

## Study of Bisphosphonates Efficacy in the Treatment of Gonarthrosis

Dr. Kaser Aldow\*  
Dr. Abd Alrazak Hassan\*\*  
Rawan Maroof\*\*\*

(Received 20 / 5 / 2022. Accepted 20 / 6 / 2022)

### □ ABSTRACT □

**Background:** Osteoarthritis (OA) is the most common joint diseases. There are currently no treatments that delay or stop the progression of osteoarthritis. However, in general, bisphosphonates may show some positive effects on structure and symptoms due to their ability to modulate the metabolism of osteoclasts and osteoblasts in the subchondral bone and to inhibit synovial inflammatory processes.

**The aim of the study:** to study the efficacy of bisphosphonates in patients with osteoarthritis of the knee joint both radiologically and clinically.

**Methods:** A randomized clinical pilot study was conducted that included 97 patients of primary osteoarthritis of the knee joint who attended the Clinic and Department of Musculoskeletal Diseases at Tishreen University Hospital in Lattakia in the period between 2020-2021 who fulfilled the inclusion criteria in the study. Radiographs of the knee joints were performed. The Kellgren and Lawrence Index (KL) was evaluated, including the Joint Space Width (JSW) measure, and the clinical assessment was done using the Western Ontario and MacMaster Universities Index (WOMAC) and Visual Analog Scale (VAS). The lengths and weights of all patients were also registered and Body Mass Index (BMI) was calculated., at the first visit, then patients were randomly divided into three groups according to the drug administered (alendronate 70 mg weekly, alendronate 35 mg weekly, paracetamol 2g daily ) and then the variables were re-evaluated one year later.

**Results:** Bisphosphonates showed clinical improvement in the (WOMAC) Index for pain in patients with osteoarthritis of the knee joint, it also showed a benefit in slowing the progression of the disease radiologically.

**Conclusion:** According to the results of our study, bisphosphonates could be used in patients with osteoarthritis to relieve pain and slow the progression of the disease radiologically, but we need more studies with a larger number of patients and for a longer period to know the effect of bisphosphonates on the structure of the degenerative joint

**Key words:** Osteoarthritis , Kellgren and Lawrence, Western Ontario and MacMaster Universities, Bisphosphonates, osteoclast and osteoblast

---

\* Assistant Professor - Department of Internal Medicine (Rheumatology diseases)\_faculty of medicine\_ Tishreen University, Lattakia, Syria

\*\*Professor- Department of Internal Medicine (Rheumatology diseases) -Faculty of Medicine - Tishreen University, Lattakia, Syria

\*\*\*Postgraduate Student - Department of Internal Medicine (Rheumatology diseases) -Faculty of Medicine -Tishreen University, Lattakia, Syria

## دراسة فعالية البيفوسفونات في علاج داء الركبة التنكسي

د. كاسر الدو\*

د. عبد الرزاق حسن\*\*

روان معروف\*\*\*

تاريخ الإيداع 20 / 5 / 2022. قَبِلَ للنشر في 20 / 6 / 2022

### □ ملخص □

**خلفية:** بعدُ الفُصالِ العظمي (OA) أكثرُ أمراضِ المفاصلِ شيوعاً، لا يوجد حالياً أيّ علاجات تؤخّر أو تُوقِف تطوره؛ لكن بشكل عام، قد تُظهِر البيفوسفونات بعض التأثيرات الإيجابية على البنية والأعراض نتيجة قدرتها على تعديل استقلاب كاسرات وبنات العظم في العظم تحت الغضروف وتثبيط التغيرات الالتهابية الزليلية.

**الهدف:** دراسة فعالية البيفوسفونات عند مرضى الفصال العظمي في مفصل الركبة شعاعياً وسريرياً  
**المواد والطرق:** تم إجراء دراسة تجريبية سريرية عشوائية شملت 97 مريضاً من مرضى الفصال العظمي البدني في مفصل الركبة والمراجعين لعيادة وشعبة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية في الفترة الممتدة بين عامي 2020-2021 الذين حققوا معايير الاشتغال في البحث، تم إجراء صور شعاعية لمفصلي الركبة وتقييم مشعر Kellgren and Lawrence (KL) بما فيه ذلك قياس عرض المسافة المفصالية (JSW) Joint Space Width، وتم التقييم السريري باستخدام مشعر Western Ontario and MacMaster Universities index (WOMAC) و Visual Analog Scale (VAS)، كذلك تم تسجيل أطوال وأوزان جميع المرضى وحساب (BMI) Body Mass Index، في الزيارة الأولى ثم تم تقسيم المرضى عشوائياً إلى ثلاث مجموعات حسب الدواء المطبق (أليندرونات 70مغ أسبوعياً، أليندرونات 35مغ أسبوعياً، باراسيتامول 2غ يومياً) ثم تم إعادة تقييم المتغيرات بعد سنة.  
**النتائج:** أظهرت البيفوسفونات تحسناً سريرياً هاماً احصائياً في مشعر (WOMAC) للألم عند مرضى الفصال العظمي في مفصل الركبة كذلك أظهرت فائدة في إبطاء ترقي المرض شعاعياً.

**الخلاصة:** وفق نتائج دراستنا يمكن استخدام البيفوسفونات عند مرضى الفصال العظمي لتسكين الألم وإبطاء سير المرض شعاعياً، لكن نحتاج دراسات أكثر بعدد مرضى أكبر ولمدة أطول لمعرفة تأثير البيفوسفونات على بنية المفصل المتكس.

**الكلمات المفتاحية:** الفصال العظمي، البيفوسفونات، كاسرات وبنات العظم

\* مدرس - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز الحركي) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.  
\*\* أستاذ - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز الحركي) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.  
\*\*\* طالبة دراسات عليا - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز الحركي) (ماجستير) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

**مقدمة:**

الفصال العظمي مرض مفصلي تنكسي مزمن يصيب المفاصل الزليلية [1]، يؤثر على بنية المفصل بأكملها بما فيها الغضروف والغشاء الزليلي والعظم تحت الغضروف، الأربطة والعضلات حول المفاصل [2]. كان يُعرف سابقاً بأنه مرض تنكسي للغضروف المفصلي لكن حالياً تم إثبات أن الفصال مرض متعدد العوامل تتضمن الرضوض والقوى الميكانيكية، الالتهاب، التفاعلات الكيميائية الحيوية والاضطرابات الاستقلابية [3]. يعد الفصال العظمي أشيع الأمراض المفصلية، يصيب حوالي 250 مليون شخصاً حول العالم، كذلك يعتبر مشكلة صحية كبرى ويصنف كواحد من أهم عشرة أسباب مؤدية للعجز خاصة عند كبار السن [4][5] تعتبر إصابة المفاصل الحاملة لوزن الجسم الركبتين والوركين أكثر شيوعاً رغم إمكانية إصابة أي مفصل آخر [2]. قد يكون الفصال بدئي (دون سبب رضي أو مرضي)، وقد يكون ثانوي ناتج إما عن الرضوض أو البدانة أو داء باجيت أو داء مفصلي التهابي أو استقلابي [2].

يُمكن اعتبار الفصال العظمي أنه عملية فعالة استقلابياً تشمل جميع الأنسجة التي يتكون منها المفصل. من الناحية المرضية، يتميز عادةً بتشكيل عظم بارز جديد (نابذة عظمية) وإعادة قولبة العظم، وفطت تنسج الزليل، وتسمك المحفظة [6]. ولا بد من الإشارة إلى أن تنكس الغضروف في سياق الفصال العظمي يمرُّ بمرحلتين: مرحلة البناء حيث تقوم الخلايا الغضروفية بترميم المطرق خارج الخلوي التالف، ومرحلة الهدم حيث تقوم الأنزيمات المنتجة من الخلايا الغضروفية بهضم المطرق، كما ينتبأ اصطناع المطرق، ويتعزز تآكل الغضروف [7].

يلعب نشاط كاسرات العظم دوراً مهماً في توليد الألم في الفصال العظمي. أولاً، تعزز كاسرات العظم امتداد القنوات الدقيقة من مسافات نقي العظم تحت الغضروف إلى الغضروف المفصلي، مما يؤدي إلى تعرض الأعصاب تحت الغضروف للسيتوكينات المسببة للالتهاب والألم من السائل الزليلي [8][9]. ثانياً، تصنع وسطاً حامضياً عند الوصل العظمي الغضروفي مما ينشط مستقبلات استشعار الحمض في الخلايا العصبية الحسية [10][11].

يبقى علاج فصال الركبة تحدياً لأن التداخلات الدوائية الحالية لعلاج الألم المزمن في الفصال العظمي غير كافية، مع عدم توفر علاج مثبت لتعديل البنية، إذ أن هناك حاجة ماسة إلى العلاج الدوائي الفعال لـ OA، القادر على استعادة الهيكل الطبيعي والوظيفة الطبيعية للغضروف التالف والأنسجة الزليلية الأخرى، ويجري البحث حالياً عن أدوية للفصال العظمي معدلة للمرض (DMOADs). [12]

وبالنظر إلى الأدلة على أن العلاجات المثبطة للارتشاف التي تستهدف ارتشاف العظم المتواسط بكاسرات العظم تظهر تأثيرات مفيدة في النماذج الحيوانية للفصال العظمي وتظهر أيضاً نتائج واعدة في التجارب السريرية على الأشخاص المصابين بالفصال العظمي، فهناك اهتمام باستكشاف الآثار المفيدة المحتملة للعلاجات المضادة للارتشاف التي تم تطويرها لعلاج ترقق العظم [6]، من بينها البيفوسفونات، حيث تعتبر البيفوسفونات عوامل مضادة للارتشاف، إذ تنبأ تجنيد ونسج سلانف الخلايا الكاسرة وكذلك تفعيل الكاسرات الناضجة في العظم [13]، وقد استعملت هذه الأدوية لعقود من الزمن في الممارسة السريرية لعلاج الأمراض العظمية التي تتظاهر بزيادة عمليات إعادة القولبة العظمية بشكل خاص ترقق العظم بعد سن اليأس والترقق المحرض بالقشرانيات السكرية، داء باجيت والورم النقوي العديد والنقائل العظمية [14].

تم إجراء العديد من الدراسات حول استخدام البيفوسفونات في الفصال العظمي عند النماذج الحيوانية، حيث وجد الباحثون أن للبايندرونات تأثيراً وقائياً للغضروف في التجارب على نماذج حيوانية (الأرنب) بالفصال العظمي. و تم

اقترح أن الاليندرونات تحافظ على الغضروف المفصلي عن طريق تثبيط التعبير عن IL-1b، MMP13 و COLX و VEGF و RANKL. [15] كما تمت دراسة تأثيرات حمض الزوليدرونك داخل المفصل في الفصال العظمي عند الفئران، حيث أظهرت المجموعة التي عولجت بحمض الزوليدرونك تدهوراً أقل في الغضروف والتهاب الزليل بالدراسة النسيجية [16]. وقد أظهرت دراسة أجراها *Moreau and colleagues* تثبيط الاستجابة الألمية عند إعطاء تيليدرونات تحت الجلد للكلاب التي تم تحريض الفصال لديها جراحياً، كذلك خففت التيليدرونات التهاب الزليل مع ازدياد سماكة العظم تحت الغضروف [17].

كما أظهرت دراسة عراقية [18] (Kadhim et al) تأثيراً مسكناً للألم للبيفسوفونات بعد إعطاءها لمدة 3 أشهر. وفي دراسة تايلوانية [19] لوحظ انخفاض بنسبة استبدال المفصل عند المرضى المعالجين بالبيفسوفونات كما تم ملاحظة انخفاض باستخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والأسيتامينوفين والجليكوزأمين عند المرضى المعالجين بالبيفسوفونات مقابل غير المعالجين.

أجريت الدراسة الحالية لدراسة فعالية البيفسوفونات في علاج داء الركبة التنكسي سريريّاً وشعاعياً، و إمكانية اعتبار البيفسوفونات من الأدوية المعدلة لسير المرض في الفصال العظمي (DMAOD).

#### هدف البحث:

1. الهدف الأساسي : دراسة فعالية البيفسوفونات عند مرضى الفصال العظمي شعاعياً وسريراً.

#### 2. الأهداف الثانوية :

- دراسة إمكانية التخفيف من تناول مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والمسكنات عند مرضى الفصال العظمي.
- دراسة إمكانية اعتبار البيفسوفونات من الأدوية المعدلة لسير المرض في الفصال العظمي (DMAOD).

#### عينة البحث:

- معايير الإدخال: مرضى الفصال العظمي البدئي في مفصل الركبة ممن تتراوح أعمارهم بين 40-60 سنة المراجعين لعيادة وشعبة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى تشرين الجامعي بين عامي 2020-2021

#### • معايير الاستبعاد:

- (1) الإنتانات المفصلية الحادة والمزمنة
- (2) أمراض المناعة الذاتية
- (3) الأورام
- (4) سوابق تبديل مفصل الركبة أو أي إجراءات تداخلية عليها أو الرضوض
- (5) القصور الكلوي
- (6) تضيق مسافة مفصلية شديد أو تبديل مفصل ركبة أحادي الجانب مع وجود تضيق مسافة مفصلية شديد في الجانب الآخر
- (7) اضطرابات هضمية
- (8) نقص كالسيوم الدم
- (9) فرط نشاط جارات الدرق

## مواد وطرق إجراء البحث:

- تصميم الدراسة: دراسة عشوائية سريرية تجريبية Randomized Clinical Trial
  - مكان وزمان الدراسة: أُجري البحث في مستشفى تشرين الجامعي لمدة عام واحد 2020 حتى 2021
  - عدد المرضى النهائي: 97
- طريقة إجراء الدراسة:
- تم متابعة جميع مرضى الفصال العظمي في مفصل الركبة الذين حققوا معايير الإدخال من خلال:
- أخذ قصة مرضية كاملة لكل مريض مع فحص سريري شامل للحركات المنفصلة والفاعلة
  - تقييم مشعر WOMAC و VAS
  - تسجيل وزن وطول المريض مع حساب BMI (كغ/م<sup>2</sup>)
  - إجراء صورة شعاعية بسيطة أمامية خلفية وجانبية للركبتين لتقييم درجة كيليجرن-لورانس (KL) وقياس عرض المسافة المفصليّة (JSW) وذلك في الزيارة الأولى للمريض ثم إعادة التقييم لـ WOMAC و VAS و JSW و KL بعد عام
  - تم تقسيم المرضى عشوائياً لثلاث مجموعات: الأولى أعطيت اليندرونات 70مغ أسبوعياً والثانية اليندرونات 35 مغ أسبوعياً والثالثة باراسيتامول.

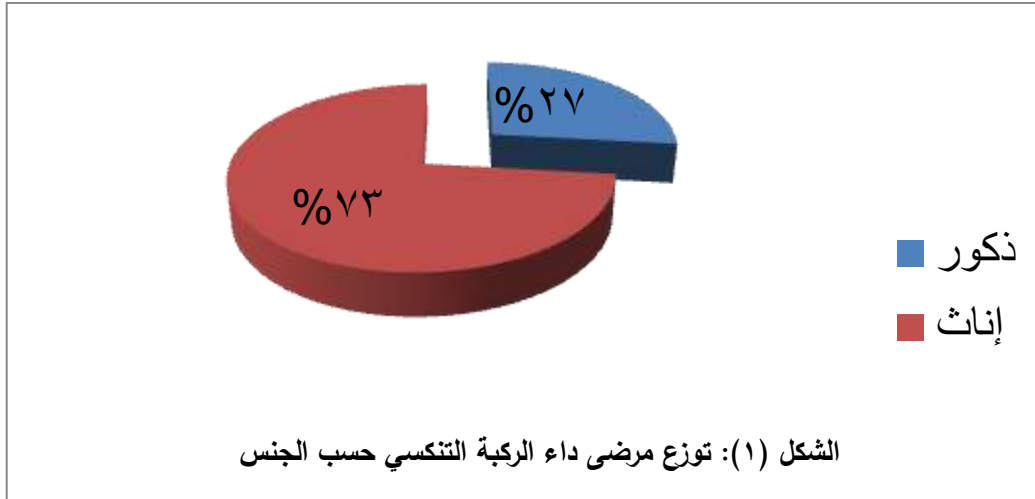
## الطرق الاحصائية المتبعة:

تصميم الدراسة : Randomized Clinical Trial

- 1- احصاء وصفي **Description Statistical** : لتوصيف العينة والمتغيرات المدروسة  
متغيرات كمية Quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت (المتوسط الحسابي  $\pm SD$  ).  
متغيرات نوعية Qualitative بالتكرارات والنسب المئوية .
- 2- إحصاء استدلالي **Inferential Statistical** : بالاعتماد على قوانين الإحصاء:  
اختبار (T student) لمقارنة فروقات المتوسطات بين المجموعات .  
معامل الارتباط (Pearson correlation) (r test) لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية .  
اختبار (Chi-Square) لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية .  
تعتبر النتائج هامة احصائياً مع  $p\text{-value} < 5\%$  .  
اعتماد البرنامج الاحصائي IBM SPSS statistics لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج.

## النتائج:

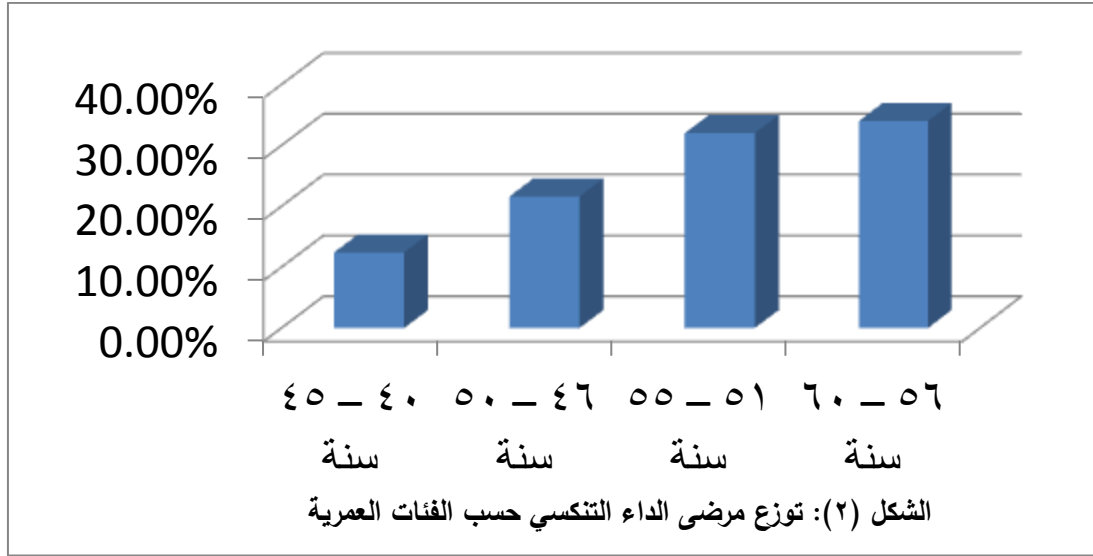
شملت الدراسة 97 مريضاً مشخفاً بالفصال العظمي البدئي لمفصل الركبة من المراجعين لعيادة وشعبة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى تشرين الجامعي، بلغ عدد الذكور 26 (26.8%) والإناث 71 (73.2%)، تراوحت أعمار المرضى بين 41 و 60 عاماً وبعمر وسطي  $52.8 \pm 5.5$  سنة.



تم توزيع المرضى إلى 4 فئات عمرية وفق الجدول:

الجدول (1): توزيع مرضى داء الركبة التنكسي حسب الفئات العمرية		
النسبة المئوية	عدد المرضى	المجموعة العمرية
%12.4	12	45 – 40 سنة
%21.6	21	50 – 46 سنة
%32	31	55 – 51 سنة
%34	33	60 – 56 سنة
%100	97	المجموع

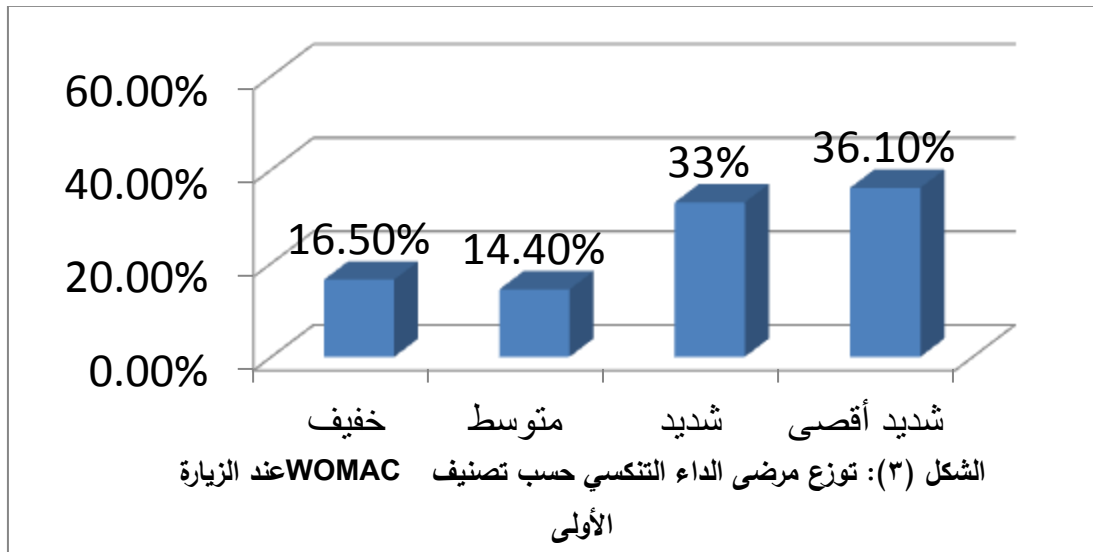
- نلاحظ من الجدول السابق أن النسبة الأكبر 34 % من عينة البحث المدروسة كانت ضمن الفئة العمرية الأكبر 60-56 بينما النسبة الأقل هي الفئة الأصغر عمراً.



ثم تم توزيع المرضى إلى 4 مجموعات حسب تصنيف WOMAC:

الجدول (2): توزيع مرضى الداء التنكسي حسب تصنيف WOMAC عند الزيارة الأولى		
النسبة المئوية	عدد المرضى	
16.5%	16	خفيف
14.4%	14	متوسط
33%	32	شديد
36.1%	35	أقصى شدة
100%	97	المجموع

نلاحظ من الجدول السابق أن النسبة الأعلى 36% (35 مريض) من المرضى لديهم أقصى شدة من مشعر WOMAC



تم توزيع المرضى حسب المرحلة الشعاعية وفق Kellegren:

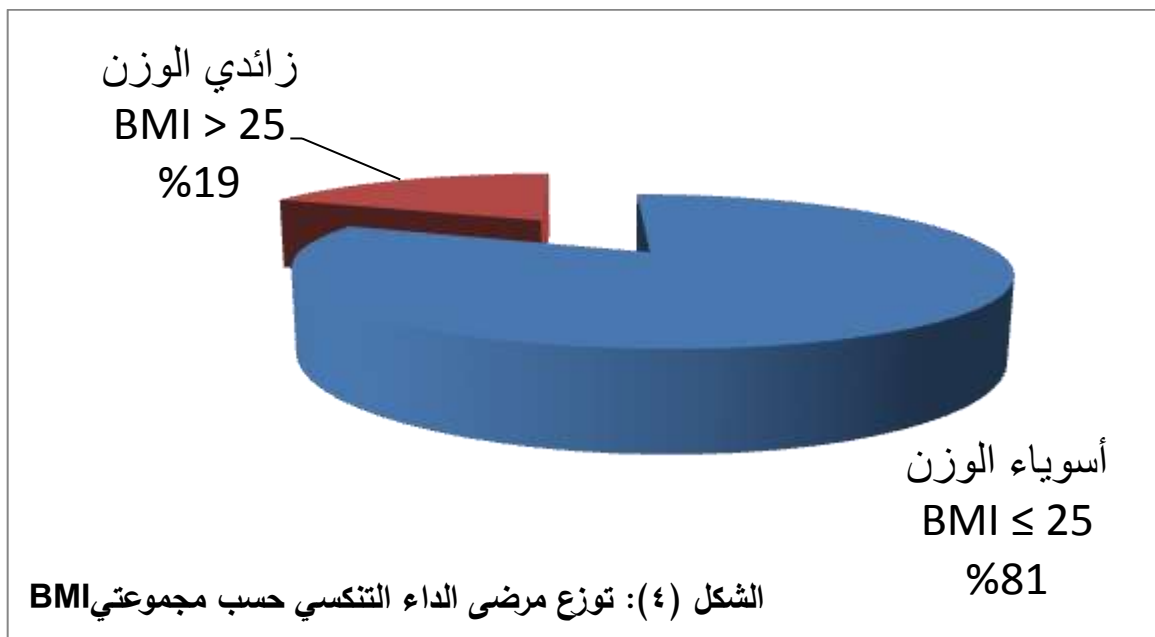
الدرجة	عدد المرضى	النسبة المئوية
I	11	11.3%
II	66	68%
III	20	2.7%
المجموع	97	100%

نلاحظ من الجدول (5) أن النسبة الأكبر من المرضى 66 مريض (68%) كان التصنيف الشعاعي للفصال لديهم مرحلة (II) حسب kellegren

تم توزيع المرضى إلى مجموعتين حسب الـ BMI (علماً أنه لا يوجد أي مريض لديه  $BMI < 30$ )

النسبة المئوية	عدد المرضى	التصنيف
81.4%	79	أسوياء الوزن $BMI \geq 25$
18.6%	18	زائدي الوزن $BMI < 25$
100%	97	المجموع

• نلاحظ من الجدول السابق أن 81% من المرضى كانوا أسوياء الوزن، بالمقابل 19% من المرضى زائدي الوزن.



• بمقارنة المتغيرات السابقة بين الجنسين حصلنا على النتائج التالية:



الجدول (5): مقارنة المتغيرات الديموغرافية والمتغيرات المتعلقة بتقييم شدة الإصابة عند الزيارة الأولى بين الذكور والإناث			
P Value	إناث (71)	ذكور (26)	المتغير
0.863	5.6 ± 52.9	5.4 ± 52.6	العمر
0.001>	2 ± 23.3	2.4 ± 25.9	BMI
0.739	25.8 ± 60.7	26.3 ± 58.7	WOMAC
0.801	5.2 ± 14	5.1 ± 14.3	الألم
0.446	1.8 ± 2.9	1.7 ± 3.2	اليبوسة
0.578	20.1 ± 43.8	20.5 ± 41.3	الوظيفة
0.014	7 (9.9%)	4 (15.4%)	I
	54 (76.1%)	12 (46.2%)	II
	10 (14%)	10 (38.5%)	III
0.166	0.62 ± 3.31	0.49 ± 3.50	عرض المسافة المفصالية
0.867	2.1 ± 6	1.7 ± 6.1	Vas

من الجدول السابق نلاحظ أنه يوجد فرق هام إحصائياً بين الذكور والإناث فقط في شدة الإصابة الشعاعية وفق Kellgren حيث نلاحظ أن المرحلة III كانت أشيع لدى الذكور لم نلاحظ أي فرق في باقي المتغيرات المتعلقة بشدة الإصابة التنكسية عند الزيارة الأولى

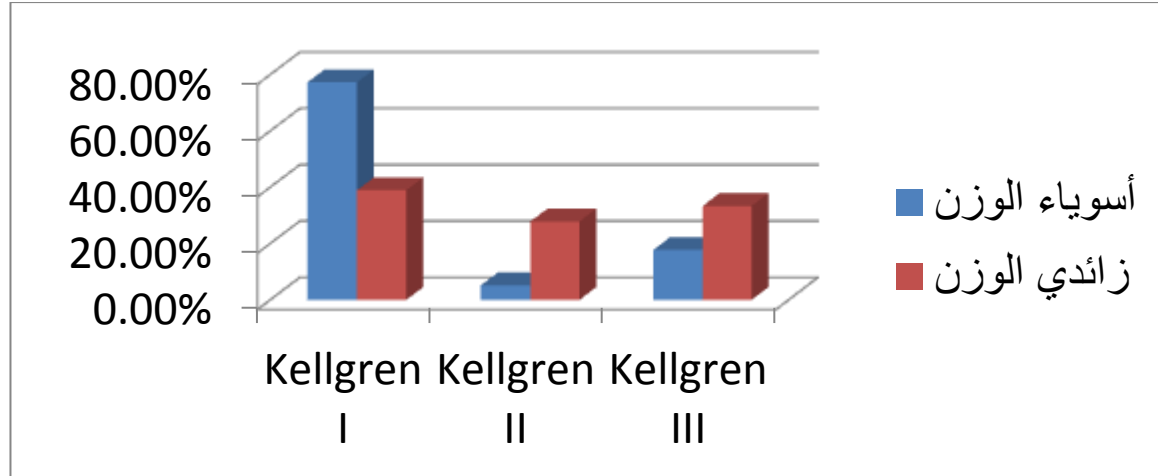
ثم تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين حسب قيمة الـ BMI:

- مجموعة أسوياء الوزن عندما  $BMI \geq 25$   
79 مريضاً (81.4%)
- مجموعة زائدي الوزن عندما  $BMI < 25$   
18 مريضاً (18.6%)

• تمت مقارنة المتغيرات المتعلقة بتقييم شدة الإصابة عند الزيارة الأولى بين المجموعتين السابقتين:

الجدول (6): مقارنة المتغيرات المتعلقة بتقييم شدة الإصابة عند الزيارة الأولى بين المرضى أسوياء وزائدي الوزن			
P Value	زائدي الوزن (18)	أسوياء الوزن (79)	المتغير
0.178	35.9 ± 50.1	22.6 ± 62.5	WOMAC
0.208	6.3 ± 12.4	4.8 ± 14.5	الألم
0.116	1.9 ± 2.4	1.7 ± 3.1	اليبوسة
0.184	28.3 ± 3.4	17.5 ± .44	الوظيفة
0.001	7 (38.9%)	61 (77.2%)	I
	5 (27.8%)	4 (5.1%)	II
	6 (33.3%)	14 (17.7%)	III
0.956	0.62 ± 3.45	0.5 ± 3.45	عرض المسافة المفصالية
0.164	2.4 ± 6.6	1.9 ± 5.9	Vas

من الجدول السابق نلاحظ أنه يوجد فرق هام إحصائياً فقط في شدة الإصابة الشعاعية بين أسوياء وزائدي الوزن حيث كانت المرحلة III أكثر مشاهدة عند زائدي الوزن في حين لم نجد أي فرق في باقي المتغيرات المتعلقة بشدة الإصابة التنكسية عند الزيارة الأولى



الشكل (5): مقارنة مرضى الداء التنكسي أسوياء وزائدي الوزن وفق المرحلة الشعاعية ل Kellgren

بناء على أعمار المرضى قمنا بتقسيم المرضى إلى مجموعتين:

- المجموعة الأولى عندما العمر  $\geq 55$
- 64 مريضاً (66%)
- المجموعة الثانية عندما العمر  $< 55$
- 33 مريضاً (34%)

ثم قمنا بمقارنة المتغيرات المتعلقة بتقييم شدة الإصابة عند الزيارة الأولى بين المجموعتين السابقتين

P Value	$55 <$ (33)	$55 \geq$ (64)	المتغير	
0.546	31.4 ± 62.6	22.6 ± 58.9	WOMAC	
0.466	6.7 ± 14.7	4.1 ± 13.8	الألم	
0.218	1.9 ± 3.3	1.7 ± 2.8	البيوسة	
0.619	23.5 ± 44.7	18.4 ± 42.4	الوظيفة	
0.471	(%12.1) 4	(%10.9) 7	I	Kellgren
	(%60.6) 20	(%71.9) 46	II	
	(%27.3) 9	(%17.2) 11	III	

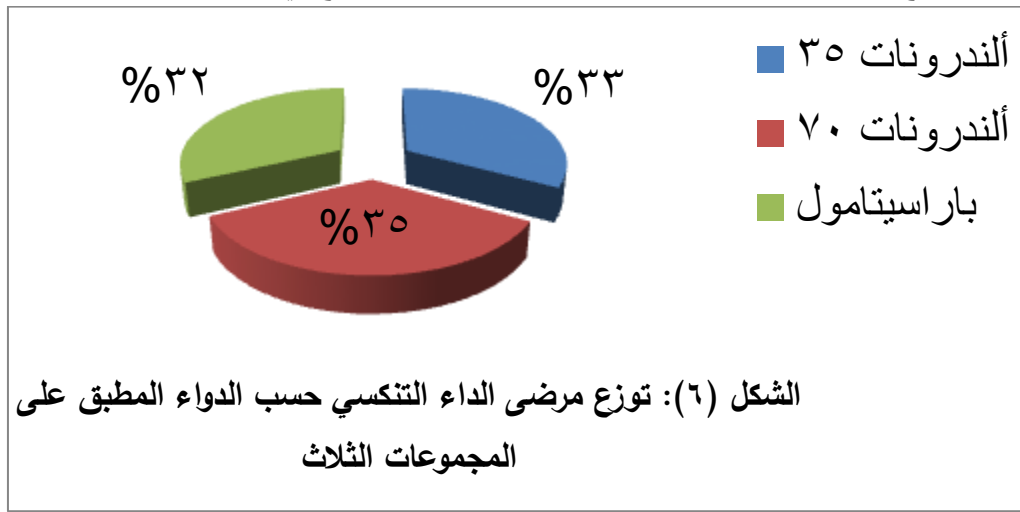
0.653	0.58 ± 3.42	0.51 ± 3.47	المسافة المفصلية
0.001>	2.3 ± 7.3	1.5 ± 5.4	Vas

من الجدول السابق نلاحظ أنه لا يوجد فرق هام إحصائياً بين المجموعتين العمريتين في أي من المتغيرات المتعلقة بشدة الإصابة التنكسية باستثناء VAS عند الزيارة الأولى.

قمنا بتوزيع المرضى بشكل عشوائي إلى 3 مجموعات

- الأولى أعطيت ألندرونات 35 ملغ (32 مريضاً)
- الثانية أعطيت ألندرونات 70 ملغ (34 مريضاً)
- والثالثة أعطيت باراسيتامول (31 مريضاً)

تم إجراء مقارنة نتائج المتغيرات المتعلقة بشدة الإصابة قبل وبعد سنة من العلاج في كل مجموعة على حدى:



أولاً: مجموعة الأندرونات 35 ملغ:

الجدول (8): مقارنة المتغيرات المتعلقة بتقييم شدة الإصابة عند مجموعة الأندرونات 35 بين قبل وبعد سنة من العلاج			
P Value	بعد سنة من العلاج	قبل العلاج	المتغير
0.001>	27.6 ± 53.8	27.7 ± 58.9	WOMAC
0.001>	5.4 ± 11	6.1 ± 13.6	الألم
0.050	1.7 ± 2.8	1.7 ± 3	اليبوسة
0.045	21.7 ± 40	21.1 ± 42.3	الوظيفة
0.955	(%12.5) 4	(%12.5) 4	I
	(%75) 24	(%78.1) 25	II
	(%12.5) 4	(%9.4) 3	III
0.001	0.51 ± 3.11	0.48 ± 3.53	عرض المسافة المفصلية
0.865	1.1 ± 6.1	1.9 ± 6.1	Vas

نلاحظ من الجدول تغيراً هاماً إحصائياً بشكل انخفاض في الـ WOMAC وذلك على حساب الألم بشكل أساسي مع ملاحظة نقص في المسافة المفصلية.

ثانياً: مجموعة الأندرونات 70 ملغ:

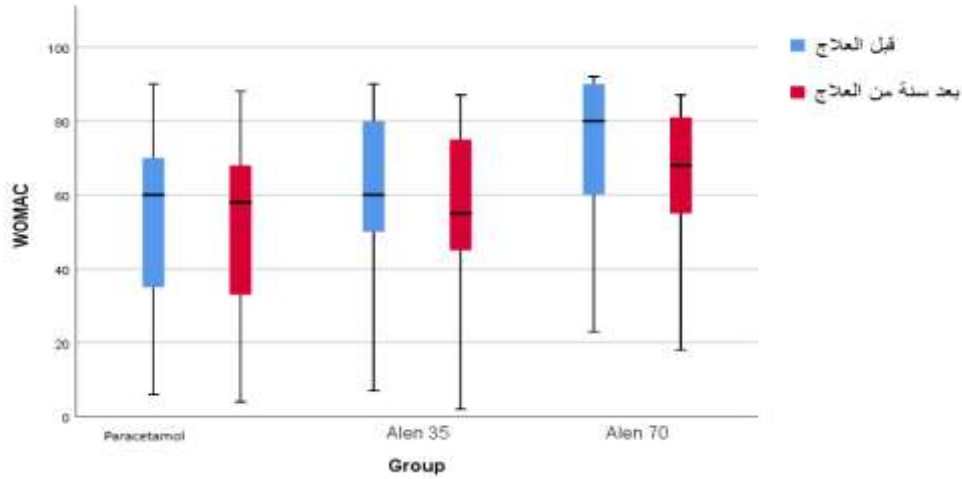
الجدول (9): مقارنة المتغيرات المتعلقة بتقييم شدة الإصابة عند مجموعة الأندرونات 70 بين قبل وبعد سنة من العلاج			
P Value	بعد سنة من العلاج	قبل العلاج	المتغير
0.001>	21.7 ± 63.5	21.5 ± 70.3	WOMAC
0.001>	4 ± 11.1	3.9 ± 15.1	الألم
0.050	1.5 ± 3.4	1.8 ± 3.6	اليبوسة
0.045	17.6 ± 48.9	17.5 ± 51.6	الوظيفة
0.955	(%8.8) 3	(%11.8) 4	I
	(%50) 17	(%47.1) 16	II
	(%41.2) 14	(%41.2) 14	III
0.001	0.63 ± 3	0.62 ± 3.3	عرض المسافة المفصليّة
0.010	1.4 ± 6.2	2.1 ± 6.7	Vas

نلاحظ من الجدول تغيراً هاماً إحصائياً بشكل انخفاض في الـ WOMAC وذلك على حساب الألم بشكل أساسي وانخفاض خفيف في شدة الألم حسب VAS مع ملاحظة نقص في المسافة المفصليّة.

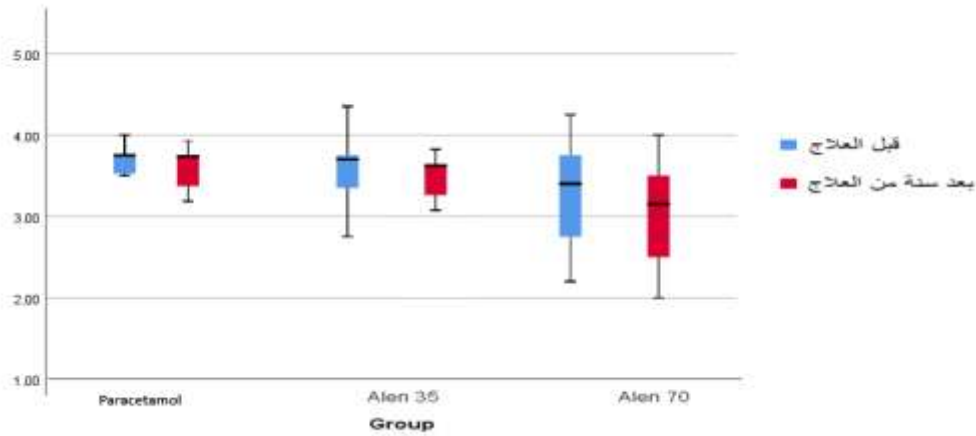
ثالثاً: مجموعة الباراسيتامول:

الجدول (10): مقارنة المتغيرات المتعلقة بتقييم شدة الإصابة عند مجموعة الباراسيتامول بين قبل وبعد سنة من العلاج			
P Value	بعد سنة من العلاج	قبل العلاج	المتغير
0.010	24.8 ± 48.3	24.8 ± 50.3	WOMAC
0.010	5.2 ± 12.4	5.2 ± 13.4	الألم
0.055	1.4 ± 2.3	1.5 ± 2.3	اليبوسة
0.083	18.6 ± 33.7	18.6 ± 34.6	الوظيفة
0.955	(%6.5) 2	(%9.7) 3	I
	(%83.9) 24	(%80.6) 25	II
	(%9.7) 3	(%9.7) 3	III
0.001	0.43 ± 3.16	0.43 ± 3.58	عرض المسافة المفصليّة
0.884	1 ± 5.2	1.8 ± 5.3	Vas

نلاحظ من الجدول تغيراً بسيطاً بشكل انخفاض في الـ WOMAC وذلك على حساب الألم مع ملاحظة نقص هام إحصائياً في المسافة المفصليّة.



الشكل (7) مخطط صندوق لمقارنة التغير في قيمة WOMAC قبل وبعد سنة من العلاج في كل من المجموعات الثلاث



الشكل (8): مخطط صندوق لمقارنة التغير في المسافة المفصالية قبل وبعد سنة من العلاج في كل من المجموعات الثلاث تم مقارنة التحسن في كل من المتغيرات السابقة بين كل مجموعة من مجموعات العلاج الثلاث:

الجدول (11): مقارنة التحسن في كل من المتغيرات المتعلقة بتقييم شدة الإصابة بين مجموعات العلاج الثلاث				
P Value	باراسيتامول	أندرونات 70	أندرونات 35	مقدار التغير
0.001>	0.5 ± 2-	2.8 ± 6.9-	0.8 ± 5.1-	WOMAC
0.001>	0.4 ± 1-	0.8 ± 4-	1.1 ± 2.6-	الألم
0.265	0.3 ± 0.1-	0.5 ± 0.3-	0.3 ± 0.2-	اليبوسة
0.056	0.6 ± 1-	2.6 ± 2.8-	0.8 ± 2.4-	الوظيفة
0.998	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	Kellgren
0.001>	0.20 ± 0.42-	0.09 ± 0.28-	0.16 ± 0.42-	المسافة المفصالية
0.093	1.2 ± 0.1-	1.2 ± 0.6-	1.2 ± 0.1	Vas

نلاحظ من الجدول السابق أن المجموعتين المعالجتين بالأندرونات أبدت انخفاضاً هاماً إحصائياً في قيمة الـ WOMAC على حساب الألم بشكل أساسي بعد سنة من العلاج وذلك مقارنةً مع الباراسيتامول كما أن نقص المسافة المفصالية كان أقل بشكل هام إحصائياً في مجموعة الأندرونات 70 بالمقارنة مع الأندرونات 35 والباراسيتامول

#### المناقشة :

أجريت هذه الدراسة لتقييم فعالية البيفوسفونات في علاج الفصال العظمي، وإمكانية اعتبارها دواءً معدلاً لسير المرض في ظل ازدياد عدد المرضى سنوياً وازدياد عدد المفاصل المستبدلة مع عدم وجود علاجات دوائية حالية قادرة على استعادة الوظيفة وتسكين الألم في آن معاً. حيث أن أشيع الأدوية المستخدمة حالياً تهدف بشكل أساسي لتسكين الألم دون أن تؤثر على البنية المفصالية. ونتيجة ازدياد الدراسات حول ارتفاع معدل إعادة القولية العظمية وفعالية كاسرات العظم ضمن الآلية الإمبراضية للفصال العظمي، ازداد التفكير بأدوية ترقق العظام كعلاج محتمل للفصال العظمي قادر على إيقاف أو إبطاء ترقق المرض.

كانت دراستنا دراسة تجريبية عشوائية سريرية شملت 97 مريض فصال بدئي في مفصل الركبة مشخص حسب معايير الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم للفصال العظمي من المراجعين لعيادة وشعبة أمراض الجهاز الحركي في مستشفى تشرين الجامعي، بلغ عدد الذكور 26 (26.8%) والإناث 71 (73.2%)، تراوحت أعمار المرضى بين 41 و 60 عاماً ويعمر وسطي  $52.8 \pm 5.5$  سنة .

• كانت نسبة المرضى الأكبر (34%) في الدراسة ممن تجاوزت أعمارهم الخمسين عام، يمكن تفسير ذلك بأن العمر هو عامل الخطر الأكثر ارتباطاً بـ الفصال العظمي وذلك نتيجة التبدلات المتعلقة بالعمر التي تطرأ على الغضروف، حيث أن الخلايا الغضروفية نفسها تخضع لنقص في النشاط الانقسامي والانتاجي متعلق بالعمر، وتظهر استجابة منخفضة لعوامل النمو البنائية.

• يوجد فرق هام إحصائياً فقط في شدة الإصابة الشعاعية بين أسوياء وزائدي الوزن حيث كانت المرحلة III أكثر مشاهدة عند زائدي الوزن، وهذا يفسر أن البدانة عامل خطر هام لتطور الفصال نظراً لأن زيادة القوى الميكانيكية والحمل على المفاصل الحاملة للوزن السبب الرئيسي المؤدي لتتكس الغضروف

• وجدنا انخفاض هام إحصائياً في مشعر الـ WOMAC وذلك على حساب الألم ( $p < 0.001$ ) بشكل أساسي عند مجموعة المرضى المعالجين بالاليندرونات ، وهذا قد يفسر بقدرة البيفوسفونات في حصار مسارات الألم المتوسطة بكاسرات العظم، عبر تثبيط نشاط وفعالية الكاسرات.

• كان نقص المسافة المفصالية أقل بشكل هام إحصائياً في مجموعة المرضى المعالجين بالاليندرونات 70مغ مقارنةً بالمجموعتين ( $p < 0.001$ ).

لاتزال فعالية البيفوسفونات في تثبيط سير الفصال موقع جدل بالرغم من وجود عدة دراسات حول فعاليتها على نماذج حيوانية إضافة لدراسات تجريبية سريرية:

حيث وجد Shirai et al (دراسة يابانية ) أن للاليندرونات تأثير وقائي للغضروف في التجارب على نماذج حيوانية(الأرنب) بالفصال العظمي. تم اقتراح أن تحافظ على الغضروف المفصلي عن طريق تثبيط التعبير عن

IL-1b، MMP13 و COLX و VEGF و RANKL . [15]

اتفقت دراستنا مع دراسة عراقية [18] (Kadhim et al)، ضمت 116 مريض (72% اناث و 28% ذكور)، لمدة 3 أشهر، متوسط العمر 54.6 سنة، تم إعطاء المرضى اليندرونات بشكل فموي 10مغ يومياً وإعادة التقييم بعد 3 أشهر حيث لوحظ تحسن مشعر WOMAC للألم بشكل هام احصائياً ( $p < 0.001$ ) بعد 3 أشهر من العلاج بالاليندرونات، و لم يلاحظ فرق هام احصائياً في مشعر WOMAC للنشاط الفيزيائي ( $p = 0.661$ ) بعد 3 أشهر من العلاج بالاليندرونات واختلفت عن دراستنا في عرض المسافة المفصالية حيث لم يجد فرق هام احصائياً بعد 3 أشهر ( $p = 0.295$ ).

إن الآليات المحتملة لفعالية البيفوسفونات في الفصال:

- تعتبر البيفوسفونات عوامل مضادة للارتشاف حيث تثبط تجنيد ونضج سلانف الخلايا الكاسرة كذلك تعجيل الكاسرات الناضجة في العظم [20]
  - تخفض إعادة قولبة العظم وتحاصر مسارات الألم المتوسطة بكاسرات العظم في الفصال العظمي إذ أنها تنقص نشاط كاسرات العظم عن طريق الحد من تطور سليفة كاسرات العظم [13]
  - تؤثر أيضاً على بانيات العظم -في الزجاج- عبر التأثير على تمايزها وتكاثرها وهجرتها والتعبير عن السيتوكينات [20]
- تستمر دراسة فعالية البيفوسفونات بالتطور ولايزال هناك تفاؤل بأنها قد تؤدي إلى أهداف علاجية ذات فعالية أكبر في المستقبل.

المقارنة بالدراسات العالمية:

1. دراسة استرالية 2020 [21]، دراسة تجريبية سريرية عشوائية، ضمت 223 مريض فصال عظمي في مفصل الركبة (52% اناث، 48% ذكور) كان متوسط العمر 62 سنة، تم مقارنة حمض الزوليدرونك 5مغ تسريب وريدي مرة سنوياً مع البلاسيبو لمدة سنتين، ضمت المتغيرات المدروسة (تبدل حجم الغضروف الظنبوبي الفخذي، VAS، مشعر WOMAC، حجم آفات النقي)، النتائج كانت:

- لا يوجد فرق هام احصائياً بين مجموعتي الدراسة في تبدل حجم الغضروف الظنبوبي الفخذي ( $P = 0.5$ )
  - لا يوجد فرق هام احصائياً بين مجموعتي الدراسة في مشعر VAS ( $P = 0.17$ ) (تتوافق مع دراستنا)
  - لا يوجد فرق هام احصائياً بين مجموعتي الدراسة في مشعر WOMAC ( $P = 0.21$ ) (تختلف مع دراستنا)
  - لا يوجد فرق هام احصائياً بين مجموعتي الدراسة في تبدل حجم آفات النقي ( $P = 0.6$ )
2. دراسة أمريكية متعددة المراكز 2017 [22]، ضمت 7 دراسات، 3013 مريض (69% اناث، 31% ذكور)، بلغ عدد المرضى المعالجين بالبيفوسفونات (ريزديرونات) 2767، تراوحت مدة الدراسات بين شهرين حتى سنتين، متوسط العمر 62.9، لم يلاحظ أي فرق هام احصائياً بالألم أو بالتطور الشعاعي (تختلف مع دراستنا).
3. دراسة صينية متعددة المراكز 2016 [4]، 15 دراسة، 3566 مريض (1517 مريض أعطي بيفوسفونات و 2049 لم يعط) تراوحت مدة الدراسات من 3 أشهر حتى 5 سنوات، تم دراسة المتغيرات التالية (مشعر VAS، مشعر WOMAC، درجة النابطات العظمية، الحاجة للعلاج بالأسيتامينوفين أو استبدال مفصل) وكانت النتائج:
- مشعر womac للألم: تحسن الألم لدى مجموعة البيفوسفونات مع أهمية إحصائية ( $p < 0.00001$ ) مقارنة مع مجموعة الشاهد. (متوافق مع دراستنا)

- مشعر womac لليبوسة : تحسنت الليبوسة في المفاصل المصابة للمرضى المعالجين بالبيفوسفونات مع أهمية إحصائية ( $P=0.0005$ ) مقارنة مع مجموعة الشاهد(مخالف لدراستنا)
- مشعر womac للنشاط الفيزيائي: تحسن النشاط الفيزيائي في المفاصل المصابة للمرضى المعالجين بالبيفوسفونات بشكل هام احصائياً مع أهمية إحصائية ( $p<0.00001$ ) مقارنة مع مجموعة الشاهد(مخالف لدراستنا)
- مشعر vas : تحسن الألم عند مجموعة البيفوسفونات دون أهمية احصائية مقارنة مع مجموعة الشاهد( $P=0.42$ ) (متوافق مع دراستنا)
- درجة الناوبات العظمية: انخفض تشكل الناوبات العظمية عند المرضى المعالجين بالبيفوسفونات بشكل هام احصائياً ( $P=0.002$ ) مقارنة بمجموعة الشاهد.
- الحاجة للعلاج بالأسيتامينوفين: لم يلاحظ فرق هام احصائياً بين المجموعتين ( $P=0.85$ )
- الحاجة لاستبدال مفصل: لم يلاحظ فرق هام احصائياً بين المجموعتين ( $P=0.93$ )
- 4. دراسة عراقية 2016 [18]، ضمت 116 مريض (72% اناث و28% ذكور)، لمدة 3 أشهر، متوسط العمر 54.6 سنة ، تم إعطاء المرضى اليندرونات بشكل فموي 10مغ يومياً وإعادة التقييم بعد 3 أشهر، تمت دراسة المتغيرات التالية(مشعر WOMAC للألم والنشاط الفيزيائي، عرض المسافة المفصليّة، المعايير المصلية ل TGF-B، المعايير المصلية ل CTXII، المستويات المصلية للفوسفاتاز القلوية والكالسيوم و crp) وكانت النتائج:
- مشعر WOMAC للألم: لوحظ تحسن بشكل هام احصائياً ( $p<0.001$ ) بعد 3 أشهر من العلاج بالاليندرونات (متوافق مع دراستنا)
- مشعر WOMAC للنشاط الفيزيائي: لم يلاحظ فرق هام احصائياً( $p=0.661$ ) بعد 3 أشهر من العلاج بالاليندرونات (متوافق مع دراستنا)
- عرض المسافة المفصليّة: لم يلاحظ فرق هام احصائياً( $p=0.295$ ) بعد 3 أشهر من العلاج بالاليندرونات (مخالف لدراستنا)
- المعايير المصلية ل TGF-B: لوحظ انخفاض هام احصائياً( $p<0.001$ ) بعد 3 أشهر من العلاج بالاليندرونات
- المعايير المصلية ل CTXII: لوحظ انخفاض هام احصائياً( $p<0.001$ ) بعد 3 أشهر من العلاج بالاليندرونات
- المستويات المصلية للفوسفاتاز القلوية والكالسيوم و crp: لم يلاحظ فرق هام احصائياً ( $p=0.221, p=0.245, p=0.055$ ) على التوالي بعد 3 أشهر من العلاج بالاليندرونات.
- 5. دراسة بريطانية 2013 [23] متعددة المراكز، شملت 13 دراسة، منها دراستين لفصال الركبة تم مقارنة استخدام اليزدرونات(5مغ يومياً أو 15 مع أسبوعياً مع البلاسيبو) وكانت النتائج:
- WOMAC الكلي: لم يلاحظ فرق هام احصائياً بين مجموعتي اليزدرونات (5مغ،15مغ) ومجموعة البلاسيبو ( $P=0.15, P=0.76$ ) (مخالف لنتائج دراستنا)
- WOMAC للألم: لم يلاحظ فرق هام احصائياً بين مجموعتي اليزدرونات (5مغ،15مغ) ومجموعة البلاسيبو ( $P=0.14, P=0.89$ ) على التوالي. (مخالف لنتائج دراستنا)



- WOMAC لليبوسة: لم يلاحظ فرق هام احصائياً بين مجموعتي الريفيدرونات (5مغ، 15مغ) ومجموعة البلاسيبو (P=0.06, P=0.84) (متوافق مع دراستنا)
  - WOMAC للنشاط الفيزيائي : لم يلاحظ فرق هام احصائياً بين مجموعتي الريفيدرونات (5مغ، 15مغ) ومجموعة البلاسيبو (P=0.14, P=0.87) (متوافق مع دراستنا)
6. دراسة تاوانية 2017 [19]، على مرضى ترقق عظام، ضمت الدراسة 16276 مريض معالج بالبيفوسفونات و123791 ألف غير معالج، جميعهم تم تشخيصهم حديثاً بفصال ركبة :  
 لوحظ انخفاض بنسبة استبدال المفصل عند المرضى المعالجين بالبيفوسفونات. كما لوحظ وجود تأثير متعلق بالجرعة: المرضى الذين تناولوا البيفوسفونات لأكثر من سنتين مع التزام بالدواء أكثر من 80%، انخفض خطر تبديل المفصل بشكل أعلى وخلال الخمس سنوات تم ملاحظة انخفاض باستخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والأسيتامينوفين والغلوكوزامين عند المرضى المعالجين بالبيفوسفونات مقابل غير المعالجين بأهمية احصائية (p<0.001)  
 أجريت معظم الدراسات العالمية السابقة في مراكز متخصصة بتضافر الجهود بين عدة أقسام طبية وامتدت لفترات طويلة عدة سنوات مما سمح باستقطاب عدد كبير من المرضى كعينات للدراسة وذلك ما أدى لزيادة قوة الدراسة وأهمية نتائجها احصائياً". وقد اتفقت نتائج دراستنا مع معظم الدراسات العالمية .

## الاستنتاجات والتوصيات

### الاستنتاجات:

- أدى استخدام البيفوسفونات (الاندرونات) عند مرضى داء الركبة التنكسي لمدة سنة إلى تحسن سريري وفق مشعر womac للألم مقارنة بالباراسيتامول.
- كان نقص المسافة المفصالية أقل في مجموعة المرضى المعالجين بالأليندرونات بجرعة 70مغ مقارنة بالمجموعتين .

### التوصيات:

- نظراً لما أظهرته البيفوسفونات من تأثير مسكن للألم وفائدة في منع ترقق الفصال، نوصي بإدراج البيفوسفونات ضمن العلاجات الممكنة للفصال العظمي.
- إجراء دراسات بحجم عينة أكبر ولمدة أطول لتأكيد فعالية البيفوسفونات في تعديل سير المرض نظراً لأهمية إيجاد علاجات معدلة لسير الفصال العظمي، والذي قد يكون له نتائج مهمة على المرضى والمجتمعات، نظراً لأن تخفيض أو تأجيل استبدال الركبة قد يكون له فوائد كبيرة على العبء الاقتصادي العالمي.
- إجراء دراسات مستقبلية حول فعالية البيفوسفونات الأخرى في علاج الفصال العظمي.

## Reference

- [1] W. Yang, Q. Zhuo, W. Chai, J. Chen, C. Sun, and Y. Wang, "Bisphosphonates for osteoarthritis," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2013, no. 11, 2013, doi: 10.1002/14651858.CD010805.
- [2] G. S. Firestein and R. C. Budd, *Firestein & Kelley 's Textbook of Rheumatology*, 11th ed. 2020.
- [3] J. C. Mora, R. Przkora, and Y. Cruz-almeida, "Knee osteoarthritis : pathophysiology and current treatment modalities," pp. 2189–2196, 2018.
- [4] R. L. Xing, L. R. Zhao, and P. M. Wang, "Bisphosphonates therapy for osteoarthritis : a meta - analysis of randomized controlled trials," *Springerplus*, 2016, doi: 10.1186/s40064-016-3359-y.
- [5] A. Corrado, N. Maruotti, and F. P. Cantatore, "Bisphosphonates and osteoarthritis," pp. 124–129, 2017.
- [6] Maiti and Bidinger, "Osteoarthritis and Crystal Arthropathy," *Oxford Univ. Press*, vol. 53, no. 9, pp. 1689–1699, 2016.
- [7] J. S. Mort and C. J. Billington, "Articular cartilage and changes in arthritis matrix degradation," *Arthritis Res.*, vol. 3, no. 6, pp. 337–341, 2001, doi: 10.1186/ar325.
- [8] D. A. Walsh *et al.*, "Original article Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis," no. June, pp. 1852–1861, 2010, doi: 10.1093/rheumatology/keq188.
- [9] D. A. Walsh and V. Chapman, "Bisphosphonates for osteoarthritis," pp. 6–7, 2011, doi: 10.1186/ar3448.
- [10] M. Nagae, T. Hiraga, H. Wakabayashi, L. Wang, K. Iwata, and T. Yoneda, "Osteoclasts play a part in pain due to the inflammation adjacent to bone," vol. 39, pp. 1107–1115, 2006, doi: 10.1016/j.bone.2006.04.033.
- [11] T. Yoneda, M. Hiasa, Y. Nagata, T. Okui, and F. White, "Biochimica et Biophysica Acta Contribution of acidic extracellular microenvironment of cancer-colonized bone to bone pain ☆," *BBA - Biomembr.*, pp. 1–8, 2015, doi: 10.1016/j.bbamem.2015.02.004.
- [12] A. Mobasheri, "The Future of Osteoarthritis Therapeutics : Targeted Pharmacological Therapy," 2013, doi: 10.1007/s11926-013-0364-9.
- [13] S. E. Papapoulos, "Bisphosphonates: how do they work?," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 22, no. 5, pp. 831–847, 2008, doi: 10.1016/j.beem.2008.07.001.
- [14] P. Qvist, A. C. Bay-Jensen, C. Christiansen, E. B. Dam, P. Pastoureau, and M. A. Karsdal, "The disease modifying osteoarthritis drug (DMOAD): Is it in the horizon?," *Pharmacol. Res.*, vol. 58, no. 1, pp. 1–7, 2008, doi: 10.1016/j.phrs.2008.06.001.
- [15] T. Shirai, M. Kobayashi, K. Nishitani, T. Satake, H. Kuroki, and Y. Nakagawa, "Chondroprotective Effect of Alendronate in a Rabbit Model of Osteoarthritis," no. October, pp. 1572–1577, 2011, doi: 10.1002/jor.21394.
- [16] E. F. Eriksen, M. Shabestari, A. Ghouri, and G. Philip, "Bisphosphonates as a treatment modality in osteoarthritis," 2020.
- [17] M. Moreau *et al.*, "Tiludronate treatment improves structural changes and symptoms of osteoarthritis in the canine anterior cruciate ligament model," *Arthritis Res. Ther.*, vol. 13, no. 3, p. R98, 2011, doi: 10.1186/ar3373.
- [18] S. Kadhim and H. M. Jawad, "ALENDRONATE SODIUM IN OSTEOARTHRITIS : EFFECTS ON ANABOLIC , CARTILAGE DEGREDATIVE MARKERS AND THE CLINICAL ACTIVITY .," no. January, 2017, doi: 10.21474/IJAR01/.

- [19] S. Fu, C. Wang, R. Yang, F. L. Wu, and F. Hsiao, "Bisphosphonate Use and the Risk of Undergoing Total," pp. 938–946, 2017.
- [20] A. J. Roelofs, K. Thompson, F. H. Ebetino, M. J. Rogers, and F. P. Coxon, "Bisphosphonates: Molecular Mechanisms of Action and Effects on Bone Cells, Monocytes and Macrophages," *Curr. Pharm. Des.*, vol. 16, no. 27, pp. 2950–2960, 2010, doi: 10.2174/138161210793563635.
- [21] G. Cai *et al.*, "Effect of Intravenous Zoledronic Acid on Tibiofemoral Cartilage Volume Among Patients With Knee Osteoarthritis With Bone Marrow Lesions: A Randomized Clinical Trial," vol. 323, no. 15, pp. 1456–1466, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2938.
- [22] E. E. Vaysbrot, M. C. Osani, M. Musetti, T. E. Mcalindon, and R. R. Bannuru, "Are bisphosphonates effective in knee osteoarthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials," *Osteoarthr. Cartil.*, vol. 26, no. 2, pp. 154–164, 2018, doi: 10.1016/j.joca.2017.11.013.
- [23] A. J. Davis, T. O. Smith, C. B. Hing, and N. Sofat, "Are Bisphosphonates Effective in the Treatment of Osteoarthritis Pain? A Meta-Analysis and Systematic Review," vol. 8, no. 9, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0072714.