

Ibandronian – nowa opcja leczenia osteoporozy

Ibandronate: a new option in osteoporosis treatment

Ewa Sewerynek^{1,2}

¹Zakład Metabolizmu Kostnego, Poradnia Leczenia Osteoporozy Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego Nr 2 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi im. WAM; kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Ewa Sewerynek

²Katedra Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński

Przeгляд Menopauzalny 2006; 4: 231–238

Streszczenie

Osteoporoza jest systemową chorobą układu kostnego, charakteryzującą się obniżeniem wytrzymałości kości, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonego ryzyka złamań. Wytrzymałość kości jest składową gęstości mineralnej kości i jakości tkanki kostnej.

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą, wymagającą systematycznego i częstokroć wieloletniego leczenia. Istnieje kilka możliwych sposobów prewencji i terapii osteoporozy. Poza leczeniem farmakologicznym istotną rolę odgrywa odpowiednia dieta, zmiana stylu życia oraz aktywność fizyczna.

Lekami najczęściej stosowanymi w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej są bisfosfoniany. Poprawiają gęstość mineralną kości i mikroarchitekturę tkanki kostnej oraz zmniejszają ryzyko złamań. Mimo wprowadzania nowych metod terapeutycznych, wciąż stanowią one podstawową grupę leków, a w celu poprawy komfortu przyjmowania i zmniejszenia objawów niepożądanych, badania ostatnich lat prowadzą przede wszystkim do redukcji częstości oraz zmiany sposobu ich podawania. Stosowanie preparatu ibandronian raz w miesiącu zmniejszyło liczbę powikłań ze strony przewodu pokarmowego oraz poprawiło tolerancję leku. Wdrożenie nowej formy terapii w postaci dożylniej może pozwolić na wyeliminowanie wielu objawów niepożądanych i poprawę stopnia przestrzegania zasad leczenia przewlekłego.

Słowa kluczowe: ibandronian, gęstość mineralna kości, ryzyko złamań, ból, osteoporoza, przestrzeganie zasad terapii

Summary

Osteoporosis is a highly prevalent skeletal disorder characterized by compromised bone strength predisposing individuals to an increased risk of fractures. Bone strength results from the combination of bone mineral density and bone tissue quality.

Osteoporosis is a disease requiring systematic therapy, often over many years. There are several possible ways of prevention and therapy of osteoporosis. Beside pharmacological treatment, proper diet, lifestyle changes and physical activity play important roles as well.

Biphosphonates are the drugs most often used in the therapy of osteoporosis. They improve bone mineral density and bone tissue microarchitecture, as well as reducing the risk of fractures. Despite the implementation of new therapeutic methods, they remain the basic group of drugs, while – in order to improve comfort of use and reduce side effects – the research of recent years attempts, first of all, to reduce the frequency and change the way of their administration. The use of ibandronate preparation once a month reduces the number of side effects of the gastrointestinal tract and improves tolerance to the drug. Administration of this new therapy in intravenous form allows for elimination of many adverse events, while improving the compliance of chronic treatment.

Key words: ibandronate, bone mineral density, risk of fracture, pain, osteoporosis, compliance

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Ewa Sewerynek**, Zakład Metabolizmu Kostnego Katedry Endokrynologii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, tel./faks +48 42 632 25 94, e-mail: ewa.sewerynek@wp.pl

Osteoporoza jest systemową chorobą układu kostnego, charakteryzującą się obniżeniem wytrzymałości kości, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonego ryzyka złamań. Wytrzymałość kości jest składową gęstości mineralnej kości i jakości tkanki kostnej.

Wykazano, iż przeszło połowa ubytku masy kostnej u kobiet związana jest z menopauzą i w tym okresie obserwowane jest największe nasilenie ubytku gęstości mineralnej kości (BMD). Obserwowane systematyczne wydłużanie życia populacji powoduje wzrost liczby kobiet powyżej 65. roku życia. Wykazano, iż na osteoporozę choruje obecnie powyżej 30% kobiet po menopauzie. Problem osteoporozy dotyczy także mężczyzn. Według kryteriów WHO, osteoporoza to niska gęstość mineralna kości odpowiadająca w badaniu densytometrycznym T-score równemu lub mniejszemu od -2,5 SD w porównaniu do szczytowej masy kostnej. Mimo iż ryzyko złamań wzrasta z ubytkiem masy kostnej najwięcej złamań występuje przy T-score odpowiadającej densytometrycznym kryteriom osteopenii ($1,0 < T\text{-score} < -2,5$). Skłania to do wczesnego wdrożenia postępowania, mającego na celu poprawę BMD poprzez prewencję pierwotną i wtórną. Złamania są niezależnym czynnikiem ryzyka osteoporozy i następnych złamań. Stwierdzono, iż 20% pacjentów po złamaniu kręgu może doznać kolejnego złamania w ciągu roku. Ryzyko kolejnych złamań zarówno kręgosłupa, jak i szyjki kości udowej wzrasta w tej grupie w porównaniu do populacji pacjentów bez złamania. Złamania kręgów lub szyjki kości udowej mogą sprzyjać wzrostowi śmiertelności oraz kosztów opieki i leczenia. Wykazano, iż kobiety z powodu osteoporozy przebywają więcej dni w szpitalu w ciągu roku w porównaniu do hospitalizacji z powodu, np. zawału mięśnia sercowego, raka piersi czy obturacyjnej choroby płuc.

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą, wymagającą systematycznego i wieloletniego leczenia, czasami do końca życia. Istnieje kilka możliwych sposobów prewencji i terapii osteoporozy [1]. Warto podkreślić, iż poza leczeniem farmakologicznymi, istotną rolę przypisuje się odpowiedniej diecie, zmianie stylu życia oraz aktywności fizycznej. Wykazano, iż ćwiczenia z obciążeniem odgrywają istotną rolę w prewencji ubytku masy kostnej oraz zmniejszają ryzyko złamań.

W leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej lekami pierwszej linii są bisfosfoniany. Mimo wprowadzania nowych metod terapeutycznych wciąż stanowią one podstawową grupę leków, a badania ostatnich lat prowadzą przede wszystkim do redukcji częstości ich podawania (co tydzień, co miesiąc itd.) oraz zmiany sposobu ich przyjmowania (z doustnej na dożylną). Ta ostatnia forma powinna być stosowana zwłaszcza u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii doustnej w celu eliminacji powikłań ze strony przewodu pokarmowego [2–7].

Mechanizm działania bisfosfonianów

Bisfosfoniany (syntetyczne analogi pirofosforanów) działają silnie antyresorpcyjnie, poprzez hamowanie aktywności osteoklastów i indukcję apoptozy tych komórek oraz pośrednio wskutek hamowania aktywności osteoblastów. Wykorzystywane są w leczeniu wielu chorób, w tym osteoporozy pierwotnej i wielu form osteoporozy wtórnej, choroby Pageta, hiperkalcemii w przebiegu chorób nowotworowych, przerzutów nowotworowych do kości, chorób szpiku kostnego, np. szpiczaka mnogiego. Obecnie w terapii osteoporozy stosowane są zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn 3 generacje bisfosfonianów o coraz silniejszym działaniu antyresorpcyjnym.

Bisfosfoniany wiążą się z wapniem hydroksyapatytu poprzez grupę fosforanową. Obecnie proponowane są 2 mechanizmy molekularne, odpowiedzialne za działanie bisfosfonianów na osteoklasty. Efekt działania tych leków zależy od rodzaju i położenia łańcucha bocznego. Ibandronian, należący do III generacji, siłą działania antyresorpcyjnego zawdzięcza obecności trzeciorzędowej grupy azotowej przy łańcuchu R2 oraz grupie hydroksylowej przy łańcuchu R1 [8]. Ta konfiguracja warunkuje silną zdolność ibandronianu do wiązania z hydroksyapatytem, co powoduje, iż jego potencjał antyresorpcyjny jest 10–100-krotnie silniejszy od alendronianu. Wyniki prac przedklinicznych oraz liczne wieloosrodkowe badania kliniczne sugerują, iż dawka kumulacyjna bisfosfonianu może decydować o skuteczności jego działania [9–10].

Bisfosfoniany, które nie zawierają grupy aminowej (etidronian, tiludronian, kłodronian) są metabolizowane przez osteoklasty i makrofagi do toksycznej formy analogu ATP, zawierającej metylen [11]. Z kolei bisfosfoniany, które zawierają grupę aminową (aminobisfosfoniany: alendronian, ibandronian, pamidronian, rizedronian, zolendronian) redukują funkcję osteoklastów wskutek hamowania pirofosfatazy farnezyli, enzymu biorącego udział w syntezie cholesterolu [8]. Zmniejszenie syntezy dwufosforanu farnezyli i dwufosforanu geranylogeranyli ogranicza prenylację małych białek zawierających GTP, modyfikując w ten sposób działanie osteoklastów. Preparaty tej grupy hamują gromadzenie osteoklastów, ich przyleganie, skracają długość życia poprzez aktywację kaskady proapoptotycznej oraz bezpośrednio ograniczają aktywność tych komórek [12]. Warto podkreślić, iż obecny w tej grupie ibandronian hamuje ponadto syntezę skwalenu, a w hodowli komórek osteocytów i osteoklastów mysich przeciwdziała indukcji apoptozy [13].

Wpływ bisfosfonianów na gęstość mineralną kości i zmniejszenie ryzyka złamań

Mechanizm przeciwwłamaniowego działania bisfosfonianów jest złożony. Wykazano, iż bisfosfoniany zwiększają gęstość mineralną kości i redukują ryzyko złamań

kręgowych i pozakręgowych [14–17]. Ponadto poprawiają jakość kości i jej mikroarchitekturę oraz działają przeciwbólowo [8]. Najczęściej stosowanym oraz najlepiej przebadanym bisfosfonianem jest alendronian, obecnie stosowany w dawce 70 mg raz w tygodniu lub rzadziej w dawce 10 mg codziennie. W profilaktyce ubytku masy kostnej stosowane są 2-krotnie niższe dawki. Wykazano, iż alendronian zwiększa BMD i zmniejsza obrót kostny zależnie od dawki [14,18–19]. Dawka 10 mg dziennie w ciągu 2 lat stosowania zwiększa BMD w kręgosłupie o 8,6%, natomiast w szyjce kości udowej o 6,5%. Z kolei w badaniu prospektywnym u 2027 kobiet z wcześniej istniejącymi złamaniami, po 3 latach leczenia wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgowych, szyjki kości udowej i przedramienia o ok. 50% [20]. Z kolei u kobiet bez wcześniejszych złamań kręgosłupa, lecz z niską gęstością mineralną kości stosowanie alendronianu przez 4 lata zmniejszyło ryzyko złamań o 44% [21]. Stwierdzono, iż u kobiet w grupie z T-score < -2,5 ryzyko złamań osteoporotycznych ulega zmniejszeniu o 36%, czego nie obserwowano dla T-score > -2,5 [22]. W innym badaniu wykazano, iż po roku leczenia dochodzi do znamienego spadku ryzyka złamań pozakręgowych u kobiet z niskim BMD (T-score < -2) [15]. Redukcję ryzyka złamań kręgowych zaobserwowano już w pierwszym roku leczenia, natomiast redukcję ryzyka złamań kości udowej w ciągu 18 mies. leczenia [16]. W przypadku protekcyjnej dawki alendronianu 5 mg na dobę podawanej przez 4 lata u kobiet w wieku pomenopauzalnym nie stwierdzono zmniejszenia ryzyka złamań mimo poprawy BMD [23–24]. Alendronian zastosowany w dawce 10 mg na dobę u mężczyzn z niskim BMD (T-score < -2) zmniejszył ryzyko złamań kręgowych i zwiększył gęstość mineralną w tym odcinku układu kostnego [25]. Korzystny efekt leczenia stwierdzono zarówno u mężczyzn z hipogonadyzmem, jak i u mężczyzn bez deficytu androgenów. Poprawę metabolizmu kostnego obserwowano także u pacjentów leczonych steroidami. Adachi i wsp. [26] wykazali, iż zarówno u mężczyzn, jak i kobiet leczonych przewlekłe steroidami alendronian w dawce 5 lub 10 mg na dobę chronił przed utratą masy kostnej i redukował ryzyko złamań kręgosłupa.

U 231 kobiet w wieku pomenopauzalnym wykazano, iż alendronian stosowany w dawce 5, 10 i 20 mg na dobę po 2 i 3 latach leczenia poprawiał jakość kości i wpływał na stopień remodelowania [27]. Podobny efekt worthy na obrót kostny stwierdzono u pacjentów z osteoporozą posteroïdową po roku leczenia [28].

Regularne przyjmowanie aminobisfosfonianów, mimo korzystnego efektu działania, u niektórych pacjentów inicjuje objawy niepożądane [29]. Ponadto preparaty podawane doustnie charakteryzują się małą biodostępnością, dodatkowo zredukowaną przez posiłek czy napoje inne niż woda. W celu unikania objawów niepożądanych wprowadza się nowe formy leku o silniejszym działaniu lub rzadszym sposobie stosowania. Wykazano,

iż alendronian w dawce 70 mg podawany raz w tygodniu zwiększa gęstość mineralną kości porównywalnie z formą terapii codziennej [30], a jego rzadsze podawanie wiąże się z redukcją objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego [31]. Podobnie stwierdzono, iż ibandronian podawany raz w miesiącu (100, 150 mg co miesiąc) jest co najmniej tak efektywny, jak jego postać codzienna (2,5 mg/dobę), a zakres tolerancji jest większy przy rzadziej stosowanej terapii [32].

Wspomniany powyżej ibandronian należy do bisfosfonianów trzeciej – najnowszej generacji. Wykazuje on co najmniej 10 razy silniejsze działanie antyresorpcyjne w porównaniu do alendronianu. Zarówno prace przedkliniczne, jak i kliniczne potwierdziły jego duży potencjał w przeciwdziałaniu osteoporozie pomenopauzalnej [9, 33–36] (tab. I). Podawany doustnie w dawce 2,5 mg dziennie lub 20 mg co 2. dzień (12 dawek powtarzanych co 3 mies.) zwiększa BMD w kręgosłupie i szyjce kości udowej oraz redukuje ryzyko złamań [37–38]. Także w postaci szybkich iniekcji dożylnych 2 mg co 3 mies. zwiększa BMD w kręgosłupie [39]. W trakcie stosowania formy parenteralnej, markery obrotu kostnego szybko obniżały się, ale wracały do podstawowych wartości przed kolejnym podaniem. W obserwacji 3-letniej zauważono redukcję nowych złamań kręgowych, ale nieznamienne statystycznie, prawdopodobnie ze względu na zbyt niską dawkę leku [40].

Skuteczność ibandronianu została potwierdzona także w innych dużych badaniach klinicznych II fazy: BONE i MOBILE [3, 32, 41–42]. W badaniu pilotażowym 3-miesięcznym MOPS (*Monthly Oral Pilot Study*) zastosowano ibandronian doustnie w dawce 50, 100 i 150 mg co miesiąc [43]. Wykazano, iż dawka 100 i 150 mg co miesiąc jest skuteczna w redukcji obrotu kostnego i dobrze tolerowana. BONE (*Oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe*) było 3-letnim randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem, przeprowadzonym w Europie (73 ośrodków) i Ameryce Północnej, w celu oceny skuteczności ibandronianu w zapobieganiu złamaniom [41]. Do badania włączono 2946 kobiet w średnim wieku 69 lat, co najmniej 5 lat po menopauzie, które w badaniu densytometrycznym miały T score < -2,0 do -5,0 oraz złamania kręgowych (co najmniej jedno w odcinku lędźwiowym L₁₋₄ lub 1–4 złamań kręgowych w odcinku Th_{4-L4}). Pacjentki otrzymywały doustnie ibandronian w dawce 2,5 mg codziennie (n=977) lub 20 mg co 2. dzień, w sumie 12 dawek co 3 mies. (n=977) oraz placebo (n=975). Po 3 latach obserwacji stwierdzono wzrost BMD kręgosłupa o 6,5% i o 2,8% w szyjce kości udowej. Wykazano znamienne obniżenie stężenia markerów obrotu kostnego: C-telopeptydu łańcucha alfa kolagen typu I (CTX) o 65,3%, a osteokalcyny o 35,8%. Ponadto, stwierdzono zmniejszenie ryzyka złamania kręgowych o 62%, a złamań pozakręgowych o 69%.

MOBILE (*Monthly Oral iBandronate in Ladies*) było randomizowanym, 2-letnim badaniem, z podwójnie śle-

Tab. I. Tabela obrazująca najważniejsze badania dotyczące ibandronianu

Efekt kliniczny	Referencje
Prace przedkliniczne	
badanie potencjału antyresorpcyjnego u szczurów	[33]
badanie bezpieczeństwa stosowania dużych dawek przez długi okres u szczurów	[34]
porównano dzienną i przerywaną terapię ibandronianem	[9]
padano skuteczność i jakość kości u małp po leczeniu ibandronianem	[35, 36]
Prace kliniczne II fazy	
poszukiwanie optymalnej doustnej dawki do terapii codziennej	[37]
badania efektywności optymalnej dawki dziennej	[71]
skuteczność i bezpieczeństwo preparatu podawanego co tydzień	[72]
porównanie skuteczności dziennej i cotygodniowej dawki	[73]
porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dziennej i przerywanej formy terapii u kobiet po menopauzie	[38]
badanie BONE – ocena efektu przeciwwłamaniewego i tolerancji dziennej i przerywanej terapii u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną	[3]
badanie MOPS – pilotażowe badanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia preparatem podawanym co miesiąc	[43]
Badania III fazy	
badanie MOBILE – porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dziennej i comiesięcznej formy terapii u kobiet po menopauzie	[32, 42]
badanie DIVA – ocena skuteczności i tolerancji ibandronianu podawanego dożylnie w terapii przerywanej	Emkey i wsp. w opracowaniu
badanie BALTO I i II – porównanie preferencji comiesięcznej formy terapii ibandronianem z cotygodniowym leczeniem alendronianem	[4] Hadji i wsp., w opracowaniu
badanie MOTION – porównanie skuteczności comiesięcznej formy terapii ibandronianem z cotygodniowym leczeniem alendronianem	Cosman i wsp., w opracowaniu

pą próbą, porównującą efektywność podawanego doustnie ibandronianu w różnych dawkach (2,5 mg/dobę, 50–50 mg przez 2 kolejne dni co miesiąc, 100 mg co miesiąc lub 150 mg co miesiąc) w grupie kobiet z osteoporozą pomenopauzalną [32]. Po roku leczenia w grupie 1609 pacjentek stwierdzono przyrost BMD w kręgosłupie odpowiednio o 3,9, 4,3, 4,1 i 4,9%. Najlepszy efekt był obserwowany po dawce 150 mg; procentowy przyrost w stosunku do dawki 2,5 mg wynosił w kręgosłupie ok. 6%, w szyjce kości udowej o 3%. Znalazło to potwierdzenie w czasie kontynuacji terapii. Po 2 latach leczenia wykazano zbliżone efekty terapii ibandronianem podawanym raz dziennie (2,5 mg) w porównaniu z podawaniem raz w miesiącu (50 i 50 mg w dwóch kolejnych dniach i 100 mg w jednej dawce) oraz istotnie korzystniejsze efekty przy zastosowaniu dawki 150 mg co miesiąc w zakresie zwiększenia BMD w obrębie kręgosłupa lędźwiowego (wzrost odpowiednio o 5,0, 5,3, 5,6

oraz 6,6%)[42]. Stwierdzono również istotny przyrost BMD w obrębie biodra, szyjki oraz krętarza kości udowej w każdej z grup, z najistotniejszym efektem przy zastosowaniu ibandronianu w dawce 150 mg co miesiąc. U wszystkich pacjentek stwierdzono obniżenie CTX odpowiednio o 56,1, 60,5, 67,7 oraz 61,5%. W przeprowadzonych badaniach odsetek objawów niepożądanych był niewielki ok. 0,5%, a ok. 80% pacjentek w każdej grupie ukończyło badanie po 2 latach.

W badaniu BALTO (*Bonive Alendronate Trial in Osteoporosis*) oceniano preferencje pacjentek do stosowania preparatu raz w tygodniu (alendronian 70) w porównaniu do preparatu ibandronian stosowanego raz w miesiącu (150 mg) [4]. W przeprowadzonej półrocznej obserwacji 66,1% kobiet preferowało comiesięczną formę terapii nad cotygodniową (28,6%); 7,4% kobiet nie dostrzegło różnicy w formie terapii. Potwierdziły to inne badania. Cooper i wsp. [7] ze względu na korzystny efekt

terapeutyczny, jak również preferencje pacjentów i stopień przestrzegania zaleceń lekarskich stwierdzili, iż pacjentki preferują stosowanie preparatów doustnych ibandronianu raz w miesiącu nad formą terapii codziennej. W celu zredukowania częstości podawania leku próbowano podawać ibandronian w sposób przerywany wg różnych schematów. Wykazano, iż zarówno ibandronian podawany doustnie w dawce 2,5 mg dziennie, jak i podawany w schemacie przerywanym w postaci szybkich iniekcji dożylnych (2 mg *i.v.* co 2 mies. lub 3 mg *i.v.* co 3 mies.) hamuje ubytek masy kostnej, zwiększa wytrzymałość kości oraz poprawia mikroarchitekturę [3, 45]. Reginster [45] sugeruje, iż efektywność terapii dożylnej ibandronianem jest porównywalna z efektywnością jej formy comiesięcznej. Delmas i wsp. [44] stwierdzili w grupie 1395 kobiet z osteoporozą po roku leczenia preparatem ibandronian podawanym dożylnie w dawce 2 mg co 2 mies. lub 3 mg co 3 mies. poprawę BMD w kręgosłupie odpowiednio o 5,1% (n=353) i 4,8% (n=365) w porównaniu do kontroli (2,5 mg doustnie codziennie) (3,8%; n=377). Podobne obserwacje dotyczyły szyjki kości udowej. W trakcie stosowania ibandronianu w formie dożylnej nie stwierdzono zmian parametrów nerkowych.

Podobnie jak inne bisfosfoniany, ibandronian ma działanie przeciwnowotworowe i redukuje ryzyko przerzutów nowotworowych do kości [46]. Może być stosowany w osteoporozie pomenopauzalnej i posteroïdowej, hiperkalcemiach nowotworowych, w zapobieganiu przerzutom nowotworowym do kości. Warto podkreślić, iż w przeciwieństwie do innych dożylnych preparatów bisfosfonianów może być podawany w szybkich iniekcjach dożylnych i nie wykazuje działania nefrotoksycznego. W leczeniu osteoporozy podaje się dawkę 2 mg dożylnie co 3 mies. [46]. Dla porównania – zolendronian powinno się podawać we wlewie dożylnym w ciągu 0,25 godz., pamidronian w ciągu 2–24 godz.

Bisfosfoniany mogą być przyjmowane przez długi okres. Obecne dane wskazują, iż alendronian może być stosowany bezpiecznie co najmniej przez 10 lat (Ensrud i wsp., 2004; Bone i wsp., 2004) [47–48]. Najdłuższa obserwacja leczenia preparatem ibandronian trwa co najmniej 3 lata [3]. Przerwanie leczenia przewlekłego alendronianem nie wiąże się ze spadkiem gęstości mineralnej kości przez 3–5 lat [47, 49].

Przestrzeganie zasad terapii w trakcie stosowania bisfosfonianów

Bisfosfoniany są najoptymalniejszą formą terapii osteoporozy. Wykazano jednak, iż stopień przestrzegania zaleceń stosowania tego leku nie jest najlepszy i zależy od formy stosowanego leku, a także od współpracy lekarza z pacjentem [50]. Z jednej strony, zaprezentowano wyniki obserwacji rocznej, wskazujące, iż pacjentki

leczone codzienną formą bisfosfonianu przestrzegały zasad terapii lepiej (alendronian 10–60,7%) niż leczone preparatem z innej grupy leków antyresorpcyjnych, np. SERM (raloksifen – 53,9%) [51]. Z drugiej strony, przestrzeganie ciągłości leczenia po 12 mies. było niskie zarówno dla alendronianu w formie terapii codziennej (23%), jak i preparatu raloksifen (16,2%). Lepsze wyniki uzyskano dla terapii cotygodniowej (alendronian 70 – 44%) w porównaniu do codziennej terapii preparatem alendronian (32%) [5]. Średnio leczenie przerywano po 139 dniach stosowania bisfosfonianu w dawce codziennej i po 269 dniach terapii cotygodniowej. W wielu opracowaniach dowiedziono, iż największy odsetek przerwania leczenia występował w ciągu pierwszych 3 mies. [5, 51–52].

Wprowadzenie nowych preparatów i nowych schematów terapii osteoporozy umożliwia szersze spojrzenie na problemy zapewnienia ciągłości leczenia przewlekłego. Analizując preferencje pacjentek co do formy stosowanej terapii wykazano, iż pacjentki mając możliwość wyboru częściej decydowały się na comiesięczne dawki ibandronianu (61–71%) w porównaniu z dawkami cotygodniowymi preparatu alendronian [42]. Powodem preferencji tabletki comiesięcznej może być wygoda przyjmowania oraz mniejszy wpływ na konieczność zmiany stylu życia. Cooper i wsp. [7] wykazali w badaniu PERSIST po półrocznej obserwacji większy odsetek pacjentów kontynuujących terapię ibandronianem w dawce 150 mg co miesiąc (56,6% – 306/541) w porównaniu z alendronianem w dawce 70 mg co tydzień (38,6% – 198/513). Nie stwierdzono różnic w częstości objawów niepożądanych. Na podstawie wielu badań można wnioskować, iż przestrzeganie zasad terapii jest tym lepsze, im rzadziej przyjmowany jest lek [53].

Jednym z powodów przerwania terapii z zastosowaniem doustnej formy bisfosfonianów jest nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego [54]. Ten niekorzystny efekt działania może być wyeliminowany przy dożylnym podawaniu preparatu ibandronian, który jest zarejestrowany jako lek stosowany w leczeniu osteoporozy.

Doustne bisfosfoniany wymagają przyjmowania 30–60 min przed śniadaniem, ze szklanką przegotowanej wody, a następnie utrzymania przez co najmniej 30 min postawy wyprostowanej. Ten wymagany sposób przyjmowania leku, szczególnie przyjmowanego codziennie, jest bardzo niewygodny zwłaszcza dla pacjentów pracujących. Stwierdzono, iż prosty sposób przyjmowania leku i rzadziej stosowane dawki znacznie poprawiają przestrzeganie zaleceń lekarskich. Istotnym czynnikiem determinującym ciągłość terapii jest także cena i możliwości jej refundacji. Nie wykazano tego jednak dla leków obniżających stężenie cholesterolu; nawet bardzo dobry system refundacyjny nie był gwarancją stosowania leków przez długi okres.

Gold i wsp. [55] sugerują, iż chcąc poprawić stopień przestrzegania zasad leczenia osteoporozy należy brać

pod uwagę wiele czynników: koszt leków, objawy uboczne, częstotliwość ich podawania oraz wiedzę pacjentów o chorobie. Ponadto w strategii leczenia należy uwzględnić możliwość wpływania pacjentów na podjęcie decyzji o sposobie leczenia i częstotliwości kontaktu z lekarzem oraz długości obserwacji. Nie można zapominać także o roli personelu medycznego i konsultacjach farmakologicznych.

Wpływ bisfosfonianów na redukcję bólu

Osteoporoza jest chorobą przebiegającą skrycie. Pierwsze objawy są mało charakterystyczne, dlatego często bagatelizowane. Pierwszym objawem skłaniającym pacjentki z osteoporozą do skorzystania z pomocy lekarskiej i poddania się niezbędnej diagnostyce jest często narastający ból. Jego obecność niejednokrotnie świadczy o stopniu zaawansowania osteoporozy i współistniejących złamaniach kręgosłupa. W przebiegu tej choroby występują 2 rodzaje bólu. Ból ostry, nagły może być skutkiem złamania. Drugi narasta powoli i ma charakter przewlekły. Powstaje on w wyniku zaburzeń nerwowo-mięśniowych i zmian zwyrodnieniowych w układzie ruchu. Jego uporczywość i duże nasilenie wpływają na pogorszenie jakości życia pacjentów, zwłaszcza jego sfery psychicznej i społecznej, prowadząc do obniżenia nastroju i depresji oraz znacznego zmniejszenia aktywności zawodowej i społecznej [56–57]. Ból towarzyszący osteoporozie jest sygnałem alarmowym i nie należy go bagatelizować.

Rola bisfosfonianów w zwalczaniu bólu towarzyszącego osteoporozie była przedmiotem niewielu badań. Większość dużych badań klinicznych potwierdzających skuteczność alendronianu i rizenadronianu w leczeniu osteoporozy i jej powikłań nie określała ich efektu przeciwbólowego [14–16, 58–60]. Nevitt i wsp. [61] oceniali występowanie bólu pleców i ograniczenia aktywności ruchowej u pacjentek z rozpoznanymi złamaniami kręgosłupa, które przyjmowały alendronian. Badanie wykazało, że w grupie przyjmującej alendronian u statystycznie mniejszej liczby uczestniczek występowała konieczność odpoczynku spowodowanego bólem kręgosłupa w porównaniu z grupą przyjmującą *placebo*. Iwamoto i wsp. [62] badając skuteczność przeciwbólową alendronianu w populacji japońskiej, uzyskali dobry efekt analgetyczny u kobiet z rozpoznanymi złamaniami kręgosłupa. Zastosowanie pamidronianu u 25 pacjentów z przewlekłymi bólami kręgosłupa spowodowało zmniejszenie dolegliwości średnio o 41%. Należy nadmienić, że u żadnego z uczestników badania nie rozpoznano nigdy złamania kręgosłupa ani nie stwierdzono przerzutów do kości. Podczas trwania badania ilość przyjmowanych leków przeciwbólowych nie wzrosła w sposób istotny statystycznie [63]. Równie dobry efekt analgetyczny uzyskano stosując wlewy z pamidronianu u 26 pacjentów z rozpoznany-

mi złamaniami kręgosłupa [64]. 30 pacjentów z tym samym powikłaniem w przebiegu osteoporozy, zgłaszało poprawę po zastosowaniu kłodronianu disodowego [65]. Ibandronian okazał się być bardzo skuteczny w zwalczaniu bólu towarzyszącego miejscowej przejściowej osteoporozie (LTO – *localized transient osteoporosis*), chorobie, której towarzyszy silny ból. Większość leków analgetycznych jest wobec niej nieskuteczna, a leczenie przyczynowe jest niemożliwe z uwagi na nieznaną etiopatogenezę [66].

Mechanizm przeciwbólowego działania bisfosfonianów jest nieznan. Ze względu na ich wielokrotnie udowodnione właściwości antyresorpcyjne i zapobieganie złamaniom, efekt przeciwbólowy tej grupy leków u pacjentów ze złamaniami kręgosłupa nie budzi wątpliwości. Natomiast otwartym zagadnieniem jest działanie analgetyczne u pacjentów bez rozpoznanych złamań. Prawdopodobnie bóle pleców u tych pacjentów spowodowane są kumulującymi się mikrozłamaniami. Ten mechanizm mógłby tłumaczyć 3-krotnie większą w porównaniu do alendronianu skuteczność teriparatydu w zwalczaniu bólu kręgosłupa [68]. Przemawia za nim również czas, po którym pacjenci odczuwają zmniejszenie bólu; średnio kilka miesięcy [64–67]. Być może w części przypadków czułość badań radiologicznych i półilościowej metody oceny złamań kręgosłupa okazała się zbyt mała [68]. Abdulla [69] nie wyklucza również wpływu modulacji stężeń neuropeptydów odpowiedzialnych za ból. Udowodniono również, że alendronian obniża stężenia niektórych cytokin (IL-1, IL-6 i TNF- α) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobie, której również towarzyszy osteoporoza [70]. A zatem może właśnie efekt przeciwzapalny, obniżenie produkcji cytokin i prostaglandyn odpowiada za działanie przeciwbólowe [63].

Podsumowanie

Podsumowując należy podkreślić, iż bisfosfoniany, mimo stosowania od wielu lat, wciąż stanowią pierwszą linię obrony w walce z osteoporozą. Z roku na rok przybywa informacji na temat ich korzystnego działania, nie tylko na poprawę gęstości mineralnej kości, ale także na poprawę mikroarchitektury kości i jej jakości. Efektem finalnym ich systematycznego stosowania jest zmniejszenie ryzyka złamań. Mimo iż działanie przeciwbólowe nie do końca jest udowodnione, wielu pacjentów w trakcie terapii czuje zdecydowaną poprawę. Poprawia się także jakość życia, zwłaszcza przy terapii comiesięcznej, w czasie której nie jest wymagana radykalna zmiana stylu życia. Wydaje się więc, iż przyszłość należy do tych preparatów, które ze względu na rzadsze podawanie stanowią wygodniejszą formę terapii przy przewlekłym stosowaniu oraz obciążone są mniejszymi powikłaniami, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego. Znajduje to potwierdzenie w terapii

preparatem ibandronian w postaci doustnej raz w miesiącu. Dla pacjentów z osteoporozą, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania formy doustnej, nową opcją terapeutyczną jest przyjmowanie preparatu ibandronian w formie szybkich iniekcji dożylnych co 3 mies.

Piśmiennictwo

- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-8.
- Bone HG, Adami SA, Rizzoli R, et al. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. *Clin Ther* 2000; 22: 15-28.
- Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-9.
- Emkey R, Koltun W, Beusterien K, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Bovina Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1895-903.
- Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1453-60.
- Miller PD, Shergy WJ, Body JJ, et al. Long-term reduction of back pain in women with osteoporosis treated with teriparatide compared with alendronate. *J Rheumatol* 2005; 32: 1556-62.
- Cooper A, Drake J, Brankin E, et al. Treatment persistence with one-monthly ibandronate and patients support vs once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 896-905.
- Russell RG. Ibandronate: pharmacology and preclinical studies. *Bone* 2006; 38: S7-12.
- Bauss F, Wagner M, Hothorn LA. Total administered dose of ibandronate determines its effects on bone mass and architecture in ovariectomized aged rats. *J Rheumatol* 2002; 29: 990-8.
- Dempster DW, Bolognese MA. Ibandronate: the evolution of once-a-month oral therapy for postmenopausal osteoporosis. *J Clin Densitom* 2006; 9: 58-65.
- Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Napankangas JP, et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a non-hydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol* 2002; 61: 1255-62.
- Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH, et al. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone* 2001; 28: 465-73.
- Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104: 1363-74.
- Lieberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
- Pols HA, Felsenberg D, Hanley, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 461-8.
- Black DM, Tompson DE, Bauer DC et al. For FIT Research Group. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-24.
- Cranney A, Wells G, Wilian A et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Res* 2002; 23: 508-16.
- Chesnut III CH, McClung MR, Ensrud K et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995; 99: 144-52.
- McClung M, Clemmensen B, Daifotis A, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis: A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253-61.
- Black DM, Cummings SR, Karf DB et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
- Cummings SR, Black DM, Thompson D et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
- Karlf DR, Seeman DB, Shapiro E, et al. Prevention of non-vertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. *JAMA* 1997; 277: 1159-64.
- Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, et al. Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 935-42.
- Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA, et al. Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1492-97.
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
- Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202-11.
- Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, et al. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997; 100: 1475-80.
- Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP, et al. Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: A histomorphometric analysis of transiliac biopsies. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 754-62.
- Ettinger B, Pressman A, Schein J. Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis. *Am J Manag Care* 1998; 4: 1377-82.
- Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging* 2000; 12: 1-12.
- Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risendronate 35 mg in women with postmenopausal: A randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 141-51.
- Miller PD, McClung MR, Macowei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315-22.
- Muhlbauer RC, Bauss F, Schenk R, et al. BM 21.0955, a potent new bisphosphonate to inhibit bone resorption. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 1003-11.
- Lalla S, Hothorn LA, Haag N, et al. Lifelong administration of high doses of ibandronate increases bone mass and maintains bone quality of lumbar vertebrae in rats. *Osteoporos Int* 1998; 8: 97-103.
- Smith SY, Recker RR, Hannan M, et al. Intermittent intravenous administration of the bisphosphonate ibandronate prevents bone loss and maintains bone strength and quality in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Bone* 2003; 32: 45-55.
- Muller R, Hannan M, Smith SY, et al. Intermittent ibandronate preserves bone quality and bone strength in the lumbar spine after 16 months of treatment in the ovariectomized cynomolgus monkey. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1787-96.
- Ravn P, Clemmeson B, Riis BJ, et al. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: A new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study. *Bone* 1996; 19: 527-33.
- Riis BJ, Ise J, von Stein T, et al. Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1871-78.
- Thierbaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, et al. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103: 298-307.
- Recker RR, Stakkestad JA, Felsenberg D, et al. A new treatment paradigm: quarterly injections of ibandronate reduce the risk of fractures in women

- with postmenopausal osteoporosis (PMO): results of a 3-year trial. *Osteoporos Int* 2000; 11 Suppl. 2: S209.
41. Chesnut III CH, Ettinger MP, Miller PD et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 391-401.
 42. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 654-61.
 43. Reginster JY, Wilson KM, Dumont E, et al. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5018-24.
 44. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1838-46.
 45. Reginster JY. Oral and intravenous ibandronate in the management of postmenopausal osteoporosis: a comprehensive review. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 3711-28.
 46. Guay DR. Ibandronate, an experimental intravenous bisphosphonate for osteoporosis, bone metastases, and hypercalcemia of malignancy. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 655-73.
 47. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1259-69.
 48. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-99.
 49. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2525-33.
 50. Sewerynek E. Wpływ współpracy lekarza z pacjentem na efektywność leczenia osteoporozy. *Terapia* 2006; 3: 43-46.
 51. Bocuzzi SJ, Foltz SH, Omar MA, et al. Adherence and persistence associated with the pharmacological treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16 Suppl. 3: S24 (str P129).
 52. Zanchetta JR, Hakim C, Lombas C. Observational study of compliance and continuance rates of raloxifen in the prevention and treatment of osteoporosis. *Curr Ther Res Clin Exp* 2004; 65: 470-80.
 53. Emkey RD, Ettinger M. Improving compliance and persistence with bisphosphonates therapy for osteoporosis. *Am J Med* 2006; 119: 18S-24S.
 54. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risendronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003; 14: 259-62.
 55. Gold DT, Alexander IM, Ettinger MP. How can osteoporosis patients benefit more from their therapy? Adherence issues with bisphosphonate therapy. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1143-50.
 56. Oleksik A, Lips P, Dawson A, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *JBMR* 2000; 15: 1384-92.
 57. Silverman SL, Piziak VK, Chen P, et al. Relationship of health-related quality of life to prevalent and new or worsening back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *J Rheumatol* 2005; 32: 2405-9.
 58. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
 59. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risendronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risendronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
 60. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risendronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risendronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
 61. Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, et al. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 77-85.
 62. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, et al. Effects of alendronate on metacarpal and lumbar bone mineral density, bone resorption, and chronic back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 383-9.
 63. Pappagallo M, Breuer B, Schneider A, et al. Treatment of chronic mechanical spinal pain with intravenous pamidronate: a review of medical records. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 678-3.
 64. Gangji V, Appelboom T. Analgesic effect of intravenous pamidronate on chronic back pain due to osteoporotic vertebral fractures. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 266-7.
 65. Rovetta G, Monteforte P, Balestra V, et al. Intravenous clodronate in the treatment of for acute pain induced by osteoporotic vertebral fracture. *Drugs Exp Clin Res* 2000; 26: 25-30.
 66. Ringe JD, Dorst A, Faber H. Effective and rapid treatment of painful localized transient osteoporosis (bone marrow edema) with intravenous ibandronate. *Osteoporos Int* 2005; 16: 2063-8.
 67. Miller RG, Chretien KC, Meoni LA, et al. Comparison of intravenous pamidronate to standard therapy for osteoporosis: use in patients unable to take oral bisphosphonates. *J Clin Rheumatol* 2005; 11: 2-7.
 68. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-48.
 69. Abdulla AI. Use of pamidronate for acute pain relief following osteoporotic vertebral fractures. *Rheumatology* 2000; 39: 567-8.
 70. Cantatore FP, Acquista CA, Pipitone V. Evaluation of bone turnover and osteoclastic cytokines in early rheumatoid arthritis treated with alendronate. *J Rheumatol* 1999; 26: 2318-23.
 71. Tanko LB, McClung MR, Schimmer RC, et al. The efficacy of 48-week oral ibandronate treatment in postmenopausal osteoporosis when taken 30 versus 60 minutes before breakfast. *Bone* 2003; 32: 421-6.
 72. Tanko LB, Mouritzen U, Lehmann HJ, et al. Oral ibandronate: changes in markers of bone turnover during adequately dosed continuous and weekly therapy and during different suboptimally dosed treatment regimens. *Bone* 2003; 32: 687-93.
 73. Cooper C, Emkey RD, McDonald RH, et al. Efficacy and safety of oral weekly ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4609-15.