

Leki w terapii osteoporozy

DRUGS IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

**praca pogładowa w ramach specjalizacji z
farmacji aptecznej**

mgr Aleksandra Jasek

**kierownik specjalizacji :
mgr Radomir Surowiecki**

Wstęp

Osteoporoza jest przewlekłą chorobą układu kostnego cechująca się spadkiem wytrzymałości tkanki kostnej co z kolei przyczynia się do drastycznego zwiększenia ryzyka złamań. Stosunkowo zwiększoną zapadalność na osteoporozę wykazują kobiety w wieku menopauzalnym choć również wśród mężczyzn choroba nie należy do rzadkości.

Kluczowym celem leczenia osteoporozy jest ograniczenie ryzyka złamańiskoenergetycznych oraz ogólną poprawę jakości życia. Odpowiednio dobrane leki hamują proces niszczenia kości i wspomagają odbudowę ich struktury. Każdy pacjent z zdiagnozowaną chorobą wymaga oprócz zapobiegania, zastosowania odpowiednio dobranego leczenia. W Polsce protokół leczenia osteoporozy zdominowały prawie wyłącznie leki antyresorpcyjne (bisfosfoniany, denosumab). Niniejszy artykuł zawiera przegląd leków stosowanych w terapii osteoporozy antyresorpcyjnych oraz anabolicznych

Słowa kluczowe : osteoporoza, złamania, farmakoterapia

Osteoporoza, łac.osteoporosis, wcześniejsza nazwa zrzesotnienie kości
To poważny stan chorobowy obejmujący tkankę kostną, która w wyniku metabolicznego procesu chorobowego ulega osłabieniu.

Zmianie ulega mikro architektura kośćca, spada jej masa i gęstość, przez co kość staje się podatna na urazy, przeciążenia na złamania i uszkodzenia.

Z danych szacunkowych wynika, że po 50 roku życia osteoporoza dotyka 21% kobiet i 6% mężczyzn a życiowe ryzyko złamania w wyniku zmian osteoporotycznych to odpowiednio 46,6% i 22,4% [1] Ryzyko choroby zwiększa się niewątpliwie z wiekiem, determinuje je również płeć.

Większość pacjentów ze stwierdzoną osteoporozą to kobiety w wieku pomenopauzalnym. Podstawowym ryzykiem osteoporozy jest niska masa mineralna kości, która zależy zarówno od czynników niemodyfikowalnych takich jak wiek, płeć czy uwarunkowania genetyczne, oraz czynników modyfikowalnych, zależnych o prowadzonej diety i aktywności ruchowej. Wpływ na pojawienie się osteoporozy mają również choroby między innymi zespół złego wchłaniania, nadczynność tarczycy, mukowiscydoza czy reumatoidalne zapalenie stawów.

Celem leczenia osteoporozy jest spadek ryzyka złamań kości, zarówno u osób które doznały już złamania jak i u osób u, których złamanie osteoporotyczne nie wystąpiło. Dzisiejsze metody diagnostyczne potrafią określić bezwzględne ryzyko złamania w ciągu najbliższych 10 lat (określane jako RB-10), ułatwiając tym samym podjęcie odpowiednich kroków terapeutycznych. [2]

Leczenie farmakologiczne powinno być wprowadzone bezwzględnie u osób, których RB-10 jest powyżej ryzyka populacyjnego oraz po przebytych niskoenergetycznym złamaniu kości.

Skuteczna farmakoterapia osteoporozy opiera się na lekach, których zadaniem jest modulacja procesów zachodzących podczas przebudowy tkanki kostnej i ma na celu poprawę wytrzymałości mechanicznej poprzez wzrost ich gęstości mineralnej. Ze względu na działanie, leki można podzielić na dwa rodzaje, antyresorpcyjne i anaboliczne. Leki antyresorpcyjne, których mechanizm działania wpływa modulująco na procesy przebudowy kości, dzięki czemu resorpcja czyli utrata masy kostnej następuje wolniej niż proces tworzenia nowej tkanki kostnej. Druga grupa to leki anaboliczne o stymulującym działaniu na osteoblasty wpływają na wzrost wytwarzania nowej masy kostnej, z kolei nie mając wpływu na procesy jej resorpcji. Leki o działaniu anabolicznym korzystnie wpływają na mikro,makrostruktury kostne. Leki o działaniu atyresorpcyjnym mają na celu hamowanie postępującej degradacji kośćca, nie powodują jednak wzrostu beleczek kostnych oraz budowy nowych połączeń między nimi.

Leki, które aktualnie są zarejestrowane w unii europejskiej w leczeniu osteoporozy to odpowiednio z grupy antyresorpcyjnej – selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM), aminobisfosfoniny (BS), denosumab (DEN). Leki anaboliczne -parathormon (PTH) oraz lek wykazujący działanie anaboliczno antyresorpcyjne – ranelinian strontu (RS)

farmakologiczną terapię osteoporozy należy wdrożyć niezwłocznie gdy :

-doszło do potwierdzonego złamania osteoporotycznego kości: trzonu kręgowego, kości miednicy, bliższego końca kości udowej BKKU, kości ramienia lub żebra.

- gdy bezwzględne ryzyko złamania w ciągu 10 lat przewyższa ryzyko populacyjne[5]– w Polsce wynosi ono co najmniej 10 % w tym 3 % dla złamania BKKU.

Wartość tego progu jest różna dla poszczególnych państw i wartości progu interwencji opartych na RB-10 mogą wahać się od 10 do nawet 25% ale decyzja o podjęciu leczenia jest tym łatwiejsza im ryzyko złamania RB -10 jest wyższe i im bardziej dotyczy ono BKKU[2][3].

Obliczanie wcześniej wspomnianego RB-10 pozwala na zakwalifikowanie pacjenta do jednego z trzech poziomów ryzyka.

Niskie ryzyko – poniżej 10% nie wymaga interwencji leczniczej ani dodatkowych badań. Średnie ryzyko RB-10 10-20 % wymaga dodatkowego badania BMD czyli pomiaru wielkość masy kostnej. Niska wartość BMD powinna skłaniać do podjęcia działania farmakologicznego prawidłowa zaś wskaże na celowość działań profilaktycznych [1][4]. Wysokie ryzyko złamań RB-10 wynosi powyżej 20 % wymaga bezwzględnego leczenia niezależnie od wielkości masy kostnej (BMD) .

Dobierając odpowiednią terapię farmakologiczną lekarz powinien mieć na uwadze przede wszystkim:

- wiek, płeć chorego
- wcześniejsze złamaniaiskoenergetyczne
- stosowanie innych leków- wywiad w kierunku stosowanych kortykosteroidów w dawce >5 mg na dzień w przeliczeniu na predizon stosowany powyżej trzech miesięcy.
- choroby współistniejące i wywiad w kierunku stosowanych leków mających wpływ na ubytek masy kostnej
- w przypadku kobiet- wiek i wywiad w kierunku wystąpienia menopauzy.

Dobierając lek lekarz powinien uwzględnić,

- ogólny stan i wiek chorego
 - wskazania do drogi podania leku (doustnie lub paraenteralnie)
- uwzględniając możliwość systematycznego przyjmowania
- mechanizm działania leku i przeciwwskazania do jego stosowania
 - cenę i dostępność leku

Tabela 1. skuteczność działania leków u zależności od umiejscowienia złamań osteoporotycznych.

lek	kręgosłup	szyjka	pozakręgowy
Estrogeny	+	+	+
Alendronian	+	+	+
Risendronian	+	+	+
Ibandronian	+		
Zolendronian	+	+	+
Kalcytonina	+		
Raloksyfen	+		
Ranelinian strontu	+	+	+
Terypatyd	+	+	+
Denosumab	+	+	+

LEKI ANTYRESORPCYJNE

aktywność leków z tej grupy w hamowaniu powstawania nowych złamań jest różna wynosi pomiędzy 30 a 50 % po 3 latach stosowania.

Niektóre leki w pierwszym roku wykazują 60 % skuteczność. [5]

1. BISFOSFONIANY (BPS)

to naturalne analogi pirofosforanów

P-O-P

jednakże w miejscu tlenu znajduje się atom węgla, czyniąc związek odpornym na hydrolizę

P-C-P

dołączenie do reszt fosforanowych i węgla łańcuchów bocznych bądź rodników ma istotny wpływ na siłę działania antyresorpcyjnego tych związków.

Najczęściej stosowane leki antyresorpcyjne, w tej grupie mają najlepiej udowodnione działanie przeciwzłamaniowe zarówno odnoszące się do kręgow , bcku jak i w innych lokalizacjach pozakręgowych. Warunek ich skuteczności to normalizacja stężenia 25(OH)D oraz bilansu wapniowo fosforanowego w surowicy krwi.

Mechanizm działania bisfosfonianów polega na łączeniu się leku z hydroksyapatytem znajdującym się na powierzchni kości tworząc kompleks który jest odporny na hydrolizę enzymatyczną, chemiczną czy też fizyczną. Kompleks bisfosfonian -hydroksyapatyt usuwany jest przez osteoklasty w procesie resorpcji [6].

Najskuteczniejszą przedstawicielem tej grupy są aminofosfoniany w których stosunek dawki antyresorpcyjnej do hamującej mineralizację jest najkorzystniejszy. Najmniej korzystne bisfosfoniany to te bez grupy azotowej, stosowanie ich przyczynia się do niekorzystnego zjawiska – zaburzenia mineralizacji.

Bisfosfoniany to substancje które źle wchłaniają się z przewodu pokarmowego, ponieważ wchłonięciu ulega zaledwie 1-3 % podanej dawki, nie ulegają one metabolizmowi i są wydalane w niezmienionej postaci z moczem i kałem.

Przyjmowanie leków z tej grupy łącznie z pokarmem szczególnie bogatym w wapń lub inne dwuwartościowe kationy obniża dodatkowo wchłanianie tych leków.

Biorąc te czynniki pod uwagę, tak istotne znaczenie ma poinformowanie pacjenta by leki tej grupy były przyjmowane na pusty żołądek i co ważne popijane czystą przegotowaną odwapnioną wodą.

Skutkiem ubocznym przyjmowania BS jest ich drażniący wpływ na górny odcinek przewodu pokarmowego a zwłaszcza przełyk, dlatego leków tych nie można rozgryzać lub rozpuszczać, należy przyjmować je w całości utrzymując przez 30 min od przyjęcia wyprostowaną pozycję ciała. Przeciwwskazania do przyjmowania BS mają związek z ich drażniącym działaniem na przewód pokarmowy, mianowicie nie mogą być podawane osobą niezdolnym do utrzymania spionizowanej postawy ciała, z chorobą wrzodową żołądka, refluksowym zapaleniem przełyku.

Znajdujące się na rynku bisfosfosfoniany należą do dwóch grup są to BS proste, które posiadają krótkie łańcuchy boczne, bezazotowe (etydronian tiludronian klodronian)[7]. Te o długich łańcuchach bocznymi zawierają jeden bądź kilka atomów azotu, są to leki takie jak alendronian, risendronian, ibandronian zoledronian, pamidronian w Polsce zarejestrowano: etydronian , aledronian, risedronian, ibadronian, zoledronian.

Należy podkreślić, iż rozpoczęcie terapii osteoporozy bisfosfonianami powinno być potwierdzone rekomendowanymi dla danej grupy wiekowej dawką witaminy D, wapnia i jak wskazują

najnowsze badania również suplementacją magnezu. Ma to na celu poprawnom mineralizację nowo tworzącej się tkanki kostnej oraz zapobieganiu wtórnej niedoczynności przytarczyc[8]

ETYDRONIAN

To pierwszy na rynku lek z grupy bisfosfonianów, używany w leczeniu już w latach osiemdziesiątych. Pozbawiony jest grupy azotowej czego skutkiem jest niekorzystny stosunek dawki, przy której dochodzi do zahamowania mineralizacji do dawki antyresorpcyjnej. Badanie wykonane w 2001 roku wskazuje na 37 procentową redukcję złamań trzonów kręgowych (przy braku wpływu na złamania pozakręgowie) przy stosowaniu leku od 1- 4 lat[8]. W Polsce używany jest sporadycznie do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej, nie jest wybierany jako lek pierwszego rzutu.

ALENDRONIAN (AL)

to aminobisfosfonian , lek o pozbawionym niekorzystnym działaniu na proces mineralizacji tkanki kostnej. Zapobiega utracie masy kostnej u kobiet poniżej 60 roku życia w okresie pomenopauzalnym [9]. Jest również pomyślnie stosowany w leczeniu osteoporozy u mężczyzn, powoduje istotny wzrost masy kostnej oraz redukcje złamań kręgow. Lek stosowany również w przewlekłej kortykoterapii, w porównaniu do osób przyjmujących tylko witaminę D i wapń alendronian powoduje wzrost masy kostnej i redukcję złamań kręgow.

Wykazano iż stosowany w dawce 70 mg raz w tygodniu wykazuje takie samo działanie jak przy stosowaniu 10mg leku codziennie. Dawkowanie leku raz w tygodniu to dla pacjenta duże ułatwienie wiążące się z większą akceptacją przyjmowania leku[10]. Alendronian może być stosowany przewlekłe, efekt przeciwlamaniowy jest taki sam przy długotrwałym stosowaniu (8-9 lat) jak przy stosowaniu leku przez okres 1 – 3 lat. Długotrwałe stosowanie nie wiąże się z adynamiką kości.

RISENDRONIAN (RS)

Aminobisfosfonian, dzięki grupie azotowej pozbawiony jest niekorzystnego działania na proces mineralizacji kości.

Risendronian jest zarejestrowany w Polsce w profilaktyce i leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej a także posteroïdowej. Podobnie jak w przypadku alendronianuu dawka dzienna 5mg/dobę wykazują ten sam efekt terapeutyczny co stosowanie leku w dawce 35mg raz w tygodniu. Dawka

tygodniowa wykazuje podobny profil bezpieczeństwa, skuteczność oraz większy komfort stosowania w porównaniu do stosowania leku codziennie.

IBANDRONIAN (IB)

Lek ma udowodnione działanie przy codziennym stosowaniu w dawce 2,5 mg zmniejsza ryzyko złamania kręgow o 50-60 %. Porównawcze analizy wykazują, że podawanie leku doustnie raz w miesiącu w dawce 150 mg nie ma negatywnego przełożenia na skutek terapeutyczny. Ponadto wykazano, iż stosowanie ibandronianu we wlewach dożylnych również zachowuje pożądany efekt terapeutyczny, co pozwoliło zarejestrować również lek w postaci wlewów dożylnych w dawce 3 mg co 3 miesiące [11].

ZOLENDRONIAN

w badaniach potwierdzono zmniejszenie o 70% częstość złamań kręgow oraz 40 % zmniejszenie częstotliwości złamań innych kości - skuteczność zolendronianu podawanego w dawce 5 mg raz w roku przez okres 3 lat. Wykazano że kwas zolendronowy stosowany krótko po wystąpieniu pierwszego złamania bliższego odcinka kości udowej znacznie obniża ryzyko złamań i związanych z nimi zgonów [12].

2. KALCYTONINA (CAL)

Obecnie kalcytonina została wycofana ze względu na potwierdzone ryzyko występowania nowotworów w czasie terapii. Kalcytonina to lek należący do leków antyresorpcyjnych, obniża resorpcję tkanki kostnej w mechanizmie bezpośredniego wpływu na osteoklasty. Pod względem chemicznym to peptyd produkowany przez tarczycę (komórki C tarczycy). W leczeniu osteoporozy używana była kalcytonina pochodząca z łososia wykazująca większą aktywność od ludzkiej. Lek ze względu na swoje dodatkowe przeciwbólowe działanie wykorzystywany był do leczenia osób ze świeżymi złamaniami osteoporotycznymi .

Lek był dobrze tolerowany, zarejestrowany w postaci donosowej w dawce 200IU/d i podskórnie bądź domięśniowo w dawce 100 IU/ d. W badaniach wykazano 33% spadek częstotliwości złamań trzonów kręgow przy stosowaniu dawki donosowej 200IU/d w porównaniu z placebo. [13]

3. HORMONALNA TERAPIA ZASTĘPCZA (HTZ)

Kości należą do tkanek estrogenozależnych, estrogeny mają istotny udział w regulacji stężenia wapnia i metabolizmu kostnego.

Niezależnie od wieku i czasu leczenia estrogeny zwalniają przyspieszony obrót kostny i zapobiegają utracie masy kostnej w całym szkielecie.

Niestety, długotrwałe stosowanie hormonoterapii zastępczej jest niekorzystne ze względu na wzrost ryzyka chorób zakrzepowo- zatorowych i nowotworowych a mianowicie wzrost ryzyka zachorowalności na raka piersi, jajników i woreczka żółciowego u osób stosujących HTZ przez okres powyżej 5 lat (badania HERS, WHI)[14]. Dlatego, pomimo skutecznego zmniejszenia ryzyka złamań osteoporotycznych , hormonalna terapia zastępcza nie jest terapia z wyboru w leczeniu osteoporozy. Pierwszeństwo stosowania mają leki których profil bezpieczeństwa jest dużo korzystniejszy. Obecnie trwają badania związane z poddawaniem małych lub nawet ultra małych dawek estrogenów. W dalszym ciągu podawanie ich kobietom po 60 roku życia nie jest rekomendowane [15]

SELEKTYWNE MODULATORY RECEPTORA ESTROGENOWEGO (SERM)

SERM to związki nie majace budowy estrogenowej (leki niesteroidowe) w zależności od tkanki docelowej, działają jak agoniści lub antagoniści receptora estrogenowego [16].

TAMOKSYFEN

pierwszy SERM, jest antagonistą receptora estrogenowego w tkance sutka i częściowym agonistą w tkance kostnej. Stosowany jest od lat w w prewencji i leczeniu raka sutka.

RALOKSYFEN

To pierwszy SERM stosowany u kobiet w osteoporozie pomenopauzalnej zarówno w profilaktyce jak i leczeniu.

Skuteczność działania została potwierdzona, wykazano spadek stężeń markerów związanych z metabolizmem kostnym przez co wzrost BMD. Przekłada się na 30-50 % redukcję złamań kręgowych. Raloksyfen nie wykazuje redukcji złamań w obrębie złamań pozakręgowych w tym BKKU [17].

4. DENOSUMAB

Denosumab to pierwsze dopuszczone do obrotu przeciwciało monoklonalne zarejestrowane w terapii osteoporozy. W uproszczonym mechanizmie działania denosumab łączy się z cząsteczkami RANKL nie dopuszczając do połączenia się liganda z receptorem co prowadzi do zahamowania tworzenia się nowych osteoklastów, skraca również ich przeżycie prowadząc do ich apoptozy. Efektem działania przeciwciała monoklonalnego jest spadek resorpcji kości oraz szybki wzrost masy kostnej, jej gęstości mineralnej.

Denosumab zmniejsza ryzyko zarówno złamań kręgosłupa jak i złamań pozakręgowych oraz złamań BKKU [18].

Lek może być stosowany w przypadku upośledzenia czynności nerek. Dodatkowo Denosumab nie upośledza procesu gojenia się złamań a u chorych z chorobą naczyniowo sercową nie powoduje progresji miażdżycy.

Badania wskazują na wyższość stosowania denosumabu nad bisfosfonianami. Wykazano że przeciwciało nie tylko poprawia BDM ale również polepsza mineralizację macierzy kostnej[19].

Planując przerwę od terapii denosumabem należy mieć na uwadze, iż odstawienie tego leku może prowadzić do mnogich złamań kości.

Ze względu na dawkowanie tego leku biologicznego mianowicie raz na pół roku charakteryzuje się dobrym przestrzeganiem zasad terapii, powyżej 80%

LEKI ANABOLICZNE

w porównaniu do różnorodności i ilości leków antyresorpcyjnych, grupa leków anabolicznych jest bardzo skromna. Wynika to z faktu, iż tylko silne działanie anaboliczne jest w stanie wpłynąć na masę kostną i zredukować liczbę złamań kośćca u osób z osteoporozą. Póki co lekami najlepiej rokującymi w tej grupie jest parathormon i stront.

1. PARATHORMON (PTH)

W porównaniu do tego który wydzielany jest przez przytarczyce w sposób ciągły ten podawany jednorazowo w dużej dawce we wstrzyknięciach wykazuje duże działanie anaboliczne na tkankę kostną. Podaż parathormonu w ten sposób wywołuje odporność tkanki kostnej poprzez aktywację procesów kościotworzenia na jej powierzchni.

TERYPADYD

to fragment ludzkiego (1-34 cząsteczki) rekombinowanego parathormonu. Lek podawany jest w codziennych wstrzyknięciach podskórnych . Stymuluje remodelowanie kośćca, gdzie przeważają procesy związane z kościotworzeniem. Prowadzi to do wzrostu BMD, poprawienia mikrostruktury i wytrzymałości mechanicznej kości.

Badania wykazały spadek ryzyka złamań o 65% w przypadku złamań kręgow i o 35% w obrębie złamań pozakręgowych [20].

Ze względu na mechanizm działania i skuteczność, jest lekiem pierwszego rzutu dla pacjentek z zaawansowaną osteoporozą pomenopauzalną z licznymi złamaniami [21].

W Polsce stosowany jest rzadko, barierą bowiem jest wysoka cena preparatu. Przeciwwskazaniem do stosowania leku jest zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwór kości.

2. RELANINIAN STRONTU (RS)

Skuteczność antyzłamaniową relaninianu Strontu potwierdziły duże wieloośrodkowe podwójne zaślepienie badania randomizowane pod kontrolą placebo. Badania były prowadzone na dawce doustnej 2g/ dobę podawanej kobietą po menopauzie [22]

Udowodniono redukcję ryzyka nowych złamań kręgow o 49 % w pierwszym roku stosowania i 41 % spadek po 3 latach stosowania a także wzrost BMD zarówno w szyjce kości udowej jak i w kregosłupie, po 3 latach stosowania o odpowiednio 8,3 i 14,4%.

Lek jest dobrze tolerowany nie trzeba dostosowywać dawki leku do wieku czy masy ciała dobową dawkę wynosi 2g, wchłanianie leku jest hamowane przez pokarm dlatego dawkowanie przypada pomiędzy posiłkami [23].

Tabela 2 wskazania rejestracyjne leków używanych w osteoporozie (OP)

lek	dawka	Op pomenopauzalna	Op mężczyzn	Op posteroidea
Alendronian	1xdzień/1xytyg	tak	tak	tak
Risenndronian	1xdzien/1xytyg	tak	tak	tak
Zolendronian	i.v 1x 12mies	tak	tak	tak
Terypadyd	1xdzień	tak	tak	tak
Denosumab	1x 6mies	Tak	tak	
Ranelinian Strontu		Tak	tak	
Raloksyfen		tak		
Ibandronian	1xmies/1x3mies	tak		

Należy podkreślić, że wdrożenie suplementacji i uzupełnienie niedoborów wapnia i witaminy D powinno każdorazowo poprzedzać leczenie przeciwzłamaniowe. Ma to szczególne znaczenie zwłaszcza przy stosowaniu leków antyresorpcyjnych. W szczególności przy stosowaniu BPS każdorazowo należy zwrócić uwagę pacjentowi na suplementację wapnia, z którymi bisfosfoniary mają duże powinowactwo. Ze względu na populacyjne rosnący niedobór wapnia, często spotykanym zjawiskiem jest osteomalacja. U pacjentów z osteomalacją często występuje również niskie BDM, które po wprowadzeniu odpowiedniej suplementacji wapnia i witaminy D wraca do norm.

- [1] Kanis J.A., Johnell O., Oden A. Dawson A., Laet C. de, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos. Int.* 2001; 12: 989–995.
- [2] Badurski J, Czerwiński E, Marcinowska-Suchowierska E: Osteoporoza – ocena ryzyka złamania. *Status Quo Arte Anno 2007/ /2008: Przegląd stanowisk: Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), Europejskiej Agencji Medycznej (EMA), Europejskiego Towarzystwa Klinicznych i Ekonomicznych Aspektów Osteoporozy (ESEAO), Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF), Polskiej Fundacji Osteoporozy (PFO) i Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii (PTOA).* *Postępy Nauk Medycznych* 2008; 21(6): 335-359.
- [3] EMA European Medicines Agency, London, 16 Nov 2006, Doc.Ref.CPMP /EWP/552/95, Rev. 2: Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis.
- [4] Johnell O: When is intervention worthwhile in osteoporosis. *Fifth Baltic Bone & Cartilage Conference in Naantali, Finland, 2005*
- [5] Marcus R, Wong M, Heath H 3rd, Stock JL: Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev* 2002; 23: 16.
- [6] Dziedzic-Goławska A, Kamiński A: Mechanizmy działania bisfosfonianów na komórki tkanki kostnej. *Terapia* 2001; 11: 23-27.
- [7] Badurski J: Aktualne możliwości oraz wymogi diagnostyki i leczenia osteoporozy pomenopauzalnej. *Polska Fundacja Osteoporozy. Biuletyn Informacyjny* 2005;
- [8] Papaioannou A., Kennedy C.C., Dolovich L., Lau E., Adachi J.D. Patient adherence to osteoporosis medications: problems, consequences and management strategies. *Drugs Aging* 2007; 24: 37–55
- [9] Cranney A et al.: A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12: 140-151.
- [10] Hosking D et al.: Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. N Engl J Med* 1998; 338: 485-492.
- [11] Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G: Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging (Milano)* 2000; 12: 1-12
- [12] Reginster JY et al.: Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 654-661.
- [13] Lyles KW et al.: The HORIZON Recurrent Fracture Trial: Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799-1809.
- [14] Chesnut CH III et al.: A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *PROOF Study Group. Am J Med* 2000; 109: 267-276.
- [15] Hulley S., Grady D., Bush T. i wsp. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA* 1998; 280: 605–613
- [16] Binkowska M., Debski R., Paszkowski T., Sendrakowska M., Zgliczynski W. Guidelines for menopausal hormone therapy: Recommendations of the Polish Menopause and Andropause Society — state of knowledge as of December 2013. *Prz. Menopauzalny* 2014; 13: 1–12.
- [17] McClung M.R. New management options for osteoporosis with emphasis on SERMs. *Climacteric* 2015; 18 (supl. 2): 56–61.
- [18] Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L. i wsp. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727–2741
- [19] Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. i wsp. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 756–765.
- [20] Papapoulos S., Lippuner K., Roux C. i wsp. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos. Int.* 2015; 26: 2773–2783
- [21] Horst-Sikorska W., Wawrzyniak A. The role of hormonal therapy in osteoporosis. *Endokrynol. Pol.* 2011; 62: 61–64.
- [22] Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. i wsp. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1434–1441.
- [23] Badurski J: Ranelat strontu stymuluje tworzenie i hamuje resorpcję kości, zmniejsza ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych (w tym kości udowej) u kobiet po menopauzie. *Postępy Osteoartrologii* 2003; 14: 3.
- [24] Reginster JY et al.: Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-2822.