



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



**ΠΜΣ «Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας,
Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»**

ΘΕΜΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

*« Assess the reporting quality of RCTs of treatments in
osteoporosis using the CONSORT statement »*

*«Αξιολόγηση της ποιότητας των δημοσιευμένων κλινικών
μελετών για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης χρησιμοποιώντας
consort statement»*

ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΗΤΡΟΜΑΡΑΣ

A.E.M.:00060

ΕΠΟΠΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Στεφανίδης Ιωάννης

Πίνακας περιεχομένων

A. Περίληψη.....	3
B. Εισαγωγή.....	4
Γ. Μέθοδοι.....	4
Δ. Αποτελέσματα.....	8
Ε. Συμπεράσματα.....	16
Στ. Αναφορές.....	17

A. Περίληψη

Εισαγωγή: Τα οστεοπορωτικά κατάγματα οδηγούν συχνά σε νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι αθλητικές ασκήσεις λειτουργούν προληπτικά σε αυτό. Επίσης, η πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, των διφωσφονικών, του denosumab, της ραλοξιφαίνης και του ρανελικού στρόντιο σε περιπτώσεις που δεν συνίσταται η χορήγηση διφωσφονικών και denosumab αποτελούν τη βέλτιστη και αποτελεσματική φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με οστεοπόρωση, με τη τεριπαρατίδη να προορίζεται σε σοβαρά περιστατικά.

Υλικό- Μέθοδος: Στη προκειμένη εργασία θα πραγματοποιηθεί συστηματική ανασκόπηση πρωτογενών ερευνών που αφορούν σε μελέτες σχετικά με τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Απώτερος στόχος της εν λόγω μελέτης είναι η επανεξέταση της θεραπείας της οστεοπόρωσης. Για το σκοπό αυτό έγινε αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, EMBASE, Cochrane Library με τελική χρήση 29 τυχαιοποιημένων μελετών.

Αποτελέσματα: Με την αύξηση της ηλικίας, αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης της οστεοπόρωσης και των καταγμάτων. Διατίθεται πλήθος από φάρμακα, που συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου των καταγμάτων. Ωστόσο, η αποδοτικότητα της αγωγής σχετίζεται με τη συνέπεια στη συχνότητα και τη δοσολογία της χορηγούμενης αγωγής, αλλά και τις παρενέργειες των φαρμάκων στους ασθενείς με οστεοπόρωση.

Συμπεράσματα: Η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή με εφαρμογή στρατηγικών και ιατρικών συστάσεων μπορεί να ενισχύσει μακροπρόθεσμα τους ασθενείς με οστεοπόρωση.

Λέξεις κλειδιά: ασθενείς, θεραπεία, αναστολείς οστικής αναρρόφησης, οστεοπόρωση

B. Εισαγωγή

Η οστεοπόρωση αποτελεί μία σκελετική πάθηση που εμφανίζεται στους ηλικιωμένους. Υπολογίζεται ότι περίπου ένας από τους τέσσερις άνδρες εμφανίζουν οστεοπόρωση και δύο στις πέντε γυναίκες, σε ηλικία άνω των 50 ετών με κίνδυνο για κατάγματα (Australian Institute of Health and Welfare, 2014). Τα οστεοπορωτικά κατάγματα συνδέονται με αυξημένο πόνο του ασθενούς, αναπηρία, μειωμένη ποιότητα της ζωής και πρόωρο θάνατο (Blünc et al, 2013). Το ετήσιο κόστος νοσηλείας και φροντίδας των ασθενών με οστεοπόρωσης υπολογίζεται περίπου στα 33,6 δισεκατομμύρια δολάρια (Watts, Abimanyi-Ochom & Saunders, 2013). Οστόσο, φαίνεται ότι η έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση της οστεοπόρωσης αλλά και η στήριξη του ασθενούς με τη κατάλληλη θεραπευτική αγωγή σε ασθενείς, άνδρες και γυναίκες, με οστεοπόρωση, λειτουργούν αποδοτικά ακόμη και οικονομικά (Borgström et al, 2006. Liu et al, 2006. Kanis et al, 2008).

Στη προκειμένη εργασία, λοιπόν, θα ακολουθήσει ανασκόπηση πρωτογενών ερευνών σχετικά με τη θεραπευτική παρέμβαση των ασθενών με οστεοπόρωση, ώστε να αξιολογηθεί η συμβολή της κατάλληλης θεραπείας στην οστεοπόρωση.

Γ. Μέθοδοι

Έγινε αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, όπως στη PubMed, EMBASE, Cochrane Library, χρονολογίας από το 2006 ως και το 2016. Οι βασικές λέξεις αναζήτησης των πρωτογενών ερευνών που πληκτρολογήθηκαν ήταν «osteoporosis» (Οστεοπόρωση), «treatment» (θεραπεία), «patients» (ασθενείς), «adults» (ενήλικες) και «RCTs» (τυχαιοποιημένες μελέτες). Ακόμη, έγινε χρήση

ιατρικών υπότιτλων στην αναζήτηση PubMed, το Emtree Thesaurus στο EMBASE και λέξεις κλειδιά στις άλλες βάσεις δεδομένων. Έγινε αναζήτηση άρθρων δημοσιευμένων σε επιστημονικά περιοδικά της διεθνούς αγοράς και για το λόγο αυτό η πληκρολόγηση των λέξεων κλειδιών έγινε με χρήση αγγλικών όρων. Τέλος, οι έρευνες που επιλέχθηκαν να χρησιμοποιηθούν έπρεπε να αποτελούν μέρος της κατηγορίας ανοιχτών RCT ή διπλών τυφλών ερευνών RCT.

Οι έρευνες που τελικά χρησιμοποιήθηκαν στη προκειμένη ανασκοπική μελέτη είναι οι ακόλουθες:

1. Movrin I, Vengust R, Komadina R, «Adjacent vertebral fractures after percutaneous vertebral augmentation of osteoporotic vertebral compression fracture: a comparison of balloon kyphoplasty and vertebroplasty», *Arch Orthop Trauma Surg.* 130/9(2010), 1157-66.
2. Nayak S, Roberts MS, Greenspan SL, «Cost-effectiveness of different screening strategies for osteoporosis in postmenopausal women», *Ann Intern Med.* 155/11(2011), 751-61.
3. Lecart MP, Reginster JY, «Current options for the management of postmenopausal osteoporosis», *Expert Opin Pharmacother* 12/16(2011), 2533-52.
4. Migliaccio S, Brama M, Malavolta N, «Management of glucocorticoids-induced osteoporosis: role of teriparatide», *Ther Clin Risk Manag.* 5/2(2009), 305-10.
5. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R Jr, Forciea MA, Owens DK. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008 Sep 16. 149(6):404-15.
6. Chaiamnuay S, Saag KG, «Postmenopausal osteoporosis. What have we learned since the introduction of bisphosphonates?», *Rev Endocr Metab Disord.* 7/1-2(2006), 101-12.

7. Mulder JE, Kolatkar NS, LeBoff MS, «Drug insight: Existing and emerging therapies for osteoporosis», *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2/12(2006), 670-80.
8. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al., «American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis», *Endocr Pract.* 16/3(2010), 1-37.
9. Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, et al, «Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013», *Maturitas* 75/4(2013), 392-6.
10. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R, «Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate», *Arch Intern Med.* 171/11(2011), 998-1004.
11. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al, «Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis», *N Engl J Med.* 367/18(2012), 1714-23.
12. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al, «Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis», *N Engl J Med.* 356/18(2007), 1809-22.
13. Boonen S, Orwoll E, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Adachi JD, Bucci-Rechtweg C, et al, «Once-yearly zoledronic acid in older men compared with women with recent hip fracture», *J Am Geriatr Soc.* 59/11(2011), 2084-90.
14. US Food and Drug Administration, «FDA drug safety communication: New contraindication and updated warning on kidney impairment for Reclast (zoledronic acid)», Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270199.htm> (Accessed: September 1, 2011).

15. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY, «Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy», *J Clin Endocrinol Metab.* 90/3(2005), 1294-301.
16. Strampel W, Emkey R, Civitelli R, «Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis», *Drug Saf.* 30/9(2007), 755-63.
17. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al, «Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women», *JAMA* 305/8(2011), 783-9.
18. Geusens P, «Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: determining duration of treatment», *Curr Osteoporos Rep.* 7/1(2009), 12-7.
19. Grady D, Cauley JA, Stock JL, Cox DA, Mitlak BH, Song J, et al, «Effect of Raloxifene on all-cause mortality», *Am J Med.* 123/5(2010),469.e1-7.
20. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G, « Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women», *Fertil Steril.* 92/3(2009), 1045-52.
21. Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A, Desai D, Gaich GA, «Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy», *J Bone Miner Res.* 21/2(2006), 283-91.
22. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al, «Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial», *Lancet* 382/9886(2013), 50-6.
23. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY, «Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis», *Cochrane Database Syst Rev* 2008, CD005326.

24. Therapeutic Goods Administration, «Strontium ranelate (Protos) and risk of adverse events: safety advisory», Canberra: Australian Government Department of Health, 2014 Apr 3. Available online at: www.tga.gov.au/alert/strontium-ranelate-protos-and-risk-adverse-events-0 (cited 2016 Mar 1).
25. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al, "Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women», *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, CD000333.
26. Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA, et al., «Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study», *Clin Endocrinol (Oxf)* 77(2012), 26-35.
27. Ding C, Parameswaran V, Bizzard L, Burgess J, Jones GJ, «Not a simple fat-soluble vitamin: Changes in serum 25-(OH)D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults», *Am j Clin Nutr* 97/4(2013), 774-81.
28. Krams T, Cesari M, Guyonnet S, Van Kan GA, Cantet C, Vellas B, Rolland Y, « Is the 25-hydroxy-vitamin D serum concentration a good marker of frailty?», *J Nutr Health Aging* (2016), 1-6.
29. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D, «Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis», *Cochrane Database Syst Rev* 2(2009), CD000227.

Δ. Αποτελέσματα

Σύμφωνα με την Αμερικανική Κλινική Ιατρών, λόγω της αναπηρίας, της θνησιμότητας, της νοσηρότητας και των οικονομικών δαπανών φροντίδας των ασθενών με οστεοπορωτικά κατάγματα, κρίνεται σημαντική η πρόληψη των καταγμάτων (Qaseem et al, 2008). Έτσι, τα προληπτικά μέτρα αφορούν στην ρύθμιση

του τρόπου ζωής των ασθενών, το σωματικό βάρος τους, τη μυϊκή ενίσχυση μέσω της άσκησης, τη πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D και τη θεραπευτική αγωγή (Sandhu & Hampson, 2011). Η θεραπεία της οστεοπόρωσης περιλαμβάνει τη χορήγηση ασβεστίου, βιταμίνης D, αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων, όπως είναι τα διφωσφονικά, η ορμόνη παραθυρεοειδούς (PTH), η ραλοξιφαίνη, τα οιστρογόνα (Nayak, Roberts & Greenspan 2011), ενώ σημαντικό είναι να ελεγχθεί ακόμη και η περίπτωση του υπερπαραθυρεοειδισμού ή του υπερθυροειδισμού.

Σύμφωνα με έρευνες (Mougin, Vengust & Komadina, 2011), η **χειρουργική φροντίδα** με τη σπονδυλοπλαστική και τη κυφοπλαστική αποτελούν τις επεμβατικές διαδικασίες στη σπονδυλική στήλη που χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση των επώδυνων οστεοπορωτικών σπονδυλωτικών καταγμάτων. Ωστόσο, δεν μειώνεται ο κίνδυνος σπονδυλικών καταγμάτων μετά την επέμβαση αυτή.

Επί του παρόντος, δεν διατίθεται θεραπεία που να είναι δυνατή ώστε να αντιστρέψει την οστεοπόρωση. Ωστόσο, η πρόωπη παρέμβαση θα μπορούσε να λειτουργήσει αποτρεπτικά ως προς την εμφάνιση και εξέλιξη της οστεοπόρωσης. Η φαρμακευτική αγωγή, επίσης, σε περιπτώσεις με εκδήλωση οστεοπόρωσης, μπορεί να διακόψει την εξέλιξή της. Η θεραπεία, γενικότερα, είναι εξατομικευμένη, βάσει της κλινικής εικόνας κάθε ασθενούς, αλλά και βάσει των κινδύνων και των οφελών της θεραπείας (Nayak, Roberts & Greenspan 2011. Lecart & Reginster, 2011). Βασικά ωστόσο και κοινά προληπτικά μέτρα που οφείλει κάθε άτομο να λαμβάνει, ήδη από τη παιδική ηλικία, είναι η πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, η άσκηση, η αποφυγή καπνίσματος και υπερκατανάλωσης του αλκοόλ. Ακόμη, σημαντικό είναι να λαμβάνει το άτομο μεγάλη δόση γλυκοκορτικοειδών.

Η φαρμακευτική αγωγή συνίσταται συνήθως σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, αλλά και σε άνδρες άνω των 50 ετών, που εμφανίζουν ισχαιμικό ή σπονδυλικό κάταγμα, T-score= -2.5 ή μικρότερο στον αυχένα του μηριαίου ή της σπονδυλικής στήλης, χαμηλή οστική μάζα (National Osteoporosis Foundation, 2014). Έτσι, σύμφωνα με το Ιατρικό Αμερικανικό κολέγιο, η συνιστώμενη φαρμακευτική θεραπεία ασθενών με οστεοπόρωση περιλαμβάνει τα εξής: διφωσφονικά, ραλοξιφαίνη, καλσιτονίνη, denosumab, Τεριπαρατίδη (ορμόνη παραθυρεοειδούς) (Mulder, Kolatkar & LeBoff, 2006. Chaiamnuay & Saag, 2006. Qaseem et al, 2008. Migliaccio, Brama & Malavolta, 2009). Ακόμη, βάσει των συστάσεων της

αμερικανικής Ένωσης των Κλινικών Ενδοκρινολόγων (AACE), η επιλογή της αγωγής στη περίπτωση της οστεοπόρωσης περιλαμβάνει τα εξής:

- Παράγοντες πρώτης γραμμής: αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη, ζολεδρονικό οξύ, denosumab
- Παράγοντες δεύτερης γραμμής: ιβανδρονάτη
- Παράγοντες δεύτερης και τρίτης γραμμής: καλσιτονίνη
- Θεραπεία σε περιπτώσεις ατόμων με υψηλό κίνδυνο καταγμάτων ή με αποτυχημένη θεραπεία των διφωσφονικών: τεριπαρατίδη (Watts et al, 2010).

Δεν διατίθενται μελέτες που να αποδεικνύουν τα βέλτιστα αποτελέσματα στις περιπτώσεις της συνδυαστικής θεραπείας. Ωστόσο, η AACE προτείνει τη συνδυαστική θεραπεία, ώστε να αποκαλυφθεί η επίδραση της συνδυαστικής θεραπείας στη μείωση των καταγμάτων.

Σύμφωνα με την Εθνική Κατευθυντήρια Ομάδα Οστεοπόρωσης (NOGG) του Ηνωμένου Βασιλείου, οι συστάσεις σχετικά με τη διάγνωση και τη διαχείριση της οστεοπόρωσης σε άνδρες και γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και ηλικίας άνω 50 ετών, ισχύουν τα εξής:

- Η φαρμακοθεραπεία με διφωσφονικά, denosumab, παραθυρεοειδούς ορμόνης πεπτίδια, ραλοξιφαίνη και ρανελικό στρόντιο συμβάλλει αποτελεσματικά στη μείωση του κινδύνου από σπονδυλικά κατάγματα
- Συνίσταται η κοινή αλενδρονάτη σε περιπτώσεις οστεοπόρωσης πρώτης γραμμής, λόγω της αποδοτικότητάς της και του μειωμένου κόστους της
- Σε περιπτώσεις που η αλενδρονάτη δεν ενδείκνυται ή κρίνεται μη ανεκτή, συστήνεται η χορήγηση εναλλακτικών φαρμάκων, όπως είναι η Ιβανδρονάτη, η ρισεδρονάτη, το ζολεδρονικό οξύ, το denosumab, η ραλοξιφαίνη ή το ρανελικό στρόντιο
- Τα πεπτίδια παραθυρεοειδούς ορμόνης συστήνεται μόνο σε περιπτώσεις σοβαρές και στα σπονδυλικά κατάγματα, λόγω του υψηλού του κόστους

- Η θεραπεία με καλσιτριόλη, ετιδρονικό και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης κρίνονται οι καταλληλότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις σε περιπτώσεις γυναικών μετά την εμμηνόπαυση
- Η θεραπεία με αλενδρονάτη, ρισεδρονάτη, ζολεδρονικό οξύ, και τεριπαρατίδη θεωρείται η καταλληλότερη θεραπευτική παρέμβαση σε άνδρες που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο καταγμάτων
- Συστήνεται σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση η προληπτική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, όπως είναι η αλενδρονάτη, το ετιδρονικό και η ρισεδρονάτη, ενώ η τεριπαρατίδη και το ζολεδρονικό οξύ συστήνεται και για τα δύο φύλα
- Η λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D συστήνεται σε άτομα που είναι εσώκλειστα στην οικία τους ή εντός γηροκομείων, ή ακόμη και ως θεραπεία στην οστεοπόρωση
- Θεωρείται αμφιλεγόμενη η επίδραση της λήψης του ασβεστίου σε καρδιαγγειακές νόσους
- Η μη λήψη των διφωσφονικών συνδέεται με τη μείωση της σιτικής πυκνότητας. Ωστόσο, η παρατεταμένη λήψη του φαρμάκου αυτού απαιτεί την αξιολόγηση από τον ιατρό για νεφρική ανεπάρκεια. Ακόμη, η διακοπή του φαρμάκου επιτάσσει την επαναξιολόγηση του κινδύνου για κατάγματα
- Η τρίχρονη θεραπεία με zoledronic acid παρέχει οφέλη προστασίας από κατάγματα ακόμη και μετά από 3 χρόνια από τη διακοπή του
- Είναι σημαντική η επανεξέταση της θεραπείας μετά από 5 χρόνια λήψης της αλενδρονάτης, της ρισεδρονάτης και της ιβανδρονάτης και μετά από 3 χρόνια λήψης του zoledronic acid
- Με τη διακοπή του zoledronic acid, οι ασθενείς που είχαν ιστορικό κατάγματος διατρέχουν υψηλό κίνδυνο κατάγματος (Compston et al, 2013).

Τα **διφωσφονικά** αποτελούν τη συχνότερη αγωγή θεραπείας και πρόληψης της οστεοπόρωσης. Διατίθεται σε δύο μορφές, τη δια στόματος και την ενδοφλέβια μορφή του. Το Alendronate (Fosamax) μπορεί να χορηγηθεί τόσο σε άνδρες, όσο και

σε γυναίκες μετά την έμμηνόπαυση. Συμβάλλει στην αύξηση της νωτιαίας και ισχιακής μεταλλικής πυκνότητας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ακόμη, συμβάλλει στη μείωση του ρυθμού των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης, του ισχίου και του καρπού σε ποσοστό 50% (Abrahamsen, Eiken & Eastell, 2011).

Συνίσταται η χορήγηση 70 mg / εβδομάδα, κάθε πρωί, πριν το γεύμα του ασθενούς. Διατίθεται συνδυαστικά με την χοληκαλσιφερόλη (βιταμίνη D 3), βοηθώντας στην αύξηση της οστικής μάζας των ανδρών ασθενών με οστεοπόρωση. Στα πλαίσια των ερευνών, λοιπόν, αποδείχτηκε σε έρευνα σε 38.088 ασθενείς, ότι η χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων σε συνδυασμό με την αλενδρονάτη αποδίδει δοσοεξαρτώμενη απώλεια προστασίας κατά των ισχαιμικών καταγμάτων. Εκτός από το Alendronate, το risedronate (Actonel) ή risedronate είναι ένα ακόμη είδος διφωσφονικού, που χορηγείται καθημερινά, εβδομαδιαία ή μηνιαία, σε συνδυασμό με ασβέστιο (ανθρακικό ρισεδρονάτη / ασβεστίου (Actonel με ασβέστιο), μειώνοντας στο 41% το κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων και μετά από τη λήψη της θεραπείας επί 3 χρόνια, μειώνει το κίνδυνο στο 39%. Τέλος, το Ibandronate (Boniva) είναι ένα ακόμη είδος διφωσφονικού, που χορηγείται δια στόματος μία φορά το μήνα ή ενδοφλέβια μία φορά ανά τρεις μήνες και δεν αποδίδει αποτελέσματα ως προς τα σπονδυλικά κατάγματα (Abrahamsen, Eiken & Eastell, 2011).

Το **ζολεδρονικό οξύ (zoledronic acid)** αποτελεί το πιο ισχυρό διφωσφονικό φάρμακο. Προκαλεί αύξηση του BMD στη σπονδυλική στήλη, από 4.3 ως και 5.1% και στο ισχίο κατά 3.1-3.5%, μειώνει τα κατάγματα της σπονδυλικής στήλης κατά 70%, τα κατάγματα του ισχίου κατά 41% και τα σπονδυλικά κατάγματα κατά 25%. Σύμφωνα με στοιχεία έρευνας που διήρκεσε 2 έτη σε ασθενείς με οστεοπόρωση, αποδείχτηκε ότι συμβάλλει στη μείωση των μορφομετρικών σπονδυλικών καταγμάτων κατά 67% (Boonen et al, 2012). Ακόμη, σύμφωνα με διπλή, τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη (Black et al, 2007), η ετήσια λήψη του ζολεδρονικού οξέως δόσης 5-mg αυξάνει την οστική μάζα στους άνδρες, εντός 90 ημερών μετά τη χειρουργική αποκατάστασή τους, όπως ανάλογα είναι τα οφέλη και στις γυναίκες (Boonen et al, 2011).

Ωστόσο, σύμφωνα με την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), η λήψη του ζολεδρονικού οξέως μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια με αναγκαιότητα αιμοκάθαρσης και ενδεχόμενο θάνατο του ασθενούς. Συνεπώς,

αντενδείκνυται η λήψη του σε περιπτώσεις μέτριας ως σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας ή σε ασθενείς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (US Food and Drug Administration, 2011).

Γενικά, έρευνες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια λήψη διφωσφονικών συνδέεται με τη μείωση της αντοχής των οστών και τη μείωση της οστικής ανθεκτικότητας (Odvina et al, 2005). Οι παρενέργειες, λοιπόν, αλλά και οι επιπλοκές που προκαλεί η μακροχρόνια θεραπεία με διφωσφονικά, όπως είναι η οστεονέκρωση της γνάθου και τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού, ωθούν σε μελέτες σχετικά με τη βέλτιστη χρονικά χορήγηση του εν λόγω φαρμάκου (Strampel et al, 2007). Σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη σε 52.595 γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία 5 ετών με διφωσφονικά, διαπιστώθηκε μειωμένος κίνδυνος κατάγματος του μηριαίου άξονος (Park-Wyllie et al, 2011). Συνεπώς, προτείνεται η διακοπή της θεραπείας με διφωσφονικά σε περιπτώσεις ασθενών με μειωμένο κίνδυνο κατάγματος (Geusens, 2009). Μάλιστα, έπειτα από 3 έτη λήψης των διφωσφονικών, σε περιπτώσεις 6-10 ετών θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς με ιστορικό καταγμάτων, μεγάλης ηλικίας και με χαμηλό T- score ισχίου, προτείνεται η περιοδική αξιολόγηση του κινδύνου (Adler et al, 2016).

Οι εκλεκτικοί ρυθμιστές του υποδοχέα του οιστρογόνου (SERMs) προσδίδουν ευεργετικά αποτελέσματα, χωρίς αρνητικές παρενέργειες (Grady et al, 2010). Η ραλοξιφαίνη ενδείκνυται για γυναίκες με οστεοπόρωση μετά την εμμηνόπαυση. Συμβάλλει στην επαναρρόφηση του οστού μέσω των δράσεων επί των υποδοχέων των οιστρογόνων. Η συνιστώμενη δόση είναι στα 60 mg καθημερινά, δια στόματος και συνδυάζεται με τη λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D. Συμβάλλει γενικά στη πρόληψη της οστικής απώλειας και μειώνει κατά 35% το κίνδυνο των σπονδυλικών καταγμάτων. Είναι ωφέλιμη, επίσης, σε γυναίκες νεαρότερης ηλικίας, μετά την εμμηνόπαυση και χωρίς σοβαρή οστεοπόρωση. Οι παρενέργειές του περιλαμβάνουν την εμφάνιση εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, εγκεφαλικού επεισοδίου και εξάψεων. Επιπλέον, σύμφωνα με έρευνα του 2010 (Grady et al, 2010), το συγκεκριμένο φάρμακο προσδίδει 10% μειωμένη πιθανότητα θνησιμότητας συγκριτικά με άλλες αιτίες, όπως είναι τα καρδιαγγειακά και ο καρκίνος. Τέλος, σύμφωνα με έρευνα (Lindsay et al, 2009), η ραλοξιφαίνη συνδυάζεται με τα συζευγμένα οιστρογόνα (CES) και η θεραπεία αυτή συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου για οστεοπόρωση και την αύξηση της οστικής πυκνότητας.

Η *Τεριπαρατίδη* αποτελεί μία ανθρώπινη παραθορμόνη (1-34) (PTH [1-34]) και αποτελεί τη βασική θεραπευτική αγωγή ασθενών με οστεοπόρωση. Ενδεικνύται σε περιπτώσεις γυναικών μετά την εμμηνόπαυση, σε περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζουν δυσανεξία σε άλλες θεραπείες και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου κατάγματος με αναγκαιότητα αύξησης της οστικής μάζας και σε άνδρες με ιδιοπαθή ή υπογοναδική οστεοπόρωση. Κρίνεται απαραίτητος ο έλεγχος των επιπέδων του ορού του ασβεστίου πριν τη θεραπεία με Τεριπαρατίδη. Αντενδείκνυται η χρήση για πάνω από 2 έτη ή σε άτομα με υπερασβεστιαμία, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, εγκυμοσύνη, μητέρες που θηλάζουν, ιστορικό οστικών μεταστάσεων ή σκελετικές κακοήθειες, αυξημένο κίνδυνο για οστεοσάρκωμα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με νόσο Paget, ανεξήγητη αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες με ανοικτές επιφύσεις ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία του σκελετού και σε ασθενείς με μονοκλωνικά γαμμαπάθειες αμφίβολης σημασίας (MGUS) (Koski, Sikiö & Forslund, 2010).

Σύμφωνα με έρευνες, η ταυτόχρονη λήψη οιστρογόνων ή ραλοξιφαίνης με Τεριπαρατίδη ενισχύεται η αποδοτικότητα της θεραπείας υπέρ της ενίσχυσης των οστών (Ste-Marie et al, 2006). Μία ακόμη τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη έρευνα (Tsai et al, 2013) που διεξήχθη σε 94 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αδύναμα οστά που χορηγήθηκαν με τεριπαρατίδη και denosumab σε συνδυασμό είχαν αυξημένη οστική πυκνότητα έπειτα από 12 μήνες θεραπείας. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε βελτίωση στην οπίσθια οστική οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, το μοιριαίο-λαιμό και το συνολικό BMD του ισχίου, με μεγάλη διαφορά συγκριτικά με γυναίκες ασθενείς που λάμβαναν μόνο τεριπαρατίδη ή denosumab.

Σε άλλη έρευνα διερευνήθηκε η συμβολή και αποτελεσματικότητα της ραλοξιφαίνης συγκριτικά με την τεριπαρατίδη, διαπιστώνοντας ότι η τεριπαρατίδη μειώνει το κίνδυνο του κατάγματος σε μαγελύτερο βαθμό σε σχέση με την ραλοξιφαίνη, σε γυναίκες ασθενείς με εμμηνόπαυση, σε ποσοστό 72%, στα γειτονικά κατάγματα σε ποσοστό 75% και στα μη γειτονικά κατάγματα σε ποσοστό 70%, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά από τη ραλοξιφαίνη ήταν 54, 54 και 53% (Bouxsein et al, 2009).

Σύμφωνα με έρευνα, η θεραπεία με PTH 1-84 συμβάλλει στη βελτίωση της επούλωσης του κατάγματος, τη μείωση του πόνου και τη βελτιωμένη

λειτουργικότητα έπειτα από χειρουργική αποκατάσταση του κατάγματος (Peichl et al, 2011). Σε όμοια αποτελέσματα κατέληξαν και άλλες έρευνες, σύμφωνα με τις οποίες, η λήψη της τεριπαρατίδης συμβάλλει στην επούλωση των καταγμάτων στα διμερή υπτροχανθήρια (Gomberg et al, 2011) και στη προώθηση της επούλωσης των άτυπων καταγμάτων ακτινοδιαγνωστικής γραμμής (Saleh et al, 2012). Τέλος, τρεις έρευνες ανέφεραν τη συμβολή της τεριπαρατίδης στην οστεονέκρωση της γνάθου (Lau & Adachi, 2009. Cheung & Seeman, 2010. Narongroeknawin et al, 2010).

Το *Strontium ranelate* συμβάλλει στη μείωση της οστικής απορρόφησης. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου αυτού. Σύμφωνα με ανασκόπηση ερευνών, όπως αντλήθηκε από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων Cochrane, τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες αναφέρουν τη μείωση των καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης κατά 375 και 14% μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων, όταν η θεραπεία με Strontium ranelate είχε διάρκεια 3 ετών. Τέλος, το 50% της αύξησης της οστικής πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης που παρατηρήθηκε οφείλεται στο ατομικό βάρος του στρόντιο και τη μεταβλητή κατανομή του φαρμάκου σε όλο το σκελετό του ασθενούς (O'Donnell et al, 2008).

Από την άλλη, έρευνες έχουν αναδείξει τις παρενέργειες του Strontium ranelate, που περιλαμβάνουν το κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, με φλεβική θρομβοεμβολή, με περιφερική αγγειακή ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο. Ωστόσο, παραμένει μία σταθερή φαρμακευτική επιλογή, σε ασθενείς που δεν είναι ανεκτικοί σε άλλα φάρμακα και διατρέχουν χαμηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, λόγω της λήψης του (Therapeutic Goods Administration, 2014).

Η **άσκηση** αποτελεί βασική προληπτική τακτική για την οστεοπόρωση. Οι αερόβιες ασκήσεις χαμηλής έντασης, όπως είναι το περπάτημα και η ποδηλασία, με το άτομο να θέτει σε όρθια θέση της σπονδυλική του στήλη. Ακόμη, σημαντική θεραπεία είναι και οι ασκήσεις με βάρη, με τακτικότητα 3-5 συνεδριών εβδομαδιαίως, επί 45-60 λεπτά ανά συνεδρία. Με τον τρόπο αυτό, μπορεί αν βελτιώσει ο ασθενής της σωματική και γενική φυσική του κατάσταση.

Σύμφωνα με έρευνες, η άσκηση βοηθά στη πρόληψη της οστικής απώλειας και των καταγμάτων, σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Η πιο αποτελεσματική άσκηση φαίνεται να είναι η άσκηση με βάρη, η άσκηση υψηλής ισχύος, όπως είναι η άσκηση

κάτω άκρων με προπόνηση δύναμης και αντίστασης και προγράμματα συνδυασμού ασκήσεων, που θεωρούνται αποτελεσματικά στην οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης του ασθενούς με οστεοπόρωση (Howe et al, 2011).

Τέλος, είναι σημαντική η πρόσληψη **βιταμίνης D**, καθώς σχετίζεται με την απώλεια της μυϊκής μάζας των κάτω άκρων, τη δύναμη και την διαταραχή της ισορροπίας. Σύμφωνα με έρευνες, οι γυναίκες κατά την μετεμμηνόπαυση έχουν μεγαλύτερη ανεπάρκεια της εν λόγω βιταμίνης (Daly et al, 2012). Έτσι, η βελτίωση των επιπέδων της βιταμίνης D μειώνει το κίνδυνο των πτώσεων και των καταγμάτων λόγω των πτώσεων σε άτομα μεγάλης ηλικίας (Ding et al, 2013. Krams et al, 2016), ενώ βάσει ερευνών, η υλοποίηση του στόχου αυτού επιτυγχάνεται, όταν συνδυάζεται η λήψη βιταμίνης D με τη πρόσληψη **ασβεστίου** (Avenell et al, 2009).

Ε. Συμπεράσματα

Στη προκειμένη ανασκόπηση ερευνών, λοιπόν, πραγματοποιήθηκε μελέτη 29 ερευνών, με απώτερο σκοπό να αξιολογηθεί η συμβολή της θεραπείας στην οστεοπόρωση.

Από την άνωθεν ανασκόπηση διαπιστώνεται ότι η φαρμακολογική θεραπεία κατά της οστεοπόρωσης περιλαμβάνει τη χρήση παραγόντων που συμβάλλουν στη μείωση της επαναρρόφησης του οστού. Έτσι, παραπάνω γίνεται λόγος για τα διφωσφονικά, τη ραλοξιφαίνη, το εκλεκτικό ρυθμιστή υποδοχέα οιστρογόνου (SERM), τη καλσιτονίνη και το denosumab και τα αναβολικά στεροειδή, όπως είναι η τεριπαρατίδη. Όλες οι θεραπείες συνιστάται να λαμβάνονται με συνδυασμό συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D. Τέλος, κάθε φάρμακο έχει οφέλη, αλλά και παρενέργειες, και για το λόγο αυτό κάθε ασθενής λαμβάνει εξατομικευμένη θεραπεία από τον ιατρό του, από τον οποίο παρακολουθείται.

Γενικά, τα προληπτικά μέτρα κατά της οστεοπόρωσης αποτελούν αποτελεσματική μέθοδο αποφυγής της εκδήλωσής της, ενώ η ιατρική παρέμβαση στα αρχικά στάδια της εκδήλωσής του συνεισφέρουν θετικά στη διακοπή της εξέλιξής του. Ωστόσο, η φαρμακευτική αγωγή, κατάλληλη για κάθε ασθενή και πάντα εξατομικευμένα, δεν μπορεί να αναστείλει την οστεοπόρωση, εφόσον έχει ήδη

εκδηλωθεί και προχωρήσει, όμως δύναται να συμβάλλει θετικά στην αποφυγή των συνεπειών της, που είναι τα κατάγματα, που συνδέονται με αναπηρία, νοσηρότητα, οικονομική επιβάρυνση για τη φροντίδα του ασθενούς και συχνά ακόμη και θνησιμότητα.

Στ. Αναφορές

- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R, «Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate», *Arch Intern Med.* 171/11(2011), 998-1004.
- Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al., «Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research», *J Bone Miner Res.* 31/1(2016), 16-35.
- Australian Institute of Health and Welfare, «*Estimating the prevalence of osteoporosis*», Canberra: AIHW; 2014. Available online at: <http://www.aihw.gov.au/publication-detail/?id=60129548484> (cited 2016 Mar 1).
- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D, «Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis», *Cochrane Database Syst Rev* 2(2009), CD000227.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al, «Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis», *N Engl J Med.* 356/18(2007), 1809-22.
- Boonen S, Orwoll E, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Adachi JD, Bucci-Rechtweg C, et al, «Once-yearly zoledronic acid in older men compared with women with recent hip fracture», *J Am Geriatr Soc.* 59/11(2011), 2084-90.
- Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, et al, «Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis», *N Engl J Med.* 367/18(2012), 1714-23.
- Bouxsein ML, Chen P, Glass EV, Kallmes DF, Delmas PD, Mitlak BH, «Teriparatide and raloxifene reduce the risk of new adjacent vertebral fractures in

- postmenopausal women with osteoporosis. Results from two randomized controlled trials», *J Bone Joint Surg Am.* 91/6(2009), 1329-38.
- Chaiamnuay S, Saag KG, «Postmenopausal osteoporosis. What have we learned since the introduction of bisphosphonates?», *Rev Endocr Metab Disord.* 7/1-2(2006), 101-12.
- Cheung A, Seeman E, «Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw», *N Engl J Med.* 363/25(2010), 2473-4.
- Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, et al, «Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013», *Maturitas* 75/4(2013), 392-6.
- Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA, et al., «Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study», *Clin Endocrinol (Oxf)* 77(2012), 26-35.
- Ding C, Parameswaran V, Bizzard L, Burgess J, Jones GJ, «Not a simple fat-soluble vitamin: Changes in serum 25-(OH)D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults», *Am j Clin Nutr* 97/4(2013), 774-81.
- Geusens P, «Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: determining duration of treatment», *Curr Osteoporos Rep.* 7/1(2009), 12-7.
- Gomberg SJ, Wustrack RL, Napoli N, Arnaud CD, Black DM, «Teriparatide, vitamin D, and calcium healed bilateral subtrochanteric stress fractures in a postmenopausal woman with a 13-year history of continuous alendronate therapy», *J Clin Endocrinol Metab.* 96/6(2011), 1627-32.
- Grady D, Cauley JA, Stock JL, Cox DA, Mitlak BH, Song J, et al, «Effect of Raloxifene on all-cause mortality», *Am J Med.* 123/5(2010),469.e1-7.
- Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al, «Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women», *Cochrane Database Syst Rev.* 2011, CD000333.

- Koski AM, Sikiö A, Forslund T, «Teriparatide treatment complicated by malignant myeloma», *BMJ Case Rep.*, 2010 Aug 13.
- Krams T, Cesari M, Guyonnet S, Van Kan GA, Cantet C, Vellas B, Rolland Y, « Is the 25-hydroxy-vitamin D serum concentration a good marker of frailty?», *J Nutr Health Aging* (2016), 1-6.
- Lau AN, Adachi JD, «Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide [recombinant human PTH-(1-34)] therapy», *J Rheumatol.* 36/8(2009), 1835-7.
- Lecart MP, Reginster JY, «Current options for the management of postmenopausal osteoporosis», *Expert Opin Pharmacother* 12/16(2011), 2533-52.
- Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G, « Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women», *Fertil Steril.* 92/3(2009), 1045-52.
- Migliaccio S, Brama M, Malavolta N, «Management of glucocorticoids-induced osteoporosis: role of teriparatide», *Ther Clin Risk Manag.* 5/2(2009), 305-10.
- Movrin I, Vengust R, Komadina R, «Adjacent vertebral fractures after percutaneous vertebral augmentation of osteoporotic vertebral compression fracture: a comparison of balloon kyphoplasty and vertebroplasty», *Arch Orthop Trauma Surg.* 130/9(2010), 1157-66.
- Mulder JE, Kolatkar NS, LeBoff MS, «Drug insight: Existing and emerging therapies for osteoporosis», *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2/12(2006), 670-80.
- Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys LG Jr, Barasch A, Curtis JR, «Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report», *Spec Care Dentist.* 30/2(2010), 77-82.
- National Osteoporosis Foundation, «*Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis: 2014 Issue, Version 1*», April 2, 2014, Available at: <http://nof.org/files/nof/public/content/file/2791/upload/919.pdf>. (Accessed: March 11, 2016).

- Nayak S, Roberts MS, Greenspan SL, «Cost-effectiveness of different screening strategies for osteoporosis in postmenopausal women», *Ann Intern Med.* 155/11(2011), 751-61.
- O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY, «Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis», *Cochrane Database Syst Rev* 2008, CD005326.
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY, «Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy», *J Clin Endocrinol Metab.* 90/3(2005), 1294-301.
- Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al, «Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women», *JAMA* 305/8(2011), 783-9.
- Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G, «Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women», *J Bone Joint Surg Am.* 93/17(2011), 1583-7.
- Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R Jr, Forciea MA, Owens DK, «Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from the American College of Physicians», *Ann Intern Med.* 149/6(2008), 404-15.
- Saleh A, Hegde VV, Potty AG, Schneider R, Cornell CN, Lane JM, «Management strategy for symptomatic bisphosphonate-associated incomplete atypical femoral fractures», *HSS J.* 8/2(2012), 103-10.
- Sandhu SK, Hampson G, «The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis», *J Clin Pathol.* 64/12(2011), 1042-50.
- Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A, Desai D, Gaich GA, «Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy», *J Bone Miner Res.* 21/2(2006), 283-91.
- Strampel W, Emkey R, Civitelli R, «Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis», *Drug Saf.* 30/9(2007), 755-63.

- Therapeutic Goods Administration, «*Strontium ranelate (Protos) and risk of adverse events: safety advisory*», Canberra: Australian Government Department of Health, 2014 Apr 3. Available online at: www.tga.gov.au/alert/strontium-ranelate-protos-and-risk-adverse-events-0 (cited 2016 Mar 1).
- Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al, «Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial», *Lancet* 382/9886(2013), 50-6.
- US Food and Drug Administration, «FDA drug safety communication: New contraindication and updated warning on kidney impairment for Reclast (zoledronic acid)», Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270199.htm> (Accessed: September 1, 2011).
- Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al., «American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis», *Endocr Pract.* 16/3(2010), 1-37.