

## بررسی اثربخشی بالینی داروی زولدرونیک اسید در پیشگیری و درمان پوکی استخوان دوران بعد از یائسگی زنان در مقایسه با داروهای رایج

فاطمه رستمی گل محمدی<sup>۱</sup>، دکتر علی اکبری ساری<sup>۲</sup>، دکتر شکوفه نیکفر<sup>۳</sup>، دکتر مهناز عباسی<sup>۴</sup>،  
دکتر بتول احمدی<sup>۵</sup>، علی کاظمی کرمانی<sup>۶</sup>

### مقاله مروری

### چکیده

**مقدمه:** با توجه به توسعه روزافزون داروها و نیز با عنایت به این مهم که مشتریان خدمات سلامت قادر به ارزیابی جوانب بالینی و مالی فن‌آوری‌های پزشکی نیستند، بررسی اثربخشی بالینی داروها از اهمیت به‌سزایی برخوردار می‌باشد. در همین راستا، مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی اثربخشی بالینی داروی زولدرونیک اسید در پیشگیری و درمان پوکی استخوان دوران بعد از یائسگی زنان در مقایسه با داروهای رایج انجام گردید.

**روش‌ها:** این پژوهش به روش مطالعه‌ی مروری نظام‌مند انجام شد. بانک‌های اطلاعاتی Google scholar و Embase, Pubmed, Cochrane با کلید واژه‌های Bone mineral density, Bone fracture, Male osteoporosis, Zoledronic acid و Post-menopausal women osteoporosis جستجو شدند. معیارهای ورود شامل کلیه‌ی زنان در معرض ابتلا به پوکی استخوان یا مبتلا به پوکی استخوان در دوره‌ی بعد یائسگی بود که حداقل یک بار از داروی زولدرونیک اسید جهت پیشگیری یا درمان پوکی استخوان استفاده کرده بودند. پیامدهای مدنظر نیز شامل کاهش شکستگی‌های استخوان مانند شکستگی استخوان‌های مهره، هیپ، افزایش تراکم استخوان، کاهش ترنور استخوان، کاهش تحلیل استخوان، بهبود معنی‌دار در کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی در بیماران مبتلا به شکستگی بودند. طراحی مطالعات (Design) بررسی شده، کارآزمایی بالینی تصادفی شده (RCT یا Randomized controlled trial) و زبان مقالات انگلیسی بوده است.

**یافته‌ها:** استفاده از زولدرونیک اسید باعث افزایش معنی‌دار در BMD (Bone mineral density) توتال هیپ، BMD مهره‌های کمری، BMD گردن Femur، BMD قسمت تروکانتر استخوان هیپ، BMD بخش دیستال رادیوس، کاهش معنی‌دار بروز شکستگی استخوان هیپ، شکستگی‌های مورفومتریک مهره‌ای، شکستگی‌های مهره‌ای، هر نوع شکستگی کلینیکی، شکستگی‌های مهره‌ای کلینیکی و خطر شکستگی غیر مهره‌ای، کاهش معنی‌دار نشانگرهای ترنور استخوان در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد شد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به ایمنی و اثربخشی بالینی زولدرونیک اسید، استفاده از این دارو در پیشگیری و درمان پوکی استخوان در زنان در دوره‌ی بعد از یائسگی به خصوص جهت کاهش بار اقتصادی ناشی از شکستگی‌ها توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** اثربخشی بالینی، زولدرونیک اسید، پوکی استخوان، یائسگی

**ارجاع:** رستمی گل محمدی فاطمه، اکبری ساری علی، نیکفر شکوفه، عباسی مهناز، احمدی بتول، کاظمی کرمانی علی. بررسی اثربخشی بالینی داروی زولدرونیک اسید در پیشگیری و درمان پوکی استخوان دوران بعد از یائسگی زنان در مقایسه با داروهای رایج. مجله

دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۱۲): ۲۱۰۴-۲۱۲۳

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه اقتصاد بهداشت، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- دانشیار، گروه علوم مدیریت و اقتصاد سلامت، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- استادیار، سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

۴- استادیار، گروه روماتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و عضو مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۵- استادیار، گروه علوم مدیریت و اقتصاد سلامت، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۶- دانشجوی دکتری، گروه اقتصاد سلامت، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

## مقدمه

پوکی استخوان شایع‌ترین بیماری استخوان و متابولیسم مواد معدنی است که در حدود ۴۰ درصد زنان بالای ۵۰ سال را گرفتار می‌کند (۱). پوکی استخوان به دلیل ارتباطش با شکستگی، یکی از معضلات اصلی مسئولین بهداشت و درمان هر کشور به حساب می‌آید (۲). در آمریکا، ۱۲ میلیون زن و مرد به پوکی استخوان مبتلا هستند و حداقل ۴۰ میلیون نفر کاهش تراکم استخوانی (استئوپنی) دارند. شیوع این بیماری با افزایش سن زیاد می‌شود. مردان نسبت به زنان کمتر مبتلا می‌شوند (۳). مطالعات نشان داده‌اند که مردان و زنان از اواسط زندگی، سالیانه حدود ۳-۵ درصد توده‌ی استخوانی خود را از دست می‌دهند و این در حالی است که سالیانه ۳-۵ درصد زنان از شروع یائسگی تا ۷ سال بعد از آن، دچار کاهش توده‌ی استخوانی می‌شوند که آن‌ها را بیش از سایر افراد در معرض پوکی استخوان قرار می‌دهد. به طور کلی، پوکی استخوان به عنوان یک بیماری شایع در زنان یائسه گزارش شده است (۴). اهمیت استئوپروز در افزایش خطر شکستگی و بیشترین موارد شکستگی ناشی از استئوپروز مربوط به لگن، مهره‌ها و انتهای رادیوس می‌باشد (۵). به دنبال شکستگی، تعداد بسیاری از بیماران، درد، ناراحتی پیش‌رونده و کاهش کیفیت زندگی را تجربه می‌کنند. استئوپروز باعث از کارافتادگی در فرد می‌شود و بار اقتصادی قابل توجهی را به جامعه تحمیل می‌کند (۶). داروهایی برای پیشگیری یا درمان پوکی استخوان مورد تصویب قرار گرفته‌اند که بتوانند شکستگی‌های استخوان را کاهش دهند (۷). زولدرونیک اسید برای پیشگیری و درمان پوکی استخوان در زنان در دوره‌ی

بعد از یائسگی مورد تأیید قرار گرفته است. داروی زولدرونیک اسید (که زولدرونیت نیز نامیده می‌شود) یک بیس فسفونات بر پایه‌ی نیتروژن (آمینوبیس) هتروسیکلیک داخل وریدی است که یک بیس فسفونات نسل سوم در نظر گرفته می‌شود و یک مهار کننده‌ی قوی تحلیل استخوان است (۸).

در این مطالعه، سعی بر آن بود که اثربخشی بالینی داروی زولدرونیک اسید در پیشگیری و درمان پوکی استخوان دوران بعد از یائسگی زنان بررسی گردد و از این نظر با داروهای رایج مقایسه شود.

## روش‌ها

برای بررسی اثربخشی بالینی از روش مرور سیستماتیک بهره‌برداری شد. بانک‌های اطلاعاتی مورد جستجو شامل Pubmed, Cochrane, Embase, Medline و Google scholar و کلید واژه‌های مورد استفاده Bone mineral density, Bone fracture, Male osteoporosis, Zoledronic acid و Post menopausal women osteoporosis بودند. جستجوی نظام‌مند منابع اینترنتی (به جز پایگاه‌های ذکر شده) به طور عمده از طریق موتور جستجوگر Google و گزینه‌ی جستجوی پیشرفته‌ی آن انجام گردید و در زمینه‌ی نحوه‌ی انجام مطالعه‌ی متاستز با متخصصین مربوط مشورت شد.

۱- معیارهای ورود به مطالعه‌ی مرور سیستماتیک عبارت از کلیه‌ی زنان در معرض ابتلا به پوکی استخوان یا مبتلا به پوکی استخوان در دوره‌ی بعد یائسگی بودند که حداقل یک بار از داروی زولدرونیک اسید جهت پیشگیری یا درمان پوکی استخوان استفاده کرده بودند. شاهد (Control) مورد

جهت ارزیابی کیفیت مقالات وارد شده در مرور سیستماتیک منابع، از جدول Cochrane استفاده گردید که با توجه به معیارهای ۱۳ گانه‌ی ذکر شده در این جدول، به طور کلی مقالات مورد بررسی دارای کیفیت خوب بودند.

### یافته‌ها

در مطالعه‌ی متاستز حاضر که به صورت سیستماتیک صورت گرفت، ۱۷۵ مقاله از مرور منابع به دست آمد که پس از بررسی عناوین مقالات ۸۸ مقاله حذف گردید. سپس چکیده‌ی مقالات، مورد بررسی قرار گرفت. در این مرحله ۵۸ مقاله حذف شد و پس از بررسی متن کامل (Full text) مقالات، ۱۶ مقاله‌ی دیگر نیز حذف شد و در نهایت، تعداد ۱۳ مقاله جهت انجام مرور منابع مورد استفاده قرار گرفت. در واقع، ۶ مطالعه وارد مرور منابع شد که دارای ۱۳ مقاله بود. تمام مقالات به زبان انگلیسی بودند و سال انتشار مقالات ۲۰۰۲-۱۰ بود. مکان انجام مطالعات بیشتر اروپای شرقی، اروپای غربی، آمریکای شمالی، آمریکای لاتین و آسیا بود. تمام مطالعات مورد استفاده، دارای طراحی RCT بودند و در اکثر مطالعات، عمده‌ترین زمان پیگیری ۳ سال بود.

با توجه به معیارهای جدول Cochrane، از ۱۳ مقاله‌ی وارد شده در مطالعه، در ۱۰۰ درصد مقالات شرکت کنندگان به طور تصادفی انتخاب شده بودند. در ۶۲ درصد مقالات، روش تصادفی‌سازی مناسب بود. در ۱۰۰ درصد مقالات تخصیص شرکت کنندگان به دو گروه مورد و شاهد به طور مناسب انجام شده بود. در ۱۰۰ درصد مقالات، گروه‌های مورد و شاهد در ابتدای مطالعه قابل مقایسه بودند. در

بررسی در مطالعات شامل سایر داروهای گروه بیس فسفونات‌ها یا دارونما (دارونما) و پیامدهای (Outcome) مد نظر نیز شامل کاهش شکستگی‌های استخوان مانند شکستگی استخوان‌های مهره، هیپ، تمام شکستگی‌های کلینیکی، شکستگی‌های مهره‌ای، کلینیکی و شکستگی‌های مورفومتریک مهره‌ای، افزایش تراکم استخوان، کاهش ترنور استخوان، کاهش تحلیل استخوان، بهبود معنی‌دار در کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی در بیماران مبتلا به شکستگی بودند. طراحی مطالعات (Design) بررسی شده، کارآزمایی بالینی تصادفی شده (RCT یا Randomised controlled trial) بود. در جستجوی منابع سال انتشار مقالات و این که به زبان انگلیسی باشند، مد نظر بود.

پس از جمع‌آوری مقالات مورد نیاز، مطالعات مورد بررسی قرار گرفت که پس از بررسی عناوین، مقالات نامرتب حذف گردید. سپس چکیده‌ی مقالات بررسی شد. در این مرحله نیز دوباره مقالات نامرتب حذف شدند و پس از بررسی متن کامل مقالات، تعداد دیگری از مقالات غیر مرتبط حذف شدند و در نهایت، مقالات باقی‌مانده جهت انجام مرور منابع مورد استفاده قرار گرفت. جمع‌آوری داده‌های مورد نیاز توسط یک نفر انجام و توسط شخص دیگری مورد بررسی مجدد قرار گرفت. جهت استخراج داده‌های مورد نیاز از مقالات، فرم جمع‌آوری داده‌ها طراحی گردید و داده‌ها در این فرم خلاصه شد.

با توجه به متفاوت بودن گزارش پیامدهای مورد بررسی در مقالات که غیر قابل تبدیل به یکدیگر بودند، امکان انجام متآنالیز برای بررسی اثربخشی بالینی دارو نبود. در نتیجه، متاستز انجام گردید.

بررسی اثر زولدرونیک اسید (Zoledronic acid یا ZOL) در مقایسه با گروه شاهد در کمتر از ۱۲ ماه و ۱۲ ماه مطالعه در ۳ مطالعه، در ماه ۲۴ در ۲ مطالعه و در ماه ۳۶ در ۳ مطالعه از ۶ مطالعه اندازه‌گیری و گزارش شده بود. نتیجه‌ی کلی حاصل شده در تمام این مطالعات، حاکی از افزایش معنی‌دار در BMD توتال هیپ در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد بود (جدول ۱).

### BMD مهره‌های کمری

اندازه‌گیری BMD مهره‌های کمری در ۶ مطالعه از ۹ مطالعه انجام شده بود. در ۴ مطالعه از ۶ مطالعه‌ی انجام شده برای بررسی اثر زولدرونیک اسید در مقایسه با گروه شاهد، این پیامد در کمتر از ۱۲ ماه و ۱۲ ماه مطالعه اندازه‌گیری و گزارش شده بود که در همه‌ی آن‌ها، افزایش معنی‌دار در BMD مهره‌های کمری در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد گزارش شده بود؛ اما در یکی از آن‌ها BMD مهره‌های کمری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد ۲ (TPT + ZOL) در دوره‌های زمانی مطالعه پایین‌تر بود. در ماه ۲۴ در مقایسه با ابتدای مطالعه در ۱ مطالعه از ۶ مطالعه و در ماه ۳۶ در ۲ مطالعه از ۶ مطالعه اندازه‌گیری و گزارش شده بود.

نتیجه‌ی کلی حاصل شده از این مطالعات، نشان می‌دهد که BMD مهره‌های کمری در گروه مورد در مقایسه با گروه دارونما یا داروهای رایج مورد استفاده در درمان پوکی استخوان زنان یائسه، به طور معنی‌داری بالاتر بوده است (جدول ۱).

### BMD گردن فمور

اندازه‌گیری BMD گردن فمور در ۷ مطالعه از ۹ مطالعه در دوره‌های زمانی مختلف (ماه‌های ۱۲، ۲۴ و ۳۶) انجام شده بود. در ۳ مطالعه، BMD گردن

۱۰۰ درصد مقالات مطالعه به صورت دوسوکور بودند. در ۷۷ درصد مقالات، کورسازی در مورد بیماران انجام شده بود. در ۶۹ درصد مقالات، کورسازی در مورد افراد اندازه‌گیری کننده‌ی پیامد انجام شده بود. در ۶۱/۵ درصد مقالات، کورسازی در مورد ارایه دهندگان درمان انجام شده بود. در ۲۳ درصد مقالات، توان مطالعه محاسبه شده بود. در ۱۰۰ درصد مقالات، معیارهای ورود و خروج افراد شرکت کننده در مطالعه گزارش شده بود. در ۱۰۰ درصد مقالات، نمونه‌های انتخاب شده نماینده‌ی مناسبی از جامعه‌ی هدف بودند. در ۴۶ درصد مقالات، تعداد افراد خارج شده از مطالعه و دلایل خروج آن‌ها گزارش شده بود. در ۶۱/۵ درصد مقالات، حداقل ۸۰ درصد افراد انتخاب شده به انتهای مطالعه رسیده بودند. با توجه به موارد بالا، در مجموع می‌توان گفت مقالات از کیفیت خوب تا به نسبت خوب برخوردار بودند.

پیامدهای به دست آمده از مرور نظام‌مند برای تعیین اثربخشی بالینی داروی زولدرونیک اسید به شرح زیر می‌باشد:

### دانشیه‌ی مواد معدنی استخوان (BMD یا

#### (Bone mineral density

از ۱۳ مقاله‌ی وارد شده در مرور منابع، ۹ مطالعه BMD را در استخوان‌های مختلف از قبیل هیپ، گردن فمور، ستون مهره‌ها و در دوره‌های زمانی مختلف مانند ماه ۱۲، ۲۴ و ۳۶ در طول مطالعه اندازه‌گیری و گزارش نمودند.

### BMD توتال هیپ

اندازه‌گیری BMD توتال هیپ در ۶ مطالعه از ۹ مطالعه‌ی انجام شده که مطالعات انجام شده برای

معنی‌داری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد (دارونما) وجود داشت (جدول ۱).

### ۱- شکستگی‌ها

#### شکستگی استخوان هیپ

شکستگی استخوان هیپ در ۳ مطالعه در طی ۳۶ ماه اندازه‌گیری و گزارش شده بود؛ به طوری که در هر ۳ مطالعه، کاهش بروز شکستگی استخوان هیپ در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد در طول ۳۶ ماه مطالعه مشاهده شده بود و در دو مطالعه نیز تفاوت معنی‌داری گزارش نشده بود:

- بروز شکستگی استخوان هیپ در گروه مورد (ZOL ۵ mg) در مقایسه با گروه دارونما، ۴۱ درصد کاهش داشت. بروز شکستگی در گروه ZOL ۱/۴ درصد و در گروه دارونما، ۲/۵ درصد بود (۱۱).

- بروز کمتر شکستگی هیپ (کاهش معنی‌دار) در سال سوم مطالعه (۳۶ ماه) در گروه دوم مورد، شامل زنان کمتر از ۷۵ سال دریافت‌کننده‌ی ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه دارونما مشاهده شد (۱۵).

- کاهش خطر شکستگی هیپ در طی سه سال مطالعه (۳۶ ماه) در همه‌ی زیر گروه‌های مطالعه (گروه سنی، نژاد، قاره، وضعیت مصرف سیگار، وضعیت BMD گردن فمور، وزن، BMI (Body mass index)، کاهش قد، BMD کلی هیپ، وضعیت مصرف قبلی بیوفسفونات‌ها و شفافیت کراتینین) در مقایسه با گروه شاهد مشاهده گردید (۱۶).

در حالی که در ۲ مطالعه:

- بروز شکستگی استخوان هیپ در سال اول و سوم مطالعه در گروه اول مورد شامل زنان ۷۵ ساله و بالاتر دریافت‌کننده‌ی ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه دارونما پایین‌تر بود، اما معنی‌دار نبود (۱۵).

فمور در ماه ۱۲ اندازه‌گیری و گزارش شده بود که در ۲ مطالعه، BMD گردن فمور در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری داشت (۱۱-۱۰). اما در ۱ مطالعه، این پیامد در گروه شاهد (درمان ترکیبی) بالاتر از گروه مورد بوده است (۹). در ۱ مطالعه، افزایش BMD گردن فمور در ماه ۲۴ مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه گزارش شده بود که افزایش معنی‌دار در گروه مورد در مقایسه با گروه دارونما بوده است (۱۰).

در ۴ مطالعه، BMD گردن فمور در ماه ۳۶ اندازه‌گیری و گزارش شده بود که در همه‌ی آن‌ها، BMD گردن فمور در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌داری داشت، اما در ۲ مطالعه این گونه نبود (جدول ۱).

#### BMD قسمت تروکانتر استخوان ران

اندازه‌گیری BMD قسمت تروکانتر استخوان ران در ۳ مطالعه از ۷ مطالعه در ماه‌های مختلف شامل ماه‌های ۱۲، ۲۴ و ۳۶ گزارش شده بود. اندازه‌گیری BMD قسمت تروکانتر استخوان ران در ماه ۱۲ در ۲ مطالعه گزارش شده بود که افزایش معنی‌داری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد داشت (۱۰-۹). در ۱ مطالعه اندازه‌گیری BMD قسمت تروکانتر استخوان ران در ماه ۲۴ (۱۰) و در ۱ مطالعه نیز در ماه ۳۶ گزارش شده بود (۱۵) که در هر ۲ مطالعه، افزایش معنی‌داری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد وجود داشت و در ۱ مطالعه نیز این افزایش معنی‌دار نبود (جدول ۱).

#### BMD تروکانتر هیپ

در ۱ مطالعه از ۷ مطالعه، BMD بخش دیستال رادیوس و BMD کلی بدن در ۲ مطالعه اندازه‌گیری و گزارش شد که در همه‌ی این مطالعات، افزایش

جدول ۱. مطالعات اثربخشی بالینی

BMD کل بدن	BMD تروکانتر هیپ	BMD دیستال رادیوس	BMD تروکانتر استخوان ران	BMD گردن فمور	BMD مهره‌های کمری	BMD توتال هیپ	
افزایش معنی‌دار BMD کلی در ماه ۱۲ مطالعه در گروه‌های مورد رژیم‌های درمانی ZOL (شامل ۱ mg، ۴ mg، ۲×۲ mg، ۴×۰/۵ mg) به جز در گروه مورد دریافت کننده رژیم ۰/۲۵ mg × ۴ در مقایسه با گروه دارونما (از مقدار ۰/۹ تا ۱/۳٪) گزارش شده بود (۱۱).		افزایش معنی‌دار BMD بخش دیستال رادیوس در ماه ۱۲ مطالعه در گروه‌های مورد رژیم‌های درمانی ZOL (شامل ۱ mg، ۲×۲ mg، ۴×۰/۵ mg) به جز در گروه مورد دریافت کننده رژیم ۰/۲۵ mg × ۴ در مقایسه با گروه دارونما گزارش شده بود (۱۱).	افزایش معنی‌دار BMD قسمت تروکانتر استخوان ران در هر دو گروه مورد (۵ mg × ۱ ZOL و ۲×۵ mg ZOL) در مقایسه با گروه دارونما (۱۰).	افزایش معنی‌دار BMD گردن فمور در هر دو گروه مورد (۵ mg × ۱ ZOL و ۲×۵ mg ZOL) نسبت به گروه دارونما (۱۰).	بالاتر بودن میانگین BMD مهره‌های کمری در گروه مورد ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه شاهد یک (داروی تری‌پاراتید) در کمتر از ۱۲ ماه از زمان شروع مطالعه (۹).	افزایش معنی‌دار در BMD توتال هیپ در گروه مورد ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه شاهد یک (داروی تری‌پاراتید) در همه‌ی دوره‌های زمانی مطالعه (۹).	۱۲ ماه
بالا بودن معنی‌دار BMD کلی بدن (۱/۲٪) در مقایسه با گروه دارونما در ماه ۱۲ مطالعه نشان داده شده است (P < ۰/۰۰۰۱) (۱۲).			افزایش معنی‌دار BMD قسمت تروکانتر استخوان ران در گروه مورد ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه شاهد (۹).	افزایش مشابه BMD گردن فمور در همه‌ی رژیم‌های درمانی ZOL (شامل ۱ mg، ۲×۲ mg، ۴×۰/۵ mg، ۴×۲۵ mg) که به طور معنی‌داری بالاتر از گروه دارونما بود و در گروه دارونما ۰/۴٪ نیز کاهش داشت (۱۱).	بالاتر بودن میانگین BMD مهره‌های کمری در گروه‌های مورد در همه‌ی رژیم‌های درمانی ZOL (شامل ۱ mg، ۲×۲ mg، ۴×۰/۵ mg، ۴×۰/۲ mg) در مقایسه با گروه دارونما (۴/۳ تا ۵/۱٪ بالاتر) در طی ماه ۱۲ مطالعه و عدم وجود تفاوت معنی‌دار بین رژیم‌های مختلف ZOL (P < ۰/۰۰۱۰) (۱۱).	افزایش معنی‌دار در BMD توتال هیپ از ابتدای مطالعه در مقایسه با ماه ۱۲ در هر دو گروه مورد (۱×۵ mg ZOL و ۲×۵ mg ZOL) نسبت به گروه دارونما (P < ۰/۰۰۰۱) (۱۰).	
					افزایش معنی‌دار BMD مهره‌های کمری بعد از ۱۲ ماه در گروه مورد ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه شاهد (آلدرونیت ۷۰) (۴/۸٪ بالاتر) (در گروه ITT مطالعه) (P < ۰/۰۰۰۱) و عدم معنی‌دار بودن از ابتدای مطالعه تا قبل از ماه ۱۲ (۱۳).	میانگین درصد تغییرات بالاتر در BMD توتال هیپ در ماه ۱۲ مطالعه در گروه مورد ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه دارونما (P < ۰/۰۰۰۱) (۱۲).	
					افزایش معنی‌دار BMD مهره‌های کمری در ماه ۱۲ مطالعه در مقایسه با ابتدای مطالعه در هر دو گروه مورد (۱×۵ mg ZOL و ۲×۵ mg ZOL) نسبت به گروه دارونما (P < ۰/۰۰۱۰) (۱۰).		

جدول ۱. مطالعات اثربخشی بالینی (ادامه)

BMD کلی بدن	BMD تروکانتر هیپ	BMD دبستال رادیوس	BMD تروکانتر استخوان ران	BMD گردن فمور	BMD مهره‌های کمری	BMD توتال هیپ
					پایین‌تر بودن BMD مهره‌های کمری در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد ۲ (ZOL + TPT) در دوره‌های زمانی مطالعه (طی ۱۲ ماه) (۹).	
			افزایش معنی‌دار BMD قسمت تروکانتر استخوان ران در ماه ۲۴ نسبت به ابتدای مطالعه در هر دو گروه مورد (۱ × ۵ mg ZOL و ۲ × ۵ mg ZOL) نسبت به گروه دارونما (۱۰).	افزایش BMD گردن فمور در زنان هر دو گروه مورد (۱ × ۵ mg ZOL و ۲ × ۵ mg ZOL) در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار بود (۱۰).	افزایش معنی‌دار در BMD مهره‌های کمری در هر دو گروه مورد (۱ × ۵ mg ZOL و ۲ × ۵ mg ZOL) در مقایسه با گروه دارونما (P < ۰/۰۰۱۰) (۱۰).	افزایش معنی‌دار در BMD توتال هیپ از ابتدای مطالعه در مقایسه با ماه ۲۴ در هر دو گروه مورد (۱ × ۵ mg ZOL و ۲ × ۵ mg ZOL) نسبت به گروه دارونما (P < ۰/۰۰۰۱) (۱۰).  وجود تفاوت معنی‌دار در BMD توتال هیپ در مقایسه با گروه دارونما (P < ۰/۰۰۰۱) اما مدرکی دال بر این که با تفاوت در زمان مطالعه (ماه‌های ۱۲ و ۲۴) تأثیر ZOL متفاوت است، وجود نداشت (P < ۰/۹۷۰۰ < P < ۰/۱۹۰۰) (۱۲).
	افزایش معنی‌دار در BMD توتال هیپ در گروه مورد ZOL ۵ mg در مقایسه با گروه دارونما (۶/۰۲٪) (۱۱).	افزایش معنی‌دار در BMD قسمت تروکانتر استخوان هیپ در ماه ۳۶ افزایش معنی‌داری در گروه مورد نسبت به گروه شاهد (دارونما) داشت (۱۴).	وجود تفاوت میانگین معنی‌دار در BMD قسمت تراپیکولار تروکانتر استخوان ران در مقایسه با گروه دارونما در ماه ۳۶ مطالعه (۱۴).	افزایش ۵/۰۶ درصدی در BMD گردن فمور در افراد گروه مورد ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه دارونما (۱۱).	افزایش BMD مهره‌های کمری به میزان ۶/۷٪ در گروه مورد ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه دارونما (۱۱).	افزایش معنی‌دار در BMD توتال هیپ در گروه مورد ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه دارونما (۶/۰۲٪) (۱۱).

جدول ۱. مطالعات اثربخشی بالینی (ادامه)

BMD کلی بدن	BMD تروکانتر هیپ	BMD دپستال رادیوس	BMD تروکانتر استخوان ران	BMD گردن فمور	BMD مهره‌های کمری	BMD توتال هیپ
	<p>بالتر بودن BMD توتال هیپ در گروه مورد یک یعنی زنان ۷۵ ساله و بالاتر مبتلا به پوکی استخوان در مقایسه با گروه دارونما (P &lt; ۰/۰۰۱۰) (۱۵).</p> <p>وجود تفاوت میانگین معنی‌دار در BMD قسمت اینتگرال و تراپکولار توتال هیپ در مقایسه با گروه دارونما (P &lt; ۰/۰۰۰۱) (۱۴).</p>			<p>افزایش معنی‌دار BMD گردن فمور در گروه مورد یک یعنی زنان ۷۵ ساله و بالاتر مبتلا به پوکی استخوان در مقایسه با گروه دارونما (۱۵).</p> <p>افزایش معنی‌دار BMD گردن فمور در همه‌ی زیر گروه‌های مطالعه (گروه سنی، نژاد، قاره، وضعیت مصرف سیگار، وضعیت BMD گردن فمور، وزن، BMI، کاهش قد، BMD کلی هیپ، وضعیت مصرف قلی بیوفسفونات‌ها و شفافیت کراتینین) در مقایسه با گروه شاهد (۱۷).</p> <p>افزایش معنی‌دار BMD قسمت تراپکولار استخوان گردن فمور با هر دو روش اندازه‌گیری BMD یعنی DXA و QCT (۱۴).</p> <p>افزایش BMD گردن فمور در گروه مورد دو یعنی زنان کمتر از ۷۵ سال مبتلا به پوکی استخوان در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار نبود (۱۵).</p> <p>افزایش BMD قسمت کورتیکال استخوان گردن فمور در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار نبود (۱۴).</p>	<p>وجود تفاوت معنی‌دار در میانگین BMD مهره‌های کمری بین گروه مورد ۵ mg ZOL و گروه دارونما (تفاوت بین دو گروه ۶/۹۸) (P &lt; ۰/۰۰۰۱) (۱۴).</p>	<p>بالتر بودن BMD توتال هیپ در گروه مورد یک یعنی زنان ۷۵ ساله و بالاتر مبتلا به پوکی استخوان در مقایسه با گروه دارونما (P &lt; ۰/۰۰۱۰) (۱۵).</p> <p>وجود تفاوت میانگین معنی‌دار در BMD قسمت اینتگرال و تراپکولار توتال هیپ در مقایسه با گروه دارونما (P &lt; ۰/۰۰۰۱) (۱۴).</p>

BMD: Bone mineral density; ZOL: Zoledronic acid; BMI: Body mass index; QCT: Quantitative computed tomography analysis; DXA: Dual energy X-ray absorptiometry



ZOL (گروه مورد) در مقایسه با گروه دارونما در طی ۳۶ ماه مطالعه مشاهده شد (۱۷).

اندازه‌گیری شکستگی‌های مهره‌ای، هر نوع شکستگی کلینیکی، شکستگی‌های مهره‌ای کلینیکی در ۱۲ در ۳ مطالعه انجام شده بود:

- رادیوگرافی ستون فقرات در ابتدای مطالعه و ۱۲ ماه بعد از آن، هیچ شکستگی در استخوان‌های مهره در طول مطالعه نشان نداد و هیچ موردی از شکستگی استخوان‌های غیر مهره‌ای در گروه مورد دریافت کننده‌ی  $2 \times 0.25 \text{ mg ZOL}$  رخ نداد؛ در حالی که دو مورد شکستگی استخوان‌های غیر مهره‌ای در گروه مورد دریافت کننده‌ی  $1 \times 4 \text{ mg ZOL}$  و یک مورد شکستگی استخوان‌های غیر مهره‌ای در هر یک از رژیم‌های دیگر مورد ( $2 \times 2 \text{ mg}$ ،  $2 \times 0.25 \text{ mg}$  و  $4 \times 0.5 \text{ mg}$ ) در طی ۱۲ ماه رخ داد (۱۱).

- هر نوع شکستگی کلینیکی و شکستگی‌های مهره‌ای کلینیکی در طی ۱۲ ماه در گروه مورد زنان ۷۵ ساله و بالاتر دریافت کننده‌ی  $5 \text{ mg ZOL}$  در مقایسه با گروه دارونما کاهش معنی‌داری داشت (۱۵).

در ۲ مطالعه نیز بروز شکستگی‌های کلینیکی و بروز شکستگی غیر مهره‌ای معنی‌دار نبود:

- بروز شکستگی‌های کلینیکی در گروه شاهد یک (درمان ترکیبی) در مقایسه با گروه مورد ZOL در طی ۱۲ ماه به طور معنی‌داری پایین‌تر بود (۹).

- بروز شکستگی غیر مهره‌ای در طی ۱۲ ماه در گروه مورد زنان ۷۵ ساله و بالاتر دریافت کننده‌ی  $5 \text{ mg ZOL}$  در مقایسه با گروه دارونما پایین‌تر بود، اما این اختلاف معنی‌دار نبود (۱۵).

اندازه‌گیری شکستگی‌های مهره‌ای، هر نوع شکستگی کلینیکی، شکستگی‌های مهره‌ای کلینیکی در

- خطر شکستگی هیپ در طی سه سال مطالعه (۳۶ ماه) در یکی از زیر گروه‌های مطالعه در گروه مورد (گروهی که سابقه‌ی مصرف بیس فسفونات‌ها را داشتند) در مقایسه با گروه دارونما معنی‌دار نبود (۱۶).

با جمع‌بندی نتایج حاصل از مطالعات ذکر شده، می‌توان گفت کاهش معنی‌دار بروز شکستگی استخوان هیپ در گروه‌های مورد در مقایسه با گروه شاهد گزارش شده است؛ به جز در دو گروه مورد شامل زنان ۷۵ ساله و بالاتر و گروهی که سابقه‌ی مصرف بیس فسفونات‌ها را داشتند.

شکستگی‌های مهره‌ای، تمام شکستگی‌های کلینیکی، شکستگی‌های مهره‌ای کلینیکی و شکستگی‌های مورفومتریکی مهره‌ای

شکستگی‌های مورفومتریکی مهره‌ای در ۲ مطالعه اندازه‌گیری شده بود که در هر ۲ مطالعه، شکستگی‌های مورفومتریکی مهره‌ای در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کاهش داشت. شکستگی‌های مورفومتریکی مهره‌ای در ماه‌های مختلف شامل ماه‌های ۱۲، ۲۴ و ۳۶ اندازه‌گیری و گزارش شده بود؛ به طوری که ۶۰ درصد کاهش در شکستگی‌های مورفومتریکی مهره‌ای در سال اول مطالعه (ماه ۱۲) ( $3/7$  درصد در گروه دارونما در مقایسه با  $1/5$  درصد در گروه مورد  $5 \text{ mg ZOL}$ ) و  $7/7$  درصد در گروه دارونما در مقایسه با  $2/2$  درصد در گروه مورد  $5 \text{ mg ZOL}$ ) و  $7/0$  درصد کاهش در ماه ۳۶ مطالعه ( $10/9$  درصد در گروه دارونما در مقایسه با  $3/3$  درصد در گروه مورد  $5 \text{ mg ZOL}$ ) گزارش گردیده است (۱۱).

کاهش معنی‌دار شکستگی‌های مورفومتریکی مهره‌ای در جمعیت PINP دریافت کننده‌ی  $5 \text{ mg}$

ماه ۳۶ در ۴ مطالعه انجام شده بود:

- شکستگی مهره‌ای (۲۵ درصد)، هر نوع شکستگی کلینیکی (۳۳ درصد) و شکستگی مهره‌ای کلینیکی (۷۷ درصد) در گروه مورد ZOL ۵ mg در مقایسه با گروه دارونما کاهش معنی‌داری داشت (۱۱).

- بروز هر نوع شکستگی کلینیکی، شکستگی‌های مهره‌ای و غیر مهره‌ای کلینیکی در گروه مورد زنان ۷۵ ساله و بالاتر دریافت‌کننده‌ی ZOL ۵ mg در مقایسه با گروه دارونما به طور معنی‌داری پایین‌تر بود (۱۵).

- شکستگی‌های کلینیکی، شکستگی غیر مهره‌ای و شکستگی مهره‌ای کلینیکی در جمعیت PINP دریافت‌کننده‌ی ZOL ۵ mg (گروه مورد) در مقایسه با گروه دارونما کاهش معنی‌داری داشت (۱۷).

- خطر شکستگی مهره‌ای در همه‌ی زیر گروه‌های مطالعه (گروه سنی، نژاد، قاره، وضعیت مصرف سیگار، وضعیت BMD گردن فمور، وزن، BMI، کاهش قد، BMD کلی هیپ، وضعیت مصرف قبلی بیوفسفونات‌ها و شفافیت کراتینین) در مقایسه با گروه شاهد، کاهش معنی‌داری داشت (۱۶).

- خطر شکستگی‌های غیر مهره‌ای در همه‌ی زیر گروه‌های مطالعه (گروه سنی، نژاد، قاره، وضعیت مصرف سیگار، وضعیت BMD گردن فمور، وزن، BMI، کاهش قد، BMD کلی هیپ، وضعیت مصرف قبلی بیوفسفونات‌ها و شفافیت کراتینین) در مقایسه با گروه شاهد کاهش داشت (۱۶).

- تفاوت معنی‌دار بین گروهی در مورد خطر شکستگی مهره‌ای برای زیر گروه‌های سن، BMI و

شفافیت کراتینین مشاهده شد که ZOL در زنان کم سن‌تر (کمتر از ۷۰ سال)، زنانی که اضافه وزن داشتند یا چاق بودند و زنان با شفافیت کراتینین بالا (۶۰ ml/min) اثر بیشتری داشت (۱۶).

- در عین حال، خطر شکستگی غیر مهره‌ای در طی ۳۶ ماه مطالعه در مصرف‌کنندگان ZOL در مقایسه با گروه دارونما در زیر گروهی که سابقه‌ی درمان با بیوفسفونات‌ها را داشتند، کاهش نیافت (۱۶). در مورد شکستگی غیر مهره‌ای نیز تفاوت معنی‌دار بین گروهی در زیر گروه سن، BMI و شفافیت کراتینین در گروه مورد ZOL در مقایسه با گروه دارونما گزارش نشد (۱۶).

## ۲- نشانگرهای ترناور (زاد و مرگ) استخوان

اندازه‌گیری نشانگرهای ترناور استخوان در ۸ مطالعه، در دوره‌های زمانی مختلف شامل ماه‌های ۱، ۳، ۱۲، ۲۴ و ۳۶، مورد اندازه‌گیری قرار گرفته بود؛ به طوری که نتایج سنجش این نشانگرها در طی مدت زمان زیر ۶ ماه در ۴ مطالعه که در هر ۴ مطالعه کاهش در سطح این نشانگرها گزارش شده بود:

- کاهش نشانگر B-CTX در گروه درمان با ZOL به پایین‌ترین مقدار خود در طی ماه اول (۴ هفته) و عدم تغییر این نشانگر در گروه شاهد (تری‌پاراتید) و اختلاف معنی‌دار بین گروه مورد ZOL ۵ mg با گروه شاهد در سطح این نشانگر در دوره‌های زمانی (ماه‌های ۳ و ۶) مطالعه، کاهش نشانگر PINP در گروه مورد ZOL در طی ماه دوم مطالعه مشاهده گردید (۹).

- در میانه‌ی مقادیر نشانگر B-CTX (Beta-Crosslaps) (۸۳-۶۵ درصد) و N-TP ادرار (میزان کراتینین) (۶۹-۵۰ درصد) در طی یک ماه بعد

از مطالعه کاهش معنی‌داری مشاهده شد و تغییر معنی‌داری در گروه دارونما که کاهش نشانگرهای

ترناور استخوان وابسته به دوز استفاده شده‌ی ZOL بود (۲ × ۲ mg، ۴ × ۰/۲۵ mg، ۴ × ۰/۵ mg) به ویژه در ماه سوم مطالعه مشاهده نگردید (۱۱).

کاهش معنی‌دار در مقدار نشانگر B-CTX در گروه مورد ۵ mg ZOL در مقایسه با گروه شاهد دو (تری‌پاراتید) (۹).

در سطوح نشانگرهای بیوشیمیایی از ابتدای مطالعه تا ماه سوم مطالعه در گروه مورد ZOL و بازگشت آن به سطوح ابتدای مطالعه در طی ماه ششم مطالعه کاهش معنی‌داری مشاهده شد (۱۳).

میزان کاهش B-CTX (۵۲-۴۹ درصد) در رژیم‌های مختلف (۲ × ۲ mg ZOL، ۴ × ۰/۲۵ mg، ۴ × ۰/۵ mg) در مقایسه با ۸ کاهش در گروه دارونما و کاهش ۶۵-۵۴ درصدی در میزان u-NTP در افزایش ۳ درصدی در گروه دارونما که این نشانگرها در همه‌ی رژیم‌های ZOL تفاوت معنی‌داری با گروه دارونما داشت، اما اختلاف معنی‌داری بین رژیم‌های مختلف ZOL وجود نداشت (۱۱).

کاهش قابل توجه نشانگر جذب استخوان طی ۳ ماه پس از آغاز مطالعه که برای B-CTX ۸۶ درصد و برای N-TX (N-terminal telopeptides) ۵۹ درصد پایین‌تر از مقادیر آن در گروه دارونما بود. همچنین نشانگرهای تشکیل استخوان PINP و استئوکلسین ۶۶ درصد و ۴۹ درصد پایین‌تر از سطوح آن در گروه دارونما در ماه سوم مطالعه گزارش شد (۱۳).

سطح N-TX و B-CTX در گروه مورد ZOL ۱۶ درصد و ۱۵ درصد افزایش یافت و در گروه شاهد آلدرونیت ۳ درصد و ۱۸ درصد کاهش داشت (۱۳).

کاهش نشانگرهای ترناور استخوان B-CTX در ماه اول و PINP و ALP (Alkaline phosphatase) در ماه سوم که میانگین کاهش ۸۶ درصد، ۸۰ درصد و ۴۵ درصد برای گروه مورد ۱ × ۵ mg ZOL و ۸۵ درصد، ۷۸ درصد و ۴۸ درصد برای گروه مورد ۲ × ۵ mg ZOL گزارش شد. این سطوح در طی ماه‌های ۶ و ۱۲ مطالعه به سطح مقادیر آن در زنان مرجع غیر یائسه رسید و در آن سطح باقی ماند و در گروه دارونما، این مقادیر نزدیک مقادیر ابتدای مطالعه باقی ماند (۱۰).

مقدار نشانگرهای B-CTX و N-TX ۶۴ و ۴۳ درصد از مقادیر آن در گروه دارونما پایین‌تر بود (۱۲).

نشانگرهای PINP و استئوکلسین در طی اولین سال بعد از درمان با ZOL کاهش یافت و به میزان ۳۷ و ۴۵ درصد پایین‌تر از سطوح آن در گروه دارونما بود (۱۲).

اندازه‌گیری این نشانگرها در ماه ۱۲ در ۶ مطالعه انجام شده بود که در ۵ مطالعه کاهش در سطح این نشانگرها گزارش شد:

بعد از تزریق دوم ZOL در ماه ۱۲، سطح نشانگرهای ترناور استخوان در گروه مورد ۲ × ۵ mg ZOL به طور معنی‌داری کاهش یافت، اما در گروه مورد ۱ × ۵ mg ZOL به آهستگی شروع به افزایش نمود و به سطح زنان مرجع غیر یائسه رسید (۱۰).

اندازه‌گیری این نشانگرها در ماه ۲۴ در ۲ مطالعه

کاهش قابل توجه در مقادیر نشانگرهای

دارونما در طی ۳۶ ماه مطالعه، به نسبت ثابت باقی ماند. در مقابل، در گروه مورد ZOL کاهش قابل توجهی در مقادیر B-CTX، PINP و ALP ایجاد شد که به طور معنی داری پایین تر از گروه دارونما بود (در همه‌ی دوره‌های زمانی مطالعه یعنی ماه‌های ۱۲، ۲۴ و ۳۶) (۱۷).

- ۳۶ ماه درمان با ZOL کاهش در نشانگرهای ترناور استخوان شامل ۵۱ درصد کاهش در B-CTX، ۳۰ درصد کاهش در ALP و ۵۶ درصد کاهش در PINP بود (۱۷).

- میانگین مقدار نشانگرهای PINP و استئوکلسین ۶۶ درصد و ۴۹ درصد پایین تر از مقادیر آن در گروه دارونما در طی سال سوم مطالعه گزارش شد (۱۲).

با جمع بندی نتایج حاصل از مطالعات مختلف، می توان نتیجه گیری نمود که نشانگرهای ترناور استخوان در گروه‌های مورد ZOL در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی داری داشت و در مطالعاتی که افزایش پس از مدتی از درمان را گزارش نموده اند، این افزایش تا سطحی بوده است که به مقادیر این نشانگرها در زنان مرجع غیر یائسه رسیده است.

### ۳- عوارض

عوارض دارویی در ۷ مطالعه به شرح ذیل گزارش شده بود:

پنج عارضه‌ی شایع در ۳ روز اول پس از تزریق در مطالعه‌ی HORIZON شامل تب ۱/۱۶ درصد در گروه ZOL نسبت به ۲/۱ درصد در گروه دارونما، درد عضلانی ۹/۵ درصد در گروه ZOL نسبت به ۱/۷ درصد در گروه دارونما، علائم شبه آنفلونزا ۷/۸ درصد در گروه ZOL نسبت به ۱/۶ درصد در گروه دارونما، سردرد ۷/۱ درصد در گروه ZOL

انجام شده بود که در دو گروه کاهش در سطح این نشانگرها و در یک گروه افزایش سطح این نشانگرها گزارش شده بود:

- در سال دوم مطالعه مقدار میانگین در گروه مورد ZOL حداقل ۳۷ درصد پایین تر از مقادیر آن در گروه دارونما باقی ماند (۱۲).

- هر سه نشانگر ترناور استخوان B-CTX، PINP و ALP در گروه مورد  $2 \times 5$  mg ZOL در مقایسه با گروه مورد  $2 \times 5$  mg ZOL و گروه دارونما به طور معنی داری پایین تر بود (۱۰).

ارزیابی تغییرات بین ماه‌های ۱۲ و ۲۴ مطالعه نشان داد که افزایش معنی داری در ماه ۱۲ در همه‌ی نشانگرهای زیستی فقط در گروه  $1 \times 5$  mg ZOL ایجاد گردید (۱۰).

میانگین مقادیر همه‌ی نشانگرهای ترناور استخوان در گروه دارونما در طی ۲ سال ثابت ماند (۱۲).

اندازه گیری نشانگرهای ترناور استخوان در ماه ۳۶ در ۴ مطالعه انجام شده بود که در هر ۴ مطالعه، کاهش در سطح این نشانگرها گزارش شده بود:

- همه‌ی نشانگرهای ترناور استخوان در گروه مورد  $5$  mg ZOL در مقایسه با گروه دارونما شامل B-CTX (۵۹ درصد)، ALP (۳۰ درصد) و PINP (۵۸ درصد) نسبت به گروه دارونما کاهش معنی دار داشت (۱۱).

- همه‌ی نشانگرهای ترناور استخوان (B-CTX، BSAP و PINP) به طور معنی داری در گروه مورد ZOL نسبت به گروه دارونما در هر دو گروه مطالعه یعنی زنان یائسه‌ی کمتر از ۷۵ سال و همین طور زنان یائسه‌ی ۷۵ سال و بالاتر، پایین تر بود (۱۵).

- همه‌ی نشانگرهای ترناور استخوان در گروه

مقایسه با ۲۱/۴ درصد در گروه آلدرونات گزارش کردند. بیشترین عوارض در ۳ روز اول بعد از تزریق در گروه ZOL سردرد (۱۲/۴ درصد)، درد مفاصل (۵/۳ درصد) و خستگی و کوفتگی (۵/۳ درصد) بود. بعد از ۳ روز به طور کلی بروز عوارض جانبی بین دو گروه درمان ZOL و آلدرونات قابل مقایسه بود (ZOL = ۷۷/۹ و آلدرونات = ۷۳/۲). ۱۲ بیمار گروه ZOL و ۱۱ بیمار گروه آلدرونات دچار عوارض جانبی جدی شدند (۱۳).

در هیچ یک از شرکت کنندگان در مطالعه‌ی استئوپروزیس استخوان فک، فیبریلاسیون دهلیزی، التهاب چشمی و نشانه‌های هایپوکسمی ایجاد نشد. ۵ شکستگی در ۵ بیمار که سه مورد در گروه ZOL و دو مورد در گروه دارونما رخ داد (۱۲).

بروز عوارض جانبی در بین تمام گروه‌های مورد مطالعه (ZOL ۱ × ۵ mg، ZOL ۲ × ۵ mg و دارونما) مشابه بود (۹۳/۹، ۹۵/۶ و ۹۲/۱ درصد در گروه‌های ZOL ۱ × ۵ mg، ZOL ۲ × ۵ mg و دارونما). شایع‌ترین عوارض جانبی پس از تزریق شامل درد، تب، لرز، درد عضلانی و تهوع و استفراغ بود. این علائم در ۲۰-۸ گروه تحت درمان با ZOL و حدود ۲ درصد در گروه دارونما اتفاق افتاد (۱۰).

#### ۴- ترجیح بیمار

در بین ۲۲۱ بیماری که به پرسش‌نامه‌ی ترجیح بیمار پاسخ دادند، تزریق سالیانه‌ی ZOL به طور کلی توسط ۷۸/۷ درصد بیماران و یک کپسول آلدرونات در هفته، توسط ۹ درصد افراد ترجیح داده شد. هر دو درمان که نتایج در هر دو گروه درمان مشابه بوده است، توسط ۱۱/۸ درصد بیماران مورد توجه قرار گرفت (۱۳).

نسبت به ۲/۳ درصد در گروه دارونما، درد مفصلی ۶/۳ درصد در گروه ZOL نسبت به ۲ درصد در گروه دارونما گزارش شد که این عوارض در ۳۱/۶ درصد افراد دریافت کننده‌ی ZOL بعد از اولین تزریق، ۶/۶ درصد بعد از دومین تزریق و ۲/۸ درصد بعد از سومین تزریق ZOL اتفاق می‌افتد (۱۱).

بروز عوارض در ۳ روز اول پس از تزریق دارو در هر دو گروه مورد (زنان زیر ۷۵ سال و زنان بالای ۷۵ سال) نسبت به گروه دارونما بالاتر بوده است (۱۵).

میزان عوارض جانبی در گروه مورد ZOL و گروه شاهد یک (ZOL + تری‌پاراتید) ۹۱/۲ درصد و در گروه شاهد دو (تری‌پاراتید) ۸۵/۴ درصد گزارش شده است. میزان عوارض جانبی در ۳ روز اول پس از تزریق در گروه شاهد یک ۶۸/۶ درصد در گروه مورد ZOL ۵۸/۴ درصد و در گروه شاهد دو، ۲۷ درصد بوده است. با این وجود، عوارض بعد از ۳ روز بین سه گروه مطالعه قابل مقایسه بود (۸۴/۷، ۸۷/۶ و ۸۴/۷ درصد) (۹).

میزان عوارض جانبی در همه‌ی گروه‌های درمانی مطالعه مشابه بود. با این وجود، عوارض جانبی مرتبط با درمان به طور معنی‌داری در گروه ZOL نسبت به گروه دارونما شایع‌تر بوده است (۶۷-۴۵ درصد در مقایسه با ۲۷ درصد). در گروه ZOL بیشترین عوارض جانبی عوارضی از قبیل دردهای اسکلتی-عضلانی، تهوع، استفراغ و تب بود. بیشتر این عوارض در اولین بار استفاده از دارو رخ داد (۱۱).

درصد بیماران گزارش کننده‌ی عوارض جانبی در هر دو گروه مشابه بود: ۸۶/۷ درصد در گروه ZOL و ۸۰/۴ درصد در گروه آلدرونات. ۳۶/۳ درصد بیماران عوارض جانبی را ظرف ۳ روز بعد از تزریق در گروه ZOL

**۵- کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی HRQL**

در یک مطالعه با عنوان درمان پوکی استخوان در دوران بعد از یائسگی زنان و کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی (Health-related quality of life) HRQL به بررسی تأثیر مصرف زولدرونیک اسید در طی دوره‌ی سه ساله‌ی مطالعه بر کیفیت زندگی زنان یائسه در ۵ حیطه شامل علائم کلی (درد، درد مداوم)، عملکرد فیزیکی (حمل کردن، بلندکردن)، فعالیت‌های روزانه‌ی زندگی (کارهای منزل، کشیدن جاروبرقی)، عملکرد عاطفی (ترس از شکستگی، ترس از سقوط و افتادن)، اوقات فراغت (مسافرت، تعطیلات) پرداخته شده است (۴۶). در سال اول مطالعه، تفاوت معنی‌داری بین گروه مورد ZOL ۵ mg در مقایسه با گروه دارونما در حیطه‌های درد و درد مداوم و حیطه‌ی تعطیلات، در سال دوم مطالعه در حیطه‌ی حمل کردن و در سال سوم مطالعه در حیطه‌های درد و درد مداوم و عملکرد عاطفی گزارش شده است (۱۸).

**تغییر در HRQL بعد از بروز شکستگی در گروه درمان**

- در حیطه‌ی علائم کلی، درد و درد مداوم در سال اول مطالعه، اختلاف معنی‌داری در گروه ZOL در مقایسه با گروه دارونما وجود داشت.

- منافع معنی‌داری در افراد گروه دریافت‌کننده‌ی ZOL در حیطه‌ی عملکرد فیزیکی (حمل کردن و بلندکردن) در سال اول مطالعه مشاهده گردید و در سال دوم مطالعه، در حیطه‌ی عملکرد فیزیکی (حمل کردن) نیز این گونه بود.

- به صورت کلینیکی کاهش مرتبط در گروه ZOL در حیطه‌ی فعالیت‌های روزانه‌ی زندگی شامل کارهای خانه و کشیدن جاروبرقی مشاهده شد که از

نظر آماری در سال اول برای کارهای خانه ( $P = ۰/۰۱۵۵$ ) و در سال دوم برای حیطه‌ی فعالیت‌های روزانه‌ی زندگی ( $P = ۰/۰۲۳۶$ ) و در سال سوم برای کشیدن جاروبرقی ( $P = ۰/۰۰۹۶$ ) معنی‌دار بود.

- در پایان مطالعه، در حیطه‌ی فعالیت‌های روزانه‌ی زندگی و کشیدن جاروبرقی و در سال دوم در ترس از سقوط و افتادن، تفاوت معنی‌داری در گروه ZOL مشاهده شد.

**تغییر در HRQL بعد از بروز شکستگی مورفومتريک، شکستگی غیر مهره‌ای یا شکستگی کلینیکی**

- در شکستگی مهره‌ای مورفومتريک تفاوت معنی‌داری در گروه ZOL در حیطه‌ی علائم عمومی شامل درد و درد مداوم وجود داشت.

- در حیطه‌ی عملکرد فیزیکی (بلند کردن) و حیطه‌ی عملکرد عاطفی شامل ترس از شکستگی و ترس از سقوط و افتادن تفاوت معنی‌داری در گروه ZOL وجود داشت، اما در حیطه‌ی فعالیت‌های روزانه‌ی زندگی و حیطه‌ی اوقات فراغت این گونه نبود.

- برای شکستگی غیر مهره‌ای، تفاوت معنی‌داری در گروه ZOL در حیطه‌ی عملکرد فیزیکی (حمل کردن) وجود داشت. در سایر حیطه‌ها تفاوت معنی‌داری بین گروه ZOL و گروه دارونما وجود نداشت.

- برای تمام شکستگی‌های کلینیکی تفاوت معنی‌داری در گروه ZOL در حیطه‌ی عملکرد فیزیکی (حمل کردن و بلند کردن) و حیطه‌ی علائم عمومی وجود داشت، اما در سایر حیطه‌ها این گونه نبود (۱۸).

- در مطالعه‌ای به تعیین اثر زولدرونیک اسید

کردند ( $P = 0/0180$ ).

زنان با شکستگی مهره‌ای شایع در ابتدای مطالعه در گروه ZOL همچنین درد پشت متوسط تا شدید ۱۵ روز کمتر را گزارش کردند ( $P = 0/0730$ ) و ۴ روز کمتر درد شدید تا وخیم پشت را گزارش کردند ( $P = 0/3100$ )، اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. با این وجود، زنان گروه ZOL ۷ روز یا بیشتر درد پشت متوسط تا شدید را ۷ درصد کمتر گزارش کردند ( $P = 0/0260$ ).

به طور کلی، تعداد روزهای همراه با هر گونه درد پشت در زنانی که شکستگی مهره‌ای شایع در ابتدای مطالعه نداشتند، کمتر بود ( $P = 0/0360$ ). در بین این زنان بدون شکستگی مهره‌ای در ابتدای مطالعه، زنان گروه ZOL به طور متوسط تعداد روزهای کمتر با درد پشت را گزارش کردند، اما اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P = 0/2100$ ).

### محدودیت فعالیت و استراحت در تخت به علت

#### درد پشت

زنان گروه ZOL محدودیت فعالیت به علت درد پشت را به طور متوسط ۶۱ روز گزارش کردند؛ در مقایسه با زنان گروه دارونما که ۷۲ روز گزارش کردند ( $P = 0/0020$ ).

خطر نسبی ۷ روز یا بیشتر محدودیت فعالیت به علت درد پشت، در زنان گروه ZOL در مقایسه با گروه دارونما ۰/۹۴ بود.

زنان با شکستگی مهره‌ای شایع در گروه ZOL ۱۴ روز کمتر محدودیت ناشی از درد پشت را در مقایسه با گروه دارونما گزارش کردند ( $P = 0/0040$ ) و ۷ روز یا بیشتر محدودیت فعالیت به علت درد پشت، ۷ درصد کمتر بود ( $P = 0/0890$ ).

بر روی تعداد روزهای همراه با درد پشت و روزهای همراه با ناتوانی ناشی از درد پشت یا شکستگی در زنان یائسه‌ی مبتلا به پوکی استخوان پرداخته شده است (۱۹).

#### درد پشت

در پایان سال سوم مطالعه، ۵۶/۶ درصد زنان گروه ZOL و ۵۹/۵ درصد زنان گروه دارونما درد پشت را گزارش نمودند ( $P = 0/0140$ ). میانگین تعداد روزهای همراه با هر گونه درد پشت متوسط یا بد و شدید و وخیم در زنان گروه ZOL در مقایسه با گروه دارونما پایین‌تر بود. برای مثال، زنان درمان شده با ZOL ۱۸ روز کمتر درد پشت را در مقایسه با گروه دارونما گزارش کردند. درصد زنانی که ۷ روز یا بیشتر از ۷ روز هر نوع درد پشت را تجربه کردند، در هر دو گروه (ZOL و دارونما) بالا بود. با این وجود، زنان گروه ZOL حدود ۶ درصد کمتر این درد را تجربه کردند ( $P = 0/0200$ ). زنان گروه ZOL ۱۵ روز کمتر درد پشت متوسط تا شدید را در مقایسه با گروه دارونما تجربه کردند ( $P = 0/0150$ ).

تفاوت معنی‌داری در تعداد روزهای با درد پشت شدید یا وخیم در گروه درمان با ZOL وجود نداشت. ۵ درصد زنان گروه ZOL کمتر از ۷ روز یا بیشتر درد پشت متوسط تا شدید را گزارش کردند ( $P = 0/0490$ ) و ۸ درصد آنان، کمتر از ۷ روز یا بیشتر درد پشت شدید یا وخیم را گزارش کردند ( $P = 0/0590$ ).

زنان با شکستگی مهره‌ای شایع در ابتدای مطالعه در گروه ZOL به طور متوسط ۱۹ روز کمتر درد پشت را گزارش کردند ( $P = 0/0359$ ) و ۷ روز یا بیشتر درد پشت را در مقایسه با گروه دارونما گزارش



فعالیت به دنبال یک شکستگی را ۳۳ درصد کمتر در مقایسه با زنان گروه دارونما گزارش کردند ( $P < 0/0001$ ).

نتایج مشابهی در زنان با یا بدون شکستگی مهره‌ای شایع وجود داشت. زنان با یا بدون شکستگی مهره‌ای شایع در گروه ZOL ۴۱ درصد بودند و ۷ روز یا بیشتر استراحت در تخت بعد از شکستگی را ۴۲ درصد گزارش کردند ( $P < 0/0122$ ) و ۷ روز یا بیشتر محدودیت فعالیت بعد از یک شکستگی را ۳۶ درصد ( $P < 0/0001$ ) و ۲۵ درصد ( $P < 0/0296$ ) کمتر گزارش کردند.

#### آنالیز چند متغیره

زنان گروه ZOL ۱۰ درصد کمتر ۷ روز یا بیشتر درد پشت را در مقایسه با گروه دارونما گزارش کردند ( $P < 0/0010$ ) که مستقل از سن، داشتن درد پشت در ابتدای مطالعه، شکستگی مهره‌ای شایع، میزان BMD توتال هیپ و نداشتن شکستگی مورفومتریک یا شکستگی بالینی مهره‌های کمری بود.

زنان گروه ZOL ۲۷ درصد کمتر روز یا بیشتر استراحت در تخت و روزهای همراه با محدودیت فعالیت را در مقایسه با گروه دارونما گزارش کردند ( $P < 0/0010$ )؛ که این نتایج به داشتن یا نداشتن شکستگی مهره‌ای در طول مطالعه وابسته نبود.

بین زنانی که بروز شکستگی بالینی یا شکستگی مورفومتریک مهره‌ای را نداشتند، تفاوتی در تعداد روزهای همراه با درد پشت ( $P < 0/5800$ ) و روزهای با محدودیت فعالیت ناشی از درد پشت ( $P < 0/2300$ ) یا روزهای استراحت در تخت ناشی از درد پشت ( $P < 0/9700$ ) در گروه درمان وجود نداشت.

در متوسط تعداد یا درصد زنان گزارش کننده‌ی ۷ روز یا بیشتر محدودیت فعالیت به علت درد پشت، بین زنانی که شکستگی مهره‌ای شایع در زمان ورود به مطالعه نداشتند، اختلافی وجود نداشت.

به طور کلی، متوسط تعداد روزهای استراحت در تخت ناشی از درد پشت در هر دو گروه مورد و شاهد پایین بود و همان‌طور که انتظار می‌رفت، در بین زنان با شکستگی مهره‌ای شایع در ابتدای مطالعه، بالاتر بود.

متوسط تعداد روزهای استراحت در تخت ناشی از درد پشت، تفاوتی در گروه‌های مورد و شاهد نداشت. زنان دارای شکستگی مهره‌ای شایع که در گروه ZOL بودند، ۷ روز یا بیشتر استراحت در تخت ناشی از درد پشت را کمتر تجربه کردند، اما این مشاهدات معنی‌دار نبودند ( $P = 0/0720$ ).

#### ناتوانی ناشی از شکستگی

در طی مدت بیش از ۳ سال کارآزمایی، ۳۱۶ زن در گروه ZOL و ۴۶۶ زن در گروه دارونما، یک شکستگی کلینیکی را گزارش کردند. بروز تجمعی تجربه‌ی ۷ روز یا بیشتر استراحت در تخت یا محدودیت فعالیت ناشی از شکستگی در زنان گروه ZOL در مقایسه با گروه دارونما پایین‌تر بود ( $P < 0/0001$ ).

متوسط تعداد روزهای محدودیت فعالیت بعد از یک شکستگی در زنان گروه ZOL ۶ روز و در زنان گروه دارونما ۱۰ روز بود ( $P < 0/0001$ ).

متوسط تعداد روزهای استراحت در تخت بعد از یک شکستگی در زنان گروه ZOL پایین‌تر بود. اما این اختلاف معنی‌دار نبود ( $P < 0/0110$ ).

۴۲ درصد زنان در گروه ZOL قرار گرفته بودند که ۷ روز یا بیشتر استراحت در تخت یا محدودیت



## نتیجه گیری

این تحقیق به منظور بررسی اثربخشی بالینی و عوارض دارویی زولدرونیک اسید در پیشگیری و درمان پوکی استخوان دوره‌ی بعد از یائسگی زنان انجام شد. طبق نتایج به دست آمده در اکثر مطالعات، زولدرونیک اسید باعث افزایش معنی‌دار در BMD توتال هیپ، BMD مهره‌های کمری، BMD گردن فمور، BMD قسمت تروکانتر استخوان ران، BMD قسمت تروکانتر استخوان هیپ، BMD بخش دیستال رادیوس و BMD کلی در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد شده است.

کاهش معنی‌دار بروز شکستگی استخوان هیپ، کاهش شکستگی‌های مورفومتریک مهره‌ای و کاهش شکستگی‌های مهره‌ای، هر نوع شکستگی کلینیکی، شکستگی‌های مهره‌ای کلینیکی و خطر شکستگی غیر مهره‌ای در گروه مورد ZOL در مقایسه با گروه دارونما در اکثر مطالعات بررسی شده گزارش شده است. با توجه به اندازه‌گیری نشانگرهای ترناور استخوان در مطالعات مختلف و در دوره‌های زمانی مختلف شامل ماه‌های ۱، ۳، ۱۲، ۲۴ و ۳۶ جمع‌بندی نتایج حاصل از این مطالعات نشان می‌دهد که نشانگرهای ترناور استخوان در گروه‌های مورد ZOL در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی‌داری داشت و در مطالعاتی که افزایش پس از مدتی از درمان را دوباره گزارش نموده‌اند این افزایش تا سطحی بوده است که به مقادیر این نشانگرها در زنان مرجع غیر یائسه رسیده است.

پیامد بعدی مورد بررسی، نوع و میزان عوارض جانبی در گروه مورد (مصرف کنندگان داروی زولدرونیک اسید) در مقایسه با گروه شاهد می‌باشد

که در ۷ مطالعه بررسی و گزارش شده است. در اکثر مطالعات عوارض شایع شامل تب، درد عضلانی، علائم شبه آنفلونزا، سردرد و درد مفصلی بوده است که در گروه مورد نسبت به گروه شاهد بیشتر اتفاق افتاده است. ضمن این که میزان این عوارض در تزریق‌های بعدی (تزریق دوم و سوم) زولدرونیک اسید به مقدار زیادی کاهش یافته است و بیشترین عوارض نیز در گروه ZOL در ۳ روز اول بعد از تزریق ایجاد شده است. خطرناک‌ترین عارضه‌ی داروی زولدرونیک اسید، استئوپروزیس استخوان فک می‌باشد که در هیچ یک از مطالعات مورد بررسی گزارش نشده است.

در مورد بررسی تأثیر مصرف زولدرونیک اسید در طی دوره‌ی سه ساله‌ی مطالعه، بر کیفیت زندگی زنان یائسه نیز نتیجه‌ی درمان با ZOL در کاهش شکستگی و بهبود کیفیت زندگی در حیطه‌های خاصی در بیماران مبتلا به پوکی استخوان بوده است و علائم کلی بهتر و درد کمتری را در طی سال اول و در طول مطالعه و عملکرد عاطفی بهتر با ترس کمتر از سقوط در پایان مطالعه داشتند.

در مطالعه‌ی بررسی اثر تزریق سالیانته‌ی زولدرونیک اسید بر روزهای همراه با ناتوانی، استراحت در تخت و درد پشت در زنان یائسه‌ی مبتلا به پوکی استخوان، نتیجه کاهش معنی‌دار در تعداد روزهایی بود که بیماران درد پشت، محدودیت فعالیت به علت درد پشت و محدودیت فعالیت و استراحت در تخت بعد از یک شکستگی را در مقایسه با دارونما گزارش کرده بودند.

با توجه به نتایج مطالعه‌ی حاضر و با توجه به ایمنی و اثربخشی بالینی زولدرونیک اسید، توصیه

است. از محدودیت‌های دیگر می‌توان به دسترسی محدود به منابع مطالعاتی در کشور و در نهایت، نبود مطالعات بالینی کافی در مورد میزان اثربخشی واقعی دارو در شرایط بومی به دلیل عدم گستردگی مصرف زولدرونیک اسید در ایران اشاره نمود که در نتیجه، مطالعه‌ای که به بررسی ایمنی و اثربخشی بالینی این دارو در جمعیت ایرانی پرداخته باشد، در مرور منابع به دست نیامد.

می‌شود این دارو در پیشگیری و درمان پوکی استخوان در زنان در دوره‌ی بعد از یائسگی مورد استفاده قرار گیرد.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم یافتن مطالعه‌ای در مرور منابع که به بررسی و مقایسه‌ی ایمنی و اثربخشی بالینی این دارو با سایر داروهای گروه بیس فسفونات‌ها پرداخته باشد، اشاره نمود. در همه‌ی مطالعات بررسی شده در پژوهش حاضر، گروه شاهد مصرف کننده‌ی دارونما بوده

## References

1. Griggs A, Loscalzo C. Musculoskeletal and connective tissue diseases. Trans. Raissi Dehkordi M, Ghaziany M, Khavaran K. 2<sup>nd</sup> ed. Tehran, Iran: Taimourzade Publication; 2006. p.1034. [In Persian].
2. Gharibdoost F. Osteoporosis. 1<sup>st</sup> ed. Tehran, Iran: Andishmand Publication; 2002. p.9. [In Persian].
3. Adinepour A, Tohidi M, Dabbaghmanesh MH, Jafari P, Fattahi MR, Ranjbar Omrani GhH. Prevalence of osteoporosis in rural men of Fars based on both local and WHO reference data. Iran J Endocrinol Metab 2010; 12(4): 393-400. [In Persian].
4. Ebrahimi-Mameghani M, Mahdavi Roshan M, Ebrahimi A. Effect of zinc supplementation on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women: a double blind RCT. Med J Tabriz Univ Med Sci 2009; 31(4): 7-11. [In Persian].
5. Bagheri P, Haghdoost AA, Dortaj Rabari E, Halimi L, Vafaei Z, Farhangnya M. Ultra analysis of prevalence of osteoporosis in Iranian women "a systematic review and meta-analysis". Iran J Endocrinol Metab 2011; 13(3): 315-25.
6. Abolhassani F, Mohammadi M, Soltani A. Burden of osteoporosis in Iran. Iran J Public Health 2004; (Suppl): 18-28.
7. Iranian Rheumatology Association. Osteoporosis [Online]. [cited 2014]; Available from: URL: <http://www.iranianra.ir/files/site1/pages/op.pdf>
8. Keating GM, Scott LJ. Zoledronic acid: a review of its use in the treatment of Paget's disease of bone. Drugs 2007; 67(5): 793-804.
9. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guanabens N, Kasperk C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2011; 26(3): 503-11.
10. McClung M, Miller P, Recknor C, Mesenbrink P, Bucci-Rechtweg C, Benhamou CL. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2009; 114(5): 999-1007.
11. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2002; 346(9): 653-61.
12. Grey A, Bolland MJ, Wattie D, Horne A, Gamble G, Reid IR. The antiresorptive effects of a single dose of zoledronate persist for two years: a randomized, placebo-controlled trial in osteopenic postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(2): 538-44.
13. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone 2007; 41(1): 122-8.
14. Eastell R, Lang T, Boonen S, Cummings S, Delmas PD, Cauley JA, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid on the spine and hip as measured by quantitative computed tomography: results of the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Osteoporos Int 2010; 21(7): 1277-85.

15. Boonen S, Black DM, Colon-Emeric CS, Eastell R, Magaziner JS, Eriksen EF, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(2): 292-9.
16. Eastell R, Black DM, Boonen S, Adami S, Felsenberg D, Lippuner K, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9): 3215-25.
17. Delmas PD, Munoz F, Black DM, Cosman F, Boonen S, Watts NB, et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24(9): 1544-51.
18. Sambrook PN, Silverman SL, Cauley JA, Recknor C, Olson M, Su G, et al. Health-related quality of life and treatment of postmenopausal osteoporosis: results from the HORIZON-PFT. *Bone* 2011; 48(6): 1298-304.
19. Cauley JA, Black D, Boonen S, Cummings SR, Mesenbrink P, Palermo L, et al. Once-yearly zoledronic acid and days of disability, bed rest, and back pain: randomized, controlled Horizon Pivotal Fracture Trial. *J Bone Miner Res* 2011; 26(5): 984-92.

## Evaluating the Clinical Efficacy of Zoledronic Acid in the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared with Conventional Medications

Fatemeh Rostami-Golmohammadi<sup>1</sup>, Ali Akbari-Sari PhD<sup>2</sup>, Shekoufeh Nikfar PharmD, MPH<sup>3</sup>, Mahnaz Abbasi MD<sup>4</sup>, Batoul Ahmadi PhD, MPH<sup>5</sup>, Ali Kazemi-Kariani MSc<sup>6</sup>

### Review Article

#### Abstract

**Background:** Due to the development of drugs, regarding this matter that customers of health services are unable to assess the clinical and financial aspects of medical technologies, evaluating the clinical efficacy of drugs is very important. This study aimed to evaluate the clinical efficacy of zoledronic acid in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.

**Methods:** In this systematic review, the Cochrane, PubMed and Google scholar databases were searched using the keywords: “bone mineral density, male osteoporosis, zoledronic acid postmenopausal women osteoporosis”. Inclusion criteria were all menopausal women at risk of or suffering from osteoporosis that used zoledronic acid, at least once, for the prevention or treatment of osteoporosis. Desired outcomes included reduced bone fractures, bone resorption and bone turnover markers, increased bone density, and significant improvement in health-related quality of life in patients with a fracture. The included studies were randomized clinical trials in English language.

**Findings:** Using zoledronic acid significantly increased bone marrow density (BMD) at the total hip, lumbar spine, femoral neck, hip trochanter, and the distal radius; it reduced the incidence of hip fractures, morphometric vertebral fractures, vertebral fractures, any clinical fracture, clinical vertebral fractures, and risk of non-vertebral fracture; also, decreased bone turnover markers in the intervention group compared with the controls.

**Conclusion:** According to safety and clinical effectiveness of zoledronic acid, using this medication in the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women is recommended.

**Keywords:** Clinical effectiveness, Zoledronic acid, Osteoporosis, Menopause

**Citation:** Rostami-Golmohammadi F, Akbari-Sari A, Nikfar Sh, Abbasi M, Ahmadi B, Kazemi-Kariani A. **Evaluating the Clinical Efficacy of Zoledronic Acid in the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared with Conventional Medications.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(286): 2114-23

1- MSc Student, Department of Health Economics, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Health Management and Economics, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Food and Drug Administration, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

4- Associate Professor, Metabolic Research Center, Department of Rheumatology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

5- Assistant Professor, Department of Health Management and Economics, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6- PhD Student, Department of Health Economics, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Ali Akbari-Sari PhD, Email: akbarisari@tums.ac.ir