

Srđan Novak

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Rijeka • Hrvatska

Antiresorptivni lijekovi u liječenju osteoporoze

Antiresorptive agents in the treatment of osteoporosis

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Krešimirova 42 • 51000 Rijeka • Hrvatska

Sažetak

Cilj medikamentoznog liječenja osteoporoze jest uspostaviti ravnotežu između aktivnosti osteoblasta i osteoklasta te time povećati mineralnu gustoću kosti i posljedično smanjiti rizik prijeloma. Antiresorptivni lijekovi su primiraju djelovanje osteoklasta te na taj način smanjuju razgradnju kosti. Tu pripadaju bisfosfonati, selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM) te denosumab, dok su hormonsko nadomjesno liječenje i kalcitonin da-

nas uglavnom napušteni. Vežući se za kristale hidroksiapatita na površini kosti bisfosfonati inhibiraju resorpciju kosti te posljedično dovode do smanjenja rizika za vertebralne i nevertebralne prijelome. Denosumab je monoklonsko protutijelo koje sprečavanjem interakcije između RANKL-a i RANK-a inhibira osteoklastogenezu i tako smanjuje resorpciju kosti u kortikalnoj i trabekularnoj kosti te posljedično znatno smanjuje rizik za prijelome.

Ključne riječi

antiresorptivni lijekovi; bisfosfonati; denosumab; liječenje; osteoporoza

Summary

The aim of drug treatment of osteoporosis is the balance between activity of osteoblasts and osteoclasts with augmentation of mineral bone density and decrease of fracture risk. Antiresorptive agents depress osteoclasts and diminish resorption of bone. They include bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators (SERMs), denosumab, while hormone replacement therapy and calcitonin are mostly

abandoned. By binding to hydroxyapatite crystals of bone surface bisphosphonates inhibit the resorption of bone and prevent vertebral and non-vertebral fractures. Denosumab is a monoclonal antibody which by hindering interaction between RANKL and RANK inhibits osteoclastogenesis and diminishes bone resorption in cortical and trabecular bones, thus significantly lessening fracture risk.

Keywords

antiresorptive agents; bisphosphonates; denosumab; treatment

Uvod

Osteoporozna je metabolička bolest kosti karakterizirana gubitkom koštane mase i poremećenom mikroarhitekturom koštanog tkiva, što za posljedicu ima smanjenu čvrstoću kostiju i povećan rizik za nastanak prijeloma. Liječenje osteoporozne uključuje opće mjere koje se odnose na rizike za samu bolest, a obuhvaćaju izbjegavanje alkohola i pušenja te određenih lijekova kao i smanjivanje rizika od pada bolesnika. Dostatan unos kalcija i vitamina D te umjerena tjelesna aktivnost povoljno utječu na očuvanje koštane mase i predstavljaju integralni dio liječenja osteoporozne (1). Vrijeme započinjanja medikamentoznog liječenja osteoporozne kao i odabir lijeka ovisi o dobi bolesnika, gustoći koštane mase, postojanju prijeloma, kao i o pridru-

ženim faktorima rizika za nastanak prijeloma (2). Cilj medikamentoznog liječenja osteoporozne jest uspostaviti ravnotežu između aktivnosti osteoblasta i osteoklasta sa svrhom povećanja mineralne gustoće i posljedičnim smanjenjem rizika prijeloma. Dvije temeljne skupine lijekova koji se primjenjuju u liječenju osteoporozne su antiresorptivni i anabolički lijekovi, a postoje i lijekovi koji imaju dvojno djelovanje (stroncij ranelat). Antiresorptivni lijekovi prije svega suprimiraju djelovanje osteoklasta te na taj način smanjuju razgradnju kosti. U antiresorptivne lijekove ubrajamo bisfosfonate, selektivne modulatore estrogenskih receptora (SERM), hormonsku nadomjesnu terapiju, denosumab i posljednjih godina napušten kalcitonin.

Bisfosfonati

Bisfosfonati su danas još uvijek lijekovi prvog izbora u prevenciji i liječenju primarne i sekundarne osteoporozne kako u žena, tako i muškaraca, i smatraju se zlatnim standardom u liječenju osteoporozne. Bisfosfonati su stabilni sintetski analozi pirofosfata koji se snažno vežu za hidroksiapatit u kostima i snažno inhibiraju resorpciju kosti koja je posredovana djelovanjem osteoklasta. Sprečavanje gubitka koštane mase posreduju poticanjem osteoklasta na apoptozu. Može se reći da na određen način sprečavaju normalno remodeliranje kosti, ali imaju izravan učinak na povećanje koštane mase, pa time kosti postaju čvršće i otpornije na lomove. Iako oni imaju prije svega antiresorptivni učinak, sve je više podataka da djeluju i na osteoblaste, i to umanjujući inhibični učinak makrofaga na osteoblaste te potičući diferencijaciju osteoblasta (3). Prema kemijskoj strukturi bisfosfonati su analozi pirofosfata različitih fizikalno-kemijskih svojstava. Naziv „bisfosfonat“ odraz je činjenice da posjeduju dvije fosfatne skupine koje su preko jednog atoma ugljika vezane s dva radikala. Postranični lanac R1 određuje afinitet vezanja za mineral kosti, dok lanac R2 određuje jačinu djelovanja lijeka. Razlike u građi dvaju postraničnih lanaca odgovorne su za klinička svojstva različitih bisfosfonata (4). Bisfosfonati djeluju na funkciju osteoklasta pomoću dvaju nezavisnih mehanizama. Starije generacije bisfosfonata s alkilnim postraničnim lancem koji ne sadrži dušik, kao što su etidronat i klodronat, metaboliziraju se u citotoksične ATP-bisfosfonatne analoge i tako modificiraju stanične funkcije. Bisfosfonati koji se danas koriste u terapiji osteoporozne (alendronat, risedronat, ibandronat i zolendronat) sadrže dušik, pa se nazivaju još i aminobisfosfonatima (5). Vežući se za kristale hidroksiapatita na površini kosti, oni djeluju na metabolizam osteoklasta inhibiranjem enzima farnezil pirofosfataze, koja je važna u metaboličkom putu mevalonske kiseline. Rezultat toga je dezorganizacija citoskeleta i apoptoza

osteoklasta. Oralno primijenjeni bisfosfonati apsorbiraju se u početnom dijelu tankog crijeva, a njihova bioraspoloživost je izuzetno niska. Apsorbira se samo 1 do 3% primijenjene doze, a apsorpcija se dodatno smanjuje istovremenim unosom hrane, kalcija i napitaka, osim čiste vode. Stoga je preporuka uzeti lijek natašte, najmanje pola sata prije prvog obroka. Bisfosfonati se ne metaboliziraju, a 20 do 50% primijenjene doze se nakuplja u kostima, dok se ostatak izlučuje bubrezima. Imajući to u vidu, potreban je oprez kod primjene bisfosfonata u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom, a ozbiljno narušena bubrežna funkcija ($GFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) predstavlja kontraindikaciju za njihovu primjenu. Vrijeme poluživota u kostima je jako dugo, što osobito treba imati na umu kod dugotrajne intravenske primjene bisfosfonata, koja se doduše ne primjenjuje u liječenju osteoporozne nego u liječenju metastatske i osteolitičke bolesti kosti. Iz kliničkih i eksperimentalnih istraživanja poznato je da inhibicija resorpcije kosti nakon primjene bisfosfonata nije eksponencijalna, nego nakon otprilike pet godina doseže plato, pa njihova daljnja primjena može dovesti do suprotnog učinka – pojačane lomljivosti kosti. Osteonekroza čeljusti je opisana u bolesnika s malignom bolesti liječenih visokim dozama intravenskih bisfosfonata. Pojava osteonekroze čeljusti u bolesnika liječenih oralnim ili intravenskim bisfosfonatom zbog osteoporozne izuzetno je rijetka (incidencija iznosi otprilike 1/100 000) (6). Vjerojatni mehanizam nastanka osteonekroze je pretjerana supresija koštane pregradnje, iako razvoju pridonose i drugi komorbidni čimbenici. Oralni bisfosfonati povezani su s uglavnom blagim gastrointestinalnim poremećajima, no u nekih bolesnika mogu izazvati i teža oštećenja sluznice jednjaka i želuca, pa lijek treba s oprezom primijeniti u bolesnika s pozitivnom ulkusnom anamnezom, osobito ako postoji striktura ili poremećaj motiliteta jednjaka. Kako bi se izbjegle nuspoja-

ve gornjega probavnog sustava, savjetuje se da nakon što bolesnik uzme lijek, barem pola sata ostane u uspravnom položaju. Brojne eksperimentalne i kliničke studije potvrđuju da bisfosfonati čuvaju koštanu arhitekturu i čvrstoću (7). Međutim, postoji određena zabrinutost da bi dugotrajna primjena visokih doza bisfosfonata mogla poremetiti koštanu pregradnju, što bi u konačnici negativno djelovalo na kvalitetu kosti, odnosno onemogućilo cijeljenje mikrofraktura koje se normalno događaju u kosti (7, 8). Postoje također i izolirana izvješća o adinamičnoj kosti kao posljedici uporabe bisfosfonata (9). Nedavno je FDA objavila upozorenje u vezi s mogućom povezanosti atipičnog subtrohanternog prijeloma bedrene kosti i dugotrajne terapije bisfosfonatima (10). S druge pak strane postoje podatci da bisfosfonati mogu ubrzati procese cijeljenja kosti (11). Alendronat je najduže propisivani bisfosfonat, dostupan za liječenje osteoporoze više od 15 godina (12). U početku se primjenjivao u dozi 10 mg/dan, a radi lakšeg uzimanja tijekom godina se razvio ekvivalentni pripravak od 70 mg namijenjen tjednom uzimanju. Postoje i oblici u kombinaciji s kolekalciferolom 5600 IJ, također u tjednoj primjeni. Prema WHO-u, osteoporoza je definirana kao BMD < -2,5 i/ili kao postojanje osteoporotičnog prijeloma, te je indicirano medikamentozno liječenje. Analiza učinka alendronata u ispitnica iz FIT-studije (13, 14), koje su imale ili BMD < -2,5 ili postojanje vertebralne frakture (VF), pokazala je redukciju rizika od morfometrijskih VF za 48 %, kliničkih VF za 45 % i prijeloma kuka za 53 %, u odnosu na placebo (15). Redukcija rizika od klinički manifestnih VF postala je signifikantna već nakon 12 mjeseci, a od prijeloma kuka nakon 18 mjeseci (15). Proširenje studije Libermana i sur (16) pokazalo je da alendronat (10 mg/dan kroz 10 godina) dovodi do kontinuiranog porasta BMD-a tijekom svih 10 godina liječenja, s ukupnim porastom od 13,7 % na slabinskoj kralježnici i 5,4 % na vratu bedrene kosti u odnosu na početne vrijednosti (17). Utjecaj prekida liječenja alendronatom nakon pet godina je pomalo kontroverzan. Nastavak FIT-studije pokazao je da prekid liječenja alendronatom nakon pet godina ne povećava znatno rizik od prijeloma, s napomenom da žene pod visokom rizikom VF-a trebaju nastaviti liječenje i nakon 5 godina uz sigurnu 10-godišnju primjenu (18). Risedronat je bisfosfonat treće generacije koji se primjenjuje u tjednoj dozi od 35 mg, a pokazuje brz učinak na redukciju vertebralnih i nevertebralnih prijeloma. Postoje dokazi da risedronat u žena s ranijim VF smanjuje incidenciju nove VF za 40 do 50 %, a nevertebralne fraktu-

re za 30 do 36 % (19). Kliničke studije pokazale su da risedronat nešto manje suprimira koštanu pregradnju nego alendronat, te da ima nešto bolju gastrointestinalnu podnošljivost (19). Primijenjen kod žena u ranoj postmenopauzi, s urednom koštanom masom, risedronat je tijekom dvije studije doveo do povećanja BMD-a slabinske kralježnice za 5,7 % i kuka za 5,4 % u usporedbi s placebo. Odnedavno je u našoj zemlji registriran risedronat koji se uzima jednom mjesečno dva uzastopna dana (75 mg 2CDM), a klinička studija je pokazala da takva primjena nije inferiorna dnevnom uzimanju 5 mg (20). Ibandronat je također bisfosfonat treće generacije koji se primjenjuje jednom mjesečno u dozi od 150 mg, što u nekim slučajevima pridonosi boljoj spremnosti bolesnika na suradnju, što je vrlo važno u dugotrajnom liječenju osteoporoze (21). Ibandronat postoji i u obliku za parenteralnu primjenu, koji se aplicira u tromjesečnim intervalima, a rezerviran je za bolesnike koji ne podnose peroralne pripravke. On smanjuje rizik VF-a za 50 do 60 %, dok je u kliničkim studijama smanjenje rizika nevertebralnih prijeloma dokazano u skupini žena s teškom osteoporozom čija je T-vrijednost na kuku manja od -3 SD (22). Zoledronatna kiselina je bisfosfonat za intravenusku primjenu, koji se godinama koristi kao suportivna terapija za liječenje multiplog mijeloma, maligne hiperkalcemije te koštanih metastaza solidnih tumora. Od 2007. godine registriran je u zemljama Europske unije i SAD-u i za liječenje postmenopauzalne osteoporoze, a primjenjuje se u znatno manjoj dozi i u duljim vremenskim intervalima. Rezultati trogodišnje, randomizirane, dvostruko slijepe studije u koju je bilo uključeno preko 7 700 žena s postmenopauzalnom osteoporozom, pokazali su da je zoledronatna kiselina primijenjena jedanput godišnje u dozi od 5 mg dovela do povećanja mineralne gustoće lumbalne kralježnice za 4,5 %, te smanjenja relativnog rizika za nastanak VF-a za 70 %, odnosno prijeloma kuka za 40 % u usporedbi s placebo (23). U toj kliničkoj studiji zabilježena je znatno veća učestalost fibrilacije atrijske, ali kasnije analize pokazale su da pojava fibrilacije atrijske nije povezana s primjenom zoledronatne kiseline (24). Najčešća neželjena reakcija je reakcija akutne faze, koja se javlja u prva tri dana primjene, a manifestira se kao bolest slična gripi, vrućicom te bolovima u mišićima i zglobovima. Etidronat je relativno slab peroralni bisfosfonat koji se primjenjuje u ciklusima tijekom 14 dana svakih 10 tjedana, a njegova primjena je danas u većini zemalja napuštena, dok se klodronat uglavnom primjenjuje u liječenju neoplazmi koštanog sustava.

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL)

Iako mehanizam djelovanja estrogena na inhibiciju razgradnje kosti nije potpuno razjašnjen, poznato je da funkcionalni receptori za estrogen postoje na osteokla-

stima i da primjena estrogena rezultira antiresorptivnim učinkom. Estrogeni sami ili u kombinaciji s progesterinima preveniraju osteoporozu i smanjuju rizik prijeloma

u postmenopauzalnih žena za oko 30 %, ali nuspojave u vidu tromboembolijskih događaja, koronarne bolesti srca, moždanog udara kao i povećanog rizika za karcinom dojke ograničavaju njihovu primjenu. Današnji stav je da

se hormonsko nadomjesno liječenje primjenjuje u žena s izraženim klimakteričnim tegobama u ranoj postmenopauzi samo kratko vrijeme i u najnižoj djelatnoj dozi, poštujući sve navedene rizike (25).

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM)

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM, engl. selective estrogen response receptor modifiers) su lijekovi koji se vežu na receptore za estrogen, a u različitim tkivima ostvaruju različita djelovanja. Na kost i kardiovaskularni sustav djeluju poput estrogena, dok na tkivo dojke i endometrija iskazuju djelovanje suprotno estrogenu, tj. djeluju kao antagonisti estrogenskih receptora. Estrogenski receptori imaju različite domene koje su različito aktivirane u različitim tkivima, što je i bit djelovanja SERM-ova. Raloksifen je SERM koji je najdulje registriran za prevenciju i liječenje postmenopauzalne osteoporoze, dok je odnedavno u Europi i Japanu za liječenje postmenopauzalne osteoporoze odobren i bazedoksifen

(26). Raloksifen prevenira gubitak kosti i smanjuje rizik vertebralnih prijeloma za 30 do 50 % u postmenopauzalnih žena sa smanjenom koštanom masom, dok učinak na nevertebralne prijelome nije znatan (27, 28). Primjena raloksifena u populaciji žena s estrogenim pozitivnim receptorima dovela je do smanjenja učestalosti karcinoma dojke za 76 %. S druge strane, žene koje su primale raloksifen imale su povećan rizik venske tromboembolije, ali utjecaj na kardiovaskularnu smrtnost nije bio znatan (29). Iako navedene činjenice upućuju na oprez, raloksifen se još uvijek diljem svijeta primjenjuje u liječenju osteoporoze, osobito u žena kod kojih je menopauza nastupila rano.

Kalcitonin

Kalcitonin je endogeni polipeptidni hormon koji stvaraju C-stanice štitnjače, a veže se za receptore na osteoklastima i na taj način inhibira resorpciju kosti posredovanu osteoklastima. Kalcitonin lososa otprilike je 40 do 50 puta učinkovitiji u odnosu na humani. Kliničke studije pokazale su da njegova primjena rezultira smanjenjem rizika za nastanak VF-a za 36 % (ali ne i nevertebralnih prijeloma), a zbog svog dobrog analgetskog učinka primjenjivao se kod akutnih prijeloma kralježaka

(30). U kliničkoj primjeni koristio se u obliku supkutanih injekcija te kao nazalni sprej, pri čemu se nazalnom primjenom ostvaruje 25 do 50 % biološke aktivnosti u odnosu na primjenu u obliku injekcije, tako da su i doze aktivne supstance bile različite. Međutim, nuspojave i povezanost s karcinomima nedavno su dovele do povlačenja nazalnog pripravka s tržišta, dok se supkutani oblik može kratkotrajno primijeniti u akutnih, nepokretnih bolesnika.

Denosumab

Otkriće signalnog sustava koji uključuje proteine RANK, RANKL i OPG, a koji je prepoznat kao molekularna veza između razina estrogena i resorpcije kosti putem osteoklasta, znatno je doprinijelo razumijevanju patofiziologije više metaboličkih bolesti kostiju, uključujući postmenopauzalnu osteoporozu. Uravnoteženost OPG-a i RANKL-a presudna je za kontrolu aktivnosti osteoklasta i resorpcije kosti. RANKL stimulira formiranje, funkciju i opstanak osteoklasta vežući se na RANK na površini osteoklasta i njihovih prekursora, a OPG je receptor koji inhibira aktivnost RANKL-a onemogućavajući njegovu interakciju s RANK-om (31). Denosumab je humano monoklonsko protutijelo (IgG2) koje s velikim afinitetom i specifičnošću cilja na RANKL i veže se s njim, pa tako sprečava aktiviranje receptora RANK-a na površini prekursora osteoklasta i osteoklasta. Sprečavanje interakcije između RANKL-a i RANK-a inhibira stvaranje, djelovanje i preživljavanje osteoklasta, pa tako smanjuje resorpciju kosti u kortikalnoj i trabekularnoj kosti (32). U

opsežnom programu kliničkog razvoja, uključujući četiri ispitivanja faze 3, denosumab je primijenjen u više od 10 000 žena s malom koštanom masom. U kliničkom istraživanju FREEDOM, trogodišnja učestalost novih VF-a bila je 7,2 % u placebo skupini, u odnosu na 2,3 % u skupini koja je primala denosumab, što predstavlja smanjenje relativnog rizika od 68 % ($p < 0,001$) te smanjenje apsolutnog rizika od 4,8 % (33). U DECIDE-ispitivanju faze 3 uspoređena je djelotvornost i neškodljivost denosumaba naspram alendronatu u trajanju od 12 mjeseci u postmenopauzalnih žena s malom koštanom masom koje nisu bile izložene bisfosfonatima ili su bile izložene ograničeno. Nakon 12 mjeseci, u ispitanica liječenih denosumabom promjena BMD-a u usporedbi s početnim vrijednostima na cijelom kuku bila je 3,5 %, a u ispitanica liječenih alendronatom 2,6 % ($p < 0,0001$) (34). Navedene kliničke studije, kao i njihova proširenja i dugogodišnje praćenje bolesnika, etabliralo je primjenu denosumaba u liječenju osteoporoze u postmenopauzalnih žena s po-

većanim rizikom za frakturu. Također, lijek je indiciran i u muškaraca s rakom prostate koji imaju gubitak kosti povezan s hormonskom ablacijom. Preporučena doza denosumaba je 60 mg primijenjeno u obliku supkutane injekcije jednom u svakih šest mjeseci. Dodatna prednost liječenja denosumabom je to što nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Lijek

je kontraindiciran u slučaju hipokalcemije, dok je osteonekroza čeljusti, kao i u bolesnika koji primaju bisfosfonate, opisana uglavnom u bolesnika s karcinomima. Kao i kod dugotrajnog liječenja bisfosfonatima, pri primjeni denosumaba opisane su atipične femoralne frakture, tako da bolesnike treba savjetovati da prijave novu ili atipičnu bol u području bedra ili kuka.

Izjava o sukobu interesa

Autor izjavljuje da nije u sukobu interesa.

Literatura

1. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:657-66.
2. Klobučar Majanović S, Crnčević Orlić Ž, Jurišić Eržen D, Vlahović Palčevski V, Štimac D. Terapijski pristup osteoporozi. *Medicina fluminensis*. 2011;47:233-245.
3. Pavelić J, Brkić K. Bisfosfonati: mehanizam djelovanja - učinak na osteoblaste i osteoklaste. *Medix* 2013; 107/108:91-3.
4. Russell RGG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1068:367-401.
5. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, i sur. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone*. 2006;38:617-27.
6. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, i sur. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J. Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:159-61.
7. Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;21:325-43.
8. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, i sur. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomised trial. *JAMA*. 2006;296:2927-38.
9. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, i sur. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1294-301.
10. Shane E. Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2010;362:1825-7.
11. Hilding M, Aspenberg P. Local peroperative treatment with a bisphosphonate improves the fixation of total knee prostheses: a randomized, double-blind radiostereometric study of 50 patients. *Acta Orthop*. 2007;78:795-9.
12. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, i sur. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350:1189-99.
13. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, i sur. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*. 1996;348:1535-41.
14. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, i sur. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA*. 1998; 280:2077-82.
15. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, i sur. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4118-24.
16. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, i sur. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1995;333:1437-43.
17. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, i sur. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350:1189-99.
18. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, i sur. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The the fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomised trial. *JAMA*. 2006;296:2927-38.
19. Wells G, Cranney A, Peterson J, i sur. Risedronat for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD004523.
20. McClung MR, Balske A, Burgio DE, Wenderoth D, Recker RR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with delayed-release risedronate 35 mg weekly for 2 year. *Osteoporos Int*. 2013;24:301-10.
21. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2007; 18:1023-31.
22. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, i sur.. Effects of oral ibandronat administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1241-9.

23. Black DM, Delmas PD, Eastell R, i sur. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med.* 2007;356:1799-809.
24. John Camm A. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Clin Ther.* 2010;32:426-36.
25. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, i sur. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
26. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, i sur. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1923-34.
27. Riggs BL, Melton LJ 3rd. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res.* 2002;17:11-4.
28. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, i sur. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3609-17.
29. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, i sur. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Eng J Med.* 2006;355:125-37.
30. Silverman SL, Chesnut C, Andriano K. Salmon calcitonin nasal spray (NS-CT) reduces risk of vertebral fracture(s) (VF) in established osteoporosis and has continuous efficacy with prolonged treatment: accrued 5 year worldwide data of the PROOF Study. *J Bone Miner Res.* 1998;23(Supl 5):S174.
31. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:618-25.
32. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, i sur. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11:401-19.
33. Cummings S, San Martin J, McClung M, i sur. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med.* 2009;361:756-65.
34. Brown JP, Prince RL, Deal C, i sur. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24:153-61.