid anti-inflammatory drugs

²Opiums

³Visual Analog Scale

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که قبل از درمان، اکثر افراد (۸۰/۵٪) از درد متوسط شکایت داشتند در حالیکه بعد از درمان، اکثریت (۴۱/۵٪) از درد کم شاکی بودند (جدول ۲).

جدول ۲. مقایسه وضعیت درد در مبتلایان به سرطان در قبل و ۳ ماه بعد از درمان با پامیدرونات

مرحله زمانی	قبل از درمان		۳ ماه بعد از درمان	
متغیر	تعداد	درصد	تعداد	درصد
درد:				
بدون درد	۰	۰	۶	۱۴/۶
درد کم	۸	۱۹/۵	۱۷	۴۱/۵
درد متوسط	۳۳	۸۰/۵	۱۶	۳۹
درد شدید	۰	۰	۲	۴/۹

همچنین نتایج آزمون ویلکاکسون نشان داد که بین میانگین نمرات درد در قبل و ۳ ماه پس از درمان اختلاف معنی دار آماری وجود دارد ($p=0/001$).

همچنین در مورد مصرف مسکن ها و اپیوم ها نتایج مطالعه نشان داد که بین میزان مصرف مسکن ها در قبل و بعد از درمان با پامیدرونات ارتباط معنی دار آماری وجود دارد ($p=0/032$). به طوری که میزان مصرف مسکن ها بعد از ۳ ماه درمان با پامیدرونات بطور چشمگیری کاهش می یابد اما بین میزان مصرف اپیوم ($p=1/70$) در دو مرحله (قبل و ۳ ماه بعد از درمان با پامیدرونات) ارتباط معنی دار آماری وجود نداشت ($p=0/096$). (جدول ۳)

جدول ۳. مقایسه وضعیت مصرف مسکن مبتلایان به سرطان در قبل و ۳ ماه بعد از درمان با پامیدرونات

مرحله زمانی	قبل از درمان		بعد از درمان	
متغیرها	تعداد	درصد	تعداد	درصد
میزان مصرف روزانه NSAIDs:				
هیچ	۱۳	۳۱/۷	۱۸	۴۳/۹
۱	۲	۴/۹	۵	۱۲/۱۹
۲	۶	۱۴/۶	۷	۱۷/۰۷
۳	۹	۲۲	۷	۱۷/۰۷
۴	۱۱	۲۶/۸	۴	۹/۷۵
جمع	۴۱	۱۰۰	۴۱	۱۰۰
میزان مصرف اپیوم:				
هیچ	۳۵	۸۵/۴	۳۸	۹۲/۷
۱	۴	۹/۸	۳	۷/۳
۲	۲	۴/۹	۰	۰
جمع	۴۱	۱۰۰	۴۱	۱۰۰

همچنین نتایج تست فریدمن نشان داد که بین میانگین نمرات درد ($p=0/32$) در قبل و بعد از درمان بر حسب نوع سرطان اختلاف معنی دار آماری وجود ندارد.

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که قبل از درمان با پامیدرونات، اکثر افراد (۸۰/۵٪) از درد متوسط شکایت داشتند در حالیکه بعد از درمان، اکثریت آنها (۴۱/۵٪) از درد کم شاکی بودند. این یافته با نتایج مطالعات Vitale, Gabriel, Purohit, Johnson مطابقت دارد.

Johnson در سال ۲۰۰۱ به بررسی اثر بیس فسفونات ها در درمان درد استخوانی ناشی از متاستاز پرداخت. نتایج مطالعه نشان داد که در تسکین درد استخوانی ناشی از متاستاز، پامیدرونات داروی انتخابی بوده و ضمن این که بیس فسفونات ها درد های شدید را کاهش می دهند، با افزایش مصرف در طی دو سال می توانند نقش پیشگیری کننده نیز داشته باشند [۱۸].

مطالعه ای توسط Purohit و همکارانش در سال ۱۹۹۴ در زمینه بررسی اثر دوز بالای داخل وریدی پامیدرونات (۱۲۰ میلی گرم) بر درد ناشی از متاستازهای استخوانی انجام شد. نتایج پژوهش نشان

داد که مهار بازجذب استخوانی استئوکلاست ها با درمان توسط دوز بالای پامیدرونها صورت می گیرد که می تواند به عنوان درمان تسکینی در بیماران با متاستازهای استخوانی عمل نماید [۶].

Gabriel و همکارانش در سال ۱۹۹۶ مطالعه ای با عنوان بررسی اثربخشی پامیدرونها در کاهش عوارض استخوانی در بیماران با سرطان پستان و متاستازهای استخوانی انجام دادند. نتایج مطالعه نشان داد که در گروه پامیدرونها در مقایسه با گروه پلاسبو اولین عوارض استخوانی دیرتر بروز کرد و همچنین کاهش قابل توجهی در دردهای استخوانی و مصرف نارکوتیک رخ داد و در نهایت استفاده از پامیدرونها را به عنوان درمان مکمل شیمی درمانی جهت پیشگیری از عوارض استخوانی در زنان با سرطان پستان (مرحله چهارم) و متاستازهای استخوانی استئولیتیک پیشنهاد کردند [۱۹].

Vitale و همکارانش در سال ۲۰۰۱ به بررسی اثر پامیدرونها در بهبود بالینی متاستازهای استخوانی در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید پرداختند. در این مطالعه از پامیدرونها وریدی (۹۰ میلی گرم) به صورت ماهیانه تا ۱۲ سیکل استفاده شد. نتایج مطالعه نشان داد که تزریق ماهیانه پامیدرونها به خوبی تحمل شده و باعث تسکین قابل توجه درد استخوان در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید با متاستازهای استخوانی علامت دار می شود [۲۰].

در مطالعه ای دیگر Howe و همکارانش به بررسی اثر پامیدرونها بر کاهش درد و شکستگی استخوان، ارتقاء سلامت و افزایش تراکم استخوان بر ۱۴ کودک و نوجوان با مشکلات نورولوژیک مزمن پرداختند. در این مطالعه، پامیدرونها با دوز ۱۲٫۵ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن، هر ۸-۶ هفته تا دو سال تزریق شد. نتایج مطالعه نشان داد که پامیدرونها به بهبود تراکم استخوانی و کاهش درد کمک می کند [۲۱].

اما نتایج مطالعه حاضر با یافته های مطالعه Small مطابقت ندارد. Small و همکارانش در سال ۲۰۰۳ مطالعه ای با عنوان آنالیز ترکیبی دو مطالعه چند مرکزی کارآزمایی بالینی جهت بررسی اثر پامیدرونها بر رفع دردهای استخوانی در مردان با سرطان متاستاتیک پروستات انجام دادند. این مطالعه بر روی ۳۷۴ بیمار (۱۸۰ نفر گروه مداخله و ۱۹۴ نفر گروه کنترل) انجام شد. به گروه مداخله پامیدرونها داخل وریدی با دوز ۹۰ میلی گرمی هر ۳ هفته تا ۲۷ هفته تزریق شد. نتایج مطالعه نشان داد که مصرف پامیدرونها در مقایسه با پلاسبو هیچ تأثیری بر کاهش درد و عوارض استخوانی (هیپرکلسمی، شکستگی پاتولوژیک، فشردگی طناب نخاعی، پرتوتابی یا جراحی استخوان) در بیماران ندارد [۲۲]. این مطالعه با پژوهش حاضر از لحاظ تعداد افراد مورد مطالعه، نوع سرطان و مدت زمان تحقیق متفاوت می باشد.

به هر حال مکانیسم زمینه ای کنترل درد توسط بیس فسفونات ها در بین انواع مختلف تومورها یا بر اساس وجود یا غالب بودن ضایعات استئولیتیک، استئوبلاستیک یا ترکیبی از آن دو نامشخص است. اثرات ضد درد اولیه بیس فسفونات ها ممکن است به علت ماهیت ضد دردی اولیه آنها باشد. مکانیسم دقیق بیس فسفونات ها جهت رفع درد، نامشخص است هرچند این داروها ممکن است اثرات متعددی بر درد استخوانی ناشی از سرطان شامل کاهش اسیدوز، آزاد سازی فاکتور رشد و حساسیت محیطی نوروها داشته باشند [۲۳].

در مورد مصرف مسکن ها، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بین میزان مصرف مسکن ها در قبل و بعد از درمان با پامیدرونها ارتباط معنی دار آماری وجود دارد ($p=0/032$)، به طوری که میزان مصرف مسکن ها بعد از ۳ ماه از درمان با پامیدرونها بطور چشمگیری کاهش می یابد. این یافته با نتایج مطالعات Nusch و Berenson همخوانی دارد.

مطالعه Nusch در سال ۲۰۰۶ نشان داد که با مصرف ایباندرونات درد بیماران بدون افزایش مقدار مسکن کاهش می یابد [۱۵].

همچنین مطالعه دیگری توسط Berenson و همکاران در سال ۱۹۹۸ در زمینه مصرف پامیدرونات در سرطان پیشرفته پستان و مولتیپل میلوما با دوز ۹۰ میلی گرم از راه داخل وریدی همراه با درمان های سیستمیک اندوکسین یا سیتوتوکسیک صورت گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که پامیدرونات به میزان قابل توجهی عوارض استخوانی را در هر دو گروه سرطان پیشرفته پستان و مولتیپل میلوما کاهش می دهد. علاوه بر آن، بیماران تحت درمان با پامیدرونات دارای کیفیت زندگی بهتر، درد کمتر و مصرف کمتر مسکن ها در مقایسه با گروه پلاسبو بودند [۲۴].

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بین میزان مصرف اوپیوم در دو مرحله (قبل و ۳ ماه بعد از درمان با پامیدرونات) ارتباط معنی دار آماری وجود ندارد ($p=0/096$). این یافته با نتایج مطالعه Vitale همخوانی دارد. نتایج مطالعه وی نشان می دهد که به دنبال درمان با پامیدرونات میزان مصرف اوپیوئید کاهش می یابد اما میزان کاهش مصرف اپیوئید در طی تحقیق از نظر آماری اختلاف معنی داری نداشت [۲۰].

محدودیت های تحقیق در این مطالعه شامل سابقه ابتلا به اختلالات عملکرد کلیوی یا کراتینین بالاتر از ۲ میلی گرم در دسی لیتر، هیپوکلسمی و درمان بیمار

با سایر داروهای خانواده بیس فسفوناتها بود که منجر به حذف افراد از مطالعه شد.

نتیجه گیری

از آنجایی که پامیدرونات از داروهای مؤثر برای بیماران با متاستازهای استخوانی می باشد و نقش مهمی در پیشگیری از عوارض استخوانی، کاهش درد و مصرف مسکن ها ایفا می کند، استفاده از آمپول پامیدرونات دی سدیم ۹۰ میلی گرمی به صورت یک درمان اصلی و روتین توصیه می شود. همچنین به علت گران بودن بیس فسفونات های خارجی و با توجه به این که پامیدرونات ساخت ایران نیز می تواند مؤثر باشد، در مطالعات بعدی توصیه به مقایسه اثربخشی تولیدات خارجی این دارو با تولیدات داخلی آن می گردد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش بر اساس طرح مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن (با شماره ۵۱۵۹۱۸۸۹۱۷۰۰۴) تدوین گردید. بدین وسیله مراتب قدردانی خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه، مدیر پژوهش و سایر مسئولین اعلام می داریم. همچنین از کلیه ی کسانی که ما را در انجام طرح یاری نمودند کمال تشکر و امتنان را داریم.

References

- 1- Coleman RE. Management of Bone Metastases. The Oncologist. 2000 Jul; 5(6): 463-470.
- 2- Resident NS, Patel FD, Sharma SC. Management of Bone Pain Secondary to Metastases. IJO. 2008; 5(1).
- 3- Schlumberger MJ. Medical progress: papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med. 1998 Jan; 338 (5): 297-306.
- 4- Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS. Palliative Care. Chest. 2003 Jan; 123(1): 284-311.
- 5- Reinholz GG, Getz B, Pederson L, Sanders ES, Subramaniam M, Ingle JN, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblast. Cancer Res. 2000 Nov; 60(21): 6001-7.

- 6- Purohit OP, Anthony C, Radstone CR, Owen J, Coleman RE. High-dose intravenous pamidronate for metastatic bone pain. *Br J Cancer*. 1994 Sep; 70(3): 554-558.
- 7- Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathological fracture. *Clin Orthop*. 1989 Dec; 249: 256-264.
- 8- Wong RKS, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. The Cochrane collaboration and published in the Cochrane library. 2009 Oct; Issue 4. Available from: URL: <http://www.thecochranelibrary.com>.
- 9- British Association of Surgical Oncology Guidelines. The management of metastatic bone disease in the United Kingdom. The breast specialty group of the british association of surgical oncology. *Eur J Surg Oncol*. 1999 Feb; 25(1): 3-23.
- 10- Aapro M, Saad F, Costa L. Optimizing clinical benefits of Bisphosphonates in cancer patients with bone metastases. *The Oncologist*. 2010 Nov; 15(11): 1147-1158.
- 11- Cascinu S, Graziano F, Alessandrini P, Ligi M, Del Ferro E, Rossi D. Different doses of pamidronate in patients with painful osteolytic bone metastases. *Support Care Cancer*. 1998 Mar; 6(2): 139-143.
- 12- Brown JE, Coleman RE. The role of Bisphosphonates in the management of patients with breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2001 Nov; 4(1): 24-29.
- 13- Coleman RE. Biochemical markers of malignant bone disease. In: Rubens RD, Mundy GR, eds. *Cancer and the Skeleton*. 1st ed. London: Martin Dunitz. 2000: 137-150.
- 14- Mancini I, Dumon JC, Body JJ. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease, a pilot study. *J Clin Oncol*. 2004 Sep; 22 (17): 3587-92.
- 15- Nusch A, Seraphin J, Meden H, Schutz F. Pain reduction with ibandronate is achieved regardless of prior Bisphosphonate treatment: Post-Marketing surveillance Data. *Ann Oncol*. 2006 Dec; 17(9): 78-19.
- 16- Moose RV, Cathomas R, Egli F, Indauen R. Loading-dose ibandronate rapidly reduces metastatic bone pain. *Ann oncol*. 2006 Jun; 17(9): 27.
- 17- Wellington K, GoaKL. Zoledronic acid: A review of its use in the management of bone metastasis and hypercalcemia of malignancy. *Drugs*. 2003; 63(4): 417-437.
- 18- Johnson IS. Use of bisphosphonates for the treatment of metastatic bone pain. A survey of palliative physicians in the UK. *Palliative Medicine*. 2001 Mar; 15(2): 141-147.
- 19- Gabriel NH, Richard LT, Lester P, Douglas B, Allan L, Clive S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med*. 1996 Dec; 335(24): 1785-1791.
- 20- Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, et al. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer*. 2001 Jun; 84(12): 1586-1590.
- 21- Howe W, Davis E, Valentine J. Pamidronate improves pain, wellbeing, fracture rate and bone density in 14 children and adolescents with chronic neurological conditions. *Dev Neurorehabil*. 2010 Feb; 13(1): 31-6.
- 22- Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Oct; 21 (23): 4277-4284.
- 23- Gralow J, Tripathy D. Managing metastatic bone pain: The role of bisphosphonates. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Apr; 33(4): 462-472.
- 24- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol*. 1998 Feb; 16: 593-602.