

Osteoporoza. Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze. Wytyczne dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej

Osteoporosis. Prophylactic, diagnostic and therapeutic. Guidelines for primary care physicians

STRESZCZENIE

Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) mogą najskuteczniej docierać do populacji zagrożonej osteoporozą, rozpoznawać chorobę oraz rozpoczynać i/lub kontynuować jej terapię. W wielu przypadkach pacjenci nie są poddani leczeniu przeciwosteoporozyicznemu mimo obecności czynników ryzyka złamania, obniżonej mineralnej masy kostnej, a nawet wystąpienia osteoporotycznego złamania.

Celem wytycznych jest przedstawienie jednoznacznych reguł postępowania skierowanych do lekarzy rodzinnych, z uwzględnieniem kompetencji diagnostycznych tej grupy zawodowej. Podstawą decyzji terapeutycznych i wyboru leku są wyniki badań klinicznych z randomizacją kontrolowanych placebo, oceniających wpływ badanej interwencji na ryzyko złamań oraz wskazania rejestracyjne poszczególnych preparatów farmaceutycznych. Lekarze POZ zaangażowani w akcje profilaktyczne oraz podejmujący stosowne działania mają szansę na dobrą współpracę z chorymi, co jest warunkiem uzyskania pozytywnego rezultatu terapii.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono zalecenia dotyczące profilaktyki, diagnostyki oraz strategii leczenia osteoporozy dla lekarzy POZ na podstawie najnowszych danych z piśmiennictwa oraz stanowiska Polskich Towarzystw Naukowych [1–4].

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, tom 6, nr 4, 153–160

słowa kluczowe: zalecenia, osteoporoza, lekarz POZ, kalkulator ryzyka FRAX, złamanie osteoporotyczne, przeciwdziałanie upadkom

ABSTRACT

Family doctors can reach the population endangered by osteoporosis the most effectively, as well as diagnose this disease and start/continue its therapy. Many patients has

Polska Grupa Robocza
*International University Family
Medicine Club*,
Krzysztof Buczkowski¹,
Sławomir Chlabczy²,
Wanda Horst-Sikorska³,
Andrzej Jaroszyński⁴,
Janusz Siebert⁵, Marek Tałała⁶,
Magdalena Ignaszak-
-Szczepaniak⁷,
Przemysław Kardas⁸

¹Katedra i Zakład Lekarza Rodzinnego Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy

²Zakład Medycyny Rodzinnej i Pielęgniarstwa Środowiskowego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

³Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

⁴Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁵Katedra Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

⁶Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości CMKP w Warszawie

⁷Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

⁸Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Wanda Horst-Sikorska
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań
tel.: (061) 869–11–44, faks: (061) 869–11–43
e-mail: wanhors@amp.edu.pl,
zmrw2l@amp.edu.pl

no anti-osteoporotic therapy despite the presence of clinical risk factors for fractures, low bone mineral density or even previous osteoporotic fracture.

The aim of current recommendations is to formulate the clear rules for management of osteoporosis for family doctors, including their diagnostic competences. The basis for therapeutic decisions and therapy options are: results of randomized placebo controlled trials, assessing influence of medical intervention on fracture risk as well as registration indications for particular drugs. Family doctors interested in osteoporosis prevention and treatment, increase the chance for good communication with patient, what provides positive results of therapy.

We present recommendations for osteoporosis prevention, diagnosis and treatment strategy for family doctors, on the basis of latest literatures' data and statement of Polish Societies of Medical Sciences.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, vol 6, no 4, 153–160

key words: recommendations, osteoporosis, family doctor, FRAX calculator, osteoporotic fracture, falls prevention

WPROWADZENIE

Osteoporoza jest chorobą szkieletu, w przebiegu której dochodzi do pogorszenia jakości kości, czego następstwem jest wzrost ryzyka złamań niskoenergetycznych (*NIH Conference Consensus* 2001).

Według szacunkowych danych amerykańskiej instytucji *National Osteoporosis Foundation* co druga kobieta oraz jeden na 5 mężczyzn po 50. roku życia dozna w swoim życiu złamania osteoporotycznego. Ryzyko złamania zwiększa się z wiekiem [5, 6].

Mianem złamania osteoporotycznego (niskoenergetycznego) określa się złamanie, do którego dochodzi spontanicznie, w następstwie upadku z wysokości własnej lub w wyniku niewielkiego urazu, który nie spowodowałby przerwania ciągłości kości u zdrowej osoby, po wykluczeniu innej przyczyny złamania patologicznego, na przykład choroby nowotworowej. Do głównych złamań osteoporotycznych (tzw. *major fracture*) należą: złamania trzonów kręgowych, bliższego końca kości udowej (bkku), złamania bliższej części kości ramiennej oraz dystalnej części przedramienia.

Wystąpienie złamania osteoporotycznego:

- pogarsza jakość życia;
- zwiększa ryzyko niepełnosprawności;
- zwiększa ryzyko kolejnych złamań;
- nasila przewlekłe dolegliwości bólowe;
- zwiększa śmiertelność (złamania bkku, trzonów kręgow, żeber, kości ramiennej).

Profilaktyka osteoporozy polega na: promowaniu zachowań sprzyjających uzyskaniu dobrej jakości kości, identyfikacji osób szczególnie narażonych na wystąpienie choroby oraz wczesnym, przed wystąpieniem złamania, rozpoznawaniu osteoporozy i wdrażaniu odpowiedniego postępowania leczniczego (niefarmakologicznego i farmakologicznego). Dla zmniejszenia ryzyka złamań istotne jest przeciwdziałanie upadkom.

STRATEGIA POPULACYJNA

1. Promocja zdrowego stylu życia:

- prawidłowe odżywianie:
 - odpowiednia podaż wapnia i witaminy D₃;
 - utrzymanie prawidłowej masy ciała (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] w zakresie 18,5–25 kg/m²);

- promowanie systematycznej rekreacyjnej aktywności fizycznej;
 - zwalczanie nałogów palenia tytoniu i alkoholizmu.
2. Suplementacja witaminy D w dawkach 800–1000 IU/dobę w populacji dorosłych osób powyżej 65. roku życia, a w przypadkach zbyt niskiego spożycia w diecie — także suplementacja wapnia (≥ 1000 mg/d.) [7].

STRATEGIA INDYWIDUALNA [8–11]

1. **Leczenie chorób współistniejących upośledzających metabolizm kostny** (m.in.: hipogonadyzmu, nadczynności tarczycy, hiperprolaktynemii, pierwotnej i wtórnej nadczynności przytarczyc, anoreksji, celiakii i innych zespołów złego wchłaniania, przewlekłych zapaleń jelit, chorób reumatologicznych, zwłaszcza reumatoidalnego zapalenia stawów, przewlekłej choroby nerek).
2. **Przeciwdziałanie upadkom:**
- zaopatrzenie chorego w pomoce ortopedyczne (kule, laski, balkoniki);
 - korekta wad wzroku;
 - leczenie zaburzeń rytmu serca, zawrotów głowy, hipotonii;
 - próba odstawienia lub zmniejszenia dawek leków uspakajających, nasennych.

DIAGNOSTYKA OSTEOPOROZY

W trakcie przeprowadzania wywiadu i badania przedmiotowego u pacjenta z podejrzeniem osteoporozy lekarz POZ powinien uwzględnić przede wszystkim:

- wiek i płeć pacjenta;
- wywiad dotyczący przebytych przez pacjenta złamańiskoenergetycznych;
- analizę innych klinicznych czynników ryzyka złamania osteoporotycznego (złamanie boku u rodziców, aktualne palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, stosowanie obecnie lub w przeszłości kortykosteroidoterapii w dawce > 5 mg/d. w przeliczeniu na prednizon przez ≥ 3 miesiące, chirurgiczna, farmakologiczna

- lub naturalna wczesna menopauza [przed 40. rż.], BMI < 18 kg/m²);
- choroby współistniejące i/lub stosowane leki wpływające na metabolizm kości i/lub zwiększające ryzyko upadków;
- pomiar wzrostu — w przypadku ubytku przekraczającego 4 cm należy zalecić wykonanie badania radiologicznego kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego w projekcji bocznej, by wykluczyć złamanie trzonu kręgowego (trzonów kręgowych); podobne postępowanie zaleca się w przypadku znacznej kifozy;
- ocenę ryzyka upadków (przeprowadzenie testu upadkowego „wstań i idź”: chory siedzi na krześle \times wstaje \times przechodzi 3 m \times obraca się i wraca na krzesło w czasie < 10 s; test wykonywany w czasie > 20 s wskazuje na duże ryzyko upadków)

U każdej kobiety po 65. roku życia lub mężczyzny powyżej 70. roku życia, a także u każdego pacjenta niezależnie od wieku obciążonego co najmniej jednym klinicznym czynnikiem ryzyka złamania należy ocenić 10-letnie ryzyko złamań za pomocą kalkulatora ryzyka FRAXTM w **polskiej wersji**, dostępnego na stronie internetowej: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=po> [12, 13].

Określenie ryzyka złamania jest także możliwe w przypadku braku badania densytometrycznego (braku określenia gęstości mineralnej kości [BMD, *bone mineral density*]). Kalkulator ryzyka FRAXTM oblicza wówczas ryzyko złamania na podstawie występujących u pacjenta klinicznych czynników ryzyka (wiek > 40 . rż., płeć, masa ciała, wzrost, wcześniejsze złamanie osteoporotyczne, jakich doznał pacjent, złamanie boku u matki lub ojca, aktualne palenie tytoniu, nadmierne spożywanie alkoholu, stosowanie doustnych glikokortykosteroidów obecnie lub w przeszłości, reumatoidalne zapalenie stawów, występowanie u pacjenta innej choroby wywołującej osteoporozę wtórną).

Algorytm FRAXTM służy do szacowania ryzyka złamań głównych (*major fractures*;

definicja powyżej) oraz oddzielnie bkku (*hip fracture*). Za ryzyko wysokie, równoważne z progiem interwencji terapeutycznej (farmakologicznej), uznaje się wartość 10% lub więcej dla jakiegokolwiek złamania i ponad 3% dla bkku [6, 14].

Różnicowanie pierwotnych i wtórnych przyczyn osteoporozy stanowi ważny element postępowania diagnostycznego. Jego celem jest wykluczenie innych niż osteoporoza pierwotna przyczyn wystąpienia złamania niskoenergetycznego, takich jak między innymi: szpiczak mnogi, nadczynność przytarczyc, osteomalacja. Lekarz POZ wykonuje wstępne badanie przesiewowe, zlecając badania zgodnie ze swoimi kompetencjami (np. odczyn Biernackiego [OB], stężenie tyreotropiny [TSH, *thyrotropin-secreting hormone*], stężenie wapnia). W przypadkach wątpliwych zasięga konsultacji lekarzy innych specjalności lub poradni leczenia osteoporozy.

LECZENIE OSTEOPOROZY

Celem leczenia osteoporozy jest zmniejszenie ryzyka złamania kości. Leczenie to zawsze obejmuje postępowanie niefarmakologiczne (*patrz wyżej*) oraz, w wybranych przypadkach, farmakoterapię.

Farmakologiczne leczenie osteoporozy lekarz POZ powinien **niezwłocznie** wdrożyć w następujących sytuacjach:

- 1) wystąpienie złamania osteoporotycznego, potwierdzonego stosowną dokumentacją medyczną (badanie radiologiczne, morfometria, szpitalna karta informacyjna, obraz tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego — dostarczone przez chorego):
 - trzonu kręgowego;
 - bkku;
 - złamania innej dużej kości (kość ramienna, żebra, kości miednicy);
- 2) u pacjenta, u którego bezwzględnie 10-letnie ryzyko złamania obliczone za pomocą kalkulatora FRAX™ dla popu-

lacji polskiej wynosi co najmniej 10% dla **złamania głównego i/lub** co najmniej 3% dla **złamania bkku**.

Algorytm terapii, wskazania rejestracyjne oraz skuteczność poszczególnych leków w zapobieganiu złamaniom przedstawiono w tabelach 1–3 [15–38].

KRYTERIA DOBORU LEKU

Przy wyborze leku należy uwzględnić:

- ogólny stan i wiek chorego;
- ryzyko złamań kręgowych i złamań pozakręgowych;
- wskazania do leczenia doustnego lub parenteralnego;
- mechanizm działania leku i przeciwwskazania do jego stosowania;
- choroby współistniejące;
- możliwości systematycznego i prawidłowego przyjmowania leku;
- cenę leku.

W razie wątpliwości lub niepowodzenia po rozpoczęciu terapii lekarz POZ powinien skierować chorego do specjalisty zajmującego się leczeniem osteoporozy. **Niepowodzenie terapii bisfosfonianem (bisfosfonianami)** w dawkach terapeutycznych (alendronianem, rizedronianem lub ibandronianem *p.o.*) jest rozumiane jako wystąpienie nowego złamania niskoenergetycznego po 12-miesięcznej terapii **lub** obniżenie wartości BMD po 12 miesiącach terapii w stosunku do wartości wyjściowej o wartość większą od najmniejszej znaczącej zmiany mierzonej w tym samym miejscu. Warunek to pomiar w tym samym miejscu, tym samym aparatem, techniką absorpcjometrii promieniowania X o dwóch energiach (DXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*). Najmniejsza znacząca zmiana BMD wynosi: dla kręgowych — ponad 4%, dla szyjki kości udowej — ponad 2%.

Lekarze POZ zaangażowani w profilaktykę osteoporozy oraz podejmujący leczenie chorych przyczyniają się do redukcji ryzyka złamania. Skuteczne leczenie osteoporozy musi trwać co najmniej kilka lat. Na wytrwa-

Tabela 1

Algorytm postępowania terapeutycznego w osteoporozie

Leczenie 1. rzutu		Odpłatność
Bisfosfoniany doustne stanowią leczenie z wyboru w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym: — u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną (alendronian, rizedronian, ibandronian) — u mężczyzn z osteoporozą (alendronian, rizedronian) — u pacjentów z osteoporozą indukowaną glikokortykosteroidami (alendronian, rizedronian)	Alendronian (70 mg/tydz./10 mg/d.)	30%
	Rizedronian 35 mg/tydz.	30%
	Ibandronian 150 mg/raz/miesiąc	100%
Ranelinian strontu stanowi alternatywną opcję terapeutyczną u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn z osteoporozą. Może stanowić postępowanie z wyboru u kobiet z: — niską aktywnością markerów obrotu kostnego — wartością BMD odpowiadającą osteopenii (<i>T-score</i> od -1,0 do -2,5) — po 80. rż.	Ranelinian strontu 2.0 g/d.	100%
Denosumab stanowi alternatywną opcję terapeutyczną u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn z hipogonadyzmem w przebiegu leczenia raka stercza, niezależnie od wyjściowej aktywności markerów obrotu kostnego. Może być stosowany także u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek	Denosumab 60 mg s.c. co 6 miesięcy	30% dla pacjentek spełniających wszystkie poniższe kryteria: — wiek > 65. rż. — <i>T-score</i> < -2,5 (mierzony w bkk lub L1-L4) — przebyte złamanie kręgu lub bkku — w przypadku przeciwwskazań do stosowania doustnych bisfosfonianów lub niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami
Bisfosfoniany i.v. są przeznaczone do leczenia chorych z przeciwwskazaniami (np. unieruchomionych bezpośrednio po złamaniu kręgosłupa lub biodra, po udarach, z patologiami przewodu pokarmowego) lub nietolerujących doustnych bisfosfonianów	Kwas zoledronowy 5 mg i.v. co 12 miesięcy	100%
	Ibandronian 3 mg i.v. co 3 miesiące	100%
Leczenie 2. rzutu		
Raloksyfen zapobiega wyłącznie złamaniom trzonów kręgów	Raloksyfen 60 mg/d.	100%
Kalcytonina zapobiega wyłącznie złamaniom trzonów kręgów	Kalcytonina donosowo, 200 µg/d.	100%
Teryparatyd wykazuje wysoką skuteczność w redukcji ryzyka złamań osteoporotycznych u kobiet i mężczyzn z ciężką osteoporozą. Ze względów bezpieczeństwa czas stosowania ograniczono do 18 (FDA, Stany Zjednoczone)–24 (EMA, Unia Europejska) miesięcy. W celu utrzymania uzyskanego efektu terapeutycznego konieczne jest kontynuowanie leczenia bisfosfonianem	Teryparatyd 20 µg s.c.	100%

BMD (*bone mineral density*) — gęstość mineralna kości; s.c. (*subcutaneous*) — podskórnie; bkku — bliższy koniec kości udowej; i.v. (*intravenous*) — dożylnie; FDA — *Food and Drug Administration*; EMA — *European Medicines Evaluation Agency*

łość (*persistance*) terapii znacząco wpływa na częstotliwość wizyt u lekarza. Udowodniono, że pacjenci leczeni w ramach POZ rzadziej przerywają leczenie osteoporozy [39–42].

Tabela 2

Wskazania rejestracyjne leków stosowanych w leczeniu osteoporozy (aktualne na dzień 10.07.2012 r.)

Terapia	PMO	Mężczyźni	GIOP
Alendronian	TAK	TAK	TAK
Risedronian	TAK	TAK	TAK
Zoledronian	TAK	TAK	TAK
Teryparatyd	TAK	TAK	TAK
Denosumab	TAK	TAK*	
Ranelinian strontu	TAK	TAK	
Raloksyfen	TAK		
Ibandronian	TAK		
Kalcytonina	TAK		

*U mężczyzn leczonych ablastycznie z powodu raka gruczołu krokowego; PMO (*postmenopausal osteoporosis*) — osteoporoza postmenopauzalna; GIO (*glucocorticoid-induced osteoporosis*) — osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami

Tabela 3

Skuteczność poszczególnych leków stosowanych w leczeniu osteoporozy w zapobieganiu różnym typom złamań osteoporotycznych

Terapia	Kręgi	Bliższy koniec kości udowej	Pozakręgowo
Estrogeny	+	+	+
Alendronian	+	+	+
Risedronian	+	+ ¹	
Ibandronian	+		+ ²
Zoledronian	+	+	+
Kalcytonina	+		
Raloksyfen	+		
Ranelinian strontu	+	+	+
Teryparatyd	+	+	+
Denosumab	+	+	+

¹W grupie wysokiego ryzyka; ²w grupie wysokiego ryzyka, analiza *post hoc*

PIŚMIENNICTWO

1. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Stanowisko wielodyscyplinarnej grupy roboczej. *Terapia* 2007; 9 (3).
2. Lorenc R., Głuszko P., Karczmarewicz E. i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2011 oraz 2012.
3. The management of hip fracture in adults. National Clinical Guideline Centre. Royal College of Physicians, London 2011.
4. National Osteoporosis Foundation: Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington 2008. www.nof.org.FRAX. Implementation guide: www.nof.org and www.iscd.org
5. Kanis J. A., Johnell O., De Laet C. i wsp. A meta-analysis of previous fracture subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35: 375–382.
6. Kanis J.A., Burlet C., Cooper C. i wsp. European guidance for diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2008; 19: 399–428.
7. Marcinowska-Suchowierska E., Walicka M., Talała M. i wsp. Vitamin D supplementation in adults — guidelines. *Endokrynol. Pol.* 2010; 61: 723–729.
8. NICE guidelines. Falls: the assessment and prevention of falls in older people. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10956/29583/29583.pdf>

9. Kanis J.A., Oden A., Johnell O. i wsp. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos. Int.* 2001; 12: 417–427.
10. Prevention of Falls In Older Persons. AGS/BGS Clinical Practice Guideline 2009. <http://www.medcats.com/FALLS/frameset.htm>
11. Nguyen N.D., Frost S.A., Center J.R. i wsp. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year fracture risk. *Osteoporos. Int.* 2008; 19: 1431–1444.
12. Blake G.M., Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J. Clin. Densitom.* 2007; 10: 102–110.
13. De Laet C., Kanis J.A., Oden A. i wsp. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2005; 16: 1330–1338.
14. Kanis J.A., Oden A., Johansson H. i wsp. FRAX® and its applications to clinical practice. *Bone* 2009; 44: 734–743.
15. Arabmotlagh M., Rittmeister M., Hennigs T. Alendronate prevents femoral periprosthetic bone loss following total hip arthroplasty: prospective randomized double-blind study. *J. Orthop. Res.* 2006; 24: 1336–1341.
16. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. i wsp. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fracture. *Lancet* 1996; 348: 1535–1541.
17. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. i wsp. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1809–1822.
18. Black D.M., Thomson D.E., Bauer D.C. i wsp. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture Intervention Trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 4118–4124.
19. Chesnut C.H., Skag A., Christiansen C. i wsp. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19: 1241–1249.
20. Chesnut C.H., Silverman S., Andriano K. i wsp. A randomized trial of nasal spray calcitonin in post-menopausal women with established osteoporosis. *Am. J. Med.* 2000; 109: 267–267.
21. Cranney A., Guyatt G., Griffith L. i wsp. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Rev.* 2002; 23: 570–578.
22. Cranney A., Tugwell P., Adachi J. i wsp. Meta-analysis of risedronate for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Rev.* 2002; 23: 516–523.
23. Cranney A., Wells G., Willan A. i wsp. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr. Rev.* 2002; 23: 508–516.
24. Delmas P.D., Recker R.R., Chesnut C.H. i wsp. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from BONE study. *Osteoporos. Int.* 2004; 15: 792–798.
25. Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H. i wsp. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1992; 282: 637–645.
26. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K. i wsp. Effect of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282: 1344–1352.
27. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D. i wsp. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 333–340.
28. Meunier P.J., Roux C., Seeman E. i wsp. The effect of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 459–468.
29. 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.
30. Reginster J.Y., Seeman E., De ernejoul M.C. i wsp. strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: TROPOS study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 2816–2822.
31. Body J.-J., Bergmann P., Boonen S. i wsp. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporos. Int.* 2010; 21: 1657–1680.
32. Iverman S.L., Watts N.B., Delmas P.D. i wsp. effectiveness of bisphosphonates on non-vertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos. Int.* 2007; 18: 25–34.
33. Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H. i wsp. Risedronate and Alendronate Intervention over Three Years (RAELITY): minimal differences in fracture risk reduction. *Osteoporos. Int.* 2009; 20: 973–978.
34. Harris S.T., Reginster J.-Y., Harley C. i wsp. Risk of fracture in woman treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: The eValuation of IBandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *Bone* 2009; 44: 758–765.
35. Emkey R., Koltun W., Beusterien W. i wsp. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in randomized, open-labeled, cross-over trial: the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 1895–1903.
36. McClung M.R., Lewiecki E.M., Cohen S.B. i wsp. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 821–831.
37. Brown J. P., Prince R. L., Deal C. i wsp. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on bone mineral density 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: 153–161.
38. Cummings S.R., Martin J. S., McClung M.R. i wsp.; for the FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 756–765.
39. World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO, Geneva 2007. www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html
40. Kanis J.A.; on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report. WHO Collaborating Center, University of Sheffield, UK 2008. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm>
41. Powell H., O'Connor K., Greenberg D. Adherence to the U.S. Preventive Services Task Force 2002 osteoporosis screening guidelines in academic primary care settings. *J. Womens Health* 2012; 21: 50–53.
42. Wade S.W., Satram-Hoang S., Nadkar A., Macarios D., Tosteson A.N. Impact of medication adherence on health care utilization and productivity: self-reported data from a cohort of postmenopausal women on osteoporosis therapy. *Clin. Ther.* 2011; 33: 2006–2015.