

ОСОБЕНОСТИ В МОНИТОРИРАНЕТО НА ТЕРАПИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОСТЕОПОРОЗА

С. Монов¹, Р. Рашков¹, Р. Шумналиева¹ и Д. Монова²

¹Клиника по ревматология, Медицински университет – София

²Медицински институт – МВР – София

CHARACTERISTICS OF THE MONITORING OF THERAPY IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

S. Monov¹, R. Rashkov¹, R. Shumnalieva¹ and D. Monova²

¹Clinic of Rheumatology, Medical University – Sofia

²Medical Institute of the Ministry of Interior – Sofia

Резюме. Лечението на едно от най-честите заболявания на костта – остеопорозата, е предизвикателство дори за опитните клиницисти. Условие за успех на всяка програма за лечение на тази костна патология е тя да бъде съобразена с индивидуалните особености на пациента и да съдържа няколко основни компонента: повлияване на някои от коригируемите рискови фактори за развитие на остеопороза, провеждане на заместителна терапия с витамин D и калциеви препарати, лечение с антиостеопоротични медикаменти, познаване на възможните комбинации от медикаменти за лечение и периодичен контрол (мониториране) на придържането към провежданата терапия.

Ключови думи: остеопороза, лечение, комбинирано лечение, менажиране

Summary. The treatment of one of the most common bone diseases – osteoporosis, is a challenge even to experienced clinicians. A condition for the success of any treatment programme of this bone pathology is that it has to be tailored to the individual characteristics of the patient and to contain several basic components: influence on some modifiable risk factors for osteoporosis, replacement therapy with vitamin D and calcium supplements, treatment with antiosteoporotic drugs, knowledge of possible drug combinations and periodic control (monitoring) of the adherence to the therapy.

Key words: osteoporosis, treatment, treatment combinations, management

Остеопорозата е едно от най-честите заболявания на костния скелет, което се развива в резултат от понижена маса и влошена микроархитектура на костта и води до повишен риск от фрактури. Повлияването на някои от коригируемите рискови фактори (напр. поддържане на нормално телесно тегло, оптимална физическа активност, коригиране на злоупотребата с кафе, алкохол,

оптимизиране на лечението с кортикостероиди, хепарин и др., овладяване на съпътстващи заболявания и т.н.), от които зависи размерът на костна загуба, е първата стъпка в изграждането на индивидуална терапевтична стратегия при всеки пациент. Втората задължителна стъпка е свързана с провеждане на заместителна терапия с витамин D и калциеви препарати (профилактика

и активно лечение). Изпълнението на този елемент от индивидуалната терапевтична стратегия гарантира ефективност и на стъпка 3 – лечение с антиостеопоротични медикаменти. С оглед правилното управление на изпълнението на индивидуалната терапевтична програма при пациентите с остеопороза е уместно да се провежда периодичен контрол (мониторирание) на придържането към терапията (къмплайънс плюс персистанс) и на ефективността на използваните в нея медикаменти (стъпка 4).

МОНИТОРИРАНЕ НА АНТИОСТЕОПОРОТИЧНАТА ТЕРАПИЯ

Мониториранието на ефектите на провежданото лечение при пациенти с остеопороза трябва да се извършва в три направления:

1. Клинично мониториране – състоянието на пациента (анамнеза, физикален статус) трябва да се оценява редовно на всеки 3 месеца.

2. Лабораторно мониториране

– В началото на всяко лечение на остеопороза е уместно да се изследват маркери за костно формиране (серумен остеокалцин, костна алкална фосфатаза), костна резорбция (уринен дезоксипиридинолин, колаген тип I кръстосаносвързан C-телопептид – beta CrossLaps), калций и фосфор в серума и урината, паратхормон, серумни нива на витамин D.

– Маркерите за костен обмен имат стойност при прогнозиране и мониториране на отговора към провежданото антирезорбтивно лечение и трябва да се изследват на шестия месец след началото на терапията.

– Понижаването на маркерите с 20-30% е показател за добър ефект от провежданата антирезорбтивна терапия.

– При лечение със стронциев ренелат не се налага изследване на маркерите на костен обмен.

Клиничното и лабораторното мониториране в споменатите срокове осигуряват непосредствен контрол на състоянието на пациента и по-добро придържане към конкретното медикаментозно лечение.

3. Инструментално мониториране

Двойноенергийна рентгенова остеоденситометрия

– Изследването трябва да се провежда на всеки 2 години, а понякога и през по-кратки интервали.

– Изследват се тела на прешлени и бедрена шийка.

– Приема се, че има повишение на костната минерална плътност (КМП) тогава, когато тя се е повишила с 3-4% от началната, измерена при стартиране на съответното лечение.

– Периферната остеоденситометрия (предмишница и петна кост) не бива да се използва за мониториране на ефекта от провежданото лечение.

Конвенционална рентгенография

– Винаги, когато има съмнение за настъпили усложнения – фрактури (спонтанни или при травма), се снима засегнатият участък.

– Полуколичествена вертебрална морфометрия по Н. Genant трябва да се провежда на всеки 2 години или при съмнение за настъпили усложнения – вертебрални фрактури (новопоявила се болка в гръбначния стълб, намаляване на ръста и др.) [2].

– При данни за остеопения от проведена конвенционална рентгенография е уместно изследването на КМП чрез DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry).

Компютърна томография (вкл. високоразделна)

– При настъпили усложнения, свързани с провежданото лечение (напр. адинамична кост при лечение с бифосфонати) или несвързани с него (напр. при съмнение за развитие на туморни процеси и др.).

Костна биопсия

– След преценка, при настъпили усложнения, свързани или не с провежданото лечение.

Количествен ултразвук

– Не се използва за определяне на КМП, а на някои биофизични качества на костта, респ. не може да се използва за поставяне на диагноза остеопороза.

– Подходяща методика за прескрининг на лицата, подлежащи на DEXA изследване.

– Резултатите от провеждането му не могат да бъдат използвани за изписване на медикаменти за лечение на остеопороза, които се реимбурсират от Националната здравноосигурителна каса [1, 2, 12, 16, 42].

ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА АНТИОСТЕОПОРОТИЧНАТА ТЕРАПИЯ

Лечението на остеопорозата трябва да продължи достатъчно дълго време. Продължителността е строго индивидуална и зависи от фактори като:

– Възраст при диагностициране на остеопорозата;

– Настъпване на усложнения във връзка с провеждано лечение, вкл. развитие на т.нар. *адинамична кост*, настъпване на атипични фрактури и т.н.;

– Повишаване на КМП до нормална в хода на провежданото лечение и понижаване на фрактурния риск, определен с FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). Той е разработен от Световната здравна организация като алгоритъм (калкулатор), интегриращ величината на КМП и други клинични рискови фактори в цифров израз за оценка на вероятността за настъпване на фрактури за период от 10 години напред при пациенти с остеопороза.

Приема се, че прилагането на бифосфонати 5 или повече години е безопасно и промените в терапията трябва да се правят след преценка на клиничната картина и стойностите на КМП.

Антифрактурната ефективност на препаратите за лечение на остеопороза е проучвана и за период от 10 години, а тяхната безопасност – за по-дълъг период [1, 13, 16, 42].

Субституиращата (заместителна) терапия с витамин D продължава до края на живота или до настъпване на странични ефекти.

ПРАКТИЧЕСКО СЪЧЕТАВАНЕ НА НЯКОЛКО ПРЕПАРАТА

Лекарствата, използвани при лечение на остеопороза, включват медикаменти, които намаляват костната резорбция – антирезорбтивни медикаменти (естрогени, селективни модулатори на естрогеновите рецептори, бифосфонати, калцитонин), и медикаменти, които повишават костното изграждане – анаболни медикаменти (паратхормон, растежен хормон, флуориди). Практически, терапията на остеопорозата може да се разглежда като комбинирана във всички случаи, защото ефективността на посочените по-горе групи препарати за лечение на остеопорозата зависи от комбинацията им със субституиращите медикаменти (витамин D, калций-съдържащи).

Добавянето на втори медикамент към антиостеопоротичната терапия трябва да се прилага само след оценка на маркерите за костен метаболизъм. Промените в КМП не корелират задължително с промените във фрактурния риск, както показва опитът с флуориди, при които се наблюдава повишение както на КМП, така и на фрактурния риск.

Комбинирането на отделни медикаменти може да има адитивен, синергичен или антагонистичен ефект.

Едновременно приложение на два антиостеопоротични медикамента

1. Комбинация от анаболен и антирезорбтивен медикамент

Комбинацията на паратхормон (ПТХ) 1-84 с алендронат е оценена в проучвания, чиито резултати показват, че ефектите върху КМП и маркерите за костен метаболизъм са интермедиерни на постигнатите при монотерапия с тези медикаменти, т.е. прибавянето на бифосфонат намалява ефекта на ПТХ (1-84) [8, 21].

2. Комбинация от два антирезорбтивни медикамента

Комбинирането на хормон-заместителна терапия и бифосфонати води до сигнификантно повишаване на КМП в лумбалния гръбнак и бедрената шийка. Проследяването на пациентите в края на първата година след спиране на комбинираната терапия не показва намаляване на КМП [9].

Последователна терапия

През 1979 г. Н. Frost въвежда абривиатурата ADFR (activate-depress-free-repeat) при избор на антиостеопоротична терапия, където: „А“ е за активиране на основните многоклетъчни единици, „D“ е за потискане на остеокластната резорбция с антирезорбтивен медикамент, „F“ е за организъм – свободен от медикаменти, и „R“ е за повторение на този курс.

1. Терипаратид, приложен като първа линия на лечение, повишава КМП повече, отколкото, когато е използван като втора линия след ралоксифен или алендронат. Продължителното прилагане на алендронат потиска костното ремоделиране за най-малко 5 години след прекъсване на терапията. Това изисква период на изчистване преди започване на терапия с терипаратид като втора линия, което от своя страна е неприемливо.

2. Възможно е прилагане на антирезорбтивен медикамент след курс с ПТХ (1-84) или терипаратид, за да се избегне спадът на КМП, който се наблюдава след спиране на терапията с терипаратид [23].

В литературата няма данни, че едновременната или последователна комбинирана терапия има предимство и дали трябва да се започне с анаболни или антирезорбтивни медикаменти. Преценката се основава на тежестта на клиничната картина, възрастта, предпочитанията на пациента и данните за ефективност на използваните медикаменти.

Когато лечението с бифосфонати или ралоксифен е неефективно или не се понася добре,

може да се обсъди включване на анаболен медикамент като терипаратид. Терипаратид трябва да се прилага в 18-месечна монотерапия при жени с тежка постменопаузна остеопороза.

Терипаратид може да се приложи като първа линия за лечение на остеопороза, последван от антирезорбтивен медикамент (бифосфонат) за задържане на постигнатата КМП. Документираният ефект върху костното ремоделиране, микроархитектура и геометрия показва, че чрез този подход се постига намаляване на фрактурния риск [8, 12].

Резултатите от рандомизирани проучвания върху лечение на постменопаузни жени за период от четири години показват, че КМП, измерена в областта на гръбначния стълб и бедрото, е по-висока при провежданите комбинирано лечение с етидронат и естрогени, отколкото при тези, останали на монотерапия с един от двата медикамента [49, 50]. Подобни резултати се отчитат и от комбинираното прилагане на алендронат и естроген при жени в постменопауза [9, 31]. Въпреки че тези проучвания отчитат увеличаване на КМП при провежданото комбинирано лечение, все още няма преки доказателства за това, че описаните комбинации от бифосфонати и естрогени водят до намаляване на фрактурния риск.

Съображения относно комбинираната терапия

1. Антифрактурна ефективност – няма статистически значимо намаляване на антифрактурния риск при пациенти, лекувани с комбинирана терапия. Прилагането на анаболен медикамент за няколко месеца, с цел повишаване на костната маса, последвано от дългосрочно прилагане на антирезорбтивен медикамент за запазване на тази костна маса, е логично оправдано, но изисква точна преценка.

2. Безопасност – комбинираната терапия цели прилагане на медикаментите в по-ниски дози, така че да се постигне клинична ефективност за сметка на по-малък риск от странични или нежелани лекарствени реакции (напр. прилагането на селективни модулатори на естрогенови рецептори крие риск от тромботични инциденти, а на ПТХ – хиперкалциемия и т.н.).

3. Цена – по-високата цена при комбинирано лечение на остеопорозата е оправдана поради намаляване на директните и индиректните разходи, свързани пряко и непряко със заболяването.

4. Дългосрочни ефекти – проучванията върху комбинираната терапия са недостатъчни. Повечето от тях проследяват пациентите за 1-2 години. Съобщаваното първоначално повишение на КМП за пе-

риод от няколко месеца може частично да се обясни със започване на терапия с витамин D и калций.

Необходима е оценка на дългосрочните ефекти на комбинираната терапия.

ОБОБЩЕНИЕ

1. При постменопаузни жени с остеопороза:
– за предотвратяване на вертебралните и невертебралните фрактури са ефикасни алендронат [6, 7, 17, 30, 36] и ризедронат [26, 33, 37];

– за предотвратяване на фрактури на бедрената кост при жени в постменопауза с тежка остеопороза ефикасни са алендронат [6] и ризедронат [33];

– за увеличение на КМП в областта на гръбначния стълб и бедрото са подходящи алендронат [6, 7, 14, 17, 18, 19, 24, 25, 29, 30, 32, 36, 41, 43, 44, 46] и ризедронат [10, 26, 33, 37];

– от една страна, етидронат е ефикасен за предотвратяване на гръбначни фрактури, тъй като увеличава КМП на гръбначния стълб, а от друга, участва и в поддържането на КМП на бедрената шийка [45, 48].

2. В началото на менопаузния период при жените, изложени на риск от развитие на остеопороза, за увеличаване или поддържане на КМП в областта на гръбначния стълб и бедрената шийка са ефикасни алендронат [29, 32], ризедронат [22] и етидронат [20, 27, 28, 34].

3. При мъже с остеопороза:

– за предотвратяване на гръбначни фрактури е ефикасен алендронат [35],

– прилагането на алендронат [35] и етидронат [5] води до увеличаване на КМП на гръбначния стълб;

4. При глюкокортикоид-индуцирана остеопороза:

– при жени в постменопауза алендронат, етидронат и ризедронат са ефикасни за предотвратяване на фрактури в областта на гръбначния стълб [3, 11, 15, 39, 40, 47];

– при мъже ризедронат е ефикасен за предотвратяване на вертебрални фрактури [38];

– прилагането на алендронат [4, 40], етидронат [3, 11] и ризедронат [15, 47], води до увеличаване на КМП на гръбначния стълб и до поддържане или увеличаване на КМП на бедрена кост.

ПРЕПОРЪКИ

1. Бифосфонатите (алендронат, етидронат и ризедронат) са медикаменти от първа линия за терапия на остеопороза при постменопаузни жени.

2. Бифосфонатите (алендронат, ризедронат и етидронат) са медикаменти от първа линия за терапия на остеопороза при постменопаузни жени, особено при данни за предшестващи вертебрални фрактури.

3. Бифосфонатите (алендронат, ризедронат и етидронат) са медикаменти от първа линия за терапия на глюкокортикоид-индуцирана остеопороза.

4. Бифосфонатите (алендронат, ризедронат и етидронат) са медикаменти от първа линия за терапия на глюкокортикоид-индуцирана остеопороза при пациенти, изискващи по-продължителна терапия с кортикостероиди.

5. Бифосфонатите (алендронат и етидронат) са медикаменти от първа линия за терапия на остеопороза при мъже.

6. Употребата на бифосфонати все още не се препоръчва при пременопаузни жени с остеопения или с остеопороза.

7. Поради липса на доказателства за безопасността на тези лекарства в периода на бременност по време на прилагането им е уместно да бъде използвана контрацепция, а в случаи на бременност – лечението трябва да бъде спряно.

Библиография

1. Борисова, А.-М. Методично указание за диагностика и лечение на остеопорозата, С., 2007, 1-54.
2. Боянов, М. Рентгенова остеоденситометрия и количествен ултразвук на костите в практиката на клинициста, С., ЦМБ, 2007, 1-254.
3. Adachi, J. et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. – *N. Engl. J. Med.*, **337**, 1997, 382-387.
4. Adachi, J. et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. – *Arthritis Rheum.*, **44**, 2001, 202-211.
5. Anderson, F. et al. Effect of intermittent cyclical disodium etidronate therapy on bone mineral density in men with vertebral fractures. – *Age Ageing*, **26**, 1997, 359-365.
6. Black, D. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. – *Lancet*, **348**, 1996, 1535-1541.
7. Black, D. et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial (FIT) Research Group. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 2000, 118-1124.
8. Black, D. et al. The effect of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. – *N. Engl. J. Med.*, **349**, 2003, 1207-1215.
9. Bone, H. et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone density. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 2000, 720-726.
10. Brown, J. et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. – *Calcif. Tissue Int.*, **71**, 2002, 103-111.
11. Brown, J. et al. The positive effect of etidronate therapy is maintained after the drug is terminated in patients who are using corticosteroids. – *J. Clin. Densitometry*, **4**, 2001, № 4, 363-371.
12. Brown, J. et R. Josse. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. – *CMAJ*, **167**, 2002, № 10, 1-34.
13. Canalis, E. New treatments in osteoporosis. – *Bone*, **29**, 2001, № 3, 296.
14. Chesnut, C., M. McClung, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. – *Am. J. Med.*, **99**, 1995, 144-152.
15. Cohen, S. et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. – *Arthritis Rheum.*, **42**, 1999, 2309-2318.
16. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. – *Am. J. Med.*, **94**, 1993, 646-650.
17. Cummings, S. 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*, **280**, 1998, 2077-2082.
18. Devogelaer, J. et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over three years in postmenopausal women with osteoporosis. – *Bone*, **18**, 1996, 141-150.
19. Downs, R. Jr. et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 2000, 1783-1788.
20. Evans, R. et al. The effect of low-dose cyclical etidronate and calcium on bone mass in early postmenopausal women. – *Osteoporos Int.*, **3**, 1993, 71-75.
21. Finkelstein, J. et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. – *N. Engl. J. Med.*, **349**, 2003, 1216-1226.
22. Fogelman, I. et al. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 2000, 1895-1900.
23. Frost, H. Treatment of osteoporosis by manipulation of coherence bone cell population. – *Clin. Orthop. Rel. Res.*, **143**, 1979, 227-244.
24. Gonnelli, S. et al. Bone turnover and the response to alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis. – *Calcif. Tissue Int.*, **65**, 1999, 359-364.
25. Greenspan, S., R. Parker, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. – *J. Bone Miner. Res.*, **13**, 1998, 1431-1438.
26. Harris, S. et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. – *JAMA*, **282**, 1999, 1344-1352.
27. Heath, D. et al. The effects of cyclical etidronate on early postmenopausal bone loss: An open, randomized controlled study. – *J. Clin. Densitometry*, **3**, 2000, 27-33.
28. Herd, R. et al. The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. – *Am. J. Med.*, **103**, 1997, 92-99.
29. Hosking, D. et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. – *N. Engl. J. Med.*, **338**, 1998, 485-492.
30. Liberman, U. et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. – *N. Engl. J. Med.*, **333**, 1995, 1437-1443.

31. Lindsay, R. et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **84**, 1999, 3076-3081.
32. McClung, M., B. Clemmesen et A. Daifotis. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. – Ann. Intern. Med., **128**, 1998, 253-261.
33. McClung, M. et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. – N. Engl. J. Med., **344**, 2001, 333-340.
34. Meunier, P. et al. Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate therapy (a double-blind placebo-controlled study and 1-year follow-up). – J. Clin. Endocrinol. Metab., **82**, 1997, 2784-2791.
35. Orwoll, E. et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. – N. Engl. J. Med., **343**, 2000, 604-610.
36. Pols, H. et al. A multinational, placebo-controlled, randomized study 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., **9**, 1999, 461-468.
37. Reginster, J. et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. – Osteoporos. Int., **11**, 2000, 83-91.
38. Reid, D. et al. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. – Calcif. Tissue Int., **69**, 2001, 242-247.
39. Reid, D. et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. – J. Bone Miner. Res., **15**, 2000, 1006-1013.
40. Saag, K. et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. – N. Engl. J. Med., **339**, 1998, 292-299.
41. Schnitzer, T. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. – Aging, **12**, 2000, 1-12.
42. Schurman, L. et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis. – Medicina, **73**, 2013, № 1, 55-74.
43. Shiraki, M. et al. A placebo-controlled, single-blind study to determine the appropriate alendronate dosage in postmenopausal Japanese patients with osteoporosis. – Endocr. J., **45**, 1998, 191-201.
44. Shiraki, M. et al. A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. – Osteoporos Int., **10**, 1999, 183-192.
45. Storm, T. et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women postmenopausal osteoporosis. – N. Engl. J. Med., **322**, 1990, 1265-1271.
46. Tucci, J. et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. – Am. J. Med., **101**, 1996, 488-501.
47. Wallach, S. et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. – Calcif. Tissue Int., **67**, 2000, 277-285.
48. Watts, N. et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. – N. Engl. J. Med., **323**, 1990, 73-79.
49. Wimalawansa, S. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. – Am. J. Med., **104**, 1998, 219-226.
50. Wimalawansa, S. Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four-year randomized study. – Am. J. Med., **99**, 1995, 36-42.

✉ Адрес за кореспонденция:
 Д-р Симеон Монов, дм
 Клиника по ревматология
 Медицински университет
 ул. „Урвич“ № 13
 1612 София
 e-mail: doctor_monov@yahoo.com