

# Τα διφωσφονικά στην Ορθοπαιδική

X. Ζήδρου  
Α. Κυριακίδης

## Περίληψη

Τα διφωσφονικά είναι συνθετικά ανάλογα του ανόργανου πυροφωσφορικού οξέος και δρουν αναστέλλοντας τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Καταστέλλουν τον αυξημένο ρυθμό οστικής εναλλαγής, αυξάνουν την οστική πυκνότητα και διατηρούν ή βελτιώνουν τη δομή και τις μηχανικές ιδιότητες των οστών, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου των καταγμάτων.

Στην Ελλάδα είναι εγκεκριμένα με ένδειξη τη θεραπεία της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης πέντε διφωσφονικά που κατά τη σειρά εισαγωγής τους στην κλινική πράξη είναι: η ετιδρονάτη, η αλενδρονάτη, η ριζεδρονάτη, η ιμπανδρονάτη και το ζολενδρονικό οξύ.

Τα διφωσφονικά αποτελούν θεραπεία πρώτης επιλογής για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα και για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα.

Επιπρόσθετα, τα διφωσφονικά έχουν πάρει έγκριση για τη θεραπεία της νόσου του Paget (η ετιδρονάτη, η αλενδρονάτη και η ριζεδρονάτη για χορήγηση από το στόμα, ενώ η παμιδρονάτη και το ζολενδρονικό οξύ για ενδοφλέβια χορήγηση).

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωσφονικών είναι πτωχή απορρόφηση, παρενέργειες από το γαστρεντερικό,

Β' Ορθοπαιδική Κλινική  
Γ.Ν. Παπαγεωργίου

**Λέξεις κλειδιά:** διφωσφονικά, μηχανισμός δράσης διφωσφονικών, οστεοπόρωση, νόσος Paget, ανεπιθύμητες ενέργειες διφωσφονικών.

*οστεονέκρωση της κάτω γνάθου, κάταγμα του μηριαίου οστού χαμηλής ενέργειας μετά από μακροχρόνια λήψη και επιπλοκές που σχετίζονται με τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα διφωσφονικά. Η ασφάλεια της χρήσης των διφωσφονικών σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας δεν έχει αποδειχθεί.*

## 1. ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ:

### Φαρμακοδυναμική-Φαρμακοκινητική

Τα διφωσφονικά αποτελούν πρώτη επιλογή στη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Είναι συνθετικά ανάλογα του πυροφωσφορικού οξέος και ανθεκτικά στην υδρόλυση, λόγω της αντικατάστασης του ατόμου οξυγόνου που συνδέει τα δύο άτομα φωσφόρου με ένα άτομο άνθρακα. Η σπουδαιότερη δράση τους είναι η αναστολή της οστικής απορρόφησης (Papapoulos, 2008).

Η ομοιότητα των διφωσφονικών με το πυροφωσφορικό οξύ εξηγεί την ικανότητά τους για σύνδεση με τον υδροξυαπατίτη των οστών, η οποία ενισχύεται, όταν η πλευρική αλυσίδα R1 καταλαμβάνεται από ένα υδροξύλιο που αυξάνει την ικανότητα του διφωσφονικού να συνδέεται με το ασβέστιο. Η κύρια φαρμακολογική τους δράση επηρεάζεται από τη R2 ομάδα, η οποία όταν περιέχει αμινοομάδα ( $-NH_2$ ). Η ισχύς του μορίου προς σύνδεση αυξάνει πολύ (από 100 ως 1000 φορές) (Drake MT et al, 2008). Για το λόγο αυτό τα διφωσφονικά που κυκλοφορούν αυτή τη στιγμή είναι όλα αμινοδιφωσφονικά. Σε μια πρόσφατη μελέτη τα πιο γνωστά διφωσφονικά (ΔΦ) κατατάχθηκαν ανάλογα με τη συγγένειά τους με τον υδροξυαπατίτη ως εξής: ζολενδρονικό > αλενδρονάτη > ιβανδρονάτη > ριζεδρονάτη > ετιδρονάτη (Nancollas et al, 2006). Τα τέσσερα πρώτα είναι αμινοδιφωσφονικά, ενώ η ετιδρονάτη δεν είναι, παρόλα αυτά έχει υδροξύλιο στη R1 θέση. Επιπρόσθετα, σε μια παλαιότερη μελέτη προσδιορίστηκε η σχετική ισχύς των διφωσφονικών στην αναστολή της δράσης των οστεοκλαστών, η οποία ανέδειξε το ζολενδρονικό οξύ ως τον πιο ισχυρό αναστολέα της οστικής απορρόφησης,

ενώ η σειρά κατάταξης των διφωσφονικών από το ισχυρότερο στο ασθενέστερο ήταν: ζολενδρονικό > ριζεδρονάτη > ιβανδρονάτη > αλενδρονάτη > παμιδρονάτη (Dunford et al, 2001).

Οι φαρμακολογικές ιδιότητες των διφωσφονικών εξηγούνται κυρίως μέσω της επίδρασής τους επί των οστεοκλαστών. Τα αμινοδιφωσφονικά φαίνεται ότι δρουν στους οστεοκλάστες αναστέλλοντας το ένζυμο FPPS που είναι μια συνθετάση της μεταβολικής οδού του μεβαλονικού οξέος και είναι σημαντικό για πολλές κυτταρικές λειτουργίες. Τούτο επιτυγχάνεται με τρεις, μάλλον δοσοεξαρτώμενους τρόπους:

1. σε σχετικά χαμηλές δόσεις επηρεάζονται λειτουργίες του κυτταρικού σκελετού, με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η κινητικότητα των οστεοκλαστών και η μεταφορά των κυστιδίων που περιέχουν τα απαραίτητα ένζυμα για την αποδόμηση του υδροξυαπατίτη, με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή της οστικής απορρόφησης,
2. σε μεγαλύτερες δόσεις αναστέλλεται η διαφοροποίηση των οστεοκλαστών,
3. σε συγκεντρώσεις που πλησιάζουν τα 100μM προκαλείται απόπτωση των οστεοκλαστών, πιθανώς μέσω άθροισης μεγάλου αριθμού τοξικών παραπροϊόντων της μεταβολικής οδού του μεβαλονικού (Papapoulos 2008, Kimmel 2007).

Τα αμινοδιφωσφονικά επίσης, εμφανίζονται να περιορίζουν την απόπτωση των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων και μάλιστα ανεξάρτητα από την αντιοστεοποροποιητική τους δράση, πράγμα που εξηγεί, εν μέρει, και τα ευεργετικά τους αποτελέσματα στην οστική αντοχή (Papapoulos, 2008).

Τα από του στόματος χορηγούμενα διφωσφονικά έχουν εξαιρετικά πτωχή βιοδιαθεσιμότητα. Περίπου το 1% της χορηγούμενης δόσης απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα, λόγω της χαμηλού βαθμού λιποφιλίας τους, του υψηλού μοριακού βάρους τους και της πιθανής δημιουργίας συμπλόκων με κατιόντα εντός του γαστρεντερικού σωλήνα. Από αυτό το ποσοστό, το 50%

περίπου καταλήγει στα οστά, ενώ το υπόλοιπο αποβάλλεται αμετάβλητο και ταχύτατα και μάλιστα μέσα σε λίγες ώρες από τους νεφρούς. Ένα ελάχιστο ποσοστό, προσδιοριζόμενο σε κάτω από το 0,5% της χορηγούμενης δόσης, απεκκρίνεται με τη χολή (Lin, 1996). Η αποβολή όμως των διφωσφονικών δεν ολοκληρώνεται με αυτήν την αρχική απέκκριση από τους νεφρούς, αλλά είναι πολυφασική και μακροχρόνια, γεγονός που οφείλεται στην ιδιομορφία της δέσμευσης τους στα οστά.

Η ποσότητα των διφωσφονικών που δεσμεύεται στα οστά εξαρτάται από τη χημική συγγένεια του εκάστοτε εξεταζόμενου διφωσφονικού με τον υδροξυαπατίτη, το ρυθμό οστικής εναλλαγής (turn over), που επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η υποκείμενη πάθηση, η ηλικία αλλά και η νεφρική λειτουργία του ασθενούς (Cremers et al, 2005). Είναι γενικώς αποδεκτό ότι περιοχές, όπου ο υδροξυαπατίτης είναι περισσότερο εκτεθειμένος, δεσμεύουν μεγαλύτερες ποσότητες διφωσφονικών και αυτό συμβαίνει, κυρίως, στα σημεία που γίνεται οστική απορρόφηση από τους οστεοκλάστες και οστική παραγωγή από τους οστεοβλάστες. Τα διφωσφονικά, επίσης, δεσμεύονται σε μεγαλύτερο ποσοστό από το σπογγώδες οστό από όσο δεσμεύονται από το φλοιώδες, διότι το πρώτο είναι περισσότερο ενεργό μεταβολικά και καλύτερα αγγειούμενο (Kimmel, 2007).

## 2. ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Τα διφωσφονικά αποτελούν θεραπεία πρώτης επιλογής για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική πυκνότητα και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα (Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στην Ελλάδα, 2009).

Δύο τυχαιοποιημένες, καλώς ελεγχόμενες μελέτες έχουν εκτιμήσει την αντικαταγματική επίδραση της κυκλικής χορήγησης ετιδρονάτης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα (Storm et al, 1990,

Watts et al, 1990). Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι η ετιδρονάτη έχει κάποια επίδραση στην πρόληψη νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με βαριά οστεοπόρωση. Ενδείξεις ευεργετικής επίδρασης της ετιδρονάτης στον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου και άλλων μη σπονδυλικών καταγμάτων δεν υπάρχουν.

Όταν η ετιδρονάτη χορηγείται συνεχώς και για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να προκαλέσει διαταραχές της επιμετάλλωσης του τύπου της οστεομαλακίας και για το λόγο αυτό χορηγείται σε διακοπόμενο σχήμα, συνήθως 400mg/ημέρα για δύο εβδομάδες κάθε τρεις μήνες.

Η αλενδρονάτη στη δόση των 10mg/ημέρα χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τη θεραπεία της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης, αλλά το σχήμα της εβδομαδιαίας εφάπαξ χορήγησης των 70mg που έχει σήμερα επικρατήσει έχει περίπου την ίδια επίδραση στη BMD (Rizzoli et al, 2002). Στη μελέτη FIT εκτιμήθηκε η επίδραση της αλενδρονάτης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προϋπάρχοντα και χωρίς προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα (Black et al, 1996). Στην ομάδα των ασθενών με προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα, η αλενδρονάτη μείωσε τη συχνότητα των σπονδυλικών καταγμάτων, των καταγμάτων του ισχίου και εκείνων του καρπού σε ποσοστό 50% εντός 3 ετών, ενώ ο κίνδυνος των πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε σε ποσοστό 90%. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση χωρίς προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα, η αλενδρονάτη επέφερε αύξηση της BMD σε όλες τις περιοχές μέτρησης και μείωσε σημαντικά (36%) το ποσοστό των κλινικών σπονδυλικών καταγμάτων (Lieberman et al, 1995). Αν και η ανταπόκριση από πλευράς BMD και καταστολής της οστικής ανακατασκευής με την εβδομαδιαία χορήγηση 70 mg αλενδρονάτης είναι ίδια με την καθημερινή χορήγηση 10mg (Rizzoli et al, 2002), δεν υπάρχουν, όμως, αξιόπιστες μελέτες που να πιστοποιούν την αντικαταγματική δράση του εν λόγω δοσολογικού σχήματος. Τέλος, η μελέτη FLEX (Black et al, 2006) αξιολόγησε τη μακροχρόνια χορήγηση αλενδρονάτης. Μια ομάδα 1.099 γυναικών που είχαν λάβει αλενδρονάτη επί 5 έτη, έλαβε αλενδρονάτη ή άλλο εικονικό φάρμακο για

άλλα πέντε έτη. Η ομάδα του ενεργού φαρμάκου παρουσίασε την ίδια ή ελαφρά αυξημένη οστική πυκνότητα στο τέλος της δεκαετίας λήψης, ενώ η ομάδα που το διέκοψε είχε στατιστικά σημαντική πτώση της οστικής πυκνότητας στα σπονδυλικά σώματα, τα ισχία και τους αυχένες των μηριαίων. Παρόλα αυτά, δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση των μορφομετρικών σπονδυλικών στοιχείων (11,3% έναντι 9,8%) και των μη σπονδυλικών καταγμάτων (18,9% έναντι 19%).

Η ριζεδρονάτη χορηγούμενη σε δόση των 5mg/ημέρα, 35mg εβδομαδιαίως ή 150 mg μηνιαίως (στην Ελλάδα λήψη 75mg από του στόματος σε δύο συνεχόμενες ημέρες) χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

1. της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης με σκοπό να μειωθεί ο κίνδυνος των σπονδυλικών καταγμάτων και
2. της εγκατεστημένης οστεοπόρωσης, με σκοπό να μειωθεί ο κίνδυνος των καταγμάτων του ισχίου.

Στις μελέτες VERT η ριζεδρονάτη χορηγούμενη σε δόση 5mg/ημέρα, σε μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες, μείωσε τον κίνδυνο νέου σπονδυλικού κατάγματος κατά 65% (Harris et al, 1999) και 61% στον πρώτο χρόνο θεραπείας (Register et al, 2000). Στα 3 χρόνια θεραπείας, η ριζεδρονάτη μείωσε τα νέα σπονδυλικά κατάγματα σε ποσοστό 41-49%, καθώς επίσης τα μη σπονδυλικά κατάγματα σε ποσοστό 33-39% (Harris et al, 1999, Register et al, 2000). Στη μελέτη HIP η ριζεδρονάτη μείωσε τα κατάγματα ισχίου κατά 60% σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προϋπάρχον σπονδυλικό κάταγμα (Ettinger 2003). Η εβδομαδιαία λήψη 35 mg ριζεδρονάτης προκαλεί αντίστοιχη αύξηση της BMD με την καθημερινή χορήγηση 5 mg ενώ ταυτόχρονα μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων (Watts et al, 2003). Σε αντίστοιχη μελέτη σε 1.294 γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση από το στόμα ριζεδρονάτης σε μηνιαία δόση 150 mg επιτυγχάνει αύξηση της οστικής πυκνότητας ίδια με την καθη-

μερινή χορήγηση των 5mg μετά από ένα έτος θεραπείας (Delmas et al, 2008). Η αντικαταγματική δράση της ριζεδρονάτης διατηρείται στα 5 χρόνια θεραπείας, όπως προκύπτει από την επέκταση, διάρκειας 2 χρόνων, της μελέτης VERT-MN (Sorensen et al, 2003), ενώ σε μικρή υποομάδα ασθενών το φάρμακο χορηγήθηκε για 7 συνολικά έτη με διατήρηση του καλού αποτελέσματος επί της οστικής πυκνότητας και την αντικαταγματική δράση (Mellstrom et al, 2004).

Η ιμπανδρονάτη είναι διαθέσιμη σε 3 θεραπευτικά σχήματα: 2,5mg/ημ., 150mg μία φορά το μήνα από του στόματος αλλά και σε 3mg ενδοφλεβίως κάθε 3 μήνες. Η μελέτη BONE (Chesnutt et al, 2004) συμπεριέλαβε 2.946 ασθενείς με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, στους οποίους χορηγήθηκαν καθημερινά από του στόματος 2,5 mg ιμπανδρονάτης ταυτόχρονα με 500mg ασβεστίου και 400IU βιταμίνης D. Η οστική πυκνότητα αυξήθηκε κατά 6,5 % στην ΟΜΣΣ και κατά 3,4 % στο ισχίο, μετά από χορήγηση. Αντίστοιχα, διαπιστώθηκε μείωση 62 % των μορφομετρικών σπονδυλικών καταγμάτων έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, αλλά όχι στατιστικά σημαντική μείωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων (Bilezikian 2009, McLean et al, 2008).

Στη συνέχεια, η μελέτη MOBILE έδειξε ότι η χορήγηση από το στόμα της μηνιαίας δόσης των 150 mg υπερτερεί της καθημερινής χορήγησης των 2,5 mg, όσον αφορά στην αύξηση της οστικής πυκνότητας με στατιστικά σημαντική διαφορά (Miller et al, 2005, Register et al, 2006). Δεν υπάρχουν δεδομένα εμφάνισης καταγμάτων για το σχήμα της ενδοφλέβιας χορήγησης της ιμπανδρονάτης ανά τρίμηνο, αλλά σε σύγκριση με την καθημερινή από του στόματος χορήγηση φαίνεται ότι υπερτερεί στην αύξηση της οστικής πυκνότητας, μετά από ένα έτος θεραπείας (Delmas et al, 2006).

Το ζολενδρονικό οξύ χορηγείται σε μία ενδοφλέβια δόση 5mg ετησίως με διάρκεια έγχυσης 15 λεπτά. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες (Black et al, 2007, Lyles et al, 2007) έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα του ζολεδρονικού οξέος στα σπονδυλικά και στα μη σπονδυλικά κατάγματα, καθώς και στα κατάγματα του ισχίου. Στη

μελέτη HORIZON 7.765 μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες έλαβαν μία ενδοφλέβια δόση ζολεδρονικού οξέος ή εικονικού φαρμάκου ετησίως, για 3 έτη (Black et al, 2007). Στο τέλος της τριετίας, η ομάδα του ζολεδρονικού οξέος παρουσίασε 70% λιγότερα σπονδυλικά κατάγματα και 41% λιγότερα κατάγματα ισχίου από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η οστική πυκνότητα (BMD) στο ισχίο, στην ΟΜΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου αυξήθηκε σημαντικά κατά 6%, 6,7% και 5,1% αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη δεύτερη μελέτη, (Lyles et al, 2007) 2.127 άνδρες και γυναίκες με πρόσφατο κάταγμα του ισχίου έλαβαν την ίδια ενδοφλέβια αγωγή ή εικονικό φάρμακο, με αποτέλεσμα μείωση των νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 46% και των νέων καταγμάτων του ισχίου κατά 27% στην ομάδα του ενεργού φαρμάκου και παράλληλη μείωση της θνητότητας των ασθενών κατά 28%. Τέλος, το φάρμακο έλαβε ένδειξη για την πρόληψη και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοειδή μετά την απόδειξη της αποτελεσματικότητάς του, σε συγκριτική μελέτη με την καθημερινή χορήγηση ριζεδρονάτης 5 mg (Reid et al, 2009).

### 3. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΠΡΑΞΗ

Η πιο σημαντική κλινική εκδήλωση της οστεοπόρωσης είναι η εμφάνιση κατάγματος. Δυστυχώς, δεν είναι δυνατό να πραγματοποιηθούν κλινικές μελέτες μεταξύ των διφωσφονικών και να έχουν ως τελικό σημείο αξιολόγησης την εμφάνιση κατάγματος. Το δείγμα του πληθυσμού που θα χρειαστεί θα πρέπει να είναι πάρα πολύ μεγάλο, ιδίως αν πρόκειται να μελετηθεί η ανωτερότητα ενός φαρμάκου και όχι η παρόμοια αποτελεσματικότητά του με ένα άλλο.

Δύο μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με απευθείας σύγκριση της εβδομαδιαίας χορήγησης αλενδρονάτης και ριζεδρονάτης και με παρακολούθηση που έφθασε τους 24 μήνες σε μία από αυτές. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι η χορήγηση αλενδρονάτης σε σύγκριση με τη ριζε-

δρονάτη είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αύξηση της BMD και μεγαλύτερη καταστολή της οστικής εναλλαγής. Αυτό όμως δεν είναι σαφές αν μεταφράζεται και σε σημαντικές διαφορές, όσον αφορά στην προστασία από τα κατάγματα (Γιώβος, 2007).

Η μελέτη REAL είναι η μεγαλύτερη συγκριτική μελέτη παρατήρησης ανάμεσα στη ριζεδρονάτη και την αλενδρονάτη. Συμπεριέλαβε περισσότερους από 30.000 καθημερινούς ασθενείς και έδειξε ότι η ριζεδρονάτη μειώνει την εμφάνιση καταγμάτων του ισχίου ήδη από τους 6 πρώτους μήνες της χορήγησής της και αυτό με μία διαφορά της τάξης του 46% σε σύγκριση με την αλενδρονάτη. Το ίδιο ίσχυε και μετά από ένα έτος θεραπείας, δηλαδή πολύ λιγότεροι ασθενείς που ελάμβαναν ριζεδρονάτη παρουσίασαν κάταγμα της περιοχής του ισχίου (Γιώβος 2007). Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η επίπτωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων και των καταγμάτων της περιοχής του ισχίου ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της ριζεδρονάτης.

### 4. ΤΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ PAGET

Η ετιδρονάτη είναι το πρώτο διφωσφονικό που χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία της νόσου του Paget και το λιγότερο ισχυρό (Miller et al, 1999). Παρά τη μικρή απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα σε δόσεις των 5mg/Kg. B. Σ. επιτυγχάνει ελάττωση των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού κατά 50%.

Η χορηγούμενη ποσότητα της ετιδρονάτης περιορίζεται από το γεγονός ότι σε υψηλές δόσεις επηρεάζεται η μετάλλωση των οστών. Γι' αυτό χορηγείται διακεκομμένα ανά 6 μήνες, δηλαδή 6 μήνες λήψη και 6 μήνες διακοπή. Αντενδείξεις για τη χορήγησή της αποτελούν οι ήδη υπάρχουσες λυτικές βλάβες των μακρών οστών κατά την έναρξη της αγωγής. Σήμερα έχει εκτοπιστεί από τους νεότερους, σαφώς αποτελεσματικότερους, εκπροσώπους της κατηγορίας.

Η αλενδρονάτη αποτελεί ένα αμινοδιφωσφονικό, της οποίας η δράση είναι 700 φορές ισχυ-

ρότερη εκείνης της ετιδρονάτης. Παρουσιάζονται κατά τη χορήγησή της μικρότερα προβλήματα στη μετάλλωση των οστών, όταν χορηγείται σε θεραπευτικές δόσεις (Reid et al, 1996). Το συνιστώμενο σχήμα είναι 40mg ημερησίως για 6 μήνες. Η αλκαλική φωσφατάση μπορεί να παραμείνει για αρκετούς μήνες κατασταλμένη σε φυσιολογικά επίπεδα σε ποσοστό 63% των ασθενών. Η εξαμηνιαία αγωγή επαναλαμβάνεται, όταν η αλκαλική φωσφατάση αρχίζει να αυξάνει.

Στην Ελλάδα δεν κυκλοφορεί σκεύασμα αλενδρονάτης με δισκία των 40mg, με συνέπεια ο γιατρός να πρέπει να αυτοσχεδιάσει για να επιτύχει τη χορήγηση θεραπευτικής δόσης για την αντιμετώπιση της νόσου του Paget.

Η ριζεδρονάτη είναι 1000 φορές πιο δραστική από την ετιδρονάτη (Miller et al, 1999). Ως αποτελεσματική δόση θεωρούνται τα 30mg για 2-3 μήνες σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας νόσο. Παρατηρείται πτώση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης στα φυσιολογικά επίπεδα στο 50-70% των ασθενών, με ταχύτερη ομαλοποίηση και χαμηλότερο ρυθμό υποτροπής της νόσου συγκριτικά με εκείνη που παρατηρείται επί χορήγησης ετιδρονάτης. Στην Ελλάδα κυκλοφορεί σε συσκευασία των 30mg που είναι ειδική για τη θεραπεία της νόσου του Paget.

Η παμιδρονάτη είναι ενδοφλέβια χορηγούμενο διφωσφονικό, 100 φορές πιο ισχυρό από την ετιδρονάτη, παρέχει τη δυνατότητα πλήρους ύφεσης της νόσου με γρήγορη και παρατεταμένη ομαλοποίηση των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού και ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων χωρίς την απειλή της τοπικής οστεομαλάκυνσης (Fraunfelder και Jensvold, 2003).

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι τρεις ενδοφλέβιες εγχύσεις των 30 mg παμιδρονάτης σε 500ml NaCl ή διαλύματος D/W 5% εντός 24 ωρών. Η γρήγορη ανακούφιση από τα συμπτώματα, ήταν η αιτία που η παμιδρονάτη αποτέλεσε φάρμακο εκλογής στις περιπτώσεις συνύπαρξης νευρολογικών επιπλοκών, όπως η άσκηση πίεσης σε νεύρα, σε περιπτώσεις ύπαρξης λυτικών εστιών με ή χωρίς κατάγματα και κατά την προεγχειρητική αγωγή των ασθενών με ενεργό νόσο για την ελάττωση της μεγάλης

αγγειοβρίθειας των βλαβών.

Το ζολεδρονικό οξύ δρα κυρίως αναστέλλοντας τις μεταβολικές οδούς του ώριμου οστεοκλάστη, όπως τη φαρνεσυλ - διφωσφορική συνθετάση (FPP) και ίσως καθιστώντας το οστό ανθεκτικό στην απορρόφηση, ενώ επιπλέον φαίνεται ότι αναστέλλει την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών από τους οστεοβλάστες, διεγείροντας την έκκριση της οστεοπροτεγερίνης (OPG). Εμφανίζει υψηλότερη χημική συγγένεια πρόσδεσης με τον υδροξυαπατίτη των οστών σε σύγκριση με την ετιδρονάτη, την αλενδρονάτη και τη ριζεδρονάτη, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στο μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και την αυξημένη διάρκεια δράσης του (Reid et al, 2005).

Το ζολεδρονικό οξύ εμφανίζει παρατεταμένη δράση, καλύπτοντας τον ασθενή για μακρό χρονικό διάστημα που υπερβαίνει τους 6 μήνες. Έτσι, πλεονεκτεί της παμιδρονάτης, η οποία χορηγείται σε σειρά αργών ενδοφλέβιων εγχύσεων που διαρκούν περισσότερο και που φθάνουν τις λίγες ώρες για την καθεμία. Επιπλέον, είναι 40 φορές πιο δραστικό στην αναστολή της FPP από την παμιδρονάτη και 300 φορές πιο ισχυρό στην αναστολή απορρόφησης οστού *in vivo* (Αβραμίδης, 2007).

Σε μια συγκριτική μελέτη, σε ασθενείς με νόσο του Paget, της αποτελεσματικότητας μιας δόσης ζολεδρονικού οξέος έναντι δίμηνης θεραπείας με ριζεδρονάτη 30mg/ημ. (Green και Rogers, 2002), τα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης ομαλοποιήθηκαν σε ποσοστό 88,6% έναντι του 57,9% που παρατηρήθηκε στην ομάδα της ριζεδρονάτης, ενώ το θεραπευτικό αποτέλεσμα εμφανίστηκε νωρίτερα (64 έναντι 89 ημερών).

Συμπερασματικά, λοιπόν, φαίνεται ότι, μια και μόνο έγχυση ζολεδρονικού οξέος προκαλεί ταχύτερη, εντονότερη και πιο μακροχρόνια απάντηση σε πάσχοντες από νόσο του Paget σε σύγκριση με την καθημερινή λήψη ριζεδρονάτης. Το ζολεδρονικό οξύ σε ετήσια βάση έχει θέσει σε δεύτερη μοίρα όλες τις υπάρχουσες προηγούμενες θεραπείες για τη συγκεκριμένη νόσο (Αβραμίδης, 2007).

## 5. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ

### Πτωχή απορρόφηση διφωσφονικών

Όλα τα διφωσφονικά δεικνύουν πτωχή απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα. Τυπικά, μόνο το 0,5-5% της λαμβανόμενης δόσης απορροφάται. Η ιδανική απορρόφηση προϋποθέτει κενό στομάχι, λήψη του φαρμάκου με ένα ποτήρι νερό και αποφυγή λήψης τροφής για 30 τουλάχιστον λεπτά μετά την κατάποση του διφωσφονικού.

Με δεδομένες τις αυστηρές οδηγίες λήψης των διφωσφονικών από του στόματος, η θεραπεία αυτή δεν ενδείκνυται σε ηλικιωμένους συγχυτικούς ασθενείς που δεν έχουν κάποιο άτομο να τους φροντίζει και ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οισοφαγίτιδας, όπως σε περιπτώσεις γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Σε τέτοιους ασθενείς είναι προτιμότερη η ενδοφλέβια χορήγηση διφωσφονικών.

### Παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα

Όλα τα διφωσφονικά έχουν την πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα. Όσον αφορά στα αμινοδιφωσφονικά, όπως η αλενδρονάτη, η ριζεδρονάτη και η ιμπανδρονάτη που χορηγούνται από το στόμα, οι παρενέργειες αυτές είναι σπάνιες και μπορεί να εμφανιστούν με τη μορφή της ελκωτικής οισοφαγίτιδας. Ο κίνδυνος μειώνεται εφόσον ο ασθενής αποφεύγει την κατάκλιση για 30 λεπτά μετά την κατάποση του φαρμάκου. Φαίνεται ότι ο ερεθισμός του ανώτερου πεπτικού εξαρτάται από τη συχνή (καθημερινή), επανειλημμένη έκθεση τόσο σε όξινες συνθήκες, όσο και σε διφωσφονικά (Cryer και Bauer, 2002).

Η πιο εμπεριστατωμένη κλινική έρευνα για την ασφάλεια και την ανεκτικότητα της αλενδρονάτης από το ανώτερο πεπτικό έγινε ως μέρος της μελέτης FIT, η οποία αποτελεί και την πρώτη μεγάλη μελέτη της οστεοπόρωσης. Στη FIT τυχαιοποιήθηκαν γυναίκες με πρόσληψη αλενδρονάτης

(5mg/ημερησίως για τα πρώτα δύο χρόνια, 10mg στη συνέχεια) ή με λήψη εικονικού φαρμάκου για 4,5 χρόνια (Bayer et al, 2000). Κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών της FIT, περίπου το 30% και των δύο ομάδων ανέφεραν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια από το ανώτερο πεπτικό και με το τέλος της μελέτης σχεδόν οι μισοί είχαν αναφέρει μία ανεπιθύμητη ενέργεια από το ανώτερο πεπτικό. Εντούτοις, η επίπτωση στην ομάδα της αλενδρονάτης δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένη σχετικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ο εξαναγκασμός σε διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών από το ανώτερο πεπτικό δεν ήταν συχνός και δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων: 3,2% από τις 3236 γυναίκες που τυχαιοποιήθηκαν σε αλενδρονάτη και 2,7% των γυναικών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Πιο συγκεκριμένα η επίπτωση των πλέον σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως συμβάματα από τον οισοφάγο, έλκος, διάτρηση, αιμορραγία από το στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο που απαιτούσαν νοσηλεία, προκάλούσαν ανικανότητα ή θεωρούνταν απειλητικές για τη ζωή, ήταν χαμηλή και έφθασε στο 2% στην ομάδα της αλενδρονάτης και ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (1,8%).

### Οστεονέκρωση κάτω γνάθου

Είναι εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή, όταν πρόκειται για χορήγηση διφωσφονικών με ένδειξη τη θεραπεία της οστεοπόρωσης, ενώ εμφανίζεται πολύ συχνότερα με τη χρήση ενδοφλεβίων διφωσφονικών σε ογκολογικούς ασθενείς, και πιθανώς συχνότερη σε ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού (Silverman et al, 2009). Παρά την εκτεταμένη βιβλιογραφία που έχει ήδη αναπτυχθεί στο θέμα, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες συστάσεις για την πρόληψή της, όμως είναι η ολιγόμηνη σύσταση διακοπής των διφωσφονικών, που φαίνεται λογική σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε οδοντοιατρικές παρεμβάσεις, όπως εξαγωγές οδόντων και τοποθέτηση εμφυτευμάτων.

### **Μακροχρόνια λήψη διφωσφονικών και κατάγματα χαμηλής ενέργειας**

Σε αναφορές που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία η μακροχρόνια λήψη διφωσφονικών, έχει συνδεθεί με κατάγματα μηριαίου χαμηλής ενέργειας με χαρακτηριστική κλινική και ακτινολογική εικόνα (Lenart et al, 2008, Kweck et al, 2008). Πρόκειται για κατάγματα χαμηλής βίας, στην περιοχή της διάφυσης του μηριαίου ή υποτροχαντήρια κατάγματα, εγκάρσια ή λοξά.

Προέχον χαρακτηριστικό αυτών των καταγμάτων, το οποίο τα διαφοροποιεί από τα συνήθη κατάγματα του μηριαίου οστού, είναι πέρα από την εντόπιση, η σημαντικού βαθμού, παράδοξη πάχυνση της φλοιώδους μοίρας γύρω από την καταγματική περιοχή. Υποστηρίζεται μάλιστα ότι είναι πιθανή η εμφάνιση περιοστικής αντίδρασης ή άλγους στην πάσχουσα περιοχή αρκετές ημέρες πριν από την εμφάνιση του κατάγματος.

Ο ακριβής μηχανισμός συσχέτισης αυτών των καταγμάτων με την μακροχρόνια λήψη διφωσφονικών δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί (Sebba 2008, Sheeman 2008).

Ενδεχομένως, η παραμονή των διφωσφονικών, εντός του υδροξυαπατίτη για μεγάλο χρονικό διάστημα, να συνδέεται με αρνητικά αποτελέσματα. Η παρατεταμένη δράση των διφωσφονικών τροποποιεί τις εμβιομηχανικές ιδιότητες του σκελετού και τα χαρακτηριστικά του κολλαγόνου όπως είναι η αύξηση των γλυκοζυλιωμένων παραγώγων του κολλαγόνου, και μειώνει την οστική σκληρότητα, μέσω του αυξημένου χρόνου επιμετάλλωσης.

Συνεπώς, δημιουργείται το ερώτημα της ασφαλούς χρήσης διφωσφονικών για πολλά έτη. Ο κλινικός ιατρός θα ήταν ωφέλιμο, συνεκτιμώντας την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των διφωσφονικών να διακόπτει εγκαίρως τη χορήγησή τους, συνεξετάζοντας την πιθανότητα επακόλουθης χορήγησης ενός αναβολικού παράγοντα όπως είναι η τεριπαρατίδη ή η παραθορμόνη αλλά και το ρανελικό στρόντιο (Αντωνίου, 2009).

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες ενδοφλέβιων διφωσφονικών**

Πριν από την ενδοφλέβια έγχυση του διφωσφονικού θα πρέπει να έχει προσδιοριστεί το ασβέστιο και η κρεατινίνη του ορού, καθώς μπορούν σπανίως να προκαλέσουν υπασβεστιαιμία και αύξηση της κρεατινίνης. Η ενδοφλέβια έγχυση θα πρέπει να αποφεύγεται ή άλλως να επιβραδυνθεί ο ρυθμός έγχυσης όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μικρότερη από 30ml/λεπτό. Η αντίδραση της οξείας φάσης παρουσιάζεται σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν ενδοφλέβια αγωγή με ζολενδρονικό οξύ που φθάνει το 15% μετά την πρώτη έγχυση (Black et al, 2007) και παρατηρείται λιγότερο σε χορήγηση ιμπανδρονάτης. Η αντίδραση εκδηλώνεται συνήθως με την εμφάνιση πυρετικής κίνησης, μυαλγιών, κεφαλαλγίας και γριππώδους συνδρομής, που συνήθως υποχωρεί σε 3 ημέρες, αν και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να διαρκέσει 1 - 2 εβδομάδες (Recker et al, 2009). Η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής σαν επιπλοκή της χρήσης των διφωσφονικών ανέκυψε από τη μελέτη HORIZON, αλλά τα αποτελέσματα δεν επιβεβαιώθηκαν από μια δεύτερη μελέτη χορήγησης του ζολενδρονικού, όσο και από μια μεγάλη μελέτη πληθυσμού (Sorensen et al, 2008). Σύνδρομο χρόνιου οστικού και μυϊκού άλγους, που παρουσιάζεται σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά, έχει αναφερθεί ότι υποχωρεί με τη διακοπή της αγωγής.

## **6. Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ**

Η ιδιαίτερη φαρμακοκινητική των διφωσφονικών (ΔΦ), σε συνδυασμό με το γεγονός ότι όλο και μεγαλύτερος αριθμός γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας τα χρησιμοποιούν, έχει οδηγήσει σε έντονες ανησυχίες για την ασφάλειά τους στην κύηση. Στην περίπτωση που η έγκυος λαμβάνει κατά τη διάρκεια της κύησης ή λάμβανε στο πρόσφατο χρονικό διάστημα πριν από την σύλληψη διφωσφονικά, η καταστολή της οστικής εναλ-

λαγής είναι πιθανό να οδηγήσει σε υπασβεστιαϊσμία του κυήματος με επικίνδυνες συνέπειες τόσο κατά το σχηματισμό των οστών όσο και σε άλλες κυτταρικές εξεργασίες, στις οποίες το ασβέστιο παίζει κυρίαρχο ρόλο (Kovacs και Fuleihan Gel, 2006).

Από την άλλη πλευρά, το χαμηλό μοριακό βάρος των διφωσφονικών είναι πιθανό να επιτρέπει τη δίοδό τους από τον πλακούντα και επομένως κάποια επίδραση στο αναπτυσσόμενο έμβρυο (Guyton, 1992). Τα φάρμακα αυτά είναι, δυνητικά, παράγοντες που μπορούν να διαταράξουν το σχηματισμό των οστών είτε άμεσα μέσω δράσης τους στα οστικά κύτταρα είτε, έμμεσα, μέσω της προαναφερθείσας υπασβεστιαϊσμίας. Επίσης, μετά από παρατηρήσεις των τελευταίων ετών ότι τα ΔΦ αναστέλλουν την αγγειογένεση (Kimmel, 2007), είναι πιθανή και μια τέτοια βλαπτική επίδραση στο κύημα.

Μπορούμε να πούμε ότι η επίδραση των ΔΦ σε μία κύηση είναι πιθανώς εντονότερη σε γυναίκες που βρίσκονται σε μακροχρόνια θεραπεία με τα φάρμακα αυτά, σε γυναίκες που λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά σε μεγάλες δόσεις και σε σχετικά προχωρημένη ηλικία κύησης, όπου παρατηρείται αυξημένη διαπερατότητα πλακούντα, ενώ πάντα πρέπει να έχουμε κατά νου και τις υπόλοιπες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των παραγόντων αυτών στις εγκύους.

Συμπερασματικά, η ασφάλεια της χρήσης των ΔΦ σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας δεν έχει αποδειχθεί. Αφενός μεν, από τις μέχρι τώρα περιπτώσεις γυναικών που έλαβαν ΔΦ πριν ή κατά την κύηση δεν έχουν διαπιστωθεί σοβαρές διαταραχές και αφετέρου δε σημειώθηκαν, περιπτώσεις βράχυνσης της διάρκειας κύησης, γέννησης νεογνών χαμηλού σωματικού βάρους καθώς και νεογνών με εμφάνιση παροδικής υπασβεστιαϊσμίας. Οι περισσότεροι συγγραφείς δε συνιστούν τη χορήγηση ΔΦ προ της σύλληψης ή κατά την κύηση, ενώ μερικοί συνιστούν διακοπή αυτής τουλάχιστον ένα έτος πριν από τη σύλληψη (Ott, 2004).

## Abstract

### Bisphosphonates in Orthopaedics

Zidrou Ch, Kyriakidis A.

B' Orthopaedic Department

General Hospital G. Papageorgiou

*Bisphosphonates at the tissue level decrease the rate of bone resorption and turn over increase bone mineral density and maintain or improve structural and rheological properties of bone reducing thereby the risk of fractures. Bisphosphonates have long been established as first-line therapy for osteoporosis. However, choosing among different bisphosphonates can represent a difficult clinical decision. This review study outlines the biological properties of various bisphosphonates, discusses how their pharmacological characteristics affect their efficacy, and summarizes clinical safety and efficacy data. Clinical trial data and the opinions of expert bodies suggest that etidronate, alendronate, risedronate, ibandronate and zoledronic acid all provide fracture protection for patients with post-menopausal osteoporosis. However, there are differences among these agents. Bisphosphonates have been associated to a number of side effects, the evidence of which is summarized in this review. The most pertinent of these when choosing a bisphosphonate for a particular patient are well documented associations between gastrointestinal adverse effects and oral administration and between acute phase reactions and intravenous administration. Selection of a specific bisphosphonate for treatment of post-menopausal osteoporosis should be based on the efficacy, risk profile, cost-effectiveness and patients' preference. Bisphosphonates are also used in the management of Paget's disease while use of bisphosphonates in childbearing women is not safe.*

**Key Words:** bisphosphonates, mechanisms of bisphosphonate effects, osteoporosis, Paget's disease, bisphosphonate side effects.

## Βιβλιογραφία

1. Αβραμίδης Α. (2007). Η Νόσος Paget των οστών, σελ.78-89. Εκδόσεων Ροτόντα.
2. Αντωνίου Ι. (2009). Ερωτήματα σχετιζόμενα με τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Σκελετική Υγεία, Τόμος 8<sup>ος</sup>, Τεύχος 2<sup>ο</sup>, σελ.81.
3. Bayer DC, Black D, Ensrud K et al: Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the Fracture Intervention Trial. Arch Intern Med; 2000, 160: 517-525.
4. Bilezikian JP: Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis. Am J Med; 2009, 122 (Suppl.2): S14-21.
5. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al: Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet; 1996, 348: 1535-1541.
6. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al: The FLEX Research group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX). A randomized trial. JAMA, 2006, 296: 2927-2938.
7. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med; 2007, 356:1809-1822
8. 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: 1241-1249.
9. Πώβος Ι: Διαφορές διφωσφονικών στην καθημερινή πράξη. Σκελετική Υγεία, 2007 τόμος 6<sup>ος</sup>, τεύχος 1<sup>ο</sup>, σελ.17-18.
10. Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE: Pharmacokinetics/ pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimization of intermittent therapy for osteoporosis. Clin Pharmacokinet 2005, 44: 551-70.
11. Cryer B, Bauer DC: Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? Mayo Clinic Proc 2002, 77: 1031-1043.
12. Delmas PD, Adami S, Lakatos P et al: Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. Arthritis Rheum, 2006, 54:1838-1846
13. Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR et al: Efficacy and safety of risedronate 150mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Bone, 2008, 42: 36-42.
14. Drake MT, Clarke BL, Khosla S: Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. Mayo Clin Proc 2008, 83:1032-45.
15. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP et al: Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. J Pharmacol Exp Ther 2001, 296: 235-42.
16. Ettinger MP (2003). Aging bone and osteoporosis: strategies for preventing fractures in the elderly. Arch Intern Med; 163:2237-2246.
17. Fraunfelder F and Jensvold B: Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. Am J Ophthalmol, 2003, 135: 219-222.
18. Green J, Rogers M: Pharmacologic profile of zoledronic acid:a highly potent inhibitor of bone resorption. Drug Dev Res, 2002, 55: 210-224.
19. Guyton A: Ιατρική Φυσιολογία. Εκδόσεις Πασχαλίδης. 1992, pp 1205-7.
20. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al: Effects of risendronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA, 1999, 282: 1344-1352.
21. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης στην Ελλάδα. Μονογραφία ΕΛΙΟΣ, 2009, σελ.46.
22. Kimmel DB: Mechanism of action, pharma-

- cokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res* 2007, 86: 1022-33.
23. Kovacs CS, Fuleihan Gel H: Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006, 35:21-51.
  24. Kwek EB, Goh SK, Koh JS et al: An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008, 39: 224-231.
  25. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S et al: Association of low energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2008 Dec 9
  26. Lenart BA, Lorch DG, Lane JM: Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *NEJM* 2008, 359:1304-1306.
  27. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III osteoporosis treatment study group. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1437-1443.
  28. Lin JH: Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996, 18:75-85.
  29. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al: Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*, 2007, 357:1799-1809.
  30. MacLean C, Newberry S, Maglione M et al: Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med*; 2008, 148: 197-213.
  31. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S et al: Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Intern*, 2004, 75: 462-468.
  32. Miller P, Brown J, Siris E, Hoseyni M, Axelrod D, Bekker P: A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med* 1999; 106: 513-520.
  33. Miller PD, McClung MR, Macovei L et al: Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 20; 2005, 1315-1322.
  34. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S et al: Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006, 38: 617-27.
  35. Ott SM: Effects of bisphosphonates during pregnancy. <http://courses.washington.edu/bonephys/oppregnancy.html#Bis.20102004>, November, 26.
  36. Papapoulos SE: Bisphosphonates: how do they work? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008, 22:831-847.
  37. Recker RR, Lewiecki EM, Miller PD et al: Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Am J Med*; 2009, 122 (Suppl 2): S22-32.
  38. Register J, Minnie H, Sorensen O 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.
  39. Register JY, Adami S, Lakatos P et al: Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in post-menopausal osteoporosis: 2 years results from the MOBILE study. *Ann Rheum*, 2006, 54: 1838-1846.
  40. Reid I, Nicholson G, Weinstein R et al: Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med*; 1996, 101: 341-348.
  41. Reid R, Miller P, Lyles K et al: Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med*; 2005, 353: 898-908.
  42. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K et al: Zoledronic acid and risedronate in the

- prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicenter, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet*, 2009, 373: 1253-1263.
43. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G et al: Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2002 17: 1988-1996.
44. Sebban A (2008). Osteoporosis: how long should we treat? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 15: 502-507.
45. Sheeman E: To stop or not to stop, that is the question. 2008, *Osteoporos Int*.
46. Silverman SL, Landesberg R: Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med*, 2009, 122(Suppl.2): S33-45.
47. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H et al: Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo controlled clinical experience. *Bone*, 2003, 32:120-126.
48. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F et al: Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ*, 2008, 336: 813-816.
49. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T et al, (1990). Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*; 322:1265-1271.
50. Watts NB, Harris ST, Genant HK et al: Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 1990, 323: 73-79.
51. Watts NB, Lindsay R, Li Z et al: Use of matched historical controls to evaluate the antifracture efficacy of once a week risedronate. *Osteoporos Intern*; 2003, 14: 437-441.

