

Zaangażowanie Autorów

- A – Przygotowanie projektu badawczego
B – Zbieranie danych
C – Analiza statystyczna
D – Interpretacja danych
E – Przygotowanie manuskryptu
F – Opracowanie piśmiennictwa
G – Pozyskanie funduszy

Author's Contribution

- A – Study Design
B – Data Collection
C – Statistical Analysis
D – Data Interpretation
E – Manuscript Preparation
F – Literature Search
G – Funds Collection

Edward Czerwiński

Zakład Chorób Kości i Stawów, WOZ Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Krakowskie Centrum Medyczne, Kraków

Nowe możliwości leczenia farmakologicznego osteoporozy

New options of pharmacological treatment of osteoporosis

Słowa kluczowe: osteoporoza, alendronian, risedronian, ibandronian, denosumab, RANK-L, HTZ, PTH

Key words: osteoporosis, Alendronian, Risedronate, Ibandronate, Demosumab RANK-L, HRT, PTH

STRESZCZENIE

Współcześnie dysponujemy szerokim asortymentem leków skutecznych w zapobieganiu złamaniom w osteoporozie. Najpoważniejszą grupę stanowią bisfosfoniany, które obecnie stosowane są przede wszystkim w formie tygodniowej: alendronian w dawce 70 mg i risedronian – 35 mg. Od kilku miesięcy dostępna jest również terapia raz w miesiącu ibandronian 150 mg. Obok terapii antyresorpcyjnej są dostępne również inne grupy leków. Ranelinian strontu nie tylko hamuje resorpcję kości, ale również wzmacnia kościotworzenie. Parathormon podawany podskórnie jest lekiem niezwykle silnie stymulującym kościotworzenie. Całkowicie nowe możliwości terapeutyczne stwarzają monoklonalne przeciwciała anty RANK-L. Denosumab podawany podskórnie raz na pół roku podnosi gęstość mineralną kości. Hormonalna terapia zastępcza nie jest stosowana w zapobieganiu złamań osteoporotycznych, natomiast znajduje zastosowanie w leczeniu zaburzeń menopauzy. W krajach o prawidłowej polityce zdrowotnej lekarze mają pełną możliwość wyboru leku w zależności od stanu zdrowia pacjenta.

SUMMARY

Currently a wide range of drugs efficient in osteoporotic fractures are on disposal. Bisphosphonates are the most important group, which are currently administered in a weekly dosage: Alendronate dose 70mg and Risedronate – 35mg. Since few months a therapy once a month with Ibandronate 150mg is also available. Apart from antyresorptive therapy there are also other groups of medications. Strontium Ranelate not only decreases bone resorption but also increases bone formation. Parathyroid hormone subcutaneous strongly promotes bone formation. Denosumab given subcutaneous once in half a year elevates bone mineral density. Hormone Replacement Therapy is not applied in prevention of osteoporotic fracture, however, it is still in use in treatment of disorders of menopause. In countries with correct health policy the doctors have complete possibility to adjust appropriate medications according to the patient's health state.

Liczba słów/Word count: 3075

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 42

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. med. Edward Czerwiński

Krakowskie Centrum Medyczne, email: czerwinski@kcm.pl

31-501 Kraków, ul. Kopernika 32, tel. (0-12) 430-32-09, fax: (0-12) 430-32-17

Otrzymano / Received

28.03.2006 r.

Zaakceptowano / Accepted

14.06.2006 r.

WSTĘP

W ostatnich latach nastąpił zasadniczy postęp w leczeniu osteoporozy. Pozytywne wyniki wielu badań klinicznych pozwoliły na wprowadzenie nowych grup leków. W obrębie znanych już bisfosfonianów dawka codzienna jest zastępowana przez dawkę raz w tygodniu, raz w miesiącu. Obok znanych leków antyresorpcyjnych pojawiły się nowe opcje jak PTH, ranelinian strontu czy też monoklonalne przeciwciała RANK-L. Z drugiej strony zmieniły się zasadniczo poglądy na rolę hormonalnej terapii zastępczej, a leki z grupy SERM stają się istotną grupą terapeutyczną, która obecnie się rozwija.

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie nowych możliwości leczenia farmakologicznego osteoporozy.

BISFOSFONIANY

Bisfosfoniany są stosowane w leczeniu osteoporozy od 36 lat i należą obecnie do leków najczęściej stosowanych. Zasadniczym przełomem było wprowadzenie przed 12 laty amino-bisfosfonianów, które cechuje 1000-10.000 większa aktywność biologiczna w stosunku do etidronianu (alendronian, a następnie: risedronian, ibandronian, zolendronian). Tak wysoka aktywność wynika z faktu, że nie tylko obniżają rozpuszczalność kryształów hydroksyapatytu kości, z którymi tworzą trwałe połączenie, ale również wpływają bezpośrednio na osteoklasty. Spowalniają ich rekrutację, a poprzez uszkodzenie metabolizmu wewnątrzkomórkowego obniżają aktywność biologiczną form dojrzałych i przyspieszają ich apoptozę. Efektem tego działania jest radykalne obniżenie częstości aktywacji resorpcji, zwiększenie wtórnej mineralizacji, obniżenie resorpcji beleczek kostnych z niewielką przewagą kościotworzenia. Tą drogą bisfosfoniany zapobiegają postępującej destrukcji struktury kości, dając w efekcie zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamania [1,2,3].

Problemem terapeutycznym bisfosfonianów jest ich bardzo niska wchłanianość (0,5-1,5%) oraz ryzyko podrażnienia śluzówki przewodu pokarmowego, co wymaga bezwzględnej przestrzegania szczególnych zasad zażywania. Muszą być przyjmowane na czczo, popijane tylko przegotowaną wodą. Po zażyciu, od pół godziny do godziny pacjent nie może przyjmować żadnych pokarmów i leków oraz przyjmować pozycji leżącej. Ta uciążliwość przyjmowania powoduje częste niestosowanie się chorych do zaleceń i zaprzestawanie przyjmowania leku. Po roku 50% pacjentów przestaje je zażywać. Stąd terapie ciągle są zastępowane dawkami cyklicznymi [1].

Alendronian jest obecnie bez wątpienia najbardziej popularnym lekiem w osteoporozie. Jego skuteczność przeciwzłamaniową dawki codziennej wykazano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu FIT trwającym 3 lata, w którym wzięło udział 2.027 kobiet. W porównaniu do grupy placebo częstość złamań kręgosłupa w grupie leczonych była niższa o 47%, a złamań bliższego końca kości udowej o ok. 51 % [4,5,6]. Skuteczność ta została współcześnie potwierdzona metaanalizą 11 badań klinicznych z okresem obserwacji więcej niż rok, z których 8 oceniało również złamania pozakręgowo. Wykazano, że ryzyko złamań kręgowych było zmniejszone o 48%, a pozakręgowych o 49% u osób leczonych w porównaniu do grupy placebo. Liczba złamań bliższego końca kości udowej, na której opiera się statystyka nie była zbyt wielka: w grupie placebo 109, a w leczonych 65 (razem 174) [7,8].

Uciążliwość codziennego przyjmowania leku na czczo wyeliminowało wprowadzenie w październiku 2000 dawki 70 mg raz w tygodniu, która jest obecnie powszechnie stosowana na całym świecie. Istotną zaletą jest również 6-cio dniowa przerwa w podawaniu umożliwiająca pełną regenerację śluzówki żołądka w przypadku jej podrażnienia przez lek. Dawkę raz w tygodniu alendronianu, podobnie jak dawkę tygodniową risedronianu czy raz w miesiącu ibandronianu zarejestrowano do leczenia na podstawie tzw. „konceptji pomostowej” (bridging concept). Opiera się ona na założeniu, że efekt przeciwzłamaniowy leku zależy przede wszystkim od wzrostu gęstości mineralnej kości (BMD) oraz obniżeniu obrotu metabolizmu kostnego mierzonego odpowiednimi markerami [9]. Porównując wyniki terapeutyczne chorych leczonych przez 2 lata dawką 10 mg codziennie i 70 mg raz w tygodniu stwierdzono wzrost gęstości BMD w kręgosłupie odpowiednio 7,4% i 6,8%, a w badaniu b. k. k. udowej „total hip” 4,3% i 4,1%, natomiast obniżenie markerów niszczenia kości o 63,6% i o 55,8%. [10,11]. Nie ma w literaturze doniesień dotyczących wpływu dawki tygodniowej na złamania pozakręgowo, natomiast opisano zmniejszenie się częstości złamań kręgosłupa u chorych leczonych dawką codzienną 10 mg i 70 mg, odpowiednio 4,8% i 4,9% [12,13].

Risedronian jest bisfosfonianem, który legitymuje się unikalnym prospektywnym badaniem w pełni dokumentującym jego skuteczność na zapobieganie złamaniom b. k. k. udowej. W trwającym 3 lata badaniu HIP obejmującym 9331 kobiet wykazano zmniejszenie częstości złamań b. k. k. udowej o 40%. W tym jednym badaniu całkowita liczba złamań b. k. k. udowej wynosiła 232 [14]. Skuteczność w zapobieganiu złamaniom kręgosłupa wynosiła 60%. [15]. Risedronian jest również dostępny w dawce tygodnio-

wej 35 mg, dla której skuteczność w badaniach klinicznych wykazano niemniejszą skuteczność w porównaniu do dawki dziennej [16].

Ibandronian jest obecnie jedynym bisfosfoniąnem doustnym dostępnym w dawce raz w miesiącu (rejestracja FDA wrzesień 2005). Podstawowym badaniem tego preparatu była ocena dawki codziennej (2,5 mg) w 3 letnim badaniu BONE, do którego włączono 2946 kobiet. Badanie wykazało zmniejszone ryzyko złamań kręgosłupa o 6,5%, a u pacjentów z wartością wskaźnika T-score 3,5 i zmniejszenie ryzyka złamań pozakręgowych o 69% w porównaniu do grupy kontrolnej. Lek ten jest bardzo dobrze tolerowany, częstość zdarzeń niepożądanych w grupie leczonych nie różniła się od grupy placebo [17]. Dawkę raz w miesiącu – 150 mg oceniano wg „konceptji pomostowej” w 2-letnim badaniu MOBLE, porównując jej efekt terapeutyczny do dawki codziennej. Do badań włączono 1609 kobiet. Wykazano, że wzrost BMD był nawet nieco wyższy u chorych przyjmujących dawkę miesięczną 6,6% w porównaniu do dawki codziennej 5,0%. Obniżenia markerów resorpcji kostnej (sCTX) były podobne dawka miesięczna 67,7% i codzienna 61,5%. W styczniu 2005 zarejestrowano formę dożylną ibandronianu w dawce raz na 3 miesiące. Podstawą rejestracji było 2-letnie badanie kliniczne DIVA obejmujące 1395 kobiet. Wykazano w nim, że wzrost gęstości mineralnej kręgosłupa dawki raz na 3mce (3mg dożylnie) jest niemniejszy niż dawki codziennej 2.5mg – odpowiednio 4,8% vs 3,8%. [18,19,20].

Zolendronian jest bisfosfoniąnem specjalnym, którego dawka terapeutyczna może być podawana dożylnie i to raz w roku. Jest obecnie zarejestrowany w chorobie Pageta i będzie stosowany również w leczeniu osteoporozy [21,22]

STRONT

Ranelinian strontu (SR-strontium ranelate) jest nowym lekiem antyosteoporotycznym, który nie tylko hamuje resorpcję kości, ale również wzmacnia kościotworzenie. Oddziaływanie strontu na tkankę kostną jest wielokierunkowe: wpływa na substancję mineralną, komórki kostne oraz tworzenie i przebudowę kości. Jest absorbowany na powierzchni kryształów hydroksyapatytu, głównie przez substytucję jonów hydroksylowych i zmniejsza ich rozpuszczalność [23]. Stymuluje replikację komórek pre-osteoblastycznych, wzmagając równocześnie produkcję kolagenu przez osteoblasty. Stwierdzono opóźnianie różnicowania i zmniejszenie aktywności osteoklastów [24].

Skuteczność antyzłamaniowa strontu na złamania kręgosłupa została potwierdzona w 3-letnim badaniu

SOTI. Po 3 latach leczenia redukcja częstości złamań wynosiła 41%. Tolerancja leku przez pacjentów była bardzo dobra. Procent zażywania leku w grupie SR wynosił 83% vs 85% w grupie placebo [25]. W badaniu TROPOS częstość złamań pozakręgowych w grupie leczonych była mniejsza w porównaniu do grupy placebo o 33%, a złamań szyjki kości udowej o 41% (p=0.25) [26].

PARATHORMON – PTH

PTH podawany podskórnie okazuje się najskuteczniejszym lekiem w leczeniu zaawansowanej osteoporozy, prowadząc do odbudowy kości. Wpływa zarówno na zmniejszenie ryzyka złamań kręgosłupa, jak i złamań obwodowych [27,28,29].

UKŁAD RANK/RANK-LIGANT

Wiele nadziei wiąże się obecnie z możliwością wpływu na układ RANK/RANK-Ligant, który jest głównym regulatorem wpływającym na budowę, przebudowę i metabolizm kości. Na powierzchni osteoklasta znajdują się receptory Rank (Receptor Activator of Nuclear factor-KappaB), którego aktywatorem jest RANK-Ligant (drobina białkowa produkowana przez osteoblasty). Inhibitorem receptora RANK jest natomiast osteoprotegeryna. Równowaga pomiędzy RANK-Ligant, a osteoprotegeryną jest jednym z głównych czynników modulujących i regulujących procesy tworzenia i niszczenia kości. Obecnie przedstawiane są publikacje na temat zastosowania ludzkich przeciwciał monoklonalnych wysoce swoistych, specyficznych dla RANK-L. Aktywacja jest niezbędna do rekrutacji osteoklastów, ich dojrzewania, aktywacji resorpcji, a ponadto opóźnia ich apoptozę. Podskórne podanie raz na pół roku przeciwciał RANK/RANK-Ligant (Denosumab, dawniej znany jako AMG 162) powoduje zasadnicze zahamowanie resorpcji i przewagę kościotworzenia [30,31].

SERM – RALOKSYFEN

Przedstawicielem leków grupy SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) jest Raloksyfen, którego skuteczność wykazano w badaniu MORE obejmującym 7705 kobiet, u których wykazano 30% redukcję złamań kręgosłupa u osób bez wcześniejszych złamań, a ze złamaniami 50%. Niestety, nie wpływa on na złamania obwodowe. Jego ogromną zaletą jest również receptorowe działanie pozaszkieletowe, które ma działanie kardioprotekcyjne, a także istotnie zmniejsza nawet zagrożenie chorobą nowotworową gruczołu piersiowego (o 70%). Wskazany w leczeniu

osteoporozy u kobiet we wczesnym okresie, bez złamań i bez objawów wypadowych [32,33,34].

HORMONALNA TERAPIA ZASTĘPCZA

W badaniu WHI (Women's Health Initiative) oceniono wpływ hormonalnej terapii na występowanie złamań na podstawie grupy 16 180 kobiet obserwowanych przez 2 lata. Stwierdzono zmniejszenie częstości złamań kręgosłupa 34%, złamań b. k. k. udowej Halley 23% [35,36]. Podobną skuteczność w zapobieganiu złamaniom wykazano w badaniu Million Women Study [37]. Niestety, badania te wykazały również wzrost częstości działań ubocznych, jak choroba zakrzepowa, wylewy, zawały serca, a przede wszystkim wzrost ryzyka występowania raka piersi, macicy i jajników. Stąd terapia hormonalna nie ma zastosowania w prewencji złamań osteoporotycznych, natomiast znajduje zastosowanie w leczeniu zaburzeń okresu menopauzy (eliminacja uderzeń gorąca, zaburzeń ze strony układu moczowo-płciowego, zaburzeń snu) [8].

KALCYTONINA

Kalcytonina jest obecnie rzadko stosowana w leczeniu osteoporozy, bowiem badanie PROOF wykazało jej skuteczność tylko w zapobieganiu złamań kręgosłupa, natomiast stwierdzono brak wpływu na złamanie b. k. k. udowej. Zaletą terapii jest możliwość podawania donosowego, u osób u których istnieją przeciwwskazania do terapii doustnej np. bisfosfonianami [38,39].

PODSUMOWANIE

Obecnie dysponujemy wieloma lekami o udowodnionej skuteczności terapeutycznej w osteoporozie. Decyzje terapeutyczne podejmujemy na podstawie oceny ryzyka złamania, wartości BMD, wieku, płci. Nie można zapominać, że niezależnie od leczenia farmakologicznego obowiązuje u wszystkich chorych podawanie wapnia, witaminy D oraz profilaktyka upadków. Upadki są przyczyną 90%-100% złamań obwodowych i około 25% złamań kręgosłupa [40,41,42].

PIŚMIENNICTWO

1. Fleish H. Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. London: Academic Press; 2000.
2. Recker RR, Weinstein RS, Chesnut III CH, et al. Histomorphometric evaluation of daily and intermittent oral

ibandronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from BONE study. *Osteoporosis Int* 200; 15: 231-237.

3. Kim H, Sanders M, Athavale S, Bian H, Gauss F. Local bioavailability and distribution of systemically (parenterally) administered ibandronate in the infarcted femoral head. *Bone* Jul 2006; 39 (1): 205-12.
4. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996; 348 (9041): 1535-41.
5. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAM* 1998; 280 (24): 2077-82.
6. Emkey R, Reid I, Mulloy A, et al. Ten-year efficacy and safety of alendronate in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (1): S139.
7. Cranney A, Wells G, Willian A, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 508-516.
8. Boonen S, Body JJ, Boutsens Y, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 239-254.
9. Reginster JY, Abadie E, Delmas P. Recommendation for an update of the current (2001) regulatory requirements for registration of drugs to be used in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women and men. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 1-7.
10. Rizolli R, Greenspan SL, Bone G. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (11): 1988-96.
11. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. A randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (1): 202-1.
12. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Alendronate Once-Weekly Study Group. Aging (Milano)* 2000; 12 (1): 1-12.
13. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 141-151.
14. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-340.
15. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment of vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Jama* 1999; 282: 1344-1352.
16. Delaney MF, Hurwitz S, Shaw J, LeBoff MS. Bone density changes with once-weekly risedronate in postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2003 Spring; 6 (1): 45-50.
17. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North

- America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (8): 1241-9.
18. Adami S, Nuti R, Czerwiński E, et al. Intravenous Ibandronate injections are at least as effective and similarly well tolerated as daily oral Ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from DIVA. *BONE* June 2005; 36 (suppl 2): S137-S138 (P005-Mo).
 19. Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Stefan JJ, et al. Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. *Rheumatic Diseases* 2003; 62: 969-975.
 20. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, et al. Monthly Oral Ibandronate Therapy in Postmenopausal Osteoporosis: 1-Year Results From the MOBILE Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315-22.
 21. Colon-Emeric CS, Caminis J, Suh TT, et al. The HORIZON Recurrent Fracture Trial: design of a clinical trial in the prevention of subsequent fractures after low trauma hip fracture repair. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (6): 903-10.
 22. Reid IR, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 898-908.
 23. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif. Tissue Int* 2001; 69: 121-129.
 24. Boivin G, Deloffre P, Perrat B, et al. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. *J Bone Miner Res* 1996; 9: 1302-1311.
 25. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
 26. Adami S, Meunier PJ, Devogelaer JP, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures in Caucasian women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2004; 15 (suppl 1): 93.
 27. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density on men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporosis Int* 2005; 16 (5): 510-6.
 28. Delmas PD, Licata AA, Reginster JY, et al. Fracture risk reduction during treatment with teriparatide is independent of pretreatment bone turnover. *Bone* 2006 Aug; 39 (2): 237-43.
 29. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl Med*. Med Aug 2005; 353 (6): 555-65.
 30. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006 Feb; 354 (8): 860-3.
 31. Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. Jul 2004; 19 (7): 1059-66.
 32. Ettinger B, Black DN, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
 33. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* Jul 2006; 355 (2): 125-37.
 34. Reginster JY, Devogelaer JP. Raloxifene reduces fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res*. Feb 2006; 443: 48-54.
 35. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
 36. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290 (13): 1729-38.
 37. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362 (9382): 419-427.
 38. Chesnut ChR III, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent occurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000; 109: 267-276.
 39. Silverman SL, Azria M. The Analgesic Role of Calcitonin Following Osteoporotic Fracture, *Osteoporosis Int* 2002; 13: 858-867.
 40. Czerwiński E, Lorenc R, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego w sprawie standardów diagnostyki i leczenia osteoporozy w Polsce. Wersja z dn. 21.12.05. *Medycyna po Dyplomie* 2006; Supl. Nr 4/06; 1-10.
 41. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359: 2018-26.
 42. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-795.